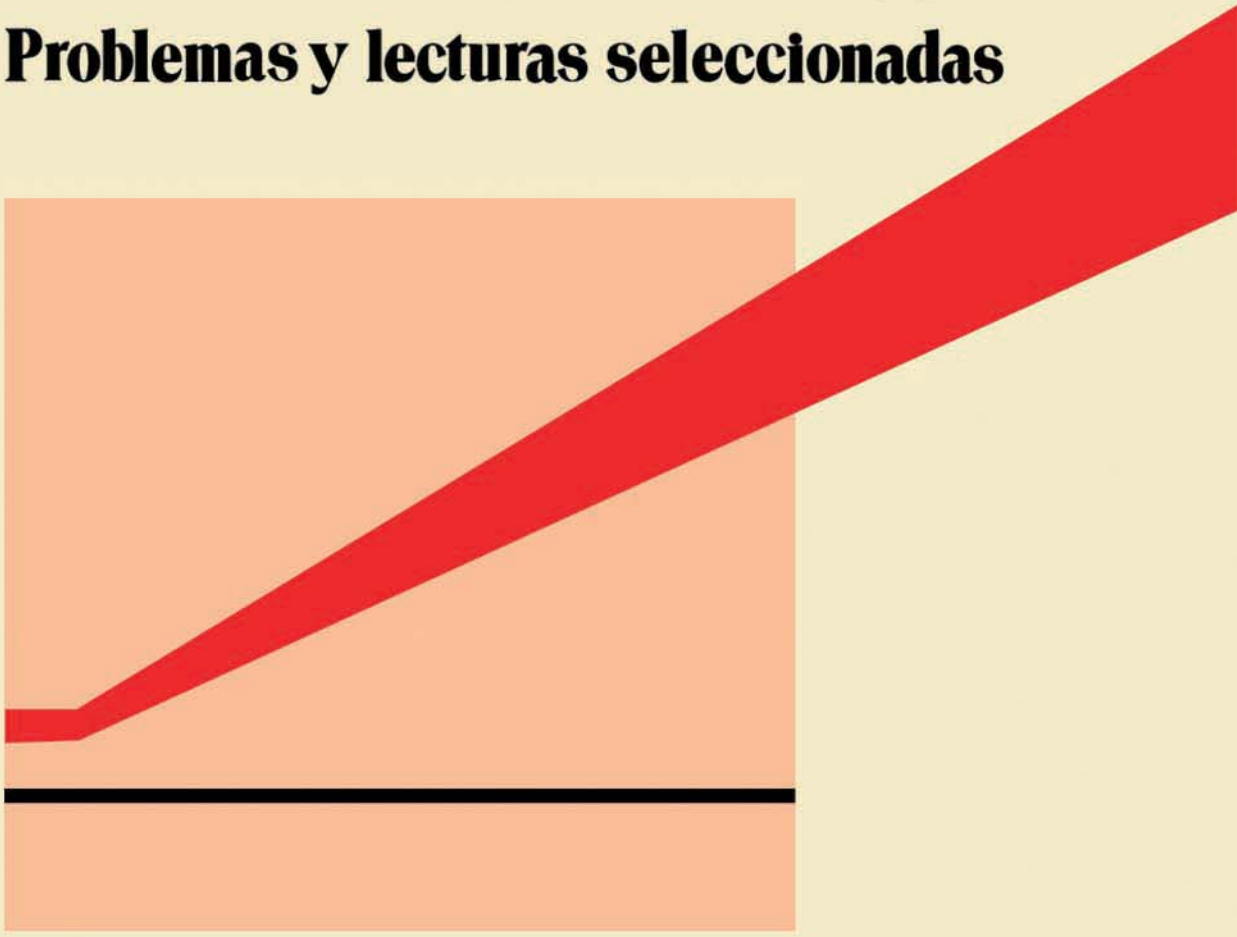
EL DESAFIO DE LA EPIDEMIOLOGIA
Problemas y lecturas seleccionadas



Discusión y recopilación:

Carol Buck
Alvaro Llopis
Enrique Nájera
Milton Terris

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

De los editores

La Dra. Carol Buck es profesora de epidemiología de la Universidad de Ontario Occidental en Londres, Canadá, y ex directora del Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva de la misma Universidad.

Estudió medicina en esa Universidad y salud pública en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Inglaterra. Ha realizado investigaciones sobre la epidemiología de varias enfermedades y, más recientemente, sobre algunos aspectos de la atención de salud. Es miembro de la Asociación Canadiense de Salud Pública, la Sociedad de Investigaciones Epidemiológicas y el Colegio Americano de Epidemiología de los Estados Unidos y ex presidenta de la Asociación Internacional de Epidemiología.

El Dr. Alvaro Llopis es profesor de epidemiología y bioestadística del Departamento de Ingeniería Sanitaria de la Universidad Central de Venezuela.

Estudió medicina en esa Universidad, se especializó en malaria en la Universidad de París y estudió salud pública en la Universidad de Londres.

Ha ocupado varios cargos técnicos y administrativos en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela y ha servido de consultor regional de la OPS en vigilancia epidemiológica. Es ex presidente de la Sociedad Venezolana de Salud Pública y miembro de la Asociación Internacional de Epidemiología.

El Dr. Enrique Nájera es profesor y director del Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, España. Fue consultor de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud; ha sido designado recientemente Representante de la OPS/OMS en el Brasil.

Cursó estudios de medicina en la Universidad Nacional del Litoral, Rosario, Argentina, y en la Universidad de Madrid. Luego estudió salud pública en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Inglaterra. Es miembro del Colegio Americano de Epidemiología.

Ha ocupado varios cargos en el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, y de 1982 a 1985 desempeñó el de Director General de Salud Pública. Fue delegado de España a las reuniones de los Cuerpos Directivos de la OMS y la OPS en varias ocasiones y nombrado miembro del Consejo Ejecutivo de la OMS.

El Dr. Milton Terris es editor del *Journal of Public Health Policy* y Presidente de la Asociación Nacional de Política de Salud Pública (EUA). Es profesor visitante del Departamento de Medicina Preventiva y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Toronto, Canadá, y del Departamento de Medicina Social y Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Montreal, Canadá.

El Dr. Terris es ex presidente de la Asociación Americana de Salud Pública (EUA), la Sociedad de Investigaciones Epidemiológicas (EUA) y la Asociación de Profesores de Medicina Preventiva (EUA). Ha recibido la Medalla Conmemorativa Sedgwick de la Asociación Americana de Salud Pública, el Premio Abraham Lilienfeld del Colegio Americano de Epidemiología (EUA) y el Premio Duncan Clark de la Asociación de Profesores de Medicina Preventiva.

EL DESAFIO DE LA EPIDEMIOLOGIA
Problemas y lecturas seleccionadas

Discusión y recopilación:

Carol Buck
Alvaro Llopis
Enrique Nájera
Milton Terris

Publicación Científica No. 505

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037, E.U.A.

1988

Publicada también en inglés (1988) con el título:
The Challenge of Epidemiology: Issues and Selected Readings
ISBN 92 75 11505 2

ISBN 92 75 31505 1

© Organización Panamericana de la Salud, 1988

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OPS deberán solicitar la oportuna autorización del Servicio Editorial, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C. La Organización dará a estas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países, territorios, ciudades o zonas citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos.

De las opiniones expresadas en la presente publicación responden únicamente los autores.

CONTENIDO

Página

Prefacio ix
Introducción xiii

PARTE I. DESARROLLO HISTORICO

Discusión 3
Aires, aguas y lugares—*Hipócrates* 18
Una investigación sobre la naturaleza, las causas y la curación del escorbuto—*James Lind* 20
De la afección que en esta provincia se llama vulgarmente mal de la rosa—*Gaspar Casal* 25
Ensayo sobre la causa del cólico endémico de Devonshire—*George Baker* 28
Una encuesta sobre las causas y los efectos de la vacunación antivariólica—*Eduardo Jenner* 32
Reseña del estado físico y moral de los obreros de las industrias del algodón, la lana y la seda—*Louis R. Villerme* 34
Observaciones realizadas durante la epidemia de sarampión en las islas Feroe en 1846—*Peter Ludwig Panum* 38
Sobre el modo de transmisión del cólera—*John Snow* 43
Etiología, concepto y profilaxis de la fiebre puerperal—*Ignaz Semmelweis* 47
El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla—*Carlos J. Finlay* 63
Mortalidad de los mineros: Una selección de los informes y escritos de William Farr .. 69
Apuntes sobre la verruga peruana—*Daniel Carrión* 74
La preservación de la salud entre el personal de la marina y el ejército de tierra japonés—*Baron Takaki* 77
Una nueva entidad mórbida del hombre: Informe de estudios etiológicos y clínicos—*Carlos Chagas* 83

PARTE II. DE LA ANTIGUA A LA NUEVA EPIDEMIOLOGIA

Discusión 87
Estudios sobre la pelagra—*Joseph Goldberger* 101
El cáncer y otras enfermedades crónicas en Massacchusetts— *George H. Bigelow y Herbert L. Lombard* 106
Epidemiología del cáncer—*Major Greenwood* 115
"Medicina social" y "salud pública"—*John A. Ryle* 126
Enfermedad y estrés en pilotos en vuelos operativos—*D. D. Reid* 129
Epidemiología-Vieja y nueva—*John E. Gordon* 140
Epidemiología de las enfermedades infecciosas y epidemiología de las enfermedades crónicas: ¿Separadas y desiguales?—*Elizabeth Barrett-Connor* 148

PARTE III. INVESTIGACION ETIOLOGICA

Discusión 155

A. DETERMINACION DEL ESTADO DE SALUD

Estadísticas de morbilidad—*Edgar Sydenstricker* 172
La selección por edad de la mortalidad por tuberculosis, en décadas sucesivas—*Wade Hampton Frost* 181
Enlace de registros—*Halbert L. Dunn* 185
Una discusión de los conceptos de incidencia y prevalencia en relación con los estudios epidemiológicos de los trastornos mentales—*Morton Kramer* 189
Nutrición, crecimiento y desarrollo neurointegrativo: Un estudio experimental y ecológico—*Joaquín Cravioto, Elsa R. DeLicardie y Herbert G. Birch* 204
Características de la mortalidad urbana—*Ruth Rice Puffer y G. Wynne Griffith* 231
Un índice único de mortalidad y morbilidad—*Daniel F. Sullivan* 245
Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años: Un indicador de mortalidad prematura para la planificación de la salud—*J. M. Romeder y J. R. McWhinnie* 254

B. MOMENTO, LUGAR Y PERSONA

Un estudio epidemiológico del tifus endémico (La enfermedad de Brill) en el sureste de los Estados Unidos, con especial referencia a su modo de transmisión—*Kenneth F. Maxcy* 264
La fluorosis endémica y su relación con las caries dentales—*H. Trendley Dean* 284
La incidencia racial y social del cáncer del útero—*E. L. Kennaway* 293
Contribución al estudio de la etiología y prevención del cáncer del cuello del útero—*Fabien Gagnon* 305
Patrones comparativos de anticuerpos neutralizantes contra el virus Lansing (tipo 2) de la poliomielitis en diferentes poblaciones—*John R. Paul, Joseph L. Melnick y John T. Riordan* 311
Predicción y posible prevención de la cardiopatía coronaria—*Ancel Keys* 330
Estudio de los factores ambientales en el cáncer del cuello del útero—*Ernest L. Wynder, Jerome Cornfield, P. D. Schroff y K. R. Doraiswami* 338
Muerte por cirrosis de hígado y precio de las bebidas alcohólicas—*John R. Seeley* 373
Estudios epidemiológicos de cambios culturales—*John Cassel y Herman A. Tyroler* 382
Esquizofrenia y clases sociales—*E. M. Goldberg y S. L. Morrison* 393
Epidemiología de la leucemia infantil en Northumberland y Durham—*George Knox* ... 411
Aspectos geográficos y climáticos de la esclerosis múltiple: Revisión de las hipótesis actuales—*Leonard T. Kurland y Dwayne Reed* 422
Nicho ecológico de las enfermedades transmisibles en relación con el ambiente epidemiológico de las zoonantroponosis—*E. Pavlovsky* 431
Observaciones sobre aumentos recientes en la mortalidad debida al asma—*F. E. Speizer, R. Doll y P. Heaf* 437

C. ESTUDIOS DE EPIDEMIAS

El cólera cerca de Golden Square—*John Snow* 446
Infecciones estreptocócicas transmitidas por la leche—*Ernest L. Stebbins, Hollis S. Ingraham y Elizabeth A. Reed* 450
Catarata congénita causada por rubéola materna—*N. McAlister Gregg* 458

Rickettsiosis vesiculosa: Una enfermedad por rickettsias recientemente identificada—*Morris Greenberg, Ottavio J. Pellitteri y William L. Jellison* 468
Brote de parálisis en Marruecos debida al envenenamiento por ortofosfato de cresilo—*Honor V. Smith y J. M. K. Spalding* 476
Adenocarcinoma de la vagina: Relación entre la terapia materna con estilbestrol y la aparición de tumores en mujeres jóvenes—*Arthur L. Herbst, Howard Ulfelder y David C. Poskanzer* 480
Salmonelosis asociada con la marihuana: Un brote multiestatal investigado por mapeo de fragmentos de ácidos nucléicos de plásmidos—*David N. Tylor, I. Kaye Wachsmuth, Yung-Hui Shangkuan, Emmett V. Schmidt, Timothy J. Barrett, Janice S. Schrader, Charlene S. Scherach, Harry B. McGee, Roger A. Feldman y Don J. Brenner* 485

D. ESTUDIOS DE CONTROL DE CASOS

El consumo de tabaco como posible factor etiológico en el carcinoma broncogénico: Un estudio de 864 casos comprobados—*Ernest L. Wynder y Evarts A. Graham* 492
El cáncer y el consumo de tabaco: Informe preliminar—*Morton L. Levin, Hyman Goldstein y Paul R. Gerhardt* 506
El hábito de fumar y el carcinoma de pulmón: Informe preliminar—*Richard Doll y Austin Bradford Hill* 511
La interrelación entre el cáncer uterino y la sífilis: Un estudio patodemográfico—Jørgen Røjel 530
Relación entre la experiencia del embarazo y el desarrollo de ciertos trastornos neuropsiquiátricos en la niñez—*Abraham M. Lilienfeld, Benjamin Pasamanick y Martha Rogers* 540
Una encuesta de enfermedades malignas de la infancia—*Alice Stewart, Josefine Webb y David Hewitt* 546
Aspectos estadísticos del análisis de datos de estudios retrospectivos de enfermedades—*Nathan Mantel y William Haenszel* 575
Un estudio controlado sobre accidentes mortales de automóvil en la ciudad de Nueva York—*James R. McCarroll y William Haddon, Jr.* 598
Edad al primer parto y riesgo de cáncer de mama—*B. MacMahon, P. Cole, T. M. Lin, C. R. Lowe, A. P. Mirra, B. Ravnihar, E. J. Salber, V. G. Valaoras y S. Yuasa* 611
Incremento del riesgo de carcinoma endometrial entre las usuarias de estrógenos conjugados—*Harry K. Ziel y William D. Finkle* 624

E. ESTUDIOS DE COHORTES

Estudio de la relación existente entre el ingreso familiar y otros factores económicos y la incidencia de la pelagra en siete aldeas textiles de Carolina del Sur en 1916—*Joseph Goldberger, G. A. Wheeler y Edgar Sydenstricker* 630
Mortalidad por cáncer de pulmón en los trabajadores del asbesto—*Richard Doll* 659
Una aproximación a los estudios longitudinales en una comunidad: El estudio de Framingham—*Thomas R. Dawber, William B. Kannel y Lorna P. Lyell* 669
La mortalidad en relación con el hábito de fumar: Diez años de observaciones sobre médicos británicos—*Richard Doll y Austin Bradford Hill* 682
Informe final de un estudio prospectivo de niños cuyas madres tuvieron rubéola al principio del embarazo—*Mary D. Sheridan* 723
Leucemia relacionada con la radiación en Hiroshima y Nagasaki, 1946-1964: I. Distribución, incidencia y tiempo de aparición—*O. Joseph Bizzozero, Jr., Kenneth G. Johnson y Antonio Ciocco, en colaboración con Takashi Hoshino, Takashi Itoga, Shigeki Toyoda y Sho Kawasaki* 732

Incidencia y predicción de la cardiopatía isquémica en empleados de autobuses de Londres—*J. N. Morris, Aubrey Kagan, D. C. Pattison, M. J. Gardner y P. A. B. Raffle* 744
Una perspectiva sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares—*William B. Kannel* 758
Trastornos psiquiátricos en hijos de madres esquizofrénicas criados en hogares adoptivos—*Leonard L. Heston* 781

F. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Prevención de la pelagra entre los internos en instituciones por medio de la alimentación—*Joseph Goldberger, C. H. Waring y W. F. Tanner* 789
La biología de las epidemias—*W. W. C. Topley* 794
Conclusión de un estudio de diez años sobre la fluoruración del agua—*David B. Ast y Edward R. Schlesinger* 812
La influencia del suplemento vitamínico en la dieta de mujeres embarazadas y en lactancia en la inteligencia de sus hijos—*Ruth F. Harrell, Ella R. Woodyard y Arthur I. Gates* .. 819
Un estudio controlado sobre tres métodos de profilaxis contra las infecciones estreptocócicas en una población de niños reumáticos: II. Resultados de los primeros tres años del estudio, incluyendo métodos de evaluación del mantenimiento de la profilaxis oral—*Alvan R. Feinstein, Harrison F. Wood, Jeanne A. Epstein, Angelo Taranta, Rita Simpson, en colaboración con Esther Tursky, Thomas Argyros, Julian Frieden, Raymond C. Haas, Ilse Hirschfeld, Arthur J. Lewis, Carlos Manso y Konrad Ulich* 826
La dinámica de la malaria—*George Macdonald, Caton B. Cuéllar y Cecil V. Foll* 833
Incidencia del cáncer en hombres con una dieta alta en grasas poliinsaturadas—*Morton Lee Pearce y Seymour Dayton* 848
Resultados del estudio sobre la prevención primaria de las enfermedades coronarias realizado por las Clínicas de Investigación de los Lípidos: I. Reducción en la incidencia de la cardiopatía coronaria—*Programa de Clínicas de Investigación de los Lípidos* 854

PARTE IV. SERVICIOS DE SALUD Y POLITICA DE SALUD

Discusión 881
Individuos enfermos y poblaciones enfermas—*Geoffrey Rose* 900

A. SERVICIOS PREVENTIVOS

Evaluación de los estudios de campo de 1954 de la vacuna contra la poliomielitis—*T. Francis, Jr., J. A. Napier, R. B. Voight, F. M. Hemphill, H. A. Wenner, R. F. Korns, M. Boisen, E. Tolchinsky y E. L. Diamond* 910
La vigilancia de enfermedades transmisibles de importancia nacional—*Alexander D. Langmuir* 929
Control epidemiológico selectivo en la erradicación de la viruela—*William H. Foege, J. Donald Millar y J. Michael Lane* 943
Cambios en la mortalidad por cáncer de mama en un programa de cinco años de tamizaje de cáncer de mama—*Sam Shapiro, Philip Strax, Louis Venet y Wanda Venet* 949
¿Es una ayuda el tamizaje por citología "Pap" para prevenir el cáncer del cuello del útero? Un estudio de casos y testigos—*E. Aileen Clarke y Terence W. Anderson* 966

B. ATENCION MEDICA

Medición de la calidad de la atención médica mediante estadísticas vitales basadas en áreas de servicio hospitalario: 1. Estudio comparativo de las tasas de apendicectomía—*Paul A. Lembcke* 972
Casos mortales en hospitales escuela y en otros hospitales, 1956-1959—*L. Lipworth, J. A. H. Lee y J. N. Morris* 983
Rehabilitación de los residentes de asilos—*Howard R. Kelman y Jonas N. Muller* 991
El iceberg: "Completando una visión clínica" en medicina general—*J. M. Last* 1000
Estudio aleatorio de Burlington de las enfermeras especialistas: Resultados para la salud de los pacientes—*David L. Sackett, Walter O. Spitzer, Michael Gent* y *Robin S. Roberts, en colaboración con W. Ian Hay, Georgie M. Lefroy, G. Patrick Sweeny Isabel Vandervlist, John C. Sibley, Larry W. Chambers, Charles H. Goldsmith, Alexander S. MacPherson y Ronald G. McAuley* 1007
"Entradas" de atención de salud y "salidas" de mortalidad en los países desarrollados—*A. L. Cochrane, A. S. St. Leger y F. Moore* 1015
Resultados a los diez años de un ensayo clínico aleatorio comparando la mastectomía radical con la mastectomía total con o sin radiación—*Bernard Fisher, Carol Redmond, Edwin R. Fisher, Madeline Bauer, Norman Wolmark, Lawrence Wickerham, Melvin Deutsch, Eleanor Montague, Richard Margolese y Roger Foster* 1023
Fallo del bypass arterial extracraneal-intracraneal para reducir el riesgo de ataque isquémico: Resultados de una prueba internacional aleatoria—*Grupo de Estudio sobre el Bypass EC/IC* 1036

PARTE V. PERSPECTIVAS Y ORIENTACIONES

Discusión 1055
Anexo 1074

PREFACIO

En un seminario celebrado en Buenos Aires, Argentina, en noviembre de 1983, se reunieron epidemiólogos, planificadores de salud y administradores procedentes de toda la Región de las Américas, entre otros, con objeto de debatir y analizar la función de la epidemiología en los países en desarrollo del hemisferio occidental. Después de formular y analizar ideas e iniciativas sobre el empleo y las perspectivas futuras de la epidemiología en América Latina, los participantes formularon importantes recomendaciones para ajustar la práctica de la epidemiología a las necesidades actuales.[1]

Se convino en que la cuestión epidemiológica más importante de la Región ha sido el cambio del perfil de la salud de la población merced a las transformaciones económicas, sociales, ambientales y demográficas. En la mayoría de los países de las Américas, al mismo tiempo que persisten las enfermedades transmisibles se han unido a ellas, cada vez más, enfermedades no infecciosas que afectan principalmente a los adultos y a los ancianos, los accidentes y los males relacionados con las condiciones de trabajo y la contaminación ambiental.

En las naciones industrializadas, la evolución de las características de las enfermedades se extendió por más de un siglo y procedió en tres etapas bien definidas. La primera, caracterizada por las enfermedades infecciosas que acompañan a la pobreza, la malnutrición y la higiene ambiental y personal inadecuada, fue cediendo poco a poco, gracias al mejoramiento de la vivienda y el saneamiento, a una mayor disponibilidad de agua potable y a los servicios de vacunación. En la segunda etapa, enfermedades degenerativas tales como las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares y el cáncer empezaron a sustituir a las infecciones como causas principales de defunción. Por último, la tercera etapa refleja una creciente preocupación por los problemas de salud causados por la exposición a la contaminación ambiental y las condiciones sociales cambiantes en la familia, la comunidad y el lugar de trabajo, que favorecen la violencia, el uso indebido del alcohol y la farmacodependencia.

Una de las características que distingue a los países en desarrollo respecto a la situación de salud es que mientras en las naciones desarrolladas las tres etapas mencionadas transcurrieron sucesivamente durante más de un siglo, en los países en desarrollo hay que hacer frente a las tres etapas al mismo tiempo. Por eso, las condiciones de salud en las Américas se han convertido en un verdadero mosaico epidemiológico.

Respondiendo a esta compleja situación de la salud y como parte de su empeño en alcanzar la meta de salud para todos en el año 2000, los países de la Región han ampliado y reorganizado sus sistemas de servicios de salud, combinando con frecuencia programas y actividades para mejorar

[1]El informe y los documentos de trabajo del seminario de Buenos Aires aparecieron en 1984 en la publicación PNSP 84-47 de la OPS.

su equidad, eficiencia y eficacia. Pero es mucho lo que queda por hacer: el sector salud debe competir con otros sectores para obtener recursos financieros extremadamente escasos y, por otro lado, el limitado acceso a la atención de salud deja todavía a grandes grupos de población sin ninguna o con inadecuada protección de la salud.

La organización de los servicios es uno de los importantes problemas con los que ha de enfrentarse el sector salud. Por un lado, ciertos objetivos que suponen la prestación de servicios a la población en general —el fomento de la salud y la prevención primaria, por ejemplo— solo pueden alcanzarse mediante la cooperación con otros sectores tales como la educación, el abastecimiento de agua y el saneamiento, y la agricultura. Por otra parte, la prestación de servicios requiere la movilización de los numerosos recursos distintos que encierra el sector salud, incluida una gran diversidad de tipos de personal, centros de salud y hospitales generales y especializados.

Los países de la Región deben también ocuparse de mejorar la administración de los sistemas de servicios de atención de salud, pues una buena administración de esta naturaleza requiere mucho más que instalaciones de gestión y servicios de apoyo. Así pues, incluye el establecimiento de un orden de prioridades, la asignación de recursos con base en las necesidades de salud de la población objetivo y la evaluación de las repercusiones de los servicios, que siguen teniendo una capacidad muy limitada en la mayoría de los países en desarrollo.

En este proceso corresponde a la epidemiología —sus conceptos y sus métodos— una valiosa función. Además de su importancia y utilidad en la vigilancia y prevención de enfermedades, la epidemiología tiene que desempeñar una función aún más crítica, a saber, el acopio de conocimientos para comprender el proceso salud-enfermedad. Puede prever las necesidades, identificar las condiciones de riesgo y orientar la definición de prioridades y la utilización de los recursos disponibles para planificar y administrar los sistemas de salud. En resumen, al analizar y evaluar los problemas y servicios de salud y sus contextos, la epidemiología no tiene que limitarse a considerar simplemente problemas específicos de salud; puede, además, contribuir a que consideremos más de cerca a la sociedad como la fuente para la explicación de los problemas de salud y sus soluciones.

Los participantes en el seminario de Buenos Aires recomendaron una reorientación de la práctica de la epidemiología con el fin de apreciar todo el potencial que ofrece la disciplina para mejorar los conocimientos, lograr una mayor eficacia en la prevención de los problemas de salud y evaluar los servicios de atención de salud. En consecuencia, la Organización Panamericana de la Salud ha encauzado de manera distinta sus actividades de cooperación técnica en el campo de la epidemiología, destacando el fomento de la investigación, la reorientación de los programas de capacitación de personal y la divulgación de información con objeto de ensanchar el ámbito de la práctica de la epidemiología en la Región. Además, en relación con una de las conclusiones del seminario en el sentido de que el personal y los estudiantes de salud pública experimentan una "falta de acceso ... a la literatura médica científica [lo que constituye] uno de los principales obstáculos para vencer las dificultades afrontadas en materia de capacitación y

realización de investigaciones y en la evolución general de la epidemiología", la OPS está preparando una bibliografía sobre epidemiología que se pondrá a disposición de las principales instituciones de salud de la Región.

Este volumen es un importante paso para facilitar a los trabajadores de salud pública el acceso al material técnico sobre epidemiología. Expone la evolución de la epidemiología mediante escritos seleccionados por su valor perdurable, porque subrayan la importancia de esta disciplina en campos no convencionales, o porque definen tendencias o conocimientos avanzados. Al destacar el marco histórico de la evolución de la epidemiología como disciplina y como instrumento para elucidar los problemas de salud en la sociedad, este libro ofrecerá una idea de lo que la epidemiología ha significado en el pasado, cómo se desarrolló, qué significa, y los problemas con que hoy se enfrenta y con los que se enfrentará en el futuro.

Carlyle Guerra de Macedo
Director

INTRODUCCION

El desafío de la epidemiología representa la culminación de un esfuerzo realizado en colaboración. Participaron en la preparación del libro dos unidades de la Organización Panamericana de la Salud, de Análisis de la Situación de Salud y sus Tendencias y de Desarrollo de Recursos Humanos de Salud. El Dr. Clovis H. Tigre, epidemiólogo asignado a la primera de estas unidades, coordinó la producción del libro, y un grupo de editores integrado por cuatro eminentes epidemiólogos —Carol Buck, de la Universidad de Ontario Occidental, Canadá; Alvaro Llopis, de la Universidad Central de Venezuela; Enrique Nájera, de la Universidad de Sevilla, España, y Milton Terris, del *Journal of Public Health Policy*— seleccionaron artículos para la antología y tuvieron discusiones de fondo sobre cada parte de la misma. Estas discusiones, destinadas a proporcionar una estructura para los artículos, se grabaron y transcribieron de las propias reuniones realizadas por los editores; se han mantenido en su estilo original para conservar las opiniones de los editores y el espíritu de sus discusiones.

Los editores se reunieron por primera vez para discutir los objetivos y procedimientos generales. En ese momento se acordó que los artículos para la antología se escogerían entre los sugeridos por expertos de todo el mundo. Se enviaron aproximadamente 100 cartas a profesionales[1] del campo de la epidemiología, pidiéndoles que mencionaran hasta diez trabajos que, a su juicio, representaran hitos en la evolución de la disciplina, contribuciones destacadas referentes a actividades sobre el terreno o ejemplos del avance de un concepto innovador. Sobre la base de esta gran colección de artículos, capítulos de libros y resúmenes de artículos, los cuatro editores procederían a una minuciosa selección de la mayor parte del material para la antología, tratando de lograr una versión final bien equilibrada. Los títulos restantes se integrarían en una extensa bibliografía sobre epidemiología.

En una reunión posterior los editores distribuyeron en cinco partes los artículos seleccionados. Las dos primeras, "Desarrollo histórico" y "De la antigua a la nueva epidemiología", trazan la evolución histórica de la disciplina. La tercera, "Investigación etiológica", y la cuarta, "Servicios de salud y política de salud", se refieren a la aplicación de la epidemiología. Por último, la quinta parte, "Perspectivas y orientaciones", ofrece las opiniones de los editores sobre el futuro de la epidemiología. Las cuatro primeras partes contienen discusiones y una recopilación de reimpresos ordenados cronológicamente; la última sección solo contiene discusiones. La traducción de los artículos para esta edición en español estuvo a cargo del personal del Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España.

[1]En el Anexo se presenta la lista de estos colaboradores.

Se espera que este libro, además de ofrecer valiosa información, estimule el debate sobre la historia y evolución, alcance y limitaciones, y perspectivas de la epidemiología. De este modo se convertiría en un instrumento útil para los estudiantes así como para los profesionales y, al mismo tiempo, ofrecería un sistema de referencia, tan esencial para la reorientación de la práctica de la epidemiología en la Región.

PARTE I

DESARROLLO HISTORICO

DISCUSION

NAJERA: Tal vez pudiéramos comenzar explorando porqué, cómo, cuándo y dónde se originó el concepto de epidemiología. Hasta donde llegan nuestros conocimientos, los términos "epidémico" y "endémico" se derivaron de *epidemeion* y *endemeion*. Hipócrates usó esas palabras en la Escuela de Cos hace 2400 años, como medio de incorporar una perspectiva comunitaria a la comprensión de las enfermedades. La finalidad de los términos en aquella época, y su etimología correcta, era diferenciar las enfermedades que visitan a la comunidad —el verbo *epidemeion* significa "visitar"— de las que residen en ella, sin el significado agregado de una ocurrencia desusada o grave. Por consiguiente, debemos tener presente esta característica de "visitante", en razón de su utilidad en cuanto a crear una metodología para estudiar los problemas de salud de la comunidad.

LLOPIS: Además de emplear las palabras "epidémico" y "endémico" en su estudio *Aires, aguas y lugares,* Hipócrates también se refirió a lo que hoy en día constituye la base de las investigaciones epidemiológicas: la distribución de la enfermedad en términos de tiempo, espacio y la población afectada. En sus aforismos estudió la distribución de las enfermedades de acuerdo con la estación y la edad. En otras obras también puso de relieve la influencia de otras condiciones como el clima, la constitución física del individuo y sus hábitos.

NAJERA: Mis estudiantes y yo hemos estado tratando de encontrar dónde y cuándo se utilizó por primera vez la palabra "epidemiología", sin embargo solo hemos podido descubrir que ya se empleaba en España a fines del siglo XVI. Angelerio, un médico de aquella época, escribió un estudio sobre la peste titulado *Epidemiología.* La segunda edición de esta obra se publicó en Madrid en 1958.

Aunque hemos indagado en diferentes países en busca de otros libros o estudios en los que se utilice la palabra "epidemiología", no hemos podido encontrar ningún otro uso del término hasta el comienzo del siglo XIX. En 1802 se empleó en el título de un libro escrito por un médico español, Villalba. En esa obra, *Epidemiología española,* se compilaban todas las epidemias y brotes de enfermedades registradas en España desde el siglo V A.C. hasta 1801. Aunque la peste es la epidemia descrita con más frecuencia, también se da cuenta con todo detenimiento de todas las demás enfermedades epidémicas. La malaria, por ejemplo, es una enfermedad que merece mencionarse, toda vez que se trata de una enfermedad epidémica típica con profundas raíces en el desarrollo socioeconómico de la gente. *Epidemiología española* incluye algunas observaciones muy interesantes llevadas a cabo durante la Edad Media relacionadas con la presencia de la malaria en zonas

arroceras. Revelan, por ejemplo, que cuando el arroz se cultivaba en una zona previamente malárica, no se daba la malaria; sin embargo, cuando se cultivaba en una no malárica, usualmente sobrevenía la malaria. Como ven, si la zona ya era malárica, entonces significaba que era una zona húmeda. Cuando se iniciaba el cultivo del arroz, la zona llegaba a secarse durante determinados períodos, con lo cual se interrumpía el ciclo de vida del mosquito. Pero cuando las zonas secas se regaban con objeto de cultivar arroz, se producía la malaria debido a que esas zonas se volvían húmedas. Que en el siglo XIV se llegara a esas conclusiones hace que resulten maravillosas. Como pueden apreciar, esas observaciones fueron de importancia extraordinaria y pudieran considerarse como de las primeras de su índole que nos permiten llegar a formular interpretaciones epidemiológicas.

La otra contribución española importante que me viene a la mente es la de Casal, un médico que vivió y ejerció la profesión en el norte de España, en Asturias, durante la primera mitad del siglo XVIII. En esa época estaba ocurriendo una nueva enfermedad a la que la gente llamaba *mal de la rosa* debido a la dermatitis que producía. Más tarde esta enfermedad llegó a conocerse con el nombre italiano de pelagra. Casal comenzó a indagar porqué esa enfermedad aparecía allí y porqué la gente decía que era nueva, y llegó a la conclusión de que la enfermedad debía ser resultado del régimen alimentario, ya que la mayoría de la gente afectada pertenecía a la más pobre de la zona. Cuando examinó ese régimen, reparó que quienes contraían la enfermedad no comían carne ni huevos, ni nada que fuera costoso en absoluto. Comían maíz, el artículo más barato del que se disponía a la sazón. Este grano se había introducido recientemente procedente de América en calidad de pienso para el ganado, lo que lo hacía muy barato y la gente lo comía casi de manera exclusiva. En su libro Casal incluso da la definición clínica de la enfermedad. Al estudiar lo que él llamó la historia natural de la enfermedad, descubrió que la demencia era la última etapa del *mal de la rosa*, en lugar de una enfermedad diferente como se había pensado.

TERRIS: Algún tiempo después de Casal, durante el siglo XIX, el debate teórico giró en torno a si las enfermedades eran causadas por contagio o miasma. Hasta 1874 los partidarios de esta última tesis eran los que dominaban; su teoría era la aceptada. La cuestión del miasma *versus* el contagio era también una pugna política. Los defensores de la hipótesis del contagio, con pocas excepciones como la del liberal Henle, eran conservadores y reaccionarios, representantes del antiguo régimen, que con el tiempo demostraron haber sostenido la posición correcta. Los liberales y radicales, como Virchow en Alemania, Villermé en Francia, y Alison en Escocia, que atribuían la enfermedad a la pobreza y a otras condiciones sociales, y los propugnadores del miasma, como Farr y Simon en Inglaterra,

resultaron haber estado equivocados en su oposición a la teoría del contagio. El hecho de que en 1854, por lo menos 20 años antes de que se aceptara la teoría de los gérmenes como causa de las enfermedades, Snow la utilizara a fin de explicar el cólera, es una hazaña notable, una demostración fascinante de que los epidemiólogos podían estar adelante de los microbiólogos y de todos los demás.

Lo que aconteció después de 1874 fue muy interesante. Ahora la medicina tenía otra teoría, la teoría de los gérmenes, y esta era la dominante. Todo se explicaba con fundamento en esa teoría. Hay ejemplos maravillosos, como el del beriberi, en el que los datos no encajan en la teoría de los gérmenes, sin embargo sus defensores trataron de todos modos de explicar los hallazgos sobre esa base, de igual modo que Farr había intentado explicar el cólera mediante la teoría del miasma. Pero el primer gran adelanto con respecto a las enfermedades no infecciosas no se produjo hasta 1912, cuando Casimir Funk enunció la teoría de la enfermedad por "deficiencia". Esta fue la primera teoría de la enfermedad no infecciosa, y su aceptación se convirtió en la base para el desarrollo de todo el campo de las enfermedades de la nutrición.

Sin embargo, la salud pública en el sentido moderno había comenzado en el siglo XIX en Francia, no en Inglaterra ni Alemania. Esto lo atestiguaron los ingleses. Richardson, el colega de Snow, señaló en 1855 que los ingleses se encontraban muy rezagados con respecto a los trabajadores de salud pública franceses, ya que estos contaban con una literatura sobre este tema muy desarrollada y fundamentada en la investigación científica. Además, a los trabajadores franceses les interesaban todos los aspectos de la salud pública, no meramente las enfermedades epidémicas. Tal vez el espíritu inspirador de este movimiento fuese Villermé, quien escribió acerca de las condiciones existentes en las fábricas de productos textiles y demostró con claridad la relación que había entre la situación económica y la mortalidad. En 1826 apareció su obra acerca de la mortalidad en los diferentes sectores de París, en que vinculaba la pobreza a la enfermedad. Farr también trabajó en este campo y describió la mortalidad en las diferentes clases sociales. Farr sigue a Villermé; sus enfoques son muy semejantes. Estas cuestiones son pertinentes, porque en América Latina se advierte hoy en día una tendencia importante hacia la epidemiología social, es decir, la relación entre la pobreza y la ocupación con la enfermedad y la salud.

NAJERA: Creo, para continuar con el criterio de Terris, que pudiera decirse que la Revolución Francesa incorporó por primera vez los intereses de la comunidad a la organización social del Estado. Antes el rey era el Estado; sus intereses y los de la nobleza eran las únicas consideraciones que habían de tenerse presentes en la organización del Estado. La Revolución Francesa incorporó los intereses de la comunidad, de suerte que personas como Guillotin o Pinel

podían trabajar en favor del pueblo. Como ven, en cierto sentido la salud pública ya existía antes. Se pudiera argumentar que las medidas de cuarentena del siglo XIV eran medidas de salud pública, y el aislar a las personas enfermas se hacía incluso antes. Pero esas medidas de salud pública no se habían elaborado para proteger a toda la comunidad, solamente a parte de ella: la nobleza, el rey, o los comerciantes. El ámbito de esas medidas siempre era muy limitado. La Revolución Francesa ensanchó ese ámbito y de ese modo señaló el comienzo de la salud pública para la comunidad en conjunto. Esto es lo que creo que constituyó la gran diferencia, y lo que estableció una distinción entre el nuevo tipo de trabajo del que se realizaba en el siglo XVIII, que consistía sobre todo en trabajo de investigación: la de Lind fue realmente una labor de investigación y Casal fue principalmente un investigador. Sin embargo, Guillotin y Villermé realizaron una verdadera tarea de salud pública.

TERRIS: Creo que tenemos que examinar el efecto causado por la Revolución Industrial. Un ímpetu tremendo a todos los epidemiólogos franceses, y después a los ingleses, fue el de la industrialización: las condiciones inhumanas de trabajo, la vivienda miserable y el hacinamiento en las ciudades, la terrible situación que resultó de ella. A los franceses les preocupaban en particular las fábricas porque consideraban que eran el origen principal del deterioro en la situación de salud. Villermé afirmó esto en su principal tratado, *Tableau de l'etat physique et moral des ouvriers employés dans les manufactures de coton, de laine et de soie* (Descripción de la situación física y moral de los trabajadores empleados en plantas textiles de algodón, lana y seda). Fue la Revolución Industrial la que en un sentido muy real trajo a primer plano la salud pública.

NAJERA: Está claro, a Villermé le preocupaban las condiciones de los trabajadores porque a nadie le importaban los trabajadores. Había transcurrido un siglo desde que comenzara la industrialización antes de que se tomaran medidas para mejorar la salud de la población. La Revolución Industrial se puso en marcha durante la segunda mitad del siglo XVIII, pero avanzó con mucha lentitud y sus efectos no se percibieron en realidad durante bastante tiempo. Para el comienzo del siglo XIX la industria se había desarrollado tanto que necesitaba más gente, más trabajadores.

En Inglaterra, por ejemplo, donde había un ambiente social muy especial, se promulgó la Nueva Ley de los Pobres a fin de que la gente pobre recibiera atención médica en el lugar de trabajo y no en las parroquias. Las clases que se encontraban en el poder abolieron la Antigua Ley de los Pobres con objeto de que estos se vieran forzados a trasladarse a las ciudades para trabajar en las fábricas. Este fue un cambio social muy importante y es muy interesante leer cómo a Chadwick, al que se ha considerado como uno de los nombres prominentes en salud pública, se le atribuye el que

se aboliera la Antigua Ley de los Pobres. La situación era completamente esquizofrénica: por una parte Chadwick estaba tratando de utilizar la salud pública en beneficio de la gente, pero por la otra la estaba poniendo a trabajar en condiciones horribles.

TERRIS: Esto no era esquizofrénico, era benthamita. Resulta difícil de creer, pero si ustedes leen el trabajo de Chadwick, *Report on the Sanitary Conditions of the Labouring Population of Great Britain* (Informe sobre las condiciones sanitarias de la población trabajadora de la Gran Bretaña), descubren que su razón preponderante en favor de la reforma sanitaria era atenuar el disturbio causado por trabajadores "jóvenes, apasionados y peligrosos" participantes en manifestaciones laborales. Proponía que a la gente de la clase trabajadora se le permitiera hacerse lo bastante entrada en años para madurar y adquirir sentido de responsabilidad. De esa manera no apoyarían los sindicatos obreros, el anarquismo y lo demás, según sus propias palabras, "las falsedades anarquistas... los sindicatos obreros... la violencia de huelga tras huelga". También fue él quien concibió y administró el Protocolo de Enmienda de la Ley de los Pobres de 1834, en que se estipulaba que no habría más socorro en el hogar. La gente tendría que ir al asilo —la odiada "Bastilla", como los pobres pronto aprendieron a llamarlo—, o bien no recibiría socorro en absoluto. Los pobres se veían forzados a trasladarse a las ciudades y los industriales conseguían la mano de obra que querían. Todo era una pieza. ¿Era Chadwick una persona humanitaria? No en lo que a mí se refiere.

NAJERA: Era un hombre de su época. Sabía exactamente lo que quería y prestaba servicio a la clase dominante. Servía a los que se encontraban en el poder. Chadwick era la fuerza motriz detrás del movimiento de salud pública en Inglaterra, y como vivió hasta una edad muy avanzada su influencia se dejó sentir durante casi todo el siglo XIX. Nació en 1800 y vivió hasta el final del siglo, hasta 1890 en realidad.

BUCK: Creo que fue contemporáneo de Charles Dickens, a quien, dicho sea de paso, es probable que no le agradara mucho Chadwick, aunque también le preocupaban las terribles condiciones de vida. Lo que he oído es que a Chadwick llegaron a tenerle mucha aversión y en realidad querían librarse de él y en consecuencia lo despidieron con una pensión. La que le dieron fue bastante buena para aquellos tiempos, y él consiguió su venganza viviendo otros 30 años.

TERRIS: Le llamaban "el hombre más odiado de Inglaterra".

NAJERA: Creo que también tenemos que considerar en la transición entre los siglos XVIII y XIX, y en especial del final del XIX, a gente como Baker y Casal y a otros como Finlay, Chagas y Carrión. Con la Revolución Industrial las enfermedades infecciosas se convirtieron en el gran problema. Fueron el resultado de condiciones deficientes

de vida y de trabajo, de hacinamiento y de falta de saneamiento en los tugurios creados para los trabajadores pobres en las ciudades industrializadas. Desde mediados hasta finales del siglo XIX, no se hablaba más que de enfermedades y microorganismos infecciosos. Esas enfermedades figuraban con carácter prominente, en tanto que la malnutrición, los sueldos bajos y otros factores sociales quedaban relegados al olvido. Panum, Snow, Finlay, Chagas, Carrión, Takaki, Haffkine, todos dirigían la mirada a las enfermedades infecciosas. Las otras casi desaparecieron del foco de la investigación y la atención, aunque desde luego no de la realidad. Villermé había demostrado que existía una acentuada relación entre la pobreza y la enfermedad, pero solo unos pocos decenios más tarde ocurrió un cambio. De pronto nadie pensaba más en ese vínculo; todo el mundo estaba tratando de descubrir aquellos agentes biológicos nuevos, "socialmente neutrales": los microbios.

TERRIS: No estoy seguro de que acepto lo que usted está diciendo. Creo que el momento en que la enfermedad infecciosa llegó a revestir importancia suprema fue después de Pasteur y Koch, porque entonces podían hacer algo al respecto. De pronto todo el interés se concentró en la enfermedad infecciosa. Fue el éxito el que creó el interés, no la existencia del problema. La razón por la que los latinoamericanos piensan hoy en día principalmente en términos de enfermedades infecciosas es que saben que pueden hacer algo para combatirlas.

Permítanme exponerlo de otro modo. Las enfermedades no infecciosas existían mucho antes de 1940, pero no hubo epidemiología de las enfermedades no infecciosas de importancia significativa hasta después de que se obtuvieron algunos éxitos, hasta que se descubrió, por ejemplo, la relación entre el fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón y se demostraron los factores de riesgo para contraer enfermedades coronarias. Una vez que se logró cierto éxito, entonces todo el mundo se subió al carro de los vencedores.

No acepto la tesis de que fue la Revolución Industrial la que hizo que se destacaran las enfermedades infecciosas, ya que mucho antes de ella eran las enfermedades más importantes. Ahí tenemos la peste. Vean todas las grandes epidemias de la Edad Media. Se adueñaron de todo el interés. En realidad, vean los primeros libros publicados, como la *Epidemiología española,* todos tratan de pestes. Todo es enfermedad infecciosa; nunca fue ninguna otra cosa. La única vez que se dedican a indagar las enfermedades del trabajo y la toxicología es cuando surge la Revolución Industrial.

NAJERA: Bueno, podríamos hablar mucho acerca de esto. Pero lo que usted dijo con respecto al cambio de enfoque hacia las enfermedades no infecciosas en el decenio de 1940 es más complicado. ¿Y que la razón fuera el éxito? No necesariamente. Tenemos el caso del cáncer y el fumar. Han transcurrido 40 años desde los descubrimientos epidemiológicos, y todavía nos encontramos casi en las mismas.

No es que hayamos tenido éxitos reales, sino más bien tenemos la *posibilidad* de hacerlo.

Y en cuanto a que a las enfermedades infecciosas no se les concediera importancia hasta los días de Koch y Pasteur, eso no está claramente definido. Snow se ocupaba de las enfermedades infecciosas, y eso sucedía 30 años antes de Koch. Así pues, para la época de Koch y Pasteur el cambio ya había ocurrido.

TERRIS: ¿Fue un cambio en realidad?

NAJERA: Excepción hecha del trabajo de Panum, Budd y Snow, no tenemos ejemplos de buena epidemiología de otras enfermedades a mediados del siglo XIX, y sin embargo había habido bastantes un siglo antes. En cualquier caso, en los decenios de 1840 ó 1850, la atención se concentró en las enfermedades infecciosas porque habían llegado a ser realmente predominantes. Antes de las epidemias de cólera, fiebre tifoidea, o enfermedades del aparato respiratorio, como la tuberculosis o la escarlatina, las enfermedades infecciosas no eran un problema tan terrible. Por eso es que pienso que las condiciones sociales de la Revolución Industrial hicieron que las enfermedades infecciosas fueran tan predominantes que la atención se desplazó hacia ellas. ¿Por qué estaba Snow estudiando el cólera? No debido a la posibilidad de lograr éxito en su empeño, sino porque el cólera era importante. ¿Y por qué era importante el cólera? Debido al hacinamiento existente en Londres que se produjo a causa del proceso de industrialización.

Mucho antes de Pasteur las enfermedades infecciosas eran tan importantes que incluso provocaron la adopción de medidas de salud internacionales en la primera Conferencia Sanitaria Internacional celebrada en París en 1851. Los participantes debatieron si enfermedades como el cólera eran miasmáticas o contagiosas, y en las posiciones adoptadas por algunos de los países incluso entraron consideraciones políticas. Era ventajoso para Inglaterra que esas enfermedades fueran miasmáticas, en tanto que España quería que fuesen infecciosas porque así podía imponer barreras comerciales contra Inglaterra. Todo esto ocurrió entre 1850 y 1890. La controversia terminó cuando se demostró que esas enfermedades eran infecciosas, que los gérmenes estaban allí. Entonces el enfoque de la prevención se desplazó del cambio de las condiciones sociales hacia el desarrollo de vacunas.

TERRIS: No podría estar más en desacuerdo con usted. Si usted ha leído el libro de Hecker, *The Epidemics of the Middle Ages* (Las epidemias de la Edad Media), vería que las principales enfermedades antes de la Revolución Industrial eran infecciosas. No se sabía nada acerca de otras enfermedades, todo lo que se sabía era de enfermedades infecciosas. Unicamente es cierto el hecho de que la Revolución Industrial intensificó algunas de ellas.

NAJERA: Estoy hablando del cambio producido a fines del siglo XVIII y en el XIX.

TERRIS: Pero antes de eso hubo poco o ningún interés por las enfermedades no infecciosas. Mire la peste, la peste que exterminó una cuarta parte de la población de Europa en el siglo XIV. Mire la sífilis, que constituía un problema enorme mucho antes de la Revolución Industrial. Pero sí creo que tiene usted razón en cuanto a la intensificación de las enfermedades infecciosas en las grandes ciudades después de la Revolución Industrial.

NAJERA: En efecto, si consideramos la peste, por ejemplo, es muy interesante discutir porqué se intensificó durante la Edad Media. No se trataba de una enfermedad nueva, y sin embargo se convirtió en la gran epidemia desde el siglo XIV hasta el XVII. Después, mucho antes de que se pudiera hacer algo al respecto, la peste desapareció. De pronto ya no hubo más epidemias de peste. Creo que esto se debió a que el proceso de urbanización afectó a las ratas y la rata noruega reemplazó a la rata negra.

TERRIS: Yo también podría argüir que otro factor importante, bastante antes de la Revolución Industrial, fue la revolución comercial. La ampliación del comercio a escala mundial difundió la enfermedad por el mundo entero. Este fue un factor importante.

NAJERA: No hubo nuevas enfermedades, o muy pocas nuevas enfermedades. Algunos dicen que la sífilis vino de América, pero eso no se ha probado nunca.

TERRIS: No se trata de una cuestión de nuevas enfermedades. Las enfermedades se propagaron debido al desarrollo del comercio internacional que nosotros asociamos con la revolución comercial, y esta precedió a la Revolución Industrial en 200 años por lo menos.

NAJERA: No tanto.

TERRIS: Bueno, 1492 inició una era de descubrimientos mundiales y de comercio.

NAJERA: Pero el comercio de distancias grandes comenzó mucho antes, por ejemplo el comercio con China. El comercio creció con la incorporación de América, fue otra puerta amplia abierta al conocimiento, pero lo que se puede considerar importante es el cambio social producido por la Revolución Industrial. La gente que venía de los poblados rurales a las ciudades para convertirse en trabajadores. Creo que fue esto lo que creó el extraordinario hacinamiento en ciudades grandes como Londres, Manchester, París o Berlín.

TERRIS: Estoy de acuerdo en eso, es cierto, no tenían saneamiento en las grandes ciudades.

NAJERA: Y estaban absolutamente hacinadas. Tomemos el cólera, por ejem-

plo, y toda la discusión acerca de si el cólera era realmente una enfermedad nueva e importada o si se trataba de una exacerbación del "cólera nostras".

TERRIS: La diferencia en nuestras opiniones radica en que usted sostiene que hubo un cambio hacia las enfermedades infecciosas como resultado de la Revolución Industrial, en tanto que yo digo que todo lo que ocurrió en realidad fue que las enfermedades infecciosas, que eran las causas principales de enfermedad, fueron intensificadas por la Revolución Industrial.

NAJERA: No, el cambio a que me refiero es un cambio en la atención, no un cambio en las enfermedades. Ambos tipos de enfermedades existían antes. Las enfermedades crónicas estaban allí y las enfermedades epidémicas o infecciosas estaban allí, pero la atención no se enfocó hacia las enfermedades infecciosas hasta la Revolución Industrial. Lo que ocurrió entonces fue que se intensificaron.

¿Por qué estudió Snow el cólera? Porque era algo que era patente, que estaba allí, la gente moría como moscas en Londres, en el Soho. Esto no había ocurrido antes, porque las condiciones de vida y de trabajo de la gente eran peores que nunca.

TERRIS: Durante toda la Edad Media morían como moscas debido a las enfermedades infecciosas. La diferencia es que no podían combatirlas. No se habían desarrollado la ciencia ni la tecnología. En el curso de la Revolución Industrial fue cuando resultó posible adoptar un enfoque totalmente nuevo.

NAJERA: De todos modos, fue bueno que Snow pudiera enfrentarse con el problema del cólera por medio del saneamiento, porque descubrió la función clave del agua contaminada de las bombas. Pero los griegos en el siglo V A.C. e incluso las civilizaciones de Mohenjo-Daro, Harappa o Taxila, del valle del Indo, unos cinco o seis siglos antes, ya sabían que el saneamiento era el elemento fundamental para evitar las epidemias. Sin embargo, el saneamiento solo se había aplicado a las gentes muy ricas. Pero como en ese entonces el hacinamiento no era un problema, se las podían arreglar, y las epidemias iban y venían. Ahora bien, el hacinamiento del siglo XIX era terrible.

¿Por qué escribía Dickens sus narraciones? Porque las condiciones en que se desenvolvía la gente eran diferentes. La gente vivía peor que nunca en aquellos tugurios de las ciudades industriales. Se cuenta de familias de 12 personas que vivían en una sola habitación. Esto no había ocurrido antes. Es cierto, siempre había existido gente pobre, pero en su mayoría habitaba en las zonas rurales, donde había más espacio.

TERRIS: Pero las pestes de la Edad Media eran mucho más devastadoras que las pestes de la Revolución Industrial. Si considera usted la peste negra, ve que ciudades enteras fueron prácticamente borra-

das de Asia y Europa. Según los relatos que he leído fue mucho peor que cuanto aconteció durante la Revolución Industrial.

NAJERA: Puede que así sea, pero las descripciones de la Edad Media e incluso de algunos períodos ulteriores eran narraciones sin datos de ninguna clase y es muy probable que fueran bastante exageradas.

LLOPIS: No estoy de acuerdo en que esas narraciones fueran nada más que relatos, ya que exponían todos los contextos históricos y económicos de las epidemias de peste en el siglo XIV. Y, como ha dicho Terris, desaparecieron ciudades enteras. Las repercusiones económicas de esas epidemias fueron de gran magnitud. Era tanta la gente que moría, que los bienes y propiedades, las riquezas de toda la comunidad, quedaban para distribuirse entre un número mucho menor de personas. Después de cada uno de esos grandes brotes epidémicos se elevaban los niveles de vida.

NAJERA: Lo que yo digo es que había datos mucho mejores en el siglo XIX que antes. Además, el que la peste fuera una enfermedad infecciosa importante desde el siglo XIV hasta el XVII no viene al caso en el contexto de los efectos de la Revolución Industrial. Las epidemias de peste en la Edad Media eran la consecuencia de un tipo diferente de revolución, la que se produjo cuando comenzó el hacinamiento en las ciudades medievales. Esos burgos eran diferentes de las ciudades romanas. Las casas de las ciudades romanas tenían secciones separadas para vivienda y almacenamiento. En cambio las casas de las ciudades medievales no tenían saneamiento, pero sí un henil donde se guardaba el grano para todo el año. Ese henil constituía un albergue ideal para la rata negra. Las ratas negras vivían en la casa lo cual posibilitaba el que la peste se propagara de una rata a otra y, por lo tanto, de una casa a otra. Así pues, esas epidemias en realidad fueron resultado de la revolución urbana. Y estoy de acuerdo en que también había una correlación con la economía. El precio del trigo, por ejemplo, descendía después de una cosecha muy buena. Cuando bajaba el precio la gente almacenaba más grano con objeto de tener un abastecimiento amplio o bien especular mientras aguardaban a que subieran los precios. Como conservaban más grano en las casas, las ratas medraban y se multiplicaban, y con ellas la intensidad de la peste. Las epidemias de peste seguían a las buenas cosechas, que es lo opuesto de lo que uno se inclinaría a pensar.

TERRIS: De todos modos desearía recalcar que no hubo cambio de preocupación de las enfermedades no infecciosas a las infecciones debido a la Revolución Industrial. A la gente siempre le preocupaban las enfermedades infecciosas; este era un campo importante de inquietud. Las enfermedades infecciosas aumentaron como resultado de la Revolución Industrial y por eso trataron de hacer algo al respecto, pero no hubo desplazamiento de interés. No hubo cambio.

Nadie estaba trabajando en las enfermedades no infecciosas y después pasaba a las infecciosas.

LLOPIS: Esos hombres no estaban hablando de enfermedades infecciosas ni de enfermedades crónicas. En algunos casos no sabían con lo que estaban tratando. Algunas de esas enfermedades se estudiaban con la mira de establecer sus modalidades de transmisión, porque los investigadores estimaban que pudiera tratarse de enfermedades transmisibles. En otros casos nada más estaban tratando de averiguar lo que pudieran. En realidad, su trabajo era más del tipo de investigación. En verdad se les podría clasificar como investigadores, indagadores, investigadores etiológicos.

NAJERA: Tal vez fuera útil, en este punto, examinar algunas de las obras importantes de los primeros tiempos. Veamos a Lind, por ejemplo. Después de que hizo su trabajo sobre el escorbuto en la primera mitad del siglo XVIII, no ocurrió nada. Nadie le prestó atención, y en el curso de los 50 años siguientes la gente siguió muriendo de escorbuto. Fue solo después del trabajo de Gilbert Blane y de la publicación de su *Observation on the Diseases of Seamen* (Observación sobre las enfermedades de los marinos), en 1789, cuando la marina inglesa habría de tomar medidas. Blane fundamentó su trabajo en las experiencias de Lind y Cook, porque creía con firmeza en los procedimientos de prevención.

TERRIS: Kamahero Takaki fue el James Lind del beriberi. Para 1882, las observaciones de Takaki, en su calidad de director del Hospital Naval de Tokio, le llevaron a atribuir el beriberi a un régimen alimentario deficiente. Persuadió al escéptico almirantazgo japonés a que iniciara reformas dietéticas masivas. A las tripulaciones se les suministraron más carne fresca y hortalizas y en algunas comidas se les dio cebada en lugar de arroz. Los efectos fueron increíbles. En 1882 se registraban más de 400 casos de beriberi por cada 1.000 hombres. En cinco años la enfermedad quedó eliminada por completo.

LLOPIS: Otro investigador importante fue Panum, quien abordó la cuestión de los períodos de incubación en su estudio *Observations made during the Epidemic of Measles in the Faroe Islands* (Observaciones hechas durante la epidemia de sarampión en las islas Feroe). Descubrió que la distribución por edad de la enfermedad en aquellas islas en las que el virus no había circulado durante largo tiempo era diferente de aquellas en que sí había circulado. En las primeras, eran los adultos los que padecían de sarampión, los cuales, en otras condiciones, no sufrían esa enfermedad.

NAJERA: Piensen también en cuán interesante e ilustrador es comparar, por ejemplo, a Snow y Farr. Si uno analiza a Farr hoy en día, es posible llegar a la conclusión de que también estaba acertado. Snow obtuvo el éxito, él abordó la enfermedad, pero desde los puntos de vista teórico y metodológico, fue Farr el que estaba en lo cierto.

Farr era mucho más lógico, mucho más epidemiólogo. Snow, por azar o suerte, descubrió que la bomba de agua era la clave para la propagación del cólera y, por lo tanto, obtuvo el éxito. Pero fue Farr quien en realidad llegó más cerca a las raíces sociológicas de la enfermedad. Al examinar a la gente de acuerdo con su ingreso se acercó más al problema, aunque por supuesto, no tuvo la posibilidad de encontrar una solución.

TERRIS: No estoy de acuerdo. Lo que hizo Farr fue publicar un documento en que se demostraba que a medida que se incrementaba la altitud sobre el Támesis, decrecía el cólera. Eso se basaba en la teoría del miasma y el documento se publicó para apoyar esa teoría. Si lee usted con detenimiento el libro de Snow, encontrará que es un documento profundamente sociológico. Mostraba que el cólera era la enfermedad de los pobres porque florecía entre personas que estaban hacinadas; dormían y comían en la misma habitación. Señaló que los ricos no tenían ese problema toda vez que disponían de habitaciones separadas para comer y dormir. Hasta trató de la epidemiología ocupacional puesto que señaló que los mineros padecían tanto de cólera debido a que tenían que defecar y comer en el mismo espacio y les resultaba imposible escapar de esa situación. En efecto, se trataba de un documento profundamente sociológico. Farr estaba demasiado ocupado con la cuestión de la altitud debido a que sostenía la teoría del miasma. El verdadero pionero de la epidemiología "social" fue Snow, no Farr.

BUCK: Creo que Nájera estaba pensando en otro trabajo de Farr, en el que mostraba la diferencia en mortalidad entre el campo y la ciudad y concibió la idea de la mortalidad mínima que pudiera obtenerse en cada parte del país.

NAJERA: Si uno analiza la manera en que Baker estudió el saturnismo en Devon, en la primera mitad del siglo XVIII, tiene que admitir que eso también fue muy impresionante. Baker emprendió ese estudio después de que se consideró que el problema estaba resuelto. Otro investigador, Huxham, había atribuido la enfermedad a la sidra, pero Baker sabía que en Francia se padecía de un cólico similar y no había sidra, solo vino. En consecuencia dedujo que no podía ser ni la sidra ni el vino, sino el plomo que se encontraba presente en ambos. Era envenenamiento agudo en el caso del cólico de Devon y crónico con respecto a la gota en Francia.

También podríamos mencionar la hambruna sufrida en Irlanda en 1845, donde murió casi la mitad de la población y una tercera parte emigró a los Estados Unidos. Los Kennedy y casi todas las demás familias irlandesas llegaron a los Estados Unidos por esa época. Irlanda era una colonia británica que tenía la papa como monocultivo. Las intensas lluvias promovieron el crecimiento extraordinario de un hongo —el tizón de la papa— que prácticamente destruyó las cosechas del año. Como resultado de esto vino la ham-

bruna y millones de personas pobres murieron de hambre. Esto fue analizado muy bien por René Dubos.

BUCK: También hubo un error etiológico interesantísimo en eso. Cuando se sugirió que la fiebre tifoidea que se declaró entre los irlandeses que venían en barcos al Nuevo Mundo era una enfermedad transmisible, la gente se rió; estaban seguras de que la enfermedad era causada por la malnutrición.

NAJERA: Otro ejemplo bueno fue el trabajo de Jenner con la vacuna contra la viruela. En el siglo XVIII la gente estaba volviéndose cada vez más variolizada a causa de la técnica de la inoculación directa. Esta técnica fue importada de China y estaba haciéndose cada vez más común, en especial para los ricos, para la nobleza. Cuando Jenner estaba ejerciendo en Devonshire, al parecer vio que muchas personas variolizadas tenían el mismo tipo de lesiones que algunas ordeñadoras y la gente confirmó que aquellas ordeñadoras nunca habían padecido de viruela. Pensó que esta debía ser una cosa similar, pero no exactamente la misma. Según su criterio la viruela era una cosa, la variolización una segunda cosa y la inmunización de las ordeñadoras una tercera cosa similar. Se le ocurrió que podía hacer algún experimento y organizó uno con un solo sujeto, un muchacho. Como ven, era todavía un experimento. Después de todo, el experimento de Lind relacionado con el escorbuto nada más tenía 12 sujetos. Lind tomó 12 marinos y puso seis grupos de dos personas bajo seis tratamientos diferentes. En consecuencia no era un experimento tan grande con dos sujetos en cada grupo.

BUCK: Jenner evitó el problema de la asignación al azar.

TERRIS: ¿No fue más allá de ese experimento?

NAJERA: Bueno, del experimento realizado con el muchacho llegó a la conclusión de que los resultados eran buenos y todo el mundo los aceptó. Así, pues, introdujo un nuevo método, el de la vacuna, como se denominó más tarde. Inmediatamente la gente se opuso a él, en especial la iglesia, porque no podían aceptar la idea de que se introdujera una sustancia animal en el cuerpo humano. Así comenzó una gran batalla. El problema más grande, y esto es lo más interesante, fue que después del primer experimento con el muchacho, casi toda la gente vacunada murió a consecuencia de la inoculación. Esto se describió de manera detallada por varias personas en Inglaterra, desde fines del decenio de 1790 hasta 1820 aproximadamente. Fue una confusión tremenda. Algunas vacunas fueron muy buenas y nadie murió, pero de todos modos no protegieron a la gente contra la viruela. Algunos han llegado a la conclusión de que lo que probablemente ocurrió fue que cuando Jenner vio que algunas personas estaban muriendo a causa de la vacuna volvió a la variolización sin decírselo a nadie. En fecha reciente se han

publicado en Inglaterra dos o tres libros sobre este tema, en los que se han incluido comentarios acerca de las personas que murieron y de las que sobrevivieron, de lo que estaba ocurriendo y del porqué, de si el método era bueno o no, etc. Fue un comienzo en verdad complicadísimo para este método. Tal vez España lo respaldó más que la mayoría de los países y organizó la expedición del Dr. Francisco Balmis que llevó la vacuna alrededor del mundo. Esta expedición debería ser designada como el primer programa internacional de salud.

TERRIS: Entonces había razón para la oposición.

NAJERA: Claro que había razón para la oposición; se estaba matando a la gente por medio de la inoculación. Pero lo que es interesante es que Jenner desarrolló la vacuna.

BUCK: Si consideramos algo de Jenner en este libro, creo que la única parte que tenemos que incluir es el pasaje en que se describe la rareza de la enfermedad en las ordeñadoras ¿no es esa la parte epidemiológica?

NAJERA: Sí, de acuerdo. Después de eso tuvieron problemas técnicos.

TERRIS: Creo que también deberíamos incluir algo de Carlos Finlay y la fiebre amarilla.

NAJERA: Sí, desde luego, y también deberíamos mencionar a Daniel Carrión, el peruano que describió una enfermedad rara en el Perú. Es una enfermedad grave llamada "verruga peruana", transmitida por Phlebotomus, mosquito simúlido. Mientras todavía era estudiante de medicina, Carrión se propuso demostrar que la enfermedad era infecciosa y que las manifestaciones sistémicas, que se había considerado que constituían otra enfermedad, eran parte de la misma enfermedad. Organizó un experimento en el que él mismo se inoculó con material de una verruga. Ulteriormente se le declararon las manifestaciones sistémicas, hizo la descripción clínica de la enfermedad al tiempo que él se sentía cada vez más enfermo, y demostró que era infecciosa... luego murió.

TERRIS: ¿Murió?

NAJERA: Sí, y creo que es importante subrayar, al cerrar esta sección, que la motivación en todas las personas que hemos mencionado era cuestionar lo que se sabía, la verdad establecida. Eso es lo que hizo de ellos verdaderos investigadores. Baker, por ejemplo, no se daba por satisfecho con una explicación que no encajaba con sus observaciones dèl cólico en Inglaterra y, por consiguiente, comenzó a investigar. Casal hizo lo mismo. Todos ellos, creo, excepto Villermé; él es un tanto diferente de los demás en el sentido de que su trabajo era más que nada una observación del contexto social y político.

BUCK: Dicho sea de paso, de pronto me he dado cuenta de que hemos pasado por alto a Semmelweis.

LLOPIS: Sus investigaciones acerca de la fiebre puerperal hechas en una clínica de maternidad en Viena en 1846 constituyen un trabajo bien fundamentado de investigación epidemiológica.

BUCK: En efecto, su estudio de la peligrosidad de las intervenciones es el primer estudio epidemiológico de la enfermedad yatrógena. También es una especie de lección en que se indica hasta qué punto son difíciles las investigaciones epidemiológicas de los servicios de salud. Fue llevado literalmente a su muerte, creo, por la repercusión que tuvo su trabajo.

TERRIS: Antiguamente los epidemiólogos estaban dispuestos a asumir graves riesgos para dar respuesta a las cuestiones que se les planteaban. Ahí tenemos el caso de Lazear, de la Comisión Walter Reed. La opinión generalizada es que experimentó consigo mismo, que su muerte no fue accidental. Lo de experimentar con uno mismo es una verdadera tradición. Por ejemplo, cuando Goldberger y Anderson, del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, estaban estudiando la fiebre tifoidea en México, Anderson durmió en la cama en que había muerto una persona con fiebre tifoidea, para ver si la enfermedad se podía transmitir de esa manera. El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha tenido varios mártires de diversas enfermedades, ya sea a través de la autoexperimentación o bien porque sin darse cuenta contrajeron la enfermedad y murieron. En el caso de todos estos primeros investigadores hubo una tradición de verdadero heroísmo, una disposición a exponer sus vidas.

AIRES, AGUAS Y LUGARES

Hipócrates

I. ...Quien desee estudiar correctamente la ciencia de la medicina deberá proceder de la siguiente manera. Primero, deberá considerar qué efectos puede producir cada estación del año, puesto que las estaciones no son todas iguales, sino que difieren ampliamente tanto en sí mismas como en sus cambios. El siguiente punto se refiere a los vientos cálidos y a los fríos, especialmente a los universales, pero también a aquellos que le son peculiares a cada región en particular. Deberá también considerar las propiedades de las aguas, pues tal como estas difieren en sabor y peso, también las propiedades de cada una difieren grandemente de las de cualquier otra. Por lo tanto, al arribar a un pueblo que le es desconocido, el médico deberá examinar la posición del mismo con respecto a los vientos y a las salidas del sol, pues un aspecto norte, un aspecto sur, uno del oriente y uno de occidente tienen cada uno su propio carácter individual. Deberá considerar con el mayor cuidado todas estas cosas y también a dónde tienen que ir los nativos para buscar agua, si usan aguas pantanosas, suaves, o que son duras y vienen de lugares altos y rocosos, o son salobres y ásperas. También el suelo, si es llano y seco, o boscoso y de aguas abundantes. Asimismo, el modo de vida que les place a sus habitantes, si son grandes bebedores y comen en exceso y se mantienen inactivos, o si son atléticos, industriosos y se alimentan bien, bebiendo poco.

II. Usando esa información deberá examinar los diversos problemas que surjan. Pues si el médico conociera estas cosas bien, y de preferencia las conociera todas, pero en todo caso conociera la mayoría, no ignorará a la llegada a un pueblo que no le es conocido, las enfermedades locales ni la naturaleza de las que prevalecen comúnmente; así, no se encontrará en desventaja al tratar las enfermedades, ni tendrá desaciertos, como es probable que sea el caso si no contara con estos conocimientos antes de considerar sus diversos problemas. A medida que pasa el tiempo y transcurre el año, estará en capacidad de decir qué enfermedades epidémicas atacarán la ciudad, ya en verano, ya en invierno, así como cuáles le son peculiares al individuo y cuáles pueden ocurrir durante un cambio en el modo de vida. Pues al conocer los cambios de las estaciones, y las salidas y las puestas de los astros, con las circunstancias de cada uno de estos fenómenos, sabrá de antemano la naturaleza del año que se aproxima. Mediante estas consideraciones y al conocer los tiempos con antelación, tendrá pleno conocimiento de cada caso particular, logrará el mayor éxito al asegurar la salud, y logrará los mayores triunfos en la práctica de su arte. Si se piensa que todo esto hace parte del campo de la meteorología, descubrirá, al razonar sobre ello, que la contribución de la astronomía a la medicina no es pequeña sino por el contrario, en verdad muy grande. Pues con las estaciones las enfermedades del hombre, al igual que los órganos digestivos, sufren cambios.

III. Ahora expondré claramente cómo debería investigarse cada una de las materias mencionadas y las pruebas que deberán aplicarse. Una ciudad que se encuentra expuesta a los vientos calientes—es decir, aquellos que soplan entre la salida y la puesta del sol en invierno—cuando se halla expuesta a ellos y protegida de los vientos del norte, tiene aguas que son abundantes y salobres, y deben encontrarse cerca de la superficie, calientes en verano y frías en invierno. La cabeza de sus habitantes se mantiene húmeda y llena de flema, y estos sufren de trastornos en sus órganos digestivos por la flema que les llega de la cabeza. La mayoría tienen un físico más bien enfermizo, y comen mal y beben mal. Pues los hombres de cabezas débiles beben poco, ya que los efectos posteriores son más perturbadores para ellos. Estas son las enfermedades endémicas. En primer lugar, las mujeres son poco saludables y expuestas a flujos excesivos. Luego,

Fuente: Extracto de Hipócrates, *Airs, Waters, Places*. W.H.S. Jones (ed.). Cambridge, Harvard University Press, 1948. Con permiso de la casa editora.

muchas son estériles, no por naturaleza sino por enfermedad, y los abortos son frecuentes. Los niños sufren de convulsiones y de asma, y de lo que consideran que causa la enfermedad en la niñez, la cual conciben como una enfermedad sagrada. Los hombres sufren de disentería, diarrea, fiebre palúdica, fiebres crónicas en el invierno, muchos ataques de eccema, y de hemorroides. Los casos de pleuresía, neumonía, fiebre ardiente, y de enfermedades consideradas agudas, ocurren pocas veces. Estas enfermedades no pueden prevalecer donde los intestinos tienden a ser flojos. Las inflamaciones de los ojos ocurren al correr, pero no son fuertes, y son de corta duración, a menos que se presente una epidemia general después de un cambio violento. Cuando tienen más de 50 años, sufren de parálisis, por catarros provenientes del cerebro, cuando les da el sol en la cabeza o sufren un enfriamiento. Estas son sus enfermedades endémicas, pero además se encuentran expuestos a cualquier enfermedad endémica que prevalezca a través del cambio de estaciones.

IV. Pero la siguiente es la condición de las ciudades en situación opuesta, que enfrentan los vientos fríos que soplan desde la salida hasta la puesta del sol en verano, estando habitualmente expuestas a dichos vientos, pero protegidas de los vientos calientes y del sur. Primero, las aguas de la región son generalmente duras y frías. Los nativos serán fibrosos y frugales, y en la mayoría de los casos los órganos digestivos son estreñidos y duros en sus partes inferiores, pero más relajados en las superiores. Serán biliosos más bien que flemáticos. La cabeza es saludable y fuerte, pero en la mayoría de los casos tienen una tendencia a las laceraciones internas. Sus enfermedades endémicas ocurren de la siguiente manera: las pleuresías son comunes, al igual que las enfermedades que se consideran agudas. Y debe ser así, puesto que sus órganos digestivos son duros, y la causa más pequeña inevitablemente produce abcesos en muchos pacientes, como resultado de un cuerpo duro y órganos digestivos duros. Y es que su sequedad, combinada con la frialdad del agua, los hace propensos a las laceraciones internas...

VII. ...Ahora quiero referirme a las aguas, aquellas que traen la enfermedad o la salud muy buena, y a los males o los bienes que es posible que se originen en el agua. Las que son cienagosas, quietas y estancadas en el verano deben ser calientes, espesas y pestilentes, ya que no hay desagüe, y puesto que el agua de lluvia fresca siempre está fluyendo en ellas y el sol las calienta, deben ser de mal color, malsanas y biliosas. En el invierno deben ser escarchadas, frías y turbias a través de la nieve y las escarchas, de tal manera que son muy conducentes a la flema y los dolores de garganta. Quienes las beben tienen siempre el bazo grande y duro, y el estómago endurecido, estrecho y fogoso, mientras que los hombros, las clavículas y la cara se les ven enflaquecidos; el hecho es que la grasa de su cuerpo se disuelve para alimentar el bazo, de tal manera que son muy delgados. Con una constitución semejante, comen y beben mucho. Los órganos digestivos, superiores e inferiores, son muy duros y fogosos, y es así que necesitan medicinas más potentes. Esta dolencia es endémica tanto en verano como en invierno. Además, las hidropesías que ocurren son muy numerosas y mortales. Pues en el verano hay epidemias de disentería, diarrea y fiebre cuartana por mucho tiempo, enfermedades que cuando se prolongan causan constituciones tales como las que he descrito, que generan hidropesías que llevan a la muerte. Estas son las dolencias del verano. En el invierno, los jóvenes sufren de neumonía y de enfermedades que van acompañadas de delirio; y los mayores, por razones de la dureza de sus órganos digestivos, padecen de fiebres ardientes.

UNA INVESTIGACION SOBRE LA NATURALEZA, LAS CAUSAS Y LA CURACION DEL ESCORBUTO

James Lind

PREFACIO

El tema tratado en las páginas siguientes es de gran importancia para esta nación [Inglaterra], cuya flota es la más poderosa del mundo y cuyo comercio es más floreciente que cualquier otro. Se ha dicho que los ejércitos han perdido más hombres por enfermedad que por la espada. Pero esta aseveración ha sido verificada aún más en nuestras flotas y escuadrones, en los cuales el escorbuto solo, durante la última guerra, resultó ser un enemigo más destructivo y que acabó con más vidas valiosas, que los esfuerzos unidos de las armas francesas y españolas. No solamente ha cometido a veces estragos asombrosos en buques y flotas, sino que casi siempre afecta a los marineros en general; y donde no llega a constituir una calamidad visible, frecuentemente se añade de forma poderosa a la malignidad de otras enfermedades. Hace ahora más de 150 años desde que aquel gran marino, Sir Peter [Richard] Hawkins, en sus observaciones hechas durante una travesía por los mares del Sur, comentó que esta enfermedad era la pestilencia de aquel momento. En el transcurso de veinte años, durante los cuales había estado embarcado, llegó a dar cuenta de 10.000 marineros destruidos por ella. Pero me adula pensar que con el siguiente tratado se podrá evitar la calamidad y eliminar el peligro de este destructivo mal; y no cabe duda de que todos los esfuerzos para poner fin a una peste tan terrible recibirán una favorable acogida por el público.

SOBRE LAS CAUSAS DEL ESCORBUTO

En dos cruceros por el Canal de la Mancha, uno de 10 semanas, y otro de 11, en 1746 y 1747 respectivamente, en el Salisbury, barco de cuarta clase de Su Majestad, tuve la oportunidad de ver cómo se desencadenaba la enfermedad con gran violencia. Y fue notable que, aunque estuve a bordo en varias otras largas travesías del Canal, incluyendo particularmente una de 12 semanas, desde el 10 de agosto hasta el 28 de octubre, solo tuvimos un enfermo de escorbuto, y durante otra, según mis recuerdos, no tuvimos ni la más mínima aparición del escorbuto. Pero durante las que he mencionado anteriormente, el escorbuto comenzó a desencadenarse después de un mes a seis semanas de hacernos a la mar, cuando el agua de a bordo, a la cual presté una particular atención, estaba extraordinariamente dulce y buena, y el estado de las provisiones era tal que no podía provocar ninguna sospecha de producir una enfermedad de tipo general, puesto que era de la misma calidad que en las travesías anteriores. Y aunque, gracias a la generosidad de aquel gran marino, el Honorable Capitán George Edgcumbe, las personas enfermas de escorbuto fueron alimentadas con provisiones frescas, tales como caldo de cordero, aves, e incluso carne de su propia mesa, no obstante después de 10 semanas, llevamos a Plymouth a 80 hombres, de un total de 350, más o menos afectados por esta enfermedad.

Ahora bien, se podía observar que ambos viajes tuvieron lugar en los meses de abril, mayo y junio, cuando el tiempo en el Canal, especialmente al principio, siempre es frío, lluvioso y brumoso, mientras que durante nuestros otros viajes, el tiempo fue generalmente bueno, excepto en invierno, cuando, durante mi tiempo como oficial médico, los cruceros eran cortos. Tampoco pude atribuir cualquier otro motivo que no fuera la influencia del clima a la frecuencia de esta enfermedad durante estos dos viajes y a su ausencia en otros momentos, ya que las circunstancias de los hombres, el barco, y las provisiones eran similares en todos los demás aspectos. He observado más de una vez que después de grandes lluvias o a continuación de un

Fuente: Extracto de James Lind, *A Treatise of The Scurvy in Three Parts, Containing an Inquiry into the Nature, Causes and Cure of That Disease, together with a Critical and Chronological View of What has been published on the subject.* Edimburgo, Sands, Murray and Cochran, 1753.

tiempo bochornoso y brumoso, especialmente después de tormentas con lluvia, los enfermos de escorbuto se ponían peores; pero que sus síntomas y dolores se veían aliviados cuando el tiempo cambiaba por algunos días a más seco y caluroso. Y estoy seguro que todas las personas que han tenido la oportunidad de observar esta enfermedad en el mar, o que consideraran con atención la situación de los marineros, aceptarán que la causa principal que predispone para esta enfermedad es una cualidad manifiesta y evidente del aire, es decir, su humedad. Se observa que los efectos de la humedad son más dañinos y perjudiciales en ciertas constituciones: en las personas muy debilitadas por enfermedades previas; en las que, debido a un temperamento perezoso e inactivo, no hacen ejercicio suficiente; y en las que tienden a un humor melancólico; todos los cuales son factores que pueden considerarse como causas secundarias que predisponen para esta horrible y fatal enfermedad.

Ya que se puede suponer que la atmósfera en el mar está siempre más humeda que en la tierra, entonces siempre existe una mayor propensión a la diatesis escorbútica en el mar que con el aire seco y puro de la tierra. Pero suponiendo una constitución igual del aire en ambos lugares, las inconveniencias sufridas por las personas en un barco durante una estación lluviosa son infinitamente mayores que aquellas a las que están expuestos los hombres en tierra; estos últimos tienen muchas maneras de protegerse contra sus efectos nocivos, como son: vestimentas secas y cálidas, chimeneas, buen alojamiento, etc., mientras que los marineros se ven obligados no solamente a respirar este aire durante todo el día, sino también a dormir con él durante la noche, y frecuentemente con la ropa de cama mojada, cuando es necesario mantener abiertas las escotillas del barco. Y efectivamente una causa de la frecuencia del escorbuto durante las travesías anteriores fue sin duda la frecuente subida de la ropa de cama de la tripulación a sus cuartos, donde a veces estaba completamente mojada y continuaba estándolo durante muchos días, cuando, por falta de buen tiempo, no había oportunidad para secarla.

Ninguna persona sensible a los perjudiciales efectos de dormir en cuartos húmedos o con ropa de cama mojada y casi al aire libre, sin tener nada suficientemente seco o cálido para ponerse, se sorprenderá por los estragos ocasionados por el escorbuto entre la tripulación de Lord Anson al pasar por el Cabo de Hornos, si se considera debidamente su situación en un tiempo tan insólito y tempestuoso.

Durante tormentas tan terribles, la espuma del mar producida por la violencia del viento se dispersa por todo el barco, de modo que las personas casi respiran agua durante muchas semanas continuadas. Las olas tumultuosas, al romper sin cesar sobre la cubierta y mojar a los que están de servicio como si se hubieran sumergido en el mar, también arrojan continuamente grandes cantidades de agua hacia la parte inferior, lo que origina el alojamiento más húmedo e incomodo que se pueda imaginar; además, debido al movimiento del barco, generalmente se filtra por muchos lugares, goteando directamente en sus camas. Ya que aquí no hay chimenea ni sol para secar o evaporar la humedad, y debido a que las escotillas permanecen necesariamente cerradas, el reducido aire, húmedo y estancado, llega a ser altamente ofensivo e intolerable. Cuando tales condiciones continúan durante mucho tiempo, generalmente acompañadas por agua de nieve o lluvia, es fácil imaginar la condición de los pobres hombres que se ven obligados a dormir con vestimentas mojadas y en camas húmedas, con los suelos por debajo de ellos llenos de agua; y a quedarse allí durante cuatro horas seguidas, hasta que son llamados de nuevo a la fatiga y a realizar grandes esfuerzos, en los cuales se ven de nuevo expuestos a las salpicaduras del mar y a las lluvias. La prolongada permanencia de este tiempo rara vez deja de ocasionar el escorbuto en el mar.

En cuanto al brote que apareció tan pronto como los barcos abandonaron las costas de México, no se debió solamente a que se encontraran en el puerto de Chequetán tan pocos alimentos frescos, especialmente frutas y verduras en condiciones de ser embarcadas, sino también a las lluvias incesantes que experimentaron en su travesía por Asia y a los grandes inconvenientes que necesariamente acompañan a la prolongación de tales condiciones del tiempo en alta mar. A lo cual se puede añadir que mediante observaciones realizadas sobre esta enfermedad, parece que las personas afectadas una vez, especialmente en un grado tan profundo como el sufrido por aquella escuadra, son después más susceptibles que las demás. Recuerdo que muchos de los que volvieron a Inglaterra con Lord

Anson y después se hicieron a la mar en otros barcos eran mucho más susceptibles al escorbuto que los demás.

* * *

Ahora será conveniente investigar la dieta con la cual los marineros se ven obligados a alimentarse en alta mar. Y como parece ser la causa principal que ocasionó su enfermedad, puede ser útil considerar las provisiones marítimas en su mejor estado, ya que la experiencia ha demostrado que, a pesar de la calidad del agua y de las provisiones, a menudo la calamidad se desencadena con gran violencia, y puede eliminarse solamente mediante un cambio de la dieta. Ahora bien, si en este caso las provisiones parecen tener tanta influencia en la producción de la enfermedad, ¿cuáles serían las malas consecuencias que se podrían esperar de un estado mucho peor de ellas, tal como la ternera putrefacta, el cerdo rancio, las galletas y harina mohosas, o el agua en mal estado, los cuales por desgracia son circunstancias frecuentes en el mar? Todo ello, infaliblemente, debe tener efectos nocivos en una enfermedad tan pútrida.

Se debe resaltar que, en general, la dieta marítima es extremadamente grasosa, viscosa y difícil de digerir. Consiste en dos productos, las sustancias farináceas dulces no fermentadas y las carnes y el pescado secos o en salazón.

Pero de forma más particular en nuestra Marina Real, cuyas provisiones exceden a las de cualquier otro barco o flota del mundo en calidad y cantidad, cada hombre tiene una ración diaria de una libra de galletas, las cuales están cocidas de tal modo que resultan un comestible más sólido y sustancial que dos libras de pan normal bien cocido. Y este es un producto principal en la dieta de los marineros. Pero la galleta del mar experimenta poca o ninguna fermentación durante su cocción, y por consiguiente es mucho más difícil de digerir que el pan bien aleudado y debidamente fermentado. Se debe entender que las partes harinosas de las semillas vegetales disueltas solo en agua producen, según ha mostrado la experiencia, un alimento demasiado viscoso para ser consumido de forma constante por la población general, mientras que mediante la fermentación y el ácido de la levadura, la viscosidad glutinosa y los aceites tenaces de esas sustancias harinosas se rompen y subdividen; y después se disuelven fácilmente en agua, con la cual anteriormente solo formarían una pasta o engrudo, y ahora son miscibles con todos los humores del cuerpo. El pan bien cocido, que ha tenido un grado suficiente de fermentación, es ligero y fácil de digerir, y efectivamente es el alimento mejor para el hombre, ya que por su acidez es capaz de corregir una dieta rica en carnes; mientras que por el contrario la galleta de mar, al no estar fermentada de este modo, a menudo produce un fluido gástrico blanco, demasiado recio y viscoso, impropio para la nutrición del cuerpo cuando las facultades digestivas vitales están debilitadas.

El próximo producto de la ración de lo que se llaman provisiones frescas es una libra y media de harina de trigo por semana, la cual se convierte en un budín con agua y una cierta proporción de sebo escabechado. Este último no se conserva durante mucho tiempo en el mar, de modo que a menudo reciben en su lugar pasas de Corinto. Pero la harina y el agua así cocidas forman en conjunto una pasta recia y glutinosa, que requiere las máximas fuerzas e integridad de las facultades digestivas para poder descomponerse en nutrientes y asimilarlos. Encontramos que las personas débiles, inactivas, valetudinarias no pueden soportar tal alimento durante mucho tiempo...

SOBRE LA PREVENCION DEL ESCORBUTO

Concluiré los preceptos relacionados con la preservación de los marineros mostrando el mejor método para evitar muchos de los inconvenientes que se presentan durante las largas travesías, y de eliminar las diferentes causas que producen esta enfermedad.

Los experimentos son los siguientes:

El 20 de mayo de 1747, recibí a bordo del Salisbury en alta mar a 12 enfermos con escorbuto. Sus casos eran los más similares que se podían encontrar. Todos en general tenían las encías podridas, manchas y lasitud, con debilidad de las rodillas. Fueron encamados juntos en la bodega anterior, en un cuarto previsto para los enfermos; y todos tuvieron la misma dieta, que era como sigue: por la mañana, gachas endulzadas con azúcar; para el almuerzo, con frecuencia caldo de cordero fresco; otras veces budines, galleta cocida con azúcar, etc.; y para la cena, cebada, pasas de Corinto, arroz y pasas, sagú y vino, o algo parecido. Dos enfermos re-

cibían diariamente un cuarto de galón de sidra. Otros dos tomaban 25 gotas del elixir de vitriolo tres veces al día con el estómago vacío, y utilizaban para la boca un gargarismo fuertemente acidulado con este elixir. Otros dos tomaban dos cucharadas de vinagre tres veces al día con el estómago vacío, y sus gachas y otras comidas estaban bien aciduladas con este, así como el gargarismo para la boca. Dos de los enfermos en peor estado, que tenían rígidos los tendones del muslo (síntoma que no padecían los demás), fueron sometidos a un régimen de agua de mar. De esta, bebían media pinta cada día, y a veces más o menos, a medida que actuaba como una medicina discreta. Otros dos recibían cada uno dos naranjas y un limón cada día. Comían estos con avidez en horas diferentes con el estómago vacío. Continuaron este régimen solo durante seis días, porque agotaron la cantidad disponible. Los dos enfermos restantes tomaban la semilla de una nuez moscada tres veces al día y una mezcla recomendada por un cirujano hospitalario, la cual se componía de ajo, semilla de mostaza, *rad. raphan.* bálsamo del Perú y resina de mirra, y su bebida normal era hordiate bien acidulada con tamarindos, mediante una decocción de la misma, añadiéndole crémor tártaro, y fueron purgados suavemente tres o cuatro veces durante el transcurso del tratamiento.

La consecuencia fue que los efectos más repentinos y visiblemente buenos se percibieron por el consumo de naranjas y limones; uno de los que los habían tomado estaba en condiciones para el servicio al cabo de seis días. Efectivamente, las manchas no habían desaparecido completamente de su cuerpo, ni tampoco estaban sanas sus encías; pero sin otra medicina que un gargarismo con elixir de vitriolo llegó a gozar de buena salud antes de llegar a Plymouth, el 16 de junio. El otro estaba más recuperado que ninguno de los otros casos, y como estaba considerado como relativamente recuperado, fue nombrado como enfermero de los demás.

Ya que tendré la ocasión de comentar en otra parte los efectos de las otras medicinas en esta enfermedad, aquí comentaré solamente que el resultado de todos mis experimentos era que las naranjas y limones eran los medicamentos más efectivos para esta enfermedad en el mar. Me inclino a considerar que las naranjas son preferibles a los limones, aunque quizás resultara más beneficioso su consumo en conjunto... Estoy informado de que fueron principalmente las naranjas las que ocasionaron la recuperación tan rápida y sorprendente de los hombres de Lord Anson en la isla de Tinian; de lo cual aquel noble, valiente y experimentado comandante estaba tan consciente que antes de abandonar la isla mandó a tierra a un hombre de cada despensa para hacer una provisión de ellas para su futura seguridad... Quizás una historia más puede ser suficiente para eliminar toda duda.

"En la primera travesía realizada a las Indias Orientales por parte de la Compañía Inglesa de las Indias Orientales, había cuatro barcos bajo el mando del Capitán James Lancaster; su General, el Dragón, teniendo al General y 202 hombres a bordo, el Héctor con 108 hombres, el Susan con 82 y el Ascensión con 32. Salieron de Inglaterra aproximadamente el 18 de abril; en julio durante la travesía, las tripulaciones se pusieron enfermas de escorbuto; el primer día de agosto todos los barcos excepto el del General estaban tan desprovistos de hombres que apenas tenían bastantes para manipular las velas; y cuando se levantó durante 15 ó 16 días un viento de contra, los pocos que todavía estaban sanos comenzaron también a ponerse enfermos. Con lo cual la falta de manos en estos barcos era tan grande que los mercaderes mandados para vender las cargas en las Indias Orientales se vieron obligados a tomar el relevo con el timón y efectuar los servicios de los marineros hasta llegar a Saldanha (cerca del Cabo de Buena Esperanza); allí mandó el General sus barcos y fue a bordo personalmente para ayudar a los otros tres barcos, cuyas tripulaciones estaban en condiciones tan débiles que apenas eran capaces de echar anclas sin su ayuda. Durante todo este tiempo, el barco del General continuó con bastante buena salud. El motivo por el cual su tripulación gozaba de mejor salud que la del resto de los barcos se debía al jugo de limones, algunas botellas del cual el General había llevado a la mar, y del cual daba a cada hombre, mientras hubo, tres cucharadas cada mañana antes del desayuno. Con esto, curó a muchos de sus hombres y preservó a los otros; de modo que, aunque su barco contenía dos veces el número de hombres que cualquiera de los demás, no obstante (por la compasión de Dios y para la preservación de los otros tres barcos) no tenía a tantos hombres enfermos, ni perdió a tantos como ellos".

Esto es por cierto una prueba auténtica y notable de la gran efectividad del jugo de limones contra esta enfermedad, ya que los barcos gran-

des y hacinados se ven más afectados por esta enfermedad, y siempre en mayor grado, que los que son pequeños y ventilados. Esta pequeña escuadra perdió a 105 hombres por el escorbuto. Al brotar posteriormente entre ellos cuando estaban en las Indias Orientales, se decidió en un consejo convocado en alta mar recalar en un puerto donde se pudiera hacer provisión de naranjas y limones, siendo estos los remedios más efectivos y experimentados para eliminar y evitar esta terrible calamidad.

DE LA AFECCION QUE EN ESTA PROVINCIA SE LLAMA VULGARMENTE MAL DE LA ROSA

Gaspar Casal

Habiendo observado cuidadosamente en muchos años de práctica, todos los síntomas familiares a esta enfermedad; y habiendo visto que es la más terrible y contumaz de todas las endémicas en esta región, no sin razón creí conveniente escribir su historia.

Aunque los síntomas de esta enfermedad son muchos y crueles, como se verá en lo sucesivo, solo a uno de ellos se aplica aquel nombre vulgar; y este síntoma es una costra terrible que, aunque en su primer origen tiñe solamente la parte atacada de un color rojo, cubriéndola de cierta aspereza, degenera por fin en una costra extremadamente seca, escabrosa, negruzca, cortada muchísimas veces por profundas hendiduras, que penetran hasta la carne viva con dolor agudo, ardor y malestar.

Esta maligna costra, para llamarse "mal de la rosa," debe estar adherida precisamente al metacarpo, o metatarso, de las manos o de los pies, de modo que a ninguna afección, de cualquier género, figura o condición que sea, se le pueda dar en esta región tal nombre, si estas costras no se producen en las partes designadas. Por tanto, aunque se engendren en las plantas de los pies, las palmas de las manos, los codos, los brazos, la cabeza, la cara, el vientre, los muslos o las piernas; y aunque tengan el color rojo, las asperezas, las costras y la erisipela (que también se llama rosa) y aunque a esto se añadiesen todos los demás síntomas que distinguen el "mal de la rosa," de ninguna manera se podrían denominar así, si las expresadas costras no se presentan en el metacarpo, o en el metatarso. Conviene saber que estas costras se originan casi siempre cerca del equinoccio de primavera, y muy rara vez en otros tiempos. En el estío suelen desprenderse las costras, acaso con la humedad y el sudor, y entonces queda la parte perfectamente limpia de toda postilla y costra; pero en el lugar que habían ocupado sigue el estigma rojo, exquisitamente fino y resplandeciente, como las cicatrices que suelen quedar después de curada una quemadura; de suerte que aunque las partes restantes del metacarpo y metatarso tengan una piel delgada, rugosa y velluda, como sucede generalmente a los viejos, aquella parte que ocupaba la costra, aparece suave, lampiña y sin arrugas, pero menos floja, o más deprimida que el resto del cutis. Es verosímil que el nombre *rosa* traiga su origen del color y brillo de la cicatriz.

Estos estigmas persisten toda la vida en aquellos que interiormente están contaminados de esta enfermedad; y bien puede decirse que es aniversaria, pues vuelve todos los años en la primavera, como las golondrinas. En aquellos en que la enfermedad es reciente, no son tan horribles las costras, ni después que se desprenden, permanece una señal o cicatriz tan visible. No siempre ataca tampoco este mal a ambas manos, pues algunos enfermos la tienen solo en una; otros en las dos; otros en ambas manos y un pie; y otros en ambas manos y ambos pies. Nunca se producen las costras en las palmas de las manos, ni en las plantas de los pies, sino solo en el dorso de los pies y de las manos. Algunas veces se extiende por todo el metacarpo y el metatarso; pero entonces no es tan extensa.

En algunos enfermos, no en todos, existe otra señal visible de este mal; y es una aspereza costrosa de color ceniciento oscuro en la parte anterior e inferior del cuello, que, a manera de collar, se extiende desde un lado a otro de la cerviz sobre las clavículas del pecho y el manubrio del hueso esternón, a la extremidad superior, de unos dos dedos de ancha, como una estrecha faja; y dejando casi siempre intacta la parte posterior de la cerviz, tocan solo sus extremos los dos lados del músculo trapecio, sin que se extienda más allá. Desde el medio de este, baja cierto apéndice, igual en anchura, sobre el hueso esternón hasta la mitad del pecho... Jamás he visto en hombre alguno, ni sano ni enfermo,

Fuente: Extracto de *Memorias de la historia natural y médica de Asturias, 1762*. Reimpresas y anotadas por A. Buylla y Alegre y R. Sarandeses y Alvarez. Oviedo, Escuela Tipográfica del Hospicio, 1900.

esta señal, excepto aquellos que padecen del "*mal de la rosa*; por lo cual creo, aunque no todos piensan lo mismo, que solo conviene a los que sufren aquella dolencia.

HISTORIA DE ESTA ENFERMEDAD

Como ya he dicho, he procurado por largo tiempo examinar con la mayor diligencia todos los síntomas de esta enfermedad; más pensando para mí que de ninguna parte podía sacar la noticia cierta de aquellos, como de la relación de los mismos enfermos, principié el año de 1735 a examinarles y escribir cuanto contestaban a mis preguntas, oportunas o importunas...

DE LOS SINTOMAS DE ESTA ENFERMEDAD

De los expresados datos, y otros muchos que he podido conseguir con un maduro examen, se pueden deducir los fenómenos de esta enfermedad; pero, como algunos de ellos le son propios y exclusivos, y otros son comunes a esta y otras afecciones, trataré primero de aquellos.

Los síntomas propios e inseparables de esta enfermedad son:

1. La constante vacilación de la cabeza, que, si bien es común a todos, es en algunos tan perenne, que ni un solo instante pueden estar sin un movimiento irregular de todo el cuerpo. En el hospital de Santiago, de esta ciudad, he curado una mujercilla (y si necesario fuera, lo afirmaría bajo juramento) cuyo cuerpo, especialmente la mitad superior, se balanceaba como la golondrina empujada por un viento desigual; de modo que, para sostenerse, tenía que mover los pies con extremada ligereza, evitando así el dar en tierra a cada momento.
2. El doloroso ardor de la boca, vejiguillas en los labios, e inmundicia en la lengua.
3. La molesta debilidad del estómago y el decaimiento de todo el cuerpo, especialmente de las piernas, y una extraña pereza y negligencia.
4. Las costras de los metacarpos y metatarsos, y la especie de collar en la parte superior del cuello.
5. El calor abrasador que los atormenta, principalmente en el lecho.
6. Aquella suavidad, o delicada finura de la piel, que no resiste ni el calor, ni el frío; y
7. La pesadumbre que, sin causa conocida, les asalta y les hace prorrumpir en llanto lastimero, fenómeno que por sí solo es signo patognomónico de esta afección.

DE LOS DESENLACES Y SUCESIONES

...Hay otra metástasis, o tránsito de esta enfermedad, bastante frecuente, y no menos terrible; pero que no se efectúa indistintamente en cualquier tiempo, sino más especialmente en el estío, cuando es más intenso el calor del sol. Entonces, muchos de los que ya tienen arraigado el mal de la rosa, caen en la melancolía, y con tal mudanza los miserables enfermos, impelidos, no tanto por el furor, como por la angustia, se arrebatan en burlas y denuestos, y abandonando sus domicilios, vagan por los montes y lugares solitarios, y hasta suelen caer en la desesperación. Es, por tanto verosímil que la causa, o fermento, de esta afección, sea el calor intenso, que, como ya he dicho, apenas pueden sufrir esta clase de enfermos.

Llamará la atención de algunos lo que he observado varias veces, y es: que la mayor parte de aquellos que de esta afección pasaron a la melancolía, murieron más pronto, que aquellos maniacos y melancólicos, cuyo origen era distinto; pero si examinamos con maduro juicio las causas que aceleran la muerte de estos, nada hallaremos de estraño; pues hay indudablemente una grandísima diferencia entre las enfermedades primitivas y aquellas que nacen por simpatía, epigenesis o metástasis, aunque exteriormente apenas se note la diferencia...

CAUSA DE ESTA ENFERMEDAD

Se hallan ya en la temperatura o constitución de la atmósfera, ya en los alimentos. Como en la "Historia Físico Médica" de esta región, que escribí por mi propia mano, y conservo en mi casa, traté suficientemente de la temperatura, para no repetirlo, solo trataré aquí de los alimentos.

El principal alimento de casi todos los que padecen esta afección es el maíz y el mijo; pues de su harina hacen el pan, y confeccionan también las *papas* que mezcladas con leche, o manteca de leche, constituyen su comida ordinaria. También se alimentan de huevos, castañas, habas, nabos, berzas, leche, manteca, queso, manzanas, peras, nueces, avellanas, y otras frutas de los árboles. Rarísima vez comen carne fresca, y pocas veces salada, pues casi todos los que pade-

cen esta enfermedad son pobres labradores, por lo cual no solo no tienen carne salada de cerdo, ni de ningún otro animal, para cada uno de los días, que ni para cada diez días. El pan de mijo es generalmente ázimo, sin fermento, y cocido en un pequeño horno. Su bebida es el agua; sus vestidos, sus camisas, sus lechos y sus habitaciones, son iguales a sus alimentos...

TRATAMIENTO DE ESTAS ENDEMIAS

...Respecto a la curación del mal de la rosa solo puedo indicar aquellos remedios dietéticos, farmacéuticos y quirúrgicos que aprendí por experiencia. Observé constantemente que el cambio de los alimentos ordinarios por otros más sustanciosos y alimenticios, era utilísimo para disminuir esta enfermedad; y así es efectivamente, examinado cuidadosamente el asunto. En efecto: el fermento, o llámese como quiera, lo que constituye la causa próxima de esta enfermedad, entre otras pequeñas cualidades que, parece, la distinguen, prevalece una demacración notable; y esto lo patentizan: *primero*, todos los fenómenos antes explicados: *segundo*, el tránsito y las sucesiones de esta enfermedad a otras: *tercero*, la falta de sustancia nutritiva en los alimentos ordinarios. El pan no se cuece en grandes hornos, sino en unos muy pequeños, o bajo el rescoldo del hogar; y según la sentencia de Hipócrates, "el pan cocido en aquellos hornos o bajo el rescoldo, es estremadamente seco; en este por causa de la ceniza, y en aquel porque pierde el jugo, por la estrechez del horno". La leche, que indudablemente podría, por causa de la manteca que contiene, corregir la demacración que ocasionan los alimentos ordinarios, se toma, por lo general, después de extraer dicha manteca; pues los pobres la extraen y la venden, para comprar otros comestibles necesarios; de modo que solo se alimentan con el suero y alguna parte caseosa.

Según me ha contado una persona digna de crédito, aún vive una mujer que, habiendo sufrido el tránsito del mal de la rosa a la demencia, dio en la manía (ya sea por la fuerza del mal o por impulso de la misma naturaleza) de apetecer y buscar con ansiedad manteca de vaca, comprando cuanto podía encontrar hasta saciarse de ella, casi como único alimento diario; y con esta sola dieta, seguida por algún tiempo, no solo sanó perfectamente del mal de la rosa, sino también de la demencia. De lo dicho se infiere, pues, qué clase de dieta conviene a estos enfermos.

Para que la curación quirúrgico-farmacéutica contribuya más eficazmente al alivio del enfermo, debe acomodarse a la variedad de la dolencia, y a la disposición de los enfermos. A muchos les han aliviado las purgas suaves, las sangrías, y también, a veces, los vomitivos, y, por último, ciertos conocimientos anti-escorbúticos de fumaria, agrimonía, achicoria, acedera, etc.; a otros, infusiones de leños; a otros purgantes de ciertas hojas y flores, como la de sem, anís, hinojo, eléboro negro; de corteza de encina, de flor de violeta, de borraja y buglosa y, por fin, a otros las píldoras y jarabes de mastuerzo, becaburiga, fumaria, acedera y achicoria.

ENSAYO SOBRE LA CAUSA DEL COLICO ENDEMICO DE DEVONSHIRE[1]

George Baker[2]

Parece que no han carecido de fundamentos suficientes mis antiguas sospechas de que no debe buscarse en la sidra pura la causa del cólico, sino en algún tipo de adulteración fraudulenta o accidental.

En mis investigaciones, he encontrado que la enfermedad es muy frecuente en todo el condado de Devon, pero que afecta particularmente a aquellas partes del condado en las cuales se producen las mayores cantidades de sidra. También he averiguado que es frecuente no solo entre las clases más bajas, sino que es mucho más frecuente entre las personas de todos los niveles que en otras regiones de Inglaterra, y que no se limita solamente a la estación otoñal...

Según mi información, durante el pasado año ingresaron 80 pacientes bajo los efectos del cólico de Devonshire en el hospital de Bath, de los cuales 40 se consideran curados, y 36 muy aliviados. Asimismo, estoy informado por el hospital de Bath de que la proporción entre los pacientes de Devonshire y los de los condados de Hereford, Gloucester y Worcester es generalmente de ocho a uno.

Algunas cartas que he recibido recientemente del Dr. Wall, de Worcester, comentan los datos siguientes: "Los condados de Hereford, Gloucester y Worcester no están, según mis conocimientos, afectados por el cólico de Poitou o por cualquier otra enfermedad endémica que no sea el reumatismo, a la cual pienso que los habitantes de Herefordshire son más propensos que los de otros condados. El plomo, que puede ocasionar ese cólico, no se utiliza en ninguna pieza del aparato usado para prensar o exprimir las manzanas, o para hacer fermentar el licor. Efectivamente en un año en que se dieron muchas manzanas, conocí a un agricultor que, teniendo necesidad de barriles, rellenó con sidra nueva una cisterna grande de plomo y la almacenó allí, hasta que consiguió obtener recipientes suficientes para contener el licor. En consecuencia, todas las personas que bebieron el licor se vieron afectadas, como suele ser el caso de *aquellos que* trabajan con plomo. En cierto momento, tuvimos a 11 de ellos en nuestro hospital.

Recientemente he tenido dos o tres pacientes con este mal, ocasionado por haber bebido sidra obtenida en una prensa recubierta de plomo. Pero este hecho de una prensa de sidra cubierta de plomo es un caso singular y quizás único en esta parte de Inglaterra. Ocurrió en una parte del condado de Worcester, contiguo a Warwickshire, donde se cultivan muy pocas manzanas; debido al desuso de la prensa esta tenía grietas en su cabezal; la sagacidad del agricultor ideó esta cubierta, para evitar la pérdida de su licor. Aquí en general, los bebedores de sidra están sanos y robustos, pero la mayoría están delgados. El licor es claro, y se elimina fácilmente por la orina o transpiración, lo que permite a las personas normales beberla, mientras trabajan, en enormes cantidades de hasta algunos galones diarios. He oído comentar a un médico que vivía hasta hace poco en este lugar y que dedicaba una gran parte de su tiempo a la curación de lunáticos, que entre esos infelices que le consultaban había una mayor proporción que provenían de Herefordshire que de cualquier otro lugar. Este hecho, si es verdad, podría ser a causa de la cantidad bebida, antes que de su calidad".

Si el aparato para producir la sidra fuese el mismo en todos los condados en los cuales se produce, sería muy extraño que los habitantes de un condado sufrieran tales terribles efectos del consumo de este licor, mientras que los de los otros condados la beben impunemente. Pero, si investigamos el método de producción de la sidra en el condado de Devon, estaremos en

---

Fuente: Extracto de *An Essay Concerning the Cause of the Endemial Colic of Devonshire*. Londres, Impreso por J. Hughs, de Lincolns-Inn-Fields, y reimpreso por la Sociedad Delta Omega, 1958.

[1]Leído en la sala de actos del Colegio Médico de Londres el 29 de junio de 1767.

[2]Miembro del Colegio Médico y de la Sociedad Real, y médico privado de la Familia Real.

condiciones para opinar, con un cierto grado de probabilidad, cuál es el factor que ocasiona tal diferencia. La gran artesa circular, en la cual se muelen las manzanas, normalmente está compuesta por varias piezas de piedras unidas con grapas de hierro; en los intersticios se vierte plomo fundido. Con frecuencia ocurre que las piedras que van a unirse de este modo no son uniformes, y no se ajustan entre sí, de modo que quedan huecos considerables entre ellas; estos huecos se rellenan con plomo. En este caso las manzanas, molidas por la presión del rodillo, inmediatamente entran en contacto con una cantidad importante de este metal tóxico.

En varias partes del condado con frecuencia también se forran completamente las prensas de sidra con plomo para impedir su fuga, o bien se construye un cerco de plomo alrededor de la prensa para recibir el zumo de las manzanas y llevarlo a un recipiente de madera o piedra, colocado debajo. Además, en muchos otros lugares en los cuales no se emplean estos métodos, es común clavar chapas de plomo sobre todas las grietas y uniones de las prensas, y también transportar el zumo de las manzanas desde las prensas por medio de tuberías de plomo. Además, estoy enterado de que algunos agricultores, después de fabricar la primera sidra, que es suave antes de que las manzanas hayan madurado, tienen la costumbre de meter una pesa de plomo en los barriles para evitar que el licor se agrie, y que esta sidra es la bebida corriente de sus criados y peones. Pero estoy dispuesto a creer que este método pernicioso de adulteración (contra el cual se han promulgado leyes severas tanto aquí como en Francia y en Alemania, países donde este crimen lleva aparejada merecidamente la pena de muerte) no es practicado con frecuencia por nuestros compatriotas.

Dii meliora piis, erroremque hostibus illum!

El Dr. Wall me informa que, en algunas partes de los condados de Hereford, Gloucester y Worcester, los molinos en los cuales se muelen las manzanas tienen un diámetro de 16, 18 ó 20 pies, y consisten en unas cuantas piezas de piedra o de madera unidas con grapas de hierro, aseguradas con plomo; pero que estas grapas están fijadas al cabezal del molino, o en el exterior del cerco, y no en la acanaladura en la cual se muelen las manzanas. El mismo caballero observa que, si muchas manzanas, con mucho zumo, permanecen durante mucho tiempo en el cabezal del molino (donde se amontonan las manzanas para que estén disponibles en el momento de ser introducidas en la acanaladura), y si algunas de estas manzanas están podridas o estropeadas, y la humedad que proviene de la fermentación o transpiración de las frutas se extiende a través de todas ellas, sería dudoso que ninguna parte del plomo, utilizado en las grapas, no se disolviera; aunque sería, como máximo, en una cantidad muy pequeña, puesto que hay muy poco plomo en las uniones y la superficie en contacto con las manzanas es casi imperceptible. Pero me ha informado otra persona que, en muchas partes de Herefordshire y los condados vecinos, las piedras de los molinos se unen con masilla (esta es tiza mezclada con aceite para formar una pasta resistente), y que no se utiliza originalmente el hierro ni el plomo en su construcción, pero que, si una unión cualquiera se desgasta y se suelta (lo cual a veces es el caso), se repara con grapas de hierro aseguradas con plomo.

Después de establecer estos hechos, me decidí a aprovechar la primera oportunidad que se me presentara para enterarme mediante experimento si existen realmente o no huellas de una solución de plomo en la sidra de Devonshire. Entonces, estando en Exeter en el mes de octubre de 1766, me procuré en la parroquia de Alfington una cantidad de zumo exprimido de manzanas, mientras corría desde una prensa de sidra forrada de plomo. Con este zumo hice y repetí varios experimentos mediante el *atramentum sympatheticum*, o *liquor vini probatorious* descrito por Neuumann y de la tintura volátil de azufre. Estos experimentos me convencieron completamente de que el mosto contenía una solución de plomo. Los mismos experimentos se efectuaron con sidra del año anterior. También mostró indicios evidentes de plomo, pero en menor proporción que en el mosto.

No obstante, por no estar dispuesto a hacer una afirmación positiva con la sola autoridad de mis propios ensayos, y más especialmente al encontrarme bajo la influencia de una opinión preconcebida, llevé a Londres una cantidad del mismo mosto que había examinado en Exeter. Este mosto, junto con una cantidad de sidra de Devonshire del año anterior, la cual compré del fabricante (quien me aseguró que no utilizaba plomo en ninguna parte del aparato para hacer sidra, excepto lo necesario para reparar la arte-

sa, como se ha mencionado anteriormente), eran las muestras de algunos experimentos, en la realización de los cuales el Dr. Saunders, un ingenioso caballero, profesor de química, me prestó su ayuda...

Experimento I

Cuando se expuso una pequeña cantidad de sidra de Devonshire en un papel limpio, el vapor de tintura de azufre se volvió inmediatamente de un color oscuro, tirando a negro. La única forma de imitar este color era exponiendo una solución diluida de *saccharum Saturni* al mismo vapor. Cuando una pequeña cantidad de sidra, producida en el condado de Hereford, se expuso del mismo modo al mismo vapor, no mostró tal aspecto hasta que se añadieron unas gotas de *saccharum Saturni.*

Observación I

De este experimento entendimos que el ácido, antes de unirse con el plomo en la sidra, y el álcali volátil en la tintura de azufre, se atrayeron mutuamente, y que era el precipitado del plomo unido con el azufre el que produjo el color oscuro descrito antes.

Experimento II

Cuando se añadió una pequeña cantidad de *Hepar Sulphuris* (preparado por la cocción en un horno de arena de una onza de oropimente y dos onzas de cal viva, con 12 onzas de agua, en un recipiente cerrado) a una cantidad de sidra de Devonshire, después de algunos minutos produjo un color oscuro tirando a negro en el cuerpo del líquido, y el conjunto se puso muy opaco. Tal cambio no se produjo en la sidra del condado de Hereford hasta que se añadieron algunas gotas de *saccharum Saturni*; entonces se observó la misma apariencia que en la sidra de Devonshire.

Observación II

El razonamiento utilizado en la observación anterior también es aplicable aquí. La descomposición del *saccharum Saturni* y del *Hepar Sulphuris* se efectuó según las mismas leyes de atracción.

Experimento III

A una pequeña cantidad de sidra de Devonshire se añadieron unas gotas de *Hepar Sulphuris* (preparado hirviendo junto en agua partes iguales de álcali vegetal estable y de azufre) se produjo un precipitado de color muy oscuro.

Cuando se trató de la misma manera una cantidad de sidra de Herefordshire, el precipitado producido era tan blanco como la leche, y se pudo obtener un precipitado del mismo color solamente cuando se añadieron unas gotas de una solución diluida de *saccharum Saturni.*

Observación III

La realización de este experimento requiere alguna precisión. El *Hepar Sulphuris* no se debe añadir en gran cantidad; ya que todo el plomo se precipita en la primera adición, es fácil percibir los sucesivos y diferentes tonos de color del precipitado, hasta que todo el plomo se ha separado; entonces el precipitado, después de otra adición de *Hepar Sulphuris*, toma la blancura del precipitado obtenido en la sidra de Herefordshire, la cual le da derecho a tomar el nombre de *Lac Sulphuris*. Si se añade de una sola vez una gran cantidad de *Hepar Sulphuris*, la blancura del precipitado demasiado copioso es tal que hace imperceptible el color oscuro del primer precipitado.

Experimento IV

Una cantidad de sidra de Devonshire se examinó por medio de la tintura volátil de azufre, tal como en el Experimento III. Se obtuvo un precipitado muy oscuro. Se logró obtener un precipitado similar en la sidra de Herefordshire solamente después de añadirle una solución diluida de *saccharum Saturni.*

Cuando se trató de la misma manera una cantidad del mosto (tomado de la prensa de la parroquia de Alfington, como se ha comentado antes), se produjeron precipitados de un negro más intenso. Esto demuestra suficientemente que la solución de plomo en el mosto era más fuerte que en la sidra.

No tiene importancia si el plomo, cuya existencia se ha demostrado, se combinó con la sidra en su estado de mosto o en el del licor vinoso. No obstante, como el mosto proporcionó indi-

cios más importantes de impregnación que la sidra, parece probable que el plomo se combinó con el mosto, y que, como durante la fermentación el ácido se convierte en gran parte en alcohol, consecuentemente se precipitaría una cantidad proporcional de plomo.

Se intentaron los mismos experimentos con otras muestras de sidra de Devonshire y Herefordshire. Los resultados eran constantes y uniformemente iguales a los descritos.

Varios autores han propuesto detectar tales adulteraciones de vinos por medio del ácido vitriólico o muriático, los cuales, cuando se unen con el plomo, lo hacen precipitar. Pero por los experimentos del profesor Gaubius se ha averiguado que los ensayos efectuados con ácidos son menos efectivos que los que se han descrito.

Experimento V

A fin de dejar el asunto zanjado, se preparó un extracto de 18 botellas de cuarto de galón de sidra de Devonshire (después de filtrarla a través de un paño) que estaban en mi bodega desde hacía más de tres meses. Cuando se ensayó este extracto con el flujo negro, se encontró en el fondo del crisol una cantidad de plomo que pesaba cuatro granos y medio. Estos experimentos se efectuaron en octubre de 1766...

* * *

¿No puedo pretender que el presente descubrimiento de un tóxico, el cual durante muchos años ha ejercido sus efectos virulentos en los habitantes de Devonshire por estar incorporado a su bebida diaria, y por no haber sido detectado ni sospechado, pueda ser considerado como objeto que merezca una seria atención por aquellos que tienen el poder y la oportunidad de eliminar la fuente de tanto mal? Desde hace mucho tiempo me he lamentado de que un condado distinguido por algunos beneficios peculiares se distinguiera también por una calamidad peculiar, tal como si fuera una consecuencia de su fertilidad. Por lo tanto, como el tema me parecía importante, he dedicado todos mis esfuerzos a esta investigación, y tengo asegurada mi recompensa en el conocimiento de haber intentado preservar a mis compatriotas y prójimo contra una de las enfermedades más espantosas que incide en el cuerpo humano.

Es probable que este ensayo se publique posteriormente en una colección médica. Se han impreso algunas copias, con el propósito particular de dar a los habitantes de Devon una pronta indicación acerca de su peligro, a fin de que puedan tomar las medidas necesarias para conservar su salud y asegurar el valor de su propiedad.

UNA ENCUESTA SOBRE LAS CAUSAS Y LOS EFECTOS DE LA VACUNACION ANTIVARIOLICA

Eduardo Jenner

En esta zona productora de leche hay un gran número de vacas, y la tarea de ordeñar es efectuada indistintamente por sirvientes hombres y mujeres. A uno de estos hombres, por ejemplo, se le asigna la tarea de curar un caballo que padece de ajuagas, y sin prestar la debida atención a la higiene de sus manos, procede luego sin ningún cuidado a ordeñar las vacas, teniendo algunas partículas del material infeccioso adheridas a los dedos. Cuando tal es el caso, se puede transmitir una enfermedad a las vacas, y de las vacas a los ordeñadores, y este mal se disemina por la granja hasta que todo el ganado y los sirvientes sienten sus efectos nocivos. Este mal ha sido denominado cowpox (viruela de las vacas).

Se manifiesta en los pezones de las vacas en forma de pústulas irregulares. Al principio son por lo general de color azul pálido, o más bien amoratado, y están rodeadas de una inflamación erisipelatosa. A menos que se les aplique un remedio a tiempo, estas pústulas degeneran con frecuencia en úlceras fagedénicas, que resultan muy molestas.[1] Los animales enferman y la secreción de la leche disminuye. En ese momento aparecen puntos inflamados en diferentes partes de las manos de los ordeñadores, y algunas veces en las muñecas, que comienzan muy pronto a supurar, tomando el aspecto de pequeñas ampollas semejantes a las que produce una quemadura. En general se originan alrededor de las articulaciones y en las extremidades de los dedos; pero cualquiera sea la parte afectada, si la ubicación lo permite, estas zonas de supuración superficial adoptan una forma circular, de bordes más elevados que el centro y de color azulado. Al producirse la absorción aparecen tumores en las axilas y queda afectado todo el organismo: el pulso se acelera, sobrevienen escalofríos seguidos de calores, cansancio general, dolores en la espalda y en los miembros, y vómitos. El enfermo siente dolor de cabeza y llega en algunos casos a delirar. Estos síntomas pueden ser más o menos intensos y persisten, por lo general, de un día a tres o cuatro, dejando en las manos llagas ulceradas, muy molestas, dada la sensibilidad del lugar, que cicatrizan lentamente, volviéndose algunas veces fagedénicas, como las que las originaron. Los labios, alas de la nariz, párpados y otras partes del cuerpo se cubren algunas veces de llagas, pero estas son debidas, evidentemente, a que el enfermo se frota o rasca, sin ningún cuidado, con los dedos infectados. No he visto ningún caso en que sobreviniera una erupción en la piel después de la declinación de la fiebre, con la excepción de uno, en el que aparecieron unas pocas manchas rojas en los brazos; eran muy pequeñas, de color rojo vivo, y desaparecieron muy pronto sin llegar a la maduración, de manera que no puedo asegurar que tuvieran alguna relación con los síntomas anteriores.

En esta forma, la enfermedad va transmitiéndose del caballo a la vaca y de la vaca al hombre.

Diferentes especies de materiales infecciosos, al ser absorbidos por el organismo, pueden producir efectos en cierto modo similares, pero la singularidad del virus del cowpox es que la persona que ha sido afectada por él está libre para siempre de la infección de viruela: ni la exposición a las emanaciones variólicas, ni la introducción de la sustancia mórbida en la piel le producirán este mal...

Caso VIII

Isabel Wynne, de 57 años de edad, hace 38 vivía como sirvienta en una granja de la vecindad. Era entonces ordeñadora, cuando comenzó una epidemia de cowpox entre las vacas. Enfermó junto con toda la familia, pero, en comparación con ellos, adquirió el mal en forma muy

Fuente: Extracto de *Las tres memorias originales sobre la vacunación antivariólica*. Buenos Aires, Emecé Editores, S. A., 1946.

[1] Los que atienden al ganado enfermo en este país han encontrado un remedio eficaz para detener el progreso de esta dolencia en las aplicaciones que actúan químicamente sobre la sustancia mórbida, como, por ejemplo, las soluciones de sulfato de zinc o de sulfato de cobre.

benigna, pues solo le apareció una pequeña úlcera en el dedo meñique de la mano izquierda, que no fue seguida de ningún malestar.

Como la enfermedad había sido leve, y había ocurrido en una época tan remota de su vida, yo tenía el mayor interés en probar los efectos del material varioloso en su organismo, y el 28 de marzo de 1797 le inoculé el virus practicándole dos incisiones superficiales en el brazo izquierdo, en las cuales introduje cuidadosamente el material. Pronto apareció una pequeña erupción y una sensación de picazón alrededor de la zona inoculada, que duró tres días; pasados estos, ambas comenzaron a ceder, y al quinto día era evidente que no se seguiría ningún malestar.

Caso IX

Aunque el cowpox protege el organismo contra la viruela, y la viruela es una defensa en el futuro contra su propio veneno, parecería que el cuerpo humano es susceptible de ser atacado por el cowpox reiteradas veces, como lo demuestra el siguiente caso.

Guillermo Smith, de Pyrton, en esta parroquia, contrajo el cowpox cuando vivía en casa de un granjero vecino, en el año 1780. Uno de los caballos de la granja padecía de úlceras en los cascos, y le tocó a él atenderlo. Por este medio, la infección fue transmitida a las vacas, y de las vacas a Smith. En una de sus manos aparecieron varias pústulas ulceradas y los síntomas ya descritos.

En el año 1791 el cowpox hizo su aparición en otra granja, donde trabajaba como sirviente, y adquirió el mal por segunda vez, y en 1794 tuvo la mala suerte de contraerlo nuevamente. La enfermedad se manifestó con tanta gravedad la segunda y tercera vez como la primera.[2]

En la primavera del año 1795 le fue inoculada la viruela dos veces, pero el material varioloso no produjo alteración alguna en su organismo, y desde entonces ha convivido con los enfermos de viruela durante el período más contagioso, sin que ello lo perjudicara.

[2]No es así como ocurre en general; el segundo ataque suele ser muy leve, como sucede, según me han informado, entre las vacas.

RESEÑA DEL ESTADO FISICO Y MORAL DE LOS OBREROS DE LAS INDUSTRIAS DEL ALGODON, LA LANA Y LA SEDA

Louis R. Villerme

BREVE RESUMEN DE LAS TRES SECCIONES[1]

En vista del número y la amplitud de los detalles contenidos en este volumen, debo resumirlos aquí en pocas páginas. Este resumen presentará una especie de cuadro comparativo de las características principales de los obreros de las industrias de la lana, del algodón y de la seda, así como de las similitudes y las diferencias que existen entre los obreros que realizan el mismo trabajo en diferentes lugares y entre los obreros de la misma industria que realizan distintos trabajos. Por lo tanto, en este capítulo se tratará de resumir la información que se presenta en los capítulos previos...

Los tejedores, que constituyen una categoría numerosa, trabajan generalmente en familia, en sótanos o en locales en planta baja húmedos y mal ventilados. Casi siempre viven en el campo y, con frecuencia, se dedican también a la agricultura. En general, son amantes del orden, del ahorro y de las buenas costumbres. Sin embargo, a excepción de los pocos tejedores que fabrican las telas de dibujos y artículos novedosos, sus ingresos son módicos, y su alimentación, salud y vivienda dejan mucho que desear...

Los obreros de las hilanderías y de las fábricas de tejidos mecanizadas trabajan en talleres comunes, donde la mezcla de personas de distinto sexo y de distintas edades a menudo ejerce una influencia negativa en sus actitudes y hábitos, especialmente cuando viven en una ciudad grande o cuando no regresan a sus hogares por la noche. Para muchas de esas personas, su trabajo es no solo insalubre, y excesivo para los niños, sino también mal remunerado y los salarios son tanto más insuficientes cuanto que los trabajadores carecen de otros recursos y casi nunca son ordenados o ahorran.

Los obreros de la industria del algodón de Lille, en el departamento del Alto Rin, son los que viven en las peores condiciones. Son bien conocidos en Lille la terrible indigencia, la depravación, los vicios y la profunda degradación de los trabajadores, y que en el norte de Alsacia son muchos los que carecen de vivienda, de ropa y de alimentos apropiados; personas pálidas, delgadas y, sobre todo, extenuadas por la fatiga. Sin embargo, muchos de estos trabajadores que en Thann y Mulhouse se les aplica el expresivo y extraño epíteto de "Negros-blancos" merecen la compasión de los hombres de bien por sus buenas cualidades y por la causa respetable de su miseria.

DURACION DE LA JORNADA DE TRABAJO[2]

La jornada de trabajo es muy larga, excepto en épocas de crisis: los obreros de la industria del algodón y de la lana generalmente trabajan de 15 a 15 horas y media, de las cuales se exige que unas 13 sean de trabajo efectivo.

Para respaldar esa aseveración, podría señalar el horario de comienzo y terminación de las tareas en las distintas fábricas que visité, pero prefiero dejar que sean los propios fabricantes los que se expresen. En ocasión de la encuesta comercial e industrial de 1834, cuyos resultados se publicaron por orden del Ministro de Comercio, varios trabajadores de hilanderías hicieron declaraciones.

Uno dijo que en Roubaix, la jornada de trabajo era de 14 horas y media, de las cuales dos se destinan a la comida y el reposo, y que los niños, *entre ellos algunos de seis años y muchos de ocho,* trabajaban tantas horas como los adultos.

Otros dijeron que en sus fábricas en Rouen se trabajaba 13 horas y media todo el año (refiriéndose a horas de trabajo, y no a la jornada total).

Otro señaló que en los departamentos del Alto

Fuente: Extracto de Louis R. Villerme, *Tableau de l'etat physique et moral des ouvriers employés dans les manufactures de coton, de laine et de soie.* París, Jules Renouard et Cie, Libraires, 1840.

[1]Del Volumen I.

[2]Del Volumen II.

Rin y del Bajo Rin la jornada de trabajo es de 13 horas. Y otros, que en la ciudad de Saint-Quentin *todos los obreros, sin distinción de edad o sexo,* trabajaban 13 horas al día.

Lo que es más, la duración de la jornada de trabajo, que es aproximadamente la misma en toda Francia, no parece ser más corta en las hilanderías de algodón de Bélgica, al menos en Gante. Sin embargo, encontré que era más corta en los cantones suizos de Zurich y Argovia, especialmente en Zurich.

La encuesta de 1834 también puso de manifiesto que en las manufacturas de paños, la jornada era de 13 horas de trabajo (de un total de 15) en Elbeuf, en Abbeville y Louviers y de 15 en Sedán; mientras que era de 12 en Carcasona y solo de 8 a 10 en Lodève.

Un informe presentado a la Sociedad Industrial de Mulhouse el 27 de febrero de 1827 indica que la jornada de trabajo en las hilanderías era generalmente de 13 ó 14 horas, tanto para los niños como para los adultos, y otro informe presentado a la misma sociedad el 31 de mayo de 1837, contiene esta sorprendente declaración: "En algunas hilanderías de Francia, los obreros permanecen 17 horas al día, y durante ese período, los únicos momentos de descanso son media hora para el almuerzo y una hora para la cena, lo cual arroja una jornada de trabajo efectivo de 15 horas y media".

Cuando se reciben pedidos grandes o urgentes, el trabajo se prolonga a veces toda la noche del sábado. Pero eso es una excepción; más a menudo, en vez de exigir a los obreros que trabajen durante la noche, se les hace volver el domingo por la mañana y trabajar hasta el mediodía. Por último, hay algunas fábricas—muy pocas—en las que se trabaja todos los días, 24 horas al día; en esos casos, hay dos turnos, cada uno de los cuales trabaja de día durante una semana y de noche durante la siguiente.

Esas jornadas de trabajo parecen largas, y hasta diría excesivas, tanto más cuanto que rigen para todos los obreros, sin distinción de edad, y son una de las causas, aunque no la principal, del sufrimiento de los niños y de los adultos más pobres.

Por más triste que sea la situación de los adultos, la situación de los niños que trabajan en numerosas fábricas nos debería conmover especialmente, ya que son víctimas frecuentes de los excesos y la imprevisión de sus padres, y no merecen nunca su infortunio.

En Alsacia, muchos de esos desafortunados jóvenes pertenecen a familias suizas o alemanas totalmente arruinadas, que atraídas por la esperanza de una mejor suerte vienen a competir con los habitantes del lugar. Lo primero que hacen después de conseguir trabajo es buscar una vivienda, pero los alquileres elevados en las ciudades donde se encuentran las fábricas y en los poblados más cercanos los obliga a veces a establecerse a una distancia de una legua o una legua y media.

En consecuencia, los niños, muchos de los cuales tienen apenas siete años, y algunos menos todavía, se ven obligados a reducir sus horas de sueño y descanso a fin de recorrer el largo y cansador trayecto dos veces al día: de ida al taller por la mañana, y de regreso al hogar por la noche.

Esta causa de sufrimiento se observa en Mulhouse más que en cualquier otro lugar. Esta ciudad, a pesar de su rápido crecimiento, no puede albergar a todos los que vienen a trabajar a sus fábricas. Es muy triste ver a los obreros llegar de todas partes por la mañana; una multitud de niños flacos, macilentos, cubiertos de harapos, caminando descalzos en el barro y bajo la lluvia, llevando en la mano—o cuando llueve, bajo las ropas que ya no se traspasan porque están cubiertas del aceite que les ha caído—un pedazo de pan, que será su único alimento hasta que regresan a su casa en la noche.

Es cierto que a los niños empleados en las otras hilanderías y fábricas de tejidos de algodón del Alto Rin y en establecimientos similares del resto de Francia, en general, no les va tan mal, pero todos son pálidos, lánguidos, de movimientos lentos y jugar tranquilo y tienen un aspecto de miseria, sufrimiento y abatimiento. Esto contrasta con el buen color, la gordura, la petulancia y todos los signos de buena salud que se observan en los niños de la misma edad apenas se pasa de una zona industrial a una agrícola.

Esos males son tanto más lamentables cuanto que las maravillosas máquinas de la industria actual permiten reemplazar un gran número de adultos con niños, lo cual resulta en un aumento del número de niños en las fábricas y en el desempleo de los adultos. No obstante, como ya se dijo, la concentración de la industria en las ciudades crea una nueva clase, cuya suerte, más inestable que la de los trabajadores agrícolas debido a que depende de las vicisitudes y las crisis del comercio, sería sin embargo, en épocas nor-

males, mejor que la de los trabajadores agrícolas si tuvieran siempre los hábitos, el orden y el espíritu de previsión apropiados.

A fin de que se comprenda bien lo larga que es la jornada de trabajo de los niños en los talleres, quisiera reiterar que conforme a la práctica y los reglamentos establecidos para todo tipo de trabajo, incluido el de los condenados a trabajos forzados, la duración de la jornada es de 12 horas que se reducen a 10 si se descuentan las dos horas para las comidas, en tanto que para los obreros a que nos referimos aquí, dura de 15 a 15 horas y media, de las cuales 13 ó 13 y media son de trabajo efectivo. Esa es una gran diferencia...

LOS NIÑOS EMPLEADOS EN LAS FABRICAS

Antiguamente, la producción de algodón y lana estaba difundida en todo el campo, y hasta podría decirse que se trabajaba en todas las casas, como ocurre todavía en Francia y en casi toda Europa con la producción de hilos y telas de lino o cáñamo. Pero el telar de Arkwright y las máquinas modernas más perfeccionadas, que sirven para hilar o tejer, han resultado en una concentración de las fábricas de tejidos de lana y algodón en grandes establecimientos que funcionan con chorros de agua o calderas. La fuerza de los caballos ha caído en desuso. Ese cambio ha producido otros, tales como el reemplazo de un gran número de adultos con niños, sistema que ha dado lugar a los graves abusos mencionados en el capítulo precedente, y contra los cuales se escuchan quejas enérgicas en Gran Bretaña desde fines del siglo XVIII. Esas quejas, exageradas o no, muestran las pavorosas condiciones de trabajo de los niños en las fábricas de tejidos de algodón. Era lógico que fuera en Inglaterra, el país más industrializado del mundo, que ha superado a todos los demás en el arte de la hilandería, donde se observaran primero las consecuencias del nuevo sistema.

No quiero reiterar hechos que son conocidos, pero a fin de no pasar por alto ningún aspecto relativo a los niños, debo referirme al informe mencionado de la Oficina de Industrias del Ministerio de Comercio. He suprimido los pasajes que no añaden nada a lo que ya se conoce.

El sueldo de los niños oscila entre 25 y 75 centavos, según la edad, la fuerza y la habilidad. Cada año aumenta generalmente en cinco céntimos al día, hasta la edad de 17 ó 18 años.

En general, el trabajo nocturno es sumamente desmoralizante para los niños. Creo que se ha señalado que los niños que permanecen en los talleres sin la vigilancia de los padres adquieren, con más frecuencia que los demás, ideas de independencia y hábitos desordenados, especialmente si ganan un buen sueldo.

Los que trabajan con sus padres en las fábricas constituyen entre el 10 y el 50% (por lo general, el 30%) de los jóvenes trabajadores. Pero ni siquiera estos son muy apegados a los padres ni los ayudan. Por otro lado, muchos padres colocan a sus hijos en otras fábricas deliberadamente, a fin de que toda la familia no se quede sin trabajo en caso de interrupción de las labores en la fábrica donde ellos trabajan.

Según los datos disponibles, la instrucción de los niños que empiezan a trabajar en los talleres desde los seis años es nula; por lo general los que comienzan a trabajar antes de los 10 u 11 años no saben leer ni escribir. Se han abierto algunas escuelas nocturnas y dominicales, pero los niños están cansados después de 12 a 14 horas de trabajo o por el trabajo de la noche anterior no pueden aprender. Los padres se muestran indiferentes ante el problema. En cuanto a la instrucción religiosa, por lo regular se dice que se le asigna el tiempo necesario...

CONSIDERACIONES GENERALES

Se dice que cada vez que un gran número de personas se reúne en un lugar cerrado, su salud se altera. Si se tratara de aplicar esa aseveración a las fábricas, los hechos expuestos estarían lejos de confirmarla siempre. No existe ninguna enfermedad exclusiva de cierto tipo de talleres, pero hay algunas enfermedades que se producen con mayor frecuencia debido a las condiciones en que viven los obreros.

En las hilanderías de algodón, la tos, las inflamaciones pulmonares y la temible tisis afectan a muchos de los obreros que se ocupan del batán o de las primeras operaciones de cardadura. Según la información que yo tengo, esas enfermedades afectan aún más a los que se encargan de barrer los locales y separar la lana, que respiran polvo y pelusa de algodón, y a los tejedores manuales.

Aun cuando son numerosas las víctimas de las inflamaciones pulmonares y de la tisis, su muerte prematura no me parece más deplorable que la escrófula de la mayoría de los trabajadores de las manufacturas. Este azote, que produce

hinchazón, cicatrices, lisiaduras y deformaciones horribles en niños y en jóvenes, es común, especialmente en las grandes ciudades, entre los trabajadores apiñados en calles estrechas y viviendas sucias, oscuras y mal ventiladas, donde no penetran los rayos del sol, y afecta particularmente a los tejedores y a sus familias. A esos tristes efectos cabe agregar la baja estatura, la delgadez y la debilidad de las personas con escrófula. Si se compara a esas personas, encorvadas diariamente sobre los telares, creciendo a la sombra y marchitándose como si fueran plantas, con los demás habitantes del mismo lugar o con los agricultores, que viven y trabajan al aire libre, bajo el sol ardiente, la diferencia es sorprendente.

Esa diferencia es enorme, y la conocen muy bien los funcionarios encargados del reclutamiento para las fuerzas armadas; lamentablemente todavía no se han recopilado las observaciones que podrían confirmarla sin lugar a dudas. Esto es lo que me ha impulsado a realizar una investigación en ese campo, pero el tiempo de que disponía únicamente me permitió examinar la ciudad de Amiens. Los hombres de 20 a 21 años que pertenecen a la clase pobre—y podría decirse a la *clase de los obreros que trabajan en las fábricas*—con mayor frecuencia no son idóneos para las fuerzas armadas debido a su talla, constitución y estado de salud. Para encontrar 100 hombres aptos para el servicio militar, hace falta reclutar 193 de la clase adinerada, y hasta 343 de la clase pobre...

Los obreros que trabajan en las hilanderías y en las fábricas de tejidos, cuya mortalidad es más elevada en todas las etapas de la vida (según la edad, sería la tercera parte, la mitad o más elevada que la de los que se ocupan del estampado de indiana, los molineros y los fabricantes) llevan una existencia miserable; son pálidos, delgados, y están siempre extenuados por el hambre y la pobreza. Y digo *hambre* porque es evidente que, a cambio de su trabajo, no obtienen alimentos apropiados y abundantes. En consecuencia, no causa sorpresa que sucumban a cualquier edad en mayor número que los demás. Entre ellos se encuentran muchas familias que poco antes se dedicaban a la agricultura, pero que prefieren una labor ingrata a la vergüenza de mendigar el pan. Ese cambio tan brusco y completo de la vida del campo a la ciudad, de las ocupaciones al aire libre a las de los talleres cerrados, con frecuencia tiene efectos terribles en su constitución, además de las penas que preceden y siguen a dicho cambio.

La mortalidad excesiva entre las familias de obreros empleados en las fábricas de tejidos y en las hilanderías de algodón de Mulhouse se observa especialmente durante los primeros años de vida. La mitad de los hijos de los fabricantes, negociantes y gerentes de fábricas llegan a la edad de 29 años, mientras que la mitad de los hijos de los tejedores y de los trabajadores de las hilanderías muere antes de cumplir 2 años, lo que parece mentira...

No se puede negar que eso también ocurre en algunos oficios esenciales que son tan insalubres como el espadillado del algodón: el esquilador de conejos o liebres, el minero que extrae mercurio de la tierra, el pocero, el alcantarillero, el que prepara blanco de plomo y ciertos reactivos químicos, etc. Todo el mundo está de acuerdo en que esos oficios no son menos sucios ni penosos, ni dan a quienes los practican un aspecto más alegre, un horizonte más amplio, más espacio, un aire más limpio o mejores salarios que los empleos en las fábricas.

Las profesiones favorecen o afectan a la salud de los obreros y de su familia de una manera indirecta, mediata, como consecuencia de las condiciones de vida en lo referente a la alimentación, la ropa, la vivienda, la fatiga, la duración del trabajo, los hábitos, etc. Esta es una regla general. El peligro que corren los obreros que respiran el polvo en las hilanderías de algodón y los frecuentes accidentes de trabajo no la contradicen. Esos accidentes generalmente consisten en heridas en las manos y en los dedos causadas por las máquinas o los engranajes. A veces, se producen fracturas, se amputan miembros o se produce la muerte repentina. Los culpables de esos accidentes son siempre los fabricantes, al no rodear o cubrir con algún tipo de rejilla o cubierta las partes más peligrosas de las máquinas, o los mismos trabajadores, especialmente los niños, al no tomar las debidas precauciones. No sé con qué frecuencia se producen accidentes, pero creo que los muy graves no son muchos, y en general se deben a descuidos de las víctimas. Casi todos se podría evitar utilizando las rejillas mencionadas. Algunos fabricantes ya han hecho ese gasto, pero otros (la mayoría) no ha tomado esa precaución. Debería existir una ley que hiciera obligatorio el uso de las rejillas.

OBSERVACIONES REALIZADAS DURANTE LA EPIDEMIA DE SARAMPION EN LAS ISLAS FEROE EN 1846

Peter Ludwig Panum

El sarampión no había sido prevalente en las Islas Feroe desde 1781, hasta que brotó a principios de abril de 1846. Ya que es mi intención ofrecer algunas observaciones sobre esta enfermedad en otro apartado, me limitaré aquí a comentar el efecto de esta epidemia sobre la mortalidad. De los 7.782 habitantes, aproximadamente 6.000 sufrieron de sarampión en el transcurso de unos seis meses; el primer caso apareció en Thorshavn, sobre el 4 ó 5 de abril, y aún después del 17 de septiembre unos pocos casos ocurrieron en Sandø. Desde el principio del año hasta mediados de septiembre, un total de 255 personas fallecieron, de las cuales 102 como mínimo murieron de sarampión o de sus secuelas. Pero, debido a que no tengo datos estadísticos muy precisos sobre Suderø, de los cuales se ha encargado el Sr. Manicus, informaré solamente acerca de las otras islas, que comprenden seis parroquias, con 6.626 habitantes, de los que aproximadamente 5.000 padecieron el sarampión el pasado año. Desde el principio del año 1846 hasta que se terminó la epidemia, 215 personas murieron en estas parroquias; 164 de ellas murieron durante la epidemia, la duración de la cual se calculó para cada parroquia por separado, y, de estas 164, 78 fueron víctimas del sarampión o de sus secuelas. No obstante, también se debe mencionar que el número de los que murieron de sarampión parece ser demasiado bajo con respecto a Sydströmø. La realidad es que, de esta parroquia, solo pude consultar los registros de la iglesia, en los cuales el sarampión constaba como causa de muerte solamente en 12 casos. Pero los registros de la iglesia también indican que, de los 68 individuos que murieron en Sydströmø entre el primer día del año y el 30 de julio, 64 murieron entre el 21 de abril y el 21 de julio, precisamente durante el período de prevalencia del sarampión en ese lugar; según el promedio de los años 1835-1845, por regla general, la mortalidad anual era de solo 23-9/11 personas en Sydströmø, por lo que es improbable que solamente 12 personas hubieran fallecido de sarampión. Esto es más extraordinario aún porque, de los 64 muertos, 45 habían vivido en Thorshavn (con 800 habitantes aproximadamente), en donde viven los dos médicos del país, y, de acuerdo con las instrucciones, notifican las causas de muerte a los sacerdotes, a fin de que estos últimos las inscriban en los registros parroquiales. En todas las demás parroquias, en las que mediante presencia personal conseguí obtener información más fidedigna, resultó que entre la tercera parte y la mitad de las personas que murieron durante el año, fallecieron de sarampión o de sus secuelas, excepto en Sandø, donde el sarampión no cobró víctimas. Por lo tanto, aunque atribuyamos algunos efectos sobre la mortalidad a una epidemia de influenza, que se inició con la llegada del barco, me parece más probable que el número real de muertes por sarampión fuera entre 78 y 164; la primera cifra significaría que se había producido una muerte por cada 64 enfermos de sarampión, y la segunda, una por cada 30-1/2. Mientras que la razón de muertes para el número total de habitantes de Dinamarca, según el cálculo medio para 1801 a 1834, era de 1:41,22, y en las Islas Feroe, según el cómputo medio para 1835 a 1845, era de 1:64,66, generalmente, aquí se encontró que era de 1:31,07 durante solo los dos primeros tercios del año 1846.

Un hecho notable, e indicativo de la naturaleza grave del sarampión entre las personas adultas, es que la edad media anual de mortalidad, 44-1/8 años (normalmente 44-2/3 años), no sufrió prácticamente ningún cambio. El Cuadro 1 muestra la mortalidad específica por edad durante la epidemia de sarampión de 1846, así como una comparación de estas tasas con las habituales en las Islas Feroe.

Esta revisión muestra que el sarampión, qui-

Fuente: Extracto de Peter Ludwig Panum, *Observations Made During the Epidemic of Measles on the Faroe Islands in the Year 1846*. Traducción del dinamarqués por Ada Sommerville Hatcher. Sociedad Delta Omega, 1948.

Cuadro 1. Mortalidad, específica por edad, durante la epidemia de sarampión en 1846 y en comparación con las tasas habituales en las Islas Feroe.

Edad	Mortalidad anual, 1835-1845 mediante el cálculo de la media específica por edad	Mortalidad en los dos primeros tercios de 1846	Personas según la edad en que murieron anualmente, para 1835-1845, calculado del Censo de 1845 (%)	Personas según la edad en que murieron en los dos primeros tercios de 1846, tomado del Censo de 1845 y de mis propias notas (%)	Número de veces en que la mortalidad en los dos primeros tercios de 1846 fue mayor de lo que era normal en un año ordinario completo
Menos de 1 año	18-1/11	50	10-9/11	30	Aprox. 2-9/11
Entre 1 y 10 años	7-3/11	6	6-6/11	6/11	0
" 10 y 20 años	5-5/11	5	5-5/11	4/11	÷
" 20 y 30 años	6-6/11	8	11/22	15/22	Aprox. 1-4/11
" 30 y 40 años	6-2/11	13	17/22	2-1/11	Aprox. 2-1/2
" 40 y 50 años	7-4/11	18	1-1/11	2-8/11	Aprox. 2-1/2
" 50 y 60 años	5-5/11	28	10/11	4-4/9	Aprox. 5
" 60 y 70 años	8-2/11	31	2	7-8/11	Aprox. 3-3/4
" 70 y 80 años	14-10/11	30	6-5/10	13-11/11	Aprox. 2
" 80 y 100 años	16-9/11	26	16-9/11	26	Aprox. 1-1/2
Total	96-3/11	215			

zás asociado con la epidemia de influenza durante la primavera, fue peligroso para los niños de menos de un año de edad, pero, por otra parte, no aumentó notablemente la mortalidad entre el primero y el vigésimo año de vida, porque la enfermedad fue menos peligrosa en este período; y que la mortalidad aumentó a partir de los 30 años, hasta llegar al máximo entre las edades de 50 y 60 años, es decir cinco veces mayor de lo normal, y disminuyó de nuevo después de los 60 años. Esto no se debió a que la enfermedad fuera menos peligrosa para las personas de mayor edad, que no fue el caso, sino a que hacía exactamente 65 años desde la última epidemia de sarampión en las Islas Feroe, y las personas que se habían recuperado de la enfermedad en aquel momento estaban ahora exentas.

El Cuadro 2 muestra cómo la epidemia de sarampión en las Islas Feroe contribuyó a que la mortalidad de 1846 fuera más parecida a la que era habitual en Dinamarca (independientemente de la diferencia que pudiera presentarse por el hecho de que ninguna edad estuviera exenta, mientras que en Dinamarca generalmente el sarampión solo ataca a los niños). Por consiguiente, puede parecer como si la manera singular en la que el sarampión afectó a la tasa de mortalidad de las Islas Feroe tuviera algo en común con la manera en que una serie de epidemias simultáneas contribuyeron a la mortalidad en Dinamarca y en otros países.

La influencia ejercida por la epidemia de sarampión de 1846 sobre las tasas de mortalidad de las Islas Feroe puede servir de ejemplo para ilustrar la tendencia de las epidemias a diezmar en general a la población de un país. Por supuesto que en condiciones normales, el sarampión no suele amenazar a personas que no sean niños, pero en las Islas Feroe evidentemente atacó a casi toda la población, sin distinción de edad; y en conjunto las epidemias que prevalecen en otros países pero que dejaron indemne en parte a las Islas Feroe, también amenazan a toda la población, sin distinción de edad. Pienso que he establecido que la causa más importante de las favorables tasas de mortalidad en las Islas Feroe por muchas enfermedades que en otros lugares, por ejemplo Dinamarca, aumentan considerablemente la mortalidad, puede encontrarse en la libertad de estas islas, debido a su situación así como a su condición aislada con respecto al comercio.

Con respecto a la *duración del período de incubación,* hasta ahora han faltado observaciones precisas y satisfactorias, por lo que yo conozco, puesto que algunos autores consideran que es de ocho días, otros de 10 a 14 días, y otros de

Cuadro 2. Comparación entre la mortalidad en las Islas Feroe y Dinamarca.

Edad	Mortalidad en las Islas Feroe (excepto Suderø) en los dos primeros tercios de 1846, calculada sobre 1.000 individuos, en lugar de sobre 215 de mortalidad real		Mortalidad en Dinamarca en los años 1829-1833 inclusive, calculada sobre 1.000 varones	Mortalidad en las Islas Feroe (excepto Suderø) en 1835-1845 inclusive, calculada sobre 1.059 individuos de los que 60 fueron mortinatos o murieron dentro de las 24 horas	
Menos de 1 año	233	261		199	279
Entre 1 y 10 años	28		366	80	
" 10 y 20 años	23		43	60	
" 20 y 30 años	37		56	72	
" 30 y 40 años	60		60	68	
" 40 y 50 años	84		77	81	
" 50 y 60 años	130		105	60	
" 60 y 70 años	144		123	90	
" 70 y 80 años	140		113	164	
" 80 y 100 años	121		57	185	

nuevo suponen que no hay un *stadium contagii latentis* definido. No obstante, esto no es extraño, puesto que las observaciones relacionadas con este tema no se pudieron realizar de forma satisfactoria allí donde existe una gran relación entre la gente, y donde cada individuo entra en contacto con un elevado número de personas, cada una de las cuales puede ser portadora de la infección.

En Copenhague, por ejemplo, rara vez se puede decir de un enfermo con sarampión que estuvo expuesto a la infección una sola vez, en este o aquel día; porque casi nunca se puede probar que no estuviera expuesto de algún modo, más temprano o más tarde, sin conocerlo, a la influencia del contagio de sarampión. Para poder llegar a cualquier resultado definitivo con referencia a esta cuestión, serían necesarias circunstancias especiales que posibilitaran las observaciones precisas, y estas circunstancias se ofrecieron en las Islas Feroe. La situación aislada de los pueblos, y las relaciones limitadas entre ellos, hicieron posible averiguar, en muchos casos (de hecho, en la mayoría), dónde y cuándo había estado expuesta a la infección la persona que primero se puso enferma, y probar que el contagio no le había podido afectar ni con anterioridad ni con posterioridad a una fecha determinada.

El 4 de junio una embarcación con 10 hombres de Tjöruevig habían participado en la pesca de ballena en Vestmanuhavu; 14 días después, el 18 de junio, el exantema del sarampión había brotado en todos los hombres después que se habían sentido enfermos por dos a cuatro días, y habían manifestado tos y dolor de ojos.

De 12 a 16 días después de que estos 10 hombres contrajeran el sarampión (a contar desde la aparición de la erupción cutánea), el exantema brotó en casi todos los demás habitantes, excepto en unos pocos individuos, que no se afectaron hasta 12 a 16 días después del primer brote general.

Con el fin de investigar si estas suposiciones estaban bien fundadas, decidí emprender en cada pueblo que visité una breve encuesta, lo más exacta posible, con respecto al origen, modo de introducción, y diseminación de la enfermedad. De este modo, obtuve en 52 pueblos los nombres de las primeras personas que contrajeron el sarampión, las circunstancias y fechas de su exposición a la infección, las fechas de aparición del exantema, y el intervalo de tiempo que transcurrió después de eso, hasta que el exantema apareció en otros habitantes. Sería demasiado tedioso presentar los datos de cada uno de los pueblos, especialmente después de que descubrí que las suposiciones presentadas anteriormente se confirmaron en todos los lugares, y no encontré ningún caso que pudiera probar que existieran excepciones a la regla.

En Velberstad, de Sydströmø, obtuve declaraciones que contradijeron mi suposición de un tiempo de incubación de duración definida, puesto que, en el caso de un paciente, parecían

haber transcurrido solo 10 días entre el momento de la exposición del enfermo a la infección, y el día de la aparición del exantema. Ya que el que me lo contó era un hombre digno de confianza, y la enferma en cuestión era su propia mujer, pensé que había encontrado aquí una excepción a la regla. Pero en Olai (el 29 de junio) el mismo hombre me mandó un mensaje a través de su sobrino, el Pastor Djurhuus, en el sentido de que su declaración no había sido correcta, y que precisamente 14 días, en lugar de 10, habían transcurrido entre el momento de la exposición de su mujer a la infección y el día de la aparición del exantema. Poco tiempo antes de mi llegada, el hombre había perdido al mismo tiempo a su querida mujer y a una hermana, y su pesar le tenía confundido.

El otro caso en el cual pensé haber encontrado una excepción a la regla fue en Hattervig, de Fuglø. Un joven, la primera persona que había desarrollado allí el sarampión, me afirmó que no había salido de Hattervig excepto en el lunes de Pentecostés (el 1 de junio), cuando estuvo junto con otro hombre en Arnefjord, de Bordø, lugar donde en aquella fecha el sarampión aún no había brotado, pero en el cual, como él descubrió después, un hombre había desarrollado el exantema el 3 de junio, y otras dos más el 8 del mismo mes.[1] El primer joven afirmó que en su caso el exantema había aparecido el 11 de junio, pero en el caso de su compañero, no había aparecido hasta el día 14. Aunque le expliqué que era muy importante para otras personas que me dijera la verdad, y que no era cuestión de responsabilidad para él, no quiso admitir que había estado expuesto con anterioridad a la infección. Pero por la tarde, cuando yo estaba sentado en el salón de fumar, vestido a la manera típica de Feroe, vino a pedirme perdón por no haberse acordado correctamente; la realidad era que también había estado en Klaksvig, el 30 de mayo, y que estando ebrio, había estado en algunas casas donde había sarampión. El procedimiento que yo había seguido, algo parecido a un interrogatorio, había hecho que el joven de la localidad aislada de Fuglø se sintiera inquieto, lo que le había inducido a ocultar la verdad.

En Selletraed, de Østerø, me contaron que un joven se había contagiado el 4 de junio en la pesca de arrastre en Vestmannhavn, y que el exantema le había aparecido el 9 de junio, y que su hermano menor y otras personas del pueblo habían sido contagiadas por él, y les había salido el exantema el 17 de junio. Pedí el almanaque, y pregunté dónde había estado el hermano mayor el 26 de mayo (14 días antes de que le apareciera el exantema). Me contaron que ese mismo día había estado en Nord-Øre, donde prevalecía el sarampión, y que en el camino de vuelta a su casa había pasado la noche del mismo día en Sydre-Göthe, y que había dormido en una cama con el criado de la viuda de P. Johnson; pero que en Nord-Øre no había estado en ninguna casa y no había sarampión en aquel momento en Sydre-Göthe. Consultando mis notas después, descubrí que el criado mencionado fue la primera persona que contrajo el sarampión en Sydre-Göthe, y que el exantema se había extendido por todo su cuerpo unos días más tarde. Entonces, descubrí que solamente las personas del pueblo que presentaron el exantema de sarampión al mismo tiempo que el hermano menor habían estado con los hermanos en la pesca de ballena en Vestmannhavn. Ahora me resultó evidente que el hermano mayor había contraído la infección en Sydre-Göthe (o posiblemente en Nord-Øre), y el menor, junto con los otros, en Vestmannhavn.

En Fuglefjord, de Østerø, debido a mis observaciones, adquirí la reputación de ser capaz de profetizar. Al llegar allí, la hija del granjero J. Hansen, capellán, había padecido recientemente el sarampión, pero se había levantado y, excepto una ligera tos, estaba casi completamente curada. Las otras nueve personas de la casa se sentían bien en todos los aspectos y expresaron la esperanza de que no contraerían la enfermedad. Pregunté qué día había aparecido el exantema en la hija, pedí el almanaque, e indiqué el día 14 después del día en el que se había observado el exantema en la hija, con el comentario de que deberían trazar una línea negra debajo de aquella fecha, porque temía que en esa fecha el sarampión se manifestara en otras personas de la casa; si no aparecía ese día, quizás podrían tener alguna esperanza de quedar exentos. Lo que sucedió fue que me

[1]Esto fue comunicado correctamente. El 20 de mayo un hombre había concurrido al mercado de Klaksvig, en donde el sarampión era prevalente, y había desarrollado el exantema el 3 de junio; el 25 de mayo los otros dos habían estado en el mismo lugar y el exantema apareció el 8 de junio.

llamaron de nuevo a Fuglefjord 10 días más tarde, y me recibieron con el grito: "¡Lo que dijo era correcto! En el día que indicó, brotó el sarampión, con sus manchas rojas, en las nueve personas".

De modo similar, hacia el final de la epidemia, la enfermedad atacó de forma muy lenta en Kunø, Midtvaag, y Sandevaag. En el punto máximo de la epidemia, en Tjörnevig, por ejemplo, aproximadamente 14 días después de que una o más personas hubieran contraído el sarampión, la mayoría de los habitantes del pueblo fueron atacados, y solo un número relativamente pequeño quedó exento hasta 14 días después del gran ataque, pero los habitantes de los últimos pueblos citados enfermaron de forma paulatina, de modo que solo unos pocos fueron atacados 14 días después de que los primeros contrajeron la enfermedad; después de otros 14 días, otras personas la contrajeron; aproximadamente 14 días después de estas otras, y así sucesivamente; en consecuencia, la enfermedad persistió durante más tiempo en los últimos pueblos afectados que en aquellos que se infectaron más pronto. No obstante, al menos de acuerdo con los límites de mi experiencia, el sarampión conservó siempre su período definido de evolución (desde el inicio de la infección hasta la aparición del exantema); y en realidad no conozco ningún caso en el cual, después de un intervalo de más de 14 días, el sarampión apareciera de nuevo en un pueblo sin que se hubiera producido una nueva infección que no proviniera de cualquier otro lugar. No obstante, no se puede negar la posibilidad de que el material infectivo pueda permanecer, por ejemplo en la lana o en la ropa, o bien en otros lugares capaces de albergarlo durante un tiempo considerable después del cese del sarampión.

Así pués, se ha probado que es constante para mí en una serie significativa de observaciones exactas, *la regla de que el contagio del sarampión no produce absolutamente ningún síntoma de enfermedad durante un tiempo considerable después de que se ha recibido en el organismo, y entonces, según mis observaciones, después de un período prodrómico indefinido, se produce el exantema bien conocido,* siempre en el decimotercero o decimocuarto día.

Se conoce la suposición general de que a veces el sarampión ataca al mismo individuo dos veces. No obstante, en relación con esto, es muy significativo que, de las numerosas personas de edad avanzada que aún viven en las Islas Feroe y que habían padecido el sarampión en 1781, ni una sola fue atacada por segunda vez, por lo que pude averiguar según una cuidadosa investigación. Personalmente ví a 98 de estas personas mayores, que estaban exentas porque habían sufrido la enfermedad en su juventud. Esto era todavía más notable puesto que el hecho de tener una edad avanzada no disminuyó de ningún modo la susceptibilidad al sarampión, ya que, por lo que supe, todos los ancianos que no habían sufrido el sarampión en un período anterior de su vida fueron atacados cuando estuvieron expuestos a la infección, en tanto que algunos jóvenes estuvieron exentos, aunque estaban constantemente expuestos. Si haberse recuperado del sarampión 65 años antes podía garantizar a las personas el no contraer la enfermedad por segunda vez, se podría suponer que aún resultaría una mayor protección el haberse recuperado de la enfermedad en un tiempo más corto; por lo tanto, me inclino a pensar que los casos en los que se observó la aparición del sarampión por segunda vez en la misma persona pueden atribuirse a un diagnóstico erróneo, o al menos a que son casos extremadamente raros.

SOBRE EL MODO DE TRANSMISION DEL COLERA

John Snow

La existencia del cólera asiático no puede ser seguida definitivamente, más atrás del año de 1769...

...Se necesitaría mucho tiempo para relatar los avances del cólera sobre diferentes partes del mundo, en algunas de las cuales provocaban gran desvastación, en tanto que pasaba ligeramente sobre otras, e incluso dejaba algunas sin tocar y al menos que este relato pudiera ser acompañado de una descripción de las condiciones físicas de los lugares, y de los hábitos de la gente, lo cual me es imposible, el mismo sería de poca utilidad.

Sin embargo, existen ciertas circunstancias, relacionadas con la progresión del cólera, que pueden ser establecidas como reglas generales.

Se disemina a través de los caminos de mayor movimiento, nunca tan rápido como lo hacen las personas, sino casi siempre más despacio. Cuando cruza hacia una isla o continente virgen, se le observa primero en los puertos marítimos. Jamás ataca a los tripulantes de barcos que dejan países libres del cólera hacia países donde es prevalente, sino cuando han entrado a puerto, o arribado a sus costas. Su camino exacto entre un pueblo y otro no siempre puede ser trazado pero nunca ha aparecido en sitios a los que no haya podido ser llevado por el tránsito de personas.

Hay también innumerables ejemplos que prueban convincentemente la transmisión del cólera a partir de casos individuales o únicos. Ejemplos libres de toda fuente de error, como se verá después.

Acudí para tomar informes sobre la muerte de la señora Gore, esposa de un obrero, en New Leigham Road, Streatham. Supe que uno de sus hijos había vivido y trabajado en Chelsea, de donde viajó a su casa aquejado de una enfermedad intestinal, de la cual murió, en uno o dos días, el 18 de agosto. Su madre, quien le había atendido, empezó a estar enferma al siguiente día y murió uno más tarde, el 20 de agosto. No se registraron otras defunciones por cólera en ninguno de los distritos metropolitanos hasta después del 26 de agosto, en un lugar situado a dos o tres millas de donde vivía la señora Gore, cercano a Brixton, Norwood, o Lower Tooting.

Los siguientes ejemplos se tomaron del interesante trabajo del doctor Simpson, de York, intitulado "Observaciones sobre el cólera asiático:" "Los primeros casos de una serie ocurrieron en Moor Monkton, aldea agrícola sana, situada a seis millas al noroeste de York. Cuando se manifestó el primer caso, la enfermedad no era conocida en las cercanías; ni tampoco, para ser exactos, en ningún lugar situado a una distancia de treinta millas".

"John Barnes, agricultor de 39 años, principió a estar seriamente enfermo el 28 de diciembre de 1832; dos días antes sufría de diarrea acompañada de calambres. Fue visitado e interrogado por el doctor George Hopps (un respetable cirujano de Redhouse) al cual acompañó su hermano, el señor J. Hopps, del poblado de York, quienes le encontraron al borde del colapso. Este experto médico identificó rápidamente el cuadro como cólera asiático; dio especial atención a la investigación de esta enfermedad e inmediatamente buscó alguna probable fuente de contagio, sin lograr encontrarla. Al siguiente volvió a visitar al enfermo y lo encontró muerto; la esposa del señor Barnes, Matthew Metcalfe y Benjamín Muscroft, quienes visitaron a Barnes el día anterior enfermaron, pero continuaron trabajando y se recuperaron. John Foster, Ann Dunn y la viuda Creyki, estuvieron en contacto con los pacientes arriba señalados y solo presentaron síntomas leves de la enfermedad. En tanto, el médico trataba en vano de precisar la forma como la enfermedad se había presentado; el misterio continuaba, hasta que un hijo del fallecido John Barnes llegó al pueblo. Este joven estaba como aprendiz de zapatero con su tío, quien vivía en Leeds; informó al médico que la

Fuente: Extracto de Estudios de Snow sobre el cólera. E. Gurney Clark y Anna Gelman. En: *Taller de Introducción a la Investigación Epidemiológica*, Vol. 2, Ejercicios del Colegio Médico de Nueva York. Traducción y adaptación de Dionisio Aceves Saínos, Xochimilco, México, Universidad Nacional Autónoma Metropolitana, 1981.

esposa de su tío (hermana de su padre) había muerto de cólera 15 días antes y, como ella no tenía hijos, sus ropas fueron enviadas a Monkton como carga común. Estas ropas no habían sido lavadas; Barnes abrió la caja por la tarde y al día siguiente cayó enfermo de cólera".

"Durante la enfermedad de la señora Barnes, su madre (quien vivía en Tockwith, comunidad sana a cinco millas de Moor Monkton), fue llamada para que la atendiera. Llegó a casa de su hija y permaneció dos días cuidándola y lavando la ropa blanca, después de lo cual regresó a Tockwith en aparente buen estado de salud, pero en el camino enfermó y cayó en colapso. Fue transportada a su casa y colocada en cama al lado de su esposo; este y una hija que vivía con ellos adquirieron la enfermedad y los tres murieron en el curso de dos días. Otro caso más ocurrió en el poblado de Tockwith, pero no fue fatal".

"Un pintor procedente de Hull, comunidad donde prevalecía el cólera, de nombre y edad desconocidos, llegó al poblado de Pocklington y se alojó en la casa de Samuel Wride; enfermó el mismo día de su llegada (8 de septiembre) y murió al siguiente. Samuel Wride fue atacado por el cólera el 11 de septiembre y murió en seguida..."

Revisando las publicaciones y trabajos médicos sobre el cólera se puede integrar fácilmente un gran volumen de casos similares a los mencionados anteriormente. Por esta vez los ejemplos señalados son suficientes para demostrar que el cólera puede transmitirse de una persona enferma a una sana, ya que es imposible que ni siquiera la décima parte de estos casos pudieron seguir uno a otro por mera coincidencia y sin ninguna relación de causa y efecto.

Además de los hechos arriba mencionados que demuestran que el cólera se transmite de persona a persona, existen otros que muestran primero, que el convivir con un enfermo en la misma habitación y atenderlo, no exponen a la persona necesariamente a la acción del veneno mórbido; y segundo, que no siempre es requisito indispensable que la persona se acerque mucho al enfermo para ser atacada, ya que la materia mórbida puede transmitirse a distancia. Si se acepta que el cólera es una enfermedad contagiosa o transmisible, esta debe propagarse a través de efluvios que emanan del enfermo hacia el aire que lo rodea y que penetran en los pulmones de quienes los inhalan. Esta suposición ha producido opiniones muy contradictorias respecto al padecimiento. Sin embargo, a través de una pequeña reflexión podemos ver que no tenemos derecho a limitar las vías por las cuales una enfermedad pueda propagarse, pues las enfermedades transmisibles de las que tenemos un conocimiento correcto, se diseminan de muy diferentes formas, tal como ocurre con el prurito y otras enfermedades de la piel, la sífilis y las parasitosis intestinales, todas las cuales tienen formas de propagación diferente unas de las otras.

Considerando la patología del cólera, es posible encontrar la manera como se transmite. Si se iniciara con fiebre o cualquier otro síntoma general, no podríamos obtener ninguna pista sobre la vía de entrada al organismo de la sustancia mórbida; podría ser que ingresara por el tracto digestivo, los pulmones o en alguna otra forma; pero este punto debería estar determinado por circunstancias no relacionadas con la patología de la enfermedad. Por todo lo que he podido aprender sobre el cólera, tanto a través de observación personal, como por las descripciones de otros autores, puedo afirmar que el cólera se inicia invariablemente con trastornos en el aparato digestivo que a menudo son precedidos de solo un pequeño malestar general, que hace al paciente no darse cuenta del peligro que corre ni consultar o pedir consejo sobre su estado de salud, hasta que la enfermedad ya está muy avanzada. En verdad, unos pocos casos, presentan desvanecimiento, debilidad intensa y abatimiento general antes de que las descargas gastrointestinales aparezcan; pero no hay duda de que estos síntomas dependen de la exudación de la membrana mucosa, que es abundantemente evacuada en seguida. En todos los casos de cólera que atendí, la pérdida de fluidos del estómago y el intestino fue suficiente para producir el colapso; debe tomarse en cuenta el estado general previo del paciente, junto con brusca aparición de la pérdida de fluidos y la circunstancia de que los procesos de absorción parecen haberse suspendido.

Las enfermedades que se transmiten de persona a persona son ocasionadas por alguna sustancia que pasa del enfermo al sano, y que tienen la propiedad de crecer y multiplicarse en el organismo de la persona atacada. En la sífilis, la varicela y la viruela tenemos pruebas físicas del aumento de esta sustancia mórbida, mientras que en otras enfermedades transmisibles la evidencia de este aumento, derivada de la exten-

sión y gravedad del cuadro, es igualmente concluyente. Hemos visto que el cólera se inicia como una enfermedad del tubo digestivo, así como que al iniciarse la enfermedad, la sangre no se encuentra bajo la acción de ningún veneno; por lo tanto, puede pensarse que el material o sustancia mórbida que lo produce penetra al organismo por el tubo digestivo, siendo deglutido accidentalmente por personas que no lo tragarían intencionalmente; y el aumento de esta sustancia mórbida o veneno debe llevarse a cabo en el interior del estómago y el intestino. Parecería que cuando el mencionado veneno se produce en cantidad suficiente, actúa como un irritante sobre la mucosa gastrointestinal; o lo que es más probable, removiendo fluido de la sangre circulante de los capilares, por un mecanismo análogo al que usan las células epiteliales de varios órganos al absorber las diferentes secreciones en el cuerpo sano. Ya que la sustancia mórbida del cólera tiene su propia manera de producirse, debe tener una estructura semejante a la de una célula. No contradice este punto de vista el que el veneno del cólera no pueda reconocerse por el microscopio, ya que también los materiales de la varicela y el chancro, pueden solo reconocerse por sus efectos, y no por sus propiedades físicas.

El tiempo transcurrido entre la entrada de la sustancia mórbida al organismo y el principio de la enfermedad, es llamado período de incubación, que es en realidad período de reproducción de la sustancia mórbida; así la enfermedad resulta de la acción de una pequeña cantidad de veneno inicialmente introducida. En el cólera, este período de incubación o reproducción es mucho más corto que en otras enfermedades epidémicas o transmisibles. En los casos mencionados vimos que generalmente es de 24 a 48 horas. Este período de incubación tan corto, así como la cantidad de sustancia mórbida arrojada en las heces, hacen que algunas veces el cólera se disemine con una rapidez no conocida en otras enfermedades.

Los ejemplos en que cantidades pequeñas de las deyecciones de los enfermos han sido tragadas son suficientemente numerosos para apoyar esta diseminación de la enfermedad; al examinarlos encontramos que la diseminación aumenta cuando las facilidades para este modo de transmisión son mayores. Se encontró que nada favorece más a la propagación del cólera que la carencia de aseo personal, ya sea por hábito o por carencia de agua, sin embargo estas circunstancias permanecieron inexplicadas por mucho tiempo. La ropa de cama casi siempre es mojada por las evacuaciones, pero como estas son desprovistas de su olor y color habitual, las manos de las personas que cuidan al enfermo se ensucian o contaminan sin que ellos se den cuenta; y al menos que sean muy escrupulosas en su aseo personal y laven sus manos antes de tomar alimentos, pueden tragar accidentalmente material evacuado o bien contaminar con él los alimentos que preparan y manejan para ser consumidos por el resto de la familia, que por pertenecer a la clase obrera muchas veces consume sus alimentos en el mismo cuarto del enfermo; y es así como suceden miles de ejemplos en esta clase de población en los que un caso de cólera en un miembro de la familia es seguido de más casos, en tanto que el médico y otras personas que solo visitaban a los enfermos generalmente escapan a la enfermedad. El examen posmortem de los que murieron de cólera, no ha sido seguido por la enfermedad, ya que es un deber que necesariamente obliga al lavado cuidadoso de las manos, así como porque los médicos no tienen el hábito de consumir alimentos en tales ocasiones. Por otro lado, el manejo del cadáver (amortajarlo y acomodarlo), cuando era efectuado por mujeres de la clase obrera que tienen la costumbre de comer y beber en tales ocasiones, en seguida eran atacadas por el cólera; personas que solamente asistían al funeral y que no tuvieron ningún contacto con el cadáver, con frecuencia también contraían la enfermedad; tomando en consideración estos puntos, es evidente la participación de los alimentos preparados o manipulados por personas que atendieron al paciente o que manejaron sus ropas personales o de cama.

La diseminación involuntaria de las evacuaciones en los casos más graves de cólera, también debe ayudar a su propagación. El señor Baker, de Staines, quien en 1849 atendió 260 casos de cólera y diarrea, principalmente entre gente pobre, me informó en una carta que hizo favor de enviarme en diciembre del mismo año, que "cuando los pacientes diseminaban involuntariamente sus heces, la propagación se hacía evidente". Esto sucede entre los pobres, donde una familia entera duerme, cocina, come y lava en un solo cuarto; también se observó que la enfermedad una vez introducida se propagaba y permanecía más tiempo en las llamadas posadas

comunes, en donde varias familias se hacinaban en un solo cuarto. Entre los vagabundos que viven en este mismo estado de aglomeración, el cólera alcanzó su mayor gravedad en 1832; gracias a una medida del Parlamento para la regulación de las posadas comunes, los casos fatales de cólera disminuyeron en la última epidemia. Cuando al contrario el cólera es introducido a casa de mejor clase, como sucede a menudo, se encontró que era difícil se propagara de un miembro a otro de la misma familia. Esto se debe al uso regular de palangana y toalla, así como al cocinar y comer en un cuarto separado del enfermo.

La población minera de la Gran Bretaña ha sufrido más del cólera que el resto dedicado a otras actividades; esta particularidad yo creo puede ser explicada por la manera ya señalada de transmitirse la enfermedad. La situación de los excavadores es diferente a la de otros trabajadores por muchas circunstancias fundamentales; en todas las minas y, principalmente las de carbón, se carece de letrinas, el trabajador tiene que permanecer largo tiempo dentro de la mina estando así obligado a llevar la comida consigo mismo y comerla siempre sin lavarse las manos y sin cuchillo ni tenedor.

La siguiente es la respuesta a una pregunta que hice en una mina conectada con una carbonería cercana a Leeds: "nuestros carboneros descienden a las cinco de la mañana para estar listos y empezar a trabajar a las seis y abandonan el tiro entre las tres y media y cuatro de la tarde, permaneciendo dentro de la mina un promedio de ocho a nueve horas. El minero lleva consigo al descender su provisión de comida, que consiste en pan y algunas veces carne y todos llevan una botella conteniendo un cuarto de "bebida". Temo que nuestros carboneros no están mejor que otros con respecto a limpieza. El "tiro" es una inmensa letrina y por supuesto el trabajador siempre consume sus víveres sin lavarse las manos. De esta manera es evidente que si el minero es atacado por el cólera cuando está trabajando, la enfermedad se propaga a sus compañeros de trabajo con más facilidad que en otras ocupaciones. En Northum Berland, en el invierno de 1831-1832 he visto sacar de las minas a hombres atacados ocasionalmente mientras trabajaban y que después de haber tenido grandes descargas gastrointestinales, estaban cercanos al colapso...

Si el cólera no tuviera otras formas de transmisión que las que se han expuesto, forzosamente se limitaría casi exclusivamente a las viviendas atestadas de un lugar, por falta de oportunidad para encontrar nuevas víctimas; pero existe a menudo una vía abierta que le permite extenderse por sí mismo, y atacar a las clases acomodadas de la comunidad; estoy refiriéndome al hecho de que las evacuaciones de los enfermos de cólera se mezclan con el agua que se usa para beber y para el consumo doméstico, ya sea atravesando el terreno que rodea los pozos o cisternas, o bien corriendo por canales que desaguan en ríos de donde algunas veces poblaciones enteras se abastecen de agua.

ETIOLOGIA, CONCEPTO Y PROFILAXIS DE LA FIEBRE PUERPERAL

Ignaz Semmelweis

INTRODUCCION AUTOBIOGRAFICA

El más alto deber de la medicina es salvar vidas humanas amenazadas, y la obstetricia es la rama de la medicina en la cual este deber se cumple de modo más evidente. Con frecuencia es necesario asistir un parto en el que el feto se presenta de nalgas. Probablemente la madre y el niño morirían si el parto se dejara a la naturaleza, mientras que la ayuda oportuna del obstetra puede salvar a ambos, casi sin dolor y en pocos minutos.

Yo estaba familiarizado ya con esta prerrogativa de la obstetricia por los cursos teóricos sobre la especialidad. La encontré perfectamente confirmada cuando tuve la oportunidad de aprender los aspectos prácticos de la obstetricia en el gran hospital de maternidad de Viena. Pero lamentablemente el número de casos en los cuales el obstetra logra tales bendiciones es insignificante en comparación con el número de víctimas para las cuales su ayuda es inútil. Este lado oscuro de la obstetricia es la fiebre puerperal. Cada año asistí a 10 ó 15 crisis en las cuales se consiguió la salvación de la madre y del niño. También vi cómo muchas centenas de pacientes de maternidad fueron tratadas de modo infructuoso por fiebre puerperal. No solamente la terapia era ineficaz, sino también la etiología parecía incompleta. La etiología aceptada de la fiebre puerperal, con base en la cual observé el tratamiento ineficaz de tantas centenas de pacientes de maternidad, no puede contener el verdadero factor causal de la enfermedad.

El gran hospital de maternidad vienés, cuyos servicios son gratis, está dividido en dos clínicas: a una se le llama primera, a la otra segunda. Por Decreto Imperial del 10 de octubre de 1840, Decreto de la Comisión del Tribunal para Educación del 17 de octubre de 1840 y Ordenanza Administrativa del 27 de octubre de 1840, todos los estudiantes varones fueron asignados a la primera clínica y todas las estudiantes mujeres a la segunda. Anteriormente, los estudiantes de obstetricia y las matronas recibían enseñanza en igual número en ambas clínicas.

La admisión de pacientes de maternidad estaba regulada de la siguiente forma: el lunes a las cuatro de la tarde comenzaban las admisiones en la primera clínica y continuaban hasta el martes a las cuatro de la tarde. A continuación, comenzaban las admisiones en la segunda clínica y continuaban hasta el miércoles a las cuatro de la tarde. Entonces empezaban de nuevo en la primera clínica hasta el jueves por la tarde, etc. El viernes a las cuatro de la tarde empezaban en la primera clínica y continuaban durante 48 horas hasta el domingo por la tarde, en cuyo momento comenzaban de nuevo las admisiones en la segunda clínica. Las admisiones se alternaban entre ambas clínicas mediante períodos de 24 horas, y solo una vez a la semana las admisiones en la primera clínica continuaban durante 48 horas. Así pues, la primera clínica admitía a pacientes cuatro días a la semana, mientras que la segunda admitía solamente durante tres días. En consecuencia, la primera clínica tenía 52 días más de admisiones [cada año] que la segunda.

Desde el momento en el cual la primera clínica comenzó a formar exclusivamente a obstetras hasta el mes de junio de 1847, la tasa de mortalidad en la primera clínica era constantemente superior a la de la segunda clínica, en la cual solo recibían enseñanza las matronas. De hecho, en 1846 la tasa de mortalidad en la primera clínica era cinco veces mayor que en la segunda, y durante un período de seis años fue por término medio tres veces mayor. Esto se muestra en el Cuadro 1.

La diferencia en la mortalidad entre las clíni-

Fuente: Extracto de Ignaz Semmelweis, *The Etiology, Concept, and Prophylaxis of Childbed Fever.* Traducido por K. Codell Carter. Madison, The University of Wisconsin Press, 1983.

Se han omitido las referencias a las páginas correspondientes a la versión original en alemán que se citan en esta fuente. Las interpolaciones que aparecen entre corchetes pertenecen a esta misma fuente. Ed.

Cuadro 1. Partos, defunciones y tasas de mortalidad anuales en todas las pacientes de las dos clínicas del hospital de maternidad de Viena, 1841-1846.

	Primera clínica			Segunda clínica		
	Partos	Defunciones	Tasa	Partos	Defunciones	Tasa
1841	3.036	237	7,7	2.442	86	3,5
1842	3.287	518	15,8	2.659	202	7,5
1843	3.060	274	8,9	2.739	164	5,9
1844	3.157	260	8,2	2.956	68	2,3
1845	3.492	241	6,8	3.241	66	2,03
1846	4.010	459	11,4	3.754	105	2,7
Total	20.042	1.989		17.791	691	
Promedio			9,92			3,38

cas era realmente mayor que la sugerida por el cuadro, debido a que a veces, por motivos que se considerarán más adelante,[1] durante los períodos de alta mortalidad todas las pacientes de maternidad de la primera clínica fueron trasladadas al hospital general. Cuando estas murieron, se incluyeron en las cifras de mortalidad del hospital general en lugar de hacerlo en las del hospital de maternidad. Cuando se emprendieron los traslados los registros mostraban una mortalidad reducida, ya que incluyeron solo las que no podían ser trasladadas debido a la rápida evolución de su enfermedad. En la segunda clínica, jamás se efectuaron tales traslados. Solo se trasladaron pacientes aisladas cuya condición podía poner en peligro a las demás pacientes...

¿Cuál es el origen, entonces, de la diferencia en la mortalidad entre ambas clínicas? Hiperinosis [exceso de fibrina en la sangre], hidremia [exceso de agua en la sangre], plétora [cantidad excesiva de sangre], trastornos causados por el útero en estado de embarazo, estancamiento de la circulación, inopexia [coagulación espontánea de la sangre], el parto en sí, disminución de peso ocasionado por la evacuación del útero, parto prolongado, heridas en la superficie interior del útero durante el parto, contracciones imperfectas, involuciones defectuosas del útero durante la maternidad, secreciones y excreciones escasas y discontinuas de loquios (un flujo vaginal que se produce durante las primeras semanas después del parto), el peso de la leche secretada, la muerte del feto y la individualidad de cada paciente son causas a las cuales se pueden atribuir mucha o poca influencia en la presentación de la fiebre puerperal. Pero estas deben ser igualmente nocivas o inocuas en ambas clínicas, y por lo tanto no pueden explicar la asombrosa diferencia en la mortalidad entre ambas clínicas.

Aunque continué siendo incapaz de descubrir una causa de la mayor tasa de mortalidad en la primera clínica, me di cuenta de otras circunstancias inexplicables. Las pacientes cuyo período de dilatación se prolongó durante 24 horas o más, invariablemente se enfermaban inmediatamente después de dar a luz o al cabo de las primeras 24 ó 36 horas posteriores al parto. Morían pronto por la fiebre puerperal de rápida evolución. Un período igualmente prolongado de dilatación en la segunda clínica no resultaba peligroso. Debido a que la dilatación era normalmente prolongada durante el primer parto, las pacientes que daban a luz por primera vez solían morir. Con frecuencia indiqué a mis alumnos que, debido al hecho de que estas jóvenes mujeres, que estaban en la flor de la vida y gozaban de plena salud, tenían períodos prolongados de dilatación, morirían rápidamente por la fiebre puerperal, durante el parto o inmediatamente después. Mis pronósticos se cumplían. No sé por qué, pero vi que ocurría con frecuencia. Esta circunstancia era inexplicable, ya que no se repetía en la segunda clínica. Hablo aquí del período de dilatación, no del parto; así que el trauma del parto no entra en consideración.

No solamente estas madres, sino también los recién nacidos, tanto varones como mujeres, morían por la fiebre puerperal. No solo yo estoy hablando de la fiebre puerperal de los recién

[1] Véanse las páginas 51 y siguientes.

Cuadro 2. Partos, defunciones y tasas de mortalidad anuales entre los recién nacidos en las dos clínicas del hospital de maternidad de Viena, 1841-1846.

	Primera clínica			Segunda clínica		
	Partos	Defunciones	Tasa	Partos	Defunciones	Tasa
1841	2.813	177	6,2	2.252	91	4,04
1842	3.037	279	9,1	2.414	113	4,06
1843	2.828	195	6,8	2.570	130	5,05
1844	2.917	251	8,6	2.739	100	3,06
1845	3.201	260	8,1	3.017	97	3,02
1846	3.533	235	6,5	3.398	86	2,05

nacidos.[2] Con la excepción de las zonas genitales, las lesiones anatómicas en los cadáveres de estos recién nacidos son las mismas que las lesiones en los cadáveres de las mujeres que mueren de fiebre puerperal. Reconocer estos hallazgos como consecuencia de la fiebre puerperal en las pacientes de maternidad, pero negar que los mismos hallazgos en los cadáveres de los recién nacidos son consecuencia de la misma enfermedad, es rechazar la anatomía patológica.

Pero si las pacientes de maternidad y los recién nacidos mueren de la misma enfermedad, entonces la etiología que explica las muertes de las madres debe explicar también las muertes de los recién nacidos. Ya que la diferencia en la mortalidad entre las pacientes de maternidad de ambas clínicas se reflejó en las tasas de mortalidad entre los recién nacidos, la etiología aceptada para la fiebre puerperal no explica mejor las muertes de los recién nacidos que las de las pacientes de maternidad. El Cuadro 2 presenta las tasas de mortalidad de los recién nacidos en ambas clínicas.

Debido a que sus madres murieron o no podían recibir atención por otros motivos, muchos de los recién nacidos fueron enviados directamente al hospicio. Más adelante consideraremos su destino.[3]

La aparición de la fiebre puerperal entre los recién nacidos puede explicarse de dos maneras. La fiebre puerperal puede ser causada por factores que actúan en la madre durante la vida intrauterina del feto, y a continuación la madre puede transmitir la enfermedad al niño. De forma alternativa, puede ser que las causas afecten al niño en sí mismo después del nacimiento, en cuyo caso la madre puede o no estar afectada. De este modo el niño muere, no porque la enfermedad haya sido transmitida, como en el primer caso, sino por la fiebre puerperal originada en el propio niño. Si la madre transmite la fiebre puerperal al niño durante la vida intrauterina, entonces la diferencia en la mortalidad infantil entre las dos clínicas no puede explicarse por la etiología aceptada, porque esta etiología no explica de forma adecuada el origen de la enfermedad en las madres. Si la causa de la fiebre puerperal actúa directamente en el niño independientemente de la madre, también parece imposible que la etiología aceptada explique la diferencia en las tasas de mortalidad infantil. [De acuerdo con las teorías aceptadas], se esperaría que las tasas de mortalidad en la segunda clínica fueran iguales o superiores a las de la primera. Por cierto, muchos de los factores causales que pretenden explicar la fiebre puerperal entre las pacientes de maternidad son simplemente imposibles con respecto a los niños (según todas las probabilidades, los niños no temerían a la mala reputación de la primera clínica, su pudor no se ofendería por la presencia de hombres durante el parto, etc.).

[2]Semmelweis no estaba solo, pero se encontraba en minoría. Había una discusión sobre la fiebre puerperal de los niños en la literatura médica francesa en 1855. La discusión fue revisada en el *Monatsschrift für Geburtshülfe* 7, 1856, págs. 152 y siguientes, y en el *Wiener medizinische Wochenschrift, Journal Revue*, 3, 1856, págs. 22 y siguientes. Carl Braun también mencionó que "la indudable influencia de las epidemias de fiebre puerperal en la mortalidad de los fetos ha sido reconocida durante años en el hospital de maternidad de Viena"; a continuación comenta que los franceses se refieren a tales casos como la fiebre puerperal de los fetos. Carl Braun, *Lehrbuch der Geburtshülfe, Braumüller*, Viena, 1857, págs. 589 y siguientes.

[3]Véanse las páginas 59 y siguientes.

La fiebre puerperal se define como una enfermedad característica de y limitada a las pacientes de maternidad, cuyo origen necesita el estado puerperal y un momento causal específico.[4] Cuando esta causa actúa en una persona que está predispuesta por el estado puerperal, el resultado es la fiebre puerperal. No obstante, si esta misma causa actúa en personas que no están en estado puerperal, se produce una enfermedad diferente de la fiebre puerperal. Por ejemplo, algunas personas creen que las pacientes de maternidad de la primera clínica, al conocer las innumerables muertes ocurridas allí cada año, tienen tanto miedo que contraen la enfermedad. De modo que el factor de predisposición es el estado puerperal, y el factor que la precipita es el miedo a la muerte. Podemos presumir que muchos soldados que contienden en una feroz batalla también deberían temer a la muerte. Sin embargo, estos soldados no contraen la fiebre puerperal porque no están en estado puerperal, y por lo tanto les falta el factor de predisposición.

Si una mujer es examinada públicamente para la formación de hombres, su pudor se ofende y, debido a su predisposición por el estado puerperal, contrae la fiebre puerperal. Pero el pudor femenino puede ofenderse de muchas maneras, y si la joven mujer ofendida no está en estado puerperal, no contrae la fiebre puerperal porque no tiene predisposición. Sucederá otra cosa; por ejemplo, puede que se desmaye. El enfriamiento puede ocasionar la fiebre puerperal en mujeres puérperas, pero en otras personas conduce a la fiebre reumática. En las puérperas, los errores en la dieta inducen la fiebre puerperal. En otras personas, errores similares producen solamente fiebres gástricas.

Al convencernos de que la fiebre puerperal no se limita al período puerperal y que puede iniciarse durante el parto o incluso durante el embarazo, podemos olvidar el estado puerperal y concentrarnos en la composición especial de la sangre durante el embarazo. Pero incluso si adoptamos tal aproximación, ¿qué predispone al recién nacido para la enfermedad puerperal? Seguramente no es la condición puerperal de sus genitales. ¿Tienen tanto los hombres como las mujeres la composición sanguínea especialmente característica del embarazo? La aparición de la fiebre puerperal entre los recién nacidos muestra que el propio concepto de la fiebre puerperal es erróneo.

Debido al gran tamaño de Viena, las mujeres que están en trabajo de parto frecuentemente dan a luz en la calle, en el glacis,[5] o en los portales de las casas antes de que puedan llegar al hospital. Entonces es necesario que la mujer, con el niño en su falda y frecuentemente con muy mal tiempo, recorra el camino hasta la casa de maternidad. A estos partos se los denomina partos de la calle. La admisión en la clínica de maternidad y el hospicio es gratis, a condición de que las ingresadas estén dispuestas para propósitos de formación pública, y que las que estén en condiciones de hacerlo sirvan como nodrizas en el hospicio. Los niños no nacidos en la clínica de maternidad no son admitidos gratis en el hospicio, ya que sus madres no habían estado disponibles para servir en la formación. No obstante, a fin de que las mujeres que tenían la intención de dar a luz en el hospital de maternidad pero lo habían hecho en el camino, no perdieran sus privilegios, los nacimientos de la calle fueron considerados como partos hospitalarios. Sin embargo, esto condujo al abuso siguiente: las mujeres en circunstancias económicas algo mejores, que querían evitar la experiencia desagradable del examen público, sin perder el beneficio de que sus hijos fueran aceptados gratis en el hospicio, daban a luz en la ciudad con la asistencia de una matrona y, a continuación, se encaminaban rápidamente en coche a la clínica, donde afirmaban que el nacimiento había tenido lugar de forma inesperada mientras estaban en camino hacia la clínica. Si no se había bautizado al niño, y si el cordón umbilical aún estaba fresco, estos casos se consideraban como nacimientos de la calle, y la madre recibía la caridad exactamente igual a las que daban a luz en el hospital de maternidad. El número de estos ca-

[4]Entre los contemporáneos de Semmelweis, la explicación causal de un caso específico de alguna enfermedad normalmente se dividía entre los factores de predisposición y los de excitación. Se confiaba en que enfermedades diferentes fueran el resultado de la actuación de una causa constante de excitación, si las personas sobre las cuales actuaba esta causa tenían una predisposición diferente. En este y en los dos párrafos siguientes, Semmelweis somete esta doctrina a la crítica irónica.

[5]Mientras Semmelweis permanecía en la primera clínica, Viena estaba rodeada por fortificaciones medievales. El glacis era un terraplén que se inclinaba en dirección contraria a la ciudad, y que constituía una parte de las fortificaciones. Entre 1857 y 1865 las murallas de la ciudad fueron demolidas y reemplazadas por jardines, bulevares y edificios públicos.

sos era alto; con frecuencia había hasta 100 casos en un mes entre ambas clínicas.

Como he observado, las mujeres que dieron a luz en la calle contrajeron fiebre puerperal con una tasa significativamente más baja que las que dieron a luz en el hospital de maternidad. Y esto a pesar de las condiciones menos favorables en las cuales tales nacimientos tuvieron lugar. Por cierto, en la mayoría de estos casos, el parto tuvo lugar en una cama con la asistencia de una matrona. Además, después de tres horas, nuestras pacientes fueron obligadas a andar hasta sus camas a través de un pasillo cubierto por cristales. Sin embargo, tal incomodidad es ciertamente menos peligrosa que un parto asistido por una matrona, inmediatamente después del cual ha de levantarse, bajar muchas escaleras hasta el coche que le espera, viajar con cualquier clase de tiempo y sobre pavimentos horriblemente desiguales hasta el hospital de maternidad y allí tener que subir otra escalera. Para las que realmente dieron a luz en la calle, las condiciones hubieran sido aún más difíciles.

Para mí, parecería lógico que las pacientes que dieron a luz en la calle se enfermaran al menos tan frecuentemente como las que lo hicieron en la clínica. He expresado ya mi firme convicción de que las muertes en la primera clínica no se debían a influencias epidémicas, sino a factores endémicos y aun desconocidos, es decir, factores cuyos efectos nocivos se limitaban a la primera clínica. ¿Qué protegía a las mujeres que dieron a luz fuera de la clínica contra estas influencias endémicas destructivas y desconocidas? En la segunda clínica, la salud de las pacientes que experimentaron partos en la calle era tan buena como en la primera clínica, pero allí la diferencia no era tan marcada, ya que la salud de las pacientes en general era mucho mejor.

Este sería el momento para exhibir un cuadro mostrando que la tasa de mortalidad entre las mujeres que dieron a luz en la calle era más baja que entre las que lo hicieron en la primera clínica. Aunque tenía acceso a los registros de la primera clínica, consideré que tal cuadro no era necesario porque nadie negó estos datos. Por este motivo, omití hacer un cuadro. Luego, cuando ya no estaba allí como asistente, se negaron estos hechos, así como la existencia de una diferencia significativa en la mortalidad entre ambas clínicas. No obstante, debido al Cuadro 1, esta diferencia es innegable. En 1848, el Profesor [Josef] Skoda[6] propuso que la facultad de medicina de Viena nominara una comisión para, entre otras cosas, recopilar tal cuadro. La propuesta fue adoptada por una gran mayoría, y se nombró inmediatamente la comisión. No obstante, como resultado de las protestas del Profesor de Obstetricia, intervinieron autoridades superiores y la comisión no pudo comenzar sus actividades.[7]

Además de las mujeres que dieron a luz en la calle, las que lo hicieron prematuramente también se enfermaron con mucho menos frecuencia que las pacientes ordinarias. Las que dieron a luz prematuramente no solo estaban expuestas a las mismas influencias endémicas que las pacientes que lo hicieron a término, sino también sufrieron el daño adicional ocasionado por el parto prematuro. En estas circunstancias, ¿cómo explicar su mejor salud? Una explicación era que cuanto más temprano ocurría el parto, tanto menos desarrollada estaba la condición puerperal y, consecuentemente, era menor la predisposición a la enfermedad. Y, sin embargo, la fiebre puerperal puede iniciarse durante el parto o aun durante el embarazo; de hecho, incluso en estos tiempos puede ser mortal. La mejor salud de las pacientes que dieron a luz prematuramente en la segunda clínica estaba de acuerdo con la mejor salud general de las pacientes a término en la clínica.

Es frecuente que las pacientes se enfermen de modo esporádico. Una paciente enferma estaría rodeada por pacientes sanas. Pero a menudo, las filas enteras se enfermaban sin que ni una sola paciente en la fila permaneciera sana. Las camas de la sala de maternidad estaban organi-

[6]Josef Skoda (1805-1861) fue el jefe del departamento de enfermedades torácicas, y desde 1846 hasta 1871 fue Profesor de Medicina en la Universidad de Viena. Skoda fue un pionero de la auscultación y percusión como técnicas de diagnóstico, y popularizó el uso del estetoscopio. Al principio, apoyó a Semmelweis, pero parece que jamás aceptó la estrategia de Semmelweis para caracterizar etiológicamente las enfermedades. Después de que Semmelweis abandonara Viena por Budapest en 1850, Skoda aparentemente jamás citó de nuevo a Semmelweis o sus trabajos, ni siquiera en sus clases sobre enfermedades puerperales.

[7]El Profesor de Obstetricia era Johann Klein. La propuesta fue, de hecho, adoptada unánimemente, lo que significa que incluso Klein aprobaba la formación de una comisión para investigar los descubrimientos de Semmelweis. Pero cuando se nombró la comisión, Klein no fue incluido. Por lo tanto, no hubiera sido un miembro de la comisión que iba a investigar el trabajo efectuado en su propia clínica. Puede que esto le motivara para protestar al ministerio. Erna Lesky, *Ignaz Philipp Semmelweis und die Wiener medizinische Schule*, Viena, Hermann Böhlaus, 1964, págs. 11-35.

zadas longitudinalmente en las salas y separadas por espacios iguales. Según su localización, las salas de la clínica se orientaban de norte a sur, o de este a oeste. Si las pacientes en las camas a lo largo de las paredes del norte se enfermaban, frecuentemente tendíamos a considerar el enfriamiento como factor significativo. Muchas veces se enfermaban las de las paredes del este y del oeste. A menudo la enfermedad se propagaba de un lado al otro, de modo que ninguna posición parecía mejor o peor. Dado el hecho de que los mismos modelos no aparecían en la segunda clínica, en la cual sucedía la enfermedad solo de modo esporádico, ¿cómo podían explicarse estos sucesos?

Yo creía firmemente que la fiebre puerperal no era contagiosa y no se transmitía de cama a cama... Por ahora, es suficiente hacer notar que la enfermedad aparecía solo esporádicamente en la segunda clínica. Si la fiebre puerperal fuera contagiosa hubieran enfermado filas enteras debido a los casos esporádicos, a medida que la enfermedad se transmitía de cama a cama.

Las autoridades no permanecían indiferentes a la diferencia inquietante entre las tasas de mortalidad de ambas clínicas. Varias comisiones realizaron investigaciones repetidas y convocaron reuniones para determinar la causa de la diferencia, y para decidir si era posible salvar a un mayor número de las pacientes que enfermaban. Para conseguir este último objetivo, de vez en cuando todas las pacientes enfermas fueron trasladadas al hospital general. Pero a pesar del cambio de médicos, cuartos, procedimientos médicos, etc., las pacientes murieron casi sin excepción. Las comisiones llegaban a la conclusión de que la causa de la alta tasa de mortalidad era uno, otro o varios de los factores endémicos comentados anteriormente. Se adoptaron algunas medidas apropiadas, pero ninguna logró reducir las tasas de mortalidad dentro de los límites establecidos en la segunda clínica. El fracaso de estas medidas probó que los factores identificados no eran de hecho las causas pertinentes.

Hacia fines de 1846, en una comisión prevalecía la opinión de que la enfermedad se originaba por el daño infligido al canal del parto durante los exámenes que formaban parte del proceso de formación. No obstante, ya que exámenes similares formaban parte de la formación de las matronas, la mayor incidencia de la enfermedad en la clínica de los médicos se hizo comprensible mediante la suposición de que los estudiantes varones, particularmente los extranjeros, eran demasiado bruscos en sus exámenes. Como resultado de esta opinión, el número de estudiantes se redujo de 42 a 20. Se excluyó casi totalmente a los extranjeros, y se redujeron los exámenes al mínimo. En efecto, la tasa de mortalidad descendió de forma significativa en diciembre de 1846, así como en enero, febrero y marzo de 1847. Pero a pesar de estas medidas murieron 57 pacientes en abril y 36 más en mayo. Esto demostró a todos que esa opinión era infundada. Para aumentar la comprensión del lector, el Cuadro 3 muestra las cifras de mortalidad de 1846 y de los cinco primeros meses de 1847. Volveremos al hecho de que desde diciembre de 1846 hasta fines de marzo de 1847 la tasa de mortalidad descendió, y subió de nuevo en abril y mayo de 1847.[8]

Todas las recomendaciones basadas sobre los estudios de la causa de la alta mortalidad en la primera clínica implican una contradicción inexplicable; dado el concepto de una epidemia, y dado que las comisiones no tenían el poder de cambiar las condiciones atmosférico-cósmico-terrestres de Viena, hubieran debido llegar a la

Cuadro 3. Partos, defunciones y tasas de mortalidad mensuales en todas las pacientes de la primera clínica del hospital de maternidad de Viena, enero de 1846 a mayo de 1847.

	Partos	Defunciones	Tasa
1846			
Enero	336	45	13,39
Febrero	293	53	18,08
Marzo	311	48	15,43
Abril	253	48	18,97
Mayo	305	41	13,44
Junio	266	27	10,15
Julio	252	33	13,10
Agosto	216	39	18,05
Septiembre	271	39	14,39
Octubre	254	38	14,98
Noviembre	297	32	10,77
Diciembre	298	16	5,37
1847			
Enero	311	10	3,21
Febrero	912	6	1,92
Marzo	305	11	3,60
Abril	312	57	18,27
Mayo	294	36	12,24

[8]Véanse las páginas 60-62.

conclusión de que no existía remedio posible. Pero no llegaron a esta conclusión, aunque consideraron las muertes como epidémicas. ¿Qué se hace para reducir la duración o evitar la recurrencia de una epidemia de cólera? Atribuyeron la enfermedad a una o más de las causas endémicas previamente definidas. No obstante, no la identificaron como enfermedad endémica, que hubiera sido lo apropiado, sino como epidémica. En general, la desafortunada confusión entre los conceptos de enfermedad epidémica y endémica retrasaron el descubrimiento de la verdadera causa de la fiebre puerperal.

Para clasificar a la fiebre puerperal como enfermedad epidémica o endémica, hay que ignorar completamente el número de pacientes que se enfermaron o murieron. La causa de la enfermedad o muerte determina si la enfermedad es epidémica o endémica. La fiebre puerperal epidémica es inducida por influencias atmosférico-cósmico-terrestres; el concepto de una epidemia no estipula si son una o 100 personas las que enferman. Si la fiebre puerperal es causada por factores endémicos, es decir, por factores cuya actuación se limita a una localización específica, entonces la fiebre puerperal es endémica, y no importa si son uno o 100 individuos los que enferman. Esta es la consecuencia lógica de los conceptos de enfermedad epidémica y endémica. No obstante, para clasificar a esta enfermedad como una u otra, las comisiones no consideraron la causa aparente, sino solamente el número de casos. Debido a que muchas pacientes se enfermaron y murieron, se la identificó como epidémica.

Estaba convencido de que la mayor tasa de mortalidad de la primera clínica se debía a una causa endémica pero aún desconocida. El hecho de que los recién nacidos, varones y mujeres, también contrajeran la fiebre puerperal, me convenció de que se había desarrollado un concepto erróneo de la enfermedad. Estaba enterado de muchos hechos para los cuales no tenía ninguna explicación. El parto con dilatación prolongada casi inevitablemente conducía a la muerte. Las pacientes que dieron a luz en forma prematura o en la calle casi nunca se enfermaron, y esto contradijo mi convicción de que las muertes se debían a causas endémicas. La enfermedad aparecía de forma secuencial entre las pacientes de la primera clínica. Las pacientes de la segunda clínica estaban más sanas, aunque el personal que trabajaba allí no era más experto o diligente. La falta de respeto exhibida por los empleados hacia el personal de la primera clínica me entristeció tanto que me parecía que la vida no tenía valor. Todo estaba en cuestión; todo parecía inexplicable; todo era dudoso. Solo el gran número de muertes era una realidad incuestionable.

El lector puede apreciar mi perplejidad durante mi primer período de servicio, cuando, de la misma forma que una persona que se está ahogando trata de asirse a cualquier cosa, suspendí los partos en posición supina, que habían sido la costumbre en la primera clínica, a favor de los partos en posición lateral. Hice esto con la sola razón de que esta última posición era costumbre en la segunda clínica. No creía que la posición supina fuera tan perjudicial que se le pudieran atribuir muertes adicionales por su utilización. Pero los partos en la segunda clínica se realizaban en posición lateral y las pacientes gozaban de mejor salud. Por consiguiente, también asistimos partos en posición lateral, de modo que todo fuera exactamente como en la segunda clínica.

Pasé el invierno de 1846-1847 estudiando inglés. Hice esto porque mi predecesor, el Dr. Breit, reasumió la posición de asistente, y quise pasar algún tiempo en el gran hospital de maternidad de Dublin. Entonces, a fines de febrero de 1847, el Dr. Breit fue nombrado Profesor de Obstetricia en la facultad de medicina de Tübingen. Cambié mis proyectos de viaje y, acompañado por dos amigos, salí para Venecia el 2 de marzo de 1847. Esperaba que los tesoros artísticos venecianos reanimarían mi mente y espíritu, los cuales habían estado tan gravemente afectados por mis experiencias en el hospital de maternidad.

El 20 de marzo del mismo año, unas horas después de mi vuelta a Viena, volví a ocupar el puesto de asistente en la primera clínica. Quedé inmediatamente anonadado por las tristes noticias de que entretanto, el Profesor [Jacob] Kolletschka, a quien admiraba mucho, había muerto.

La historia clínica era la siguiente: Kolletschka, Profesor de Medicina Forense, frecuentemente realizó autopsias con fines legales, en presencia de estudiantes. Durante uno de estos ejercicios, un estudiante le hirió un dedo con el mismo bisturí que se estaba utilizando para la autopsia. No recuerdo cuál fue el dedo que se cortó. El Profesor Kolletschka contrajo linfangitis y flebitis [inflamación de los vasos linfáticos y de las venas, respectivamente] de las extremidades su-

periores. Luego, mientras yo estaba todavía en Venecia, murió de pleuresía bilateral, pericarditis, peritonitis y meningitis [inflamación de las membranas de los pulmones y de la caverna torácica, del saco fibroseroso que rodea al corazón, de las membranas que rodean el abdomen y cavidad de la pelvis, y de las membranas que rodean al cerebro, respectivamente]. Pocos días antes de morir, también se le formó una metástasis en un ojo. Aunque yo estaba todavía animado por las joyas del arte veneciano, las noticias de la muerte de Kolletschka me inquietaron aún más. En esta condición de excitación, vi claramente que la enfermedad por la cual murió Kollestschka era idéntica a la que había causado la muerte de tantos centenares de pacientes de maternidad. Las pacientes de maternidad también habían contraído linfangitis, peritonitis, pericarditis, pleuresía y meningitis, y también se formaron metástasis en muchas de ellas. Día y noche estaba obsesionado con la imagen de la enfermedad de Kolletschka y me vi obligado a reconocer de modo aún más decisivo que la enfermedad que ocasionó la muerte de Kolletschka era idéntica a la que ocasionó la muerte de tantas pacientes de maternidad.

Anteriormente referí que las autopsias de los recién nacidos revelaban resultados idénticos a los obtenidos en las autopsias de las pacientes muertas por fiebre puerperal. Saqué la consecuencia de que los recién nacidos murieron de fiebre puerperal, o, en otras palabras, murieron de la misma enfermedad que las pacientes de maternidad. Ya que los resultados extraídos de la autopsia de Kolletschka eran idénticos, se confirmó la suposición de que Kolletschka murió de la misma enfermedad. La excitante causa que había ocasionado la muerte del Profesor Kolletschka era conocida; era la herida producida por el bisturí de la autopsia, el cual se había contaminado por partículas de cadáveres. La causa de su muerte no era la herida, sino la contaminación de la herida por las partículas cadavéricas. Kolletschka no fue el primero en morir de este modo. Me vi obligado a admitir que, si su enfermedad era idéntica a la que mató a tantas pacientes de maternidad, entonces debe haberse originado por la misma causa que la indujo en Kolletschka. En Kolletschka, el factor causal específico eran las partículas de cadáveres que se introdujeron en su sistema vascular. Me vi obligado a preguntar si se habían introducido partículas de cadáveres en los sistemas vasculares de las pacientes que había visto morir de enfermedad idéntica a esta. Me vi obligado a contestar afirmativamente.

Debido a la orientación anatómica de la escuela médica vienesa, los profesores, asistentes y estudiantes tienen oportunidades frecuentes de tener contacto con cadáveres. Un lavado ordinario con jabón no es suficiente para quitar todas las partículas de cadáveres adheridas. Esto está probado por el olor cadavérico que se retiene en las manos durante más o menos tiempo. En el examen de pacientes de maternidad embarazadas o parturientas, las manos, contaminadas con partículas de cadáveres, entran en contacto con los genitales de estas mujeres, y se produce la posibilidad de reabsorción. Por la reabsorción, las partículas cadavéricas se introducen en el sistema vascular de la paciente. De este modo, las pacientes de maternidad contraen la misma enfermedad que se descubrió en Kolletschka.

Supongamos que las partículas de cadáveres adheridas a las manos ocasionan la misma enfermedad entre las pacientes de maternidad que la que causaron en Kolletschka las partículas de cadáveres adheridas al bisturí. Entonces, si estas partículas se eliminan químicamente, de modo que durante los exámenes se toque a las pacientas con los dedos pero no con las partículas cadavéricas, la enfermedad debe disminuir. Esto parecía aún más probable, ya que sabía que cuando un material orgánico en proceso de descomposición entra en contacto con organismos vivos puede ocasionar la descomposición.

Para eliminar las sustancias cadavéricas adheridas a las manos utilicé *chlorina liquida*. Este uso se inició a mediados de mayo de 1847; ahora no recuerdo el día exacto. Se exigió que tanto los estudiantes como yo mismo nos laváramos antes de los exámenes. Después de algún tiempo, dejé de utilizar la *chlorina liquida* debido a su alto precio, y adopté la cal clorada que era más barata. Durante la segunda quincena de mayo de 1847 se introdujeron por primera vez los lavados clorados, y en ese mes murieron 36 pacientes, lo cual significaba el 12,24% de los 294 partos. Durante los restantes siete meses de 1847, la tasa de mortalidad fue inferior a la de las pacientes de la segunda clínica (Cuadro 4).

Durante estos siete meses murieron 56 (3,04%) de las 1.841 pacientes de maternidad asistidas. En 1846, antes de introducir el lavado con cloro, murieron 459 (11,4%) de 4.010 pacientes atendidas en la primera clínica. En el

Cuadro 4. Partos, defunciones y tasas de mortalidad mensuales en todas las pacientes de la primera clínica del hospital de maternidad de Viena, junio a diciembre de 1847.

	Partos	Defunciones	Tasa
1847			
Junio	268	6	2,38
Julio	250	3	1,20
Agosto	264	5	1,89
Septiembre	262	12	5,23
Octubre	278	11	3,95
Noviembre	246	11	4,47
Diciembre	273	8	2,93
Total	1.841	56	3,04

Cuadro 5. Partos, defunciones y tasas de mortalidad mensuales en todas las pacientes de la segunda clínica del hospital de maternidad de Viena, enero a diciembre de 1848.

	Partos	Defunciones	Tasa
1848			
Enero	283	10	3,53
Febrero	291	2	0,68
Marzo	276	0	0,00
Abril	305	2	0,65
Mayo	313	3	0,99
Junio	264	3	1,13
Julio	269	1	0,37
Agosto	261	0	0,00
Septiembre	312	3	0,96
Octubre	299	7	2,34
Noviembre	310	9	2,90
Diciembre	373	5	1,34
Total	3.556	45	
Promedio			1,27

mismo año, de las 3.754 pacientes de la segunda clínica, 105 murieron (2,7%). En 1847, en el cual aproximadamente a mediados de mayo introduje el lavado con cloro, en la primera clínica, de 3.490 pacientes murieron 176 (5%). En la segunda clínica, de 3.306 pacientes, murieron 32 (0,9%). En 1848, los lavados con cloro se utilizaron durante todo el año, y de las 3.556 pacientes, murieron 45 (1,27%). En la segunda clínica en este año, murieron 43 de 3.219 pacientes (1,33%). Las tasas de mortalidad de 1848 individualmente por mes se muestran en el Cuadro 5.

En marzo y agosto de 1848 no murió ni una paciente. En enero de 1849, de 408 partos murieron 9 (2,23%). En febrero, de 389 partos murieron 12 (3,08%). En marzo hubo 406 partos y 20 muertes (4,9%). El 20 de marzo, el Dr. Carl Braun[9] me sucedió como asistente.

Tal como se ha mencionado, las comisiones identificaron varios factores endémicos como causas de la mayor tasa de mortalidad en la primera clínica. Por consiguiente, se establecieron varias medidas, pero ninguna de ellas logró bajar la tasa de mortalidad al nivel de la de la segunda clínica. Por lo tanto se podía deducir que los factores identificados por las comisiones no eran causalmente responsables de la mayor mortalidad de la primera clínica. Yo asumí que las causas de la mayor tasa de mortalidad eran las partículas de cadáveres adheridas a las manos de los obstetras cuando efectuaban los exámenes. Eliminé esta causa mediante lavados con cloro. Por consiguiente, la mortalidad en la primera clínica bajó hasta un nivel inferior al de la segunda. Por lo tanto, saqué la conclusión de que las sustancias cadavéricas adheridas a las manos de los médicos era, en realidad, la causa de la mayor tasa de mortalidad de la primera clínica. Ya que los lavados con cloro se introdujeron con un éxito tan espectacular, no se adoptó ni el menor cambio adicional en los procedimientos de la primera clínica, al cual se pudiera atribuir, al menos en parte, la reducción de la mortalidad. El sistema de formación de las matronas está establecido de tal forma que las alumnas e instructores tienen menos oportunidades de contaminar sus manos con sustancias cadavéricas, que es el caso de la primera clínica. Así pues, la causa endémica desconocida de los horribles estragos en la primera clínica eran las partículas cadavéricas adheridas a las manos de los examinadores.

Para eliminar las sustancias cadavéricas se hizo necesario que cada examinador se lavara con cal clorada al entrar en la sala de partos. Puesto que los estudiantes en la sala de partos no tenían la oportunidad de volver a contaminar sus manos, creí que un lavado era suficiente. Debido

[9]Carl Braun (1822-1891) fue asistente de Klein desde 1849 hasta 1853. Sucedió a Klein como Profesor de Obstetricia en la Universidad de Viena, y llegó a ser Rector de la Universidad. Braun fue continuamente hostil a Semmelweis; no fue escrupuloso en el uso de las medidas profilácticas necesarias para prevenir la fiebre puerperal, y no aceptó la caracterización etiológica que hizo Semmelweis de la enfermedad.

al gran número de pacientes que dieron a luz cada año en la primera clínica, las pacientes rara vez estaban solas en la sala de partos; por regla general, unas cuantas estaban allí simultáneamente. Para los propósitos de formación, las que estaban en trabajo de parto se colocaban y examinaban secuencialmente. Consideré suficiente que después de cada examen se lavaran las manos solamente con agua y jabón. Dentro de la sala de partos parecía innecesario lavar las manos con agua clorada entre exámenes. Una vez que las manos se habían limpiado de partículas de cadáveres, no podían contaminarse de nuevo.

En octubre de 1847 se admitió a una paciente con carcinoma medular [cáncer de la parte más interna] del útero. Se le asignó la cama por la cual siempre comenzaba la visita. Después de examinar a esta paciente, los examinadores se lavaron las manos solamente con jabón. La consecuencia fue que de las 12 pacientes que estaban en trabajo de parto en aquel momento, 11 murieron. La secreción del carcinoma medular no se eliminó con agua y jabón. En los exámenes, la secreción se transmitió a las otras pacientes, y de este modo se multiplicó la fiebre puerperal. Así pues, la fiebre puerperal no es ocasionada solamente por partículas cadavéricas adheridas a las manos, sino también por las secreciones de los organismos vivos. Es necesario limpiarse las manos con agua clorada, no solo después de manipular cadáveres sino también después de los exámenes durante los cuales las manos puedan contaminarse con secreciones. Esta regla, que se originó de esta experiencia trágica, se siguió a partir de aquel momento. La fiebre puerperal no se propagó más de una a otra paciente por medio de secreciones portadas por las manos de los examinadores.

Una nueva y trágica experiencia me persuadió de que el aire también podía transportar sustancias orgánicas en descomposición. En noviembre del mismo año se admitió a una paciente cuya rodilla izquierda cariada estaba supurando. En la región genital esta persona era completamente sana. Por esto, las manos del examinador no presentaron peligro para las otras pacientes. Pero los humores de las secreciones de la rodilla cariada saturaron completamente el aire de la sala. De este modo se expusieron las demás pacientes y casi todas las de esa sala murieron. Los registros de la primera clínica indican que 11 pacientes murieron en noviembre y otras ocho en diciembre. Estas muertes se debieron principalmente a humores de las secreciones de esta paciente. Las partículas de las secreciones que saturaron el aire de la sala de maternidad penetraron en los úteros ya lacerados en el proceso del parto. Las partículas fueron reabsorbidas y dieron como resultado la fiebre puerperal. Desde entonces, tales pacientes se aislaban para evitar tragedias parecidas.

El hospital de maternidad de Viena se abrió el 16 de agosto de 1784. Durante el siglo XVIII y los primeros decenios del siglo XIX la medicina se ocupó en especulaciones teóricas y se descuidaron los fundamentos anatómicos. Por eso, en 1822, de 3.066 pacientes solo murieron 26 (0,84%). En 1841, después de que la facultad de medicina adoptara una orientación anatómica, de 3.036 pacientes, murieron 237 (7,7%). En 1843, de 3.060 pacientes, murieron 274 (8,9%). En 1827, de 3.294 pacientes, murieron 55 (1,66%). En 1842, de 3.387 pacientes, murieron 518 (15,8%).[10] Desde 1784 hasta 1823, en un período de más de 25 años, murieron menos del 1% de las pacientes atendidas en el hospital de maternidad. Esto se muestra en el Cuadro 6.

Este cuadro proporciona la prueba incontestable de mi opinión de que la fiebre puerperal se origina con la propagación de sustancias animal-orgánicas. En la era en la cual el sistema educacional limitaba las oportunidades de propagar sustancias animal-orgánicas en proceso de descomposición, las pacientes atendidas en el hospital de maternidad gozaban de una salud mucho mejor.

Cuando la facultad de medicina de Viena adoptó una orientación anatómica, la salud de las pacientes de maternidad empeoró. Cuando el número de nacimientos y de estudiantes llegó a ser tan grande que un solo profesor no podía supervisar los partos y al mismo tiempo enseñar, el hospital de maternidad se dividió en dos clínicas. En aquel momento se asignó el mismo número de estudiantes varones y mujeres a cada clínica. El 10 de octubre de 1840, por Decreto Imperial, se asignaron todos los varones a la primera clínica y todas las mujeres a la segunda. No puedo decir en qué año se dividió el hospital de maternidad. Colegas que enseñaban obstetricia en la segunda clínica cuando todavía se admitían estudiantes varones afirman que en aquel

[10]Las cifras para 1841, 1842 y 1843 son para la primera clínica solamente; véase el Cuadro 1.

Cuadro 6. Partos, defunciones y tasas de mortalidad anuales en todas las pacientes del hospital de maternidad de Viena, 1784-1848.

Año	Partos	Defun-ciones	Tasa	Año	Partos	Defun-ciones	Tasa
1784	284	6	2,11	1817	2.735	25	0,91
1785	899	13	1,44	1818	2.568	56	2,18
1786	1.151	5	0,43	1819	3.089	154	4,98
1787	1.407	5	0,35	1820	2.998	75	2,50
1788	1.425	5	0,35	1821	3.294	55	1,66
1789	1.246	7	0,56	1822	3.066	26	0,84
1790	1.326	10	0,75	1823	2.872	214	7,45
1791	1.395	8	0,57	1824	2.911	144	4,94
1792	1.574	14	0,89	1825	2.594	229	4,82
1793	1.684	44	2,61	1826	2.359	192	8,12
1794	1.768	7	0,39	1827	2.367	51	2,15
1795	1.798	38	2,11	1828	2.833	101	3,56
1796	1.904	22	1,16	1829	3.012	140	4,64
1797	2.012	5	0,24	1830	2.797	111	3,97
1798	2.046	5	0,24	1831	3.353	222	6,62
1799	2.067	20	0,96	1832	3.331	105	3,15
1800	2.070	41	1,98	1833	3.907	205	5,25
1801	2.106	17	0,80	1834	4.218	355	8,41
1802	2.346	9	0,38	1835	4.040	227	5,61
1803	2.215	16	0,72	1836	4.144	331	7,98
1804	2.022	8	0,39	1837	4.363	375	8,59
1805	2.112	9	0,40	1838	4.560	179	3,92
1806	1.875	13	0,73	1839	4.992	248	4,96
1807	925	6	0,64	1840	5.166	328	6,44
1808	855	7	0,81	1841	5.454	330	6,05
1809	912	13	1,42	1842	6.024	730	12,11
1810	744	6	0,80	1843	5.914	457	7,72
1811	1.050	20	1,90	1844	6.244	336	5,38
1812	1.419	9	0,63	1845	6.756	313	4,63
1813	1.945	21	1,08	1846	7.027	567	8,06
1814	2.062	66	3,20	1847	7.039	210	2,98
1815	2.591	19	0,73	1848	7.095	91	1,28
1816	2.410	12	0,49				

tiempo no había una diferencia significativa en la mortalidad entre las clínicas. La salud consistentemente desfavorable de las pacientes de la primera clínica se remonta a 1840, cuando todos los estudiantes varones fueron asignados a la primera clínica y todas las mujeres a la segunda. Después de lo que se ha relatado, sería superfluo dar más explicaciones sobre estos hechos.

El Cuadro 1 indica la diferencia en las tasas de mortalidad entre las pacientes de ambas clínicas después de que la primera se dedicó exclusivamente a la formación de obstetras y la segunda a la de matronas. Este sería el lugar para presentar un cuadro similar de los años durante los cuales los estudiantes varones y mujeres estaban divididos por igual entre ambas clínicas. Mostraría que durante este período la tasa de mortalidad no era consistentemente mayor en la primera clínica. No obstante, no tengo acceso a los datos necesarios. Los informes se prepararon por triplicado en ambas clínicas. Una copia permaneció en la institución y otra se envió a la administración gubernamental. Las personas que tienen actualmente estos informes realizarían un servicio a la ciencia si los ofrecieran al público.[11] Poseo los informes de ambas clínicas

[11]En la página 139 de la edición alemana Semmelweis informa que acaba de obtener esta información y procede a dar el cuadro que aquí él omite. Se refiere a esta página y se disculpa por no haber incluido la información cuando se necesitó por primera vez. Las cifras para 1839 y 1840 fueron hechas públicas en el informe de Carl Haller sobre el funcionamiento del Hospital General de Viena, publicado en el *Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Ärzte zu Wien*, 5, No. 2, 1849, págs. 535-546.

Cuadro 7. Partos, defunciones y tasas de mortalidad anuales en todas las pacientes de las dos clínicas del hospital de maternidad de Viena, 1839 y 1940.

	Primera clínica			Segunda clínica		
	Partos	Defunciones	Tasa	Partos	Defunciones	Tasa
1839	2.781	151	5,4	2.010	91	4,5
1840	2.889	267	9,5	2.073	55	2,6

solo del año 1840, cuando se separaron los estudiantes varones y mujeres, y del año precedente (Cuadro 7). La variación en la mortalidad de ambas clínicas puede seguirse con las actividades de las personas que estaban en proceso de convertirse en médicos. Me impidieron revelar esta información porque en aquel momento la interpretaron como base para una denuncia personal.

El Profesor Skoda asignó varias responsabilidades a la comisión mencionada anteriormente del colegio médico de Viena. Entre estas, la preparación de un cuadro que mostrara, en la medida de la disponibilidad de los datos, el número de partos y muertes mes a mes, y una lista de los asistentes y estudiantes en orden secuencial según los turnos que se practicaban en el hospital de maternidad. El Profesor [Karl] Rokitansky[12] ha dirigido la división anatómico-patológica desde el año 1828. Según sus recuerdos, y según sus informes de autopsias, con la ayuda de otros médicos, así como de los asistentes y estudiantes que participaban en el examen de cadáveres, sería posible determinar si el número de pacientes enfermas corresponde a las actividades de asistentes y estudiantes en la sala de autopsia. Como se ha mencionado anteriormente, autoridades superiores impidieron que la comisión llevara a cabo esta misión.

Como resultado de mi convicción, debo afirmar que solo Dios sabe el número de pacientes que fueron a la sepultura prematuramente por mi culpa. He examinado cadáveres hasta un número igualado por muy pocos otros obstetras. Si digo esto sobre otro médico, mi intención es solamente hacer conocer una verdad que, para gran infortunio de la humanidad, ha permanecido desconocida durante tantos siglos. Por doloroso y opresivo que sea tal reconocimiento, el remedio no se encuentra en la supresión. Si el infortunio no va a persistir para siempre, entonces esta verdad debe hacerse conocer a todas las personas interesadas.

Después de que se comprendió que las muertes adicionales en la primera clínica se debían a las partículas de cadáveres y las secreciones transmitidas por las manos contaminadas de los examinadores, se pudieron explicar de modo natural varios fenómenos anteriormente no explicados. Por la mañana, el profesor y los estudiantes hacían visitas generales; por la tarde, el asistente y los estudiantes hacían las visitas. Como parte de su formación, los estudiantes examinaban a todas las pacientes que estaban embarazadas o en trabajo de parto. El asistente también estaba obligado, antes de la visita matinal del profesor, a examinar a las mujeres que estaban en trabajo de parto e informar sobre ellas al profesor. Entre estas visitas el asistente y los estudiantes asumían la responsabilidad de los exámenes necesarios. Por lo tanto, cuando la dilatación se prolongó durante un período largo y la paciente pasó uno o más días en la sala de partos, era seguro que sería examinada repetidas veces por personas cuyas manos estaban contaminadas con partículas de cadáveres y con secreciones. De este modo se indujo la fiebre puerperal, y, como he mencionado, estas mujeres murieron casi sin excepción. Una vez que se adoptaron los lavados clorados y las pacientes fueron examinadas solamente por personas con las manos limpias, las pacientes con períodos prolongados de dilatación dejaron de morir, y el período prolongado no era más peligroso que en la segunda clínica.

A fin de hacer inteligible mi próximo punto, debo explicar en parte cómo concibo la fiebre puerperal. Por ahora es suficiente observar que

[12]Karl Rokitansky (1808-1878) fue Profesor de Anatomía Patológica en la Universidad de Viena desde 1844 hasta 1875, y fue Rector de la Universidad en 1853. Fue uno de los más notables anatomistas del siglo (se dice que realizó más de 30.000 autopsias). Rokitansky también apoyó a Semmelweis contra los miembros más antiguos de la facultad hasta que Semmelweis abandonó Viena en 1850.

se reabsorben las partículas animal-orgánicas descompuestas, y el resultado de esta reabsorción es la desintegración de la sangre [*Blutentmischung*]. Hemos observado ya que las mujeres con períodos prolongados de dilatación contrajeron fiebre puerperal de rápida evolución bien durante el parto o directamente después de él. En otras palabras, la reabsorción de partículas animal-orgánicas descompuestas y la resultante desintegración de la sangre de la madre sucedió en un momento en el cual la sangre fetal tenía un intercambio orgánico a través de la placenta con la sangre de la madre. De este modo, la desintegración de la sangre que padecía la madre se transmitía al niño, y la consecuencia de esto era que el recién nacido, varón o mujer, moría de una enfermedad idéntica a la de la madre y en un número igual al de las madres. La fiebre puerperal se origina en la madre porque se reabsorbe la sustancia animal-orgánica en descomposición y esto conduce a la desintegración de la sangre. En el niño, la situación es algo diferente. El feto, aún sin nacer y en el canal del parto, no reabsorbe las sustancias animal-orgánicas descompuestas cuando se toca con los dedos contaminados del examinador; esto solo sucede cuando su sangre se mezcla orgánicamente con la sangre de la madre, la cual está ya contaminada. Esto explica por qué un niño jamás muere de fiebre puerperal mientras su madre permanece sana; la fiebre puerperal no ocurre en los recién nacidos por reabsorción directa. Ambos se enferman mientras el niño y la madre están en intercambio orgánico a través de la placenta y cuando la sangre de la madre se ha desintegrado mediante la reabsorción de sustancias animal-orgánicas descompuestas. La madre puede enfermarse mientras que el niño permanece sano si el intercambio orgánico entre ellos termina con el proceso del nacimiento antes de que haya empezado la desintegración de la sangre de la madre.

Como he dicho, las partículas de cadáveres adheridas a las manos se eliminaron con lavados clorados. De este modo, la incidencia de la enfermedad entre las pacientes de maternidad se llevó dentro de los límites establecidos en la segunda clínica. Los lavados clorados tuvieron el mismo efecto en la incidencia de enfermedad entre los recién nacidos. De este modo, las madres sanas no podían transmitir la fiebre puerperal a sus hijos.

En 1846, sin lavados clorados, de 3.533 niños en la primera clínica, murieron 235 (6%). En la segunda clínica, de 3.398 niños, muerieron 86 (2,5%). En 1847, durante los siete últimos meses en el cual nos lavábamos con cloro, de 3.322 niños, murieron 167 (5,02%). En la segunda clínica, de 3.139 niños, murieron 90 (2,8%). En 1848, durante todo el cual se practicaban lavados clorados, 147 de 3.496 niños murieron en la primera clínica (4,2%). En la segunda clínica, murieron 100 niños de 3.089 (3,2%). Estas muertes infantiles no se debieron a la fiebre puerperal.

Si una madre murió antes que su hijo, o si una madre, por el motivo que fuera, no podía darle de mamar, el niño se llevaba al hospicio. En él, muchos lactantes murieron de fiebre puerperal. Después de la introducción de los lavados clorados, los lactantes del hospicio dejaron de morir de fiebre puerperal. El Dr. [Alois] Bednar, por entonces médico principal del Hospicio Imperial de Viena, escribió: "La sepsis de la sangre de los recién nacidos se ha convertido en una rareza. Por esto, debemos agradecer al descubrimiento significativo y altamente notable del Dr. Semmelweis, asistente emérito de la primera clínica de maternidad vienesa. Afortunadamente su trabajo explicó la causa y la prevención de los terribles estragos anteriores de la fiebre puerperal".[13] Cuando hablo de la fiebre puerperal de los recién nacidos, el Dr. Bednar habla correctamente de la sepsis de la sangre; de esta forma es consecuente con el lenguaje ordinario.

Una vez que se identificó la causa de la mayor mortalidad de la primera clínica como las partículas de cadáveres adheridas a las manos de los examinadores, fue fácil explicar el motivo por el cual las mujeres que dieron a luz en la calle tenían una tasa notablemente más baja de mortalidad que las que dieron a luz en la clínica. Así era porque una vez que el niño nació y se separó la placenta, por lo común no había nuevas oportunidades para la formación; por lo tanto no había más exámenes. A estas pacientes se les asignó una cama, y generalmente la abandonaron con buena salud. No existía motivo alguno para que sus genitales fueran tocados con manos contaminadas; por lo tanto no contrajeron la fiebre puerperal. También las mujeres

[13][Alois] Bednar, *Die Krankheiten der Neugeborenen und Säuglinge vom klinischem und patologisch-anatomischen Standpunkte bearbeiett*, Viena, Gerold, 1850, pág. 198 [notas del autor].

que dieron a luz en forma prematura se enfermaron con menos frecuencia, porque tampoco fueron examinadas. El primer requisito en los partos prematuros es retrasar el nacimiento, si ello es posible. Por consiguiente, no se utilizó a estas mujeres para la formación de los estudiantes, y no se transmitieron sustancias orgánicas descompuestas a sus genitales.

La aparición secuencial de la enfermedad también era fácil de explicar. Debido al gran número de partos en la primera clínica, era frecuente que unas cuantas mujeres se encontraran al mismo tiempo en la sala de partos. Se examinaba a estas pacientes al menos dos veces al día: durante la visita matinal del profesor y durante la visita por la tarde del asistente. Se examinaba a todas las pacientes que estaban en trabajo de parto para fines de formación en orden secuencial según la situación de sus camas. Por lo tanto, cuando las manos de los examinadores estaban contaminadas con partículas de cadáveres, los genitales de algunas mujeres entraron simultáneamente en contacto con las partículas de cadáveres. Esto significaba que el germen (Keim) de la fiebre puerperal se sembró mediante la reabsorción por algunas mujeres al mismo tiempo. En la sala de maternidad, se colocó de nuevo a las pacientes según el orden de sus partos. De este modo sucedía con frecuencia que las mujeres que estaban juntas en la sala de partos dieron a luz aproximadamente al mismo tiempo y después permanecían en el mismo orden secuencial en la clínica de maternidad. En la sala de partos, fueron examinadas en filas por personas cuyas manos estaban contaminadas con partículas de cadáveres, el germen de la futura fiebre puerperal, y la enfermedad apareció entre ellas de modo secuencial. Después de instituir el lavado clorado, cesaron los casos secuenciales de la enfermedad.

Comenté que hacia fines de 1846, debido a la prevalencia de la fiebre puerperal en la primera clínica, se formó aun otra comisión—no tengo idea de cuántas veces ya había sucedido esto—para identificar la causa de estas muertes. Esta comisión identificó la causa como daño a los genitales infligido durante los exámenes de formación. Pero puesto que los mismos exámenes se realizaban para la formación de las matronas, la comisión explicó que los estudiantes varones, en particular los extranjeros, examinaban de manera demasiado brusca. Por consiguiente, se redujo al mínimo el número de estudiantes. El Cuadro 3 muestra la alta mortalidad antes de que se adoptara esta medida, su disminución a continuación, y su nueva subida en los meses de abril y mayo, a pesar de las medidas preventivas. Ahora explicaré estos fenómenos. No obstante, antes de hacerlo, hay que comentar una cosa.

Como aspirante al puesto de asistente en la primera clínica, luego como asistente provisional, y después, finalmente, como asistente efectivo, no me fue posible estudiar ginecología en la sección ginecológica del Hospital Imperial. No obstante, tal estudio era altamente deseable para un obstetra. Como sustituto, tan pronto que hube decidido dedicar mi vida a la obstetricia, examiné todos los cadáveres de mujeres en el depósito de cadáveres del Hospital General Imperial. Desde 1844 hasta que me trasladé a Budapest en 1850, dedicaba a estos estudios casi todas las mañanas antes de la visita del profesor en la clínica obstétrica. Aprecio mucho haber gozado de la amistad del Profesor Rokitansky. Mediante su amabilidad, obtuve el permiso para disecar a todos los cadáveres de mujeres, incluyendo a los que no estaban ya destinados a autopsias, con el fin de correlacionar los resultados de mis investigaciones con los de las autopsias.

Por motivos que no interesan aquí, el asistente de la primera clínica rara vez visitó el depósito de cadáveres durante los meses de diciembre de 1846 y enero, febrero y marzo de 1847. Los estudiantes austriacos, cuyo número había disminuido a 18, siguieron su ejemplo. Por lo tanto, la oportunidad para ellos de contaminar sus manos con partículas de cadáveres era muy reducida. La restricción al mínimo de los exámenes también redujo la oportunidad para que los genitales de las pacientes fueran tocados por manos contaminadas. Por estos motivos, la mortalidad en la primera clínica disminuyó durante estos meses.

El 20 de marzo de 1847 volví a asumir el puesto de asistente en la primera clínica. Aquella mañana, temprano, efectué mis estudios ginecológicos en el depósito de cadáveres. A continuación fui a la sala de partos y comencé a examinar a las pacientes, tal como mis predecesores y yo estamos obligados a hacer, para que pudiera informar sobre cada paciente durante la visita matinal del profesor. De este modo, mis manos contaminadas por partículas de cadáveres, entraron en contacto con los genitales de tantas mujeres de parto que en abril, de 312 partos,

hubo 57 muertes (18,26%). En mayo, de 294 partos hubo 36 muertes (12,24%). A mediados de mayo, sin anotar el día exacto, instituí los lavados clorados. Así pues, la alta mortalidad de la primera clínica no tenía como causa las lesiones efectuadas durante exámenes bruscos—una suposición totalmente falsa—sino por los dedos contaminados que entraban en contacto con los genitales de las pacientes. Durante los meses de abril y mayo, en los cuales de nuevo tantas mujeres murieron, la clínica permanecía igual que en los meses anteriores, y sin embargo la tasa de mortalidad aumentó de modo significativo porque intervine con las manos contaminadas con partículas de cadáveres.

Después de que se efectuaron los lavados clorados durante un largo período con tales resultados benéficos, el número de estudiantes se incrementó de nuevo a 42. No importó más si eran austriacos o extranjeros. Se volvieron a efectuar los exámenes en la medida necesaria para la formación. No obstante, la primera clínica perdió la distinción desfavorable de tener la mayor tasa de mortalidad. En diciembre de 1846 y en enero, febrero y marzo de 1847, actué como un asistente provisional y simultáneamente realicé estudios ginecológicos en el depósito de cadáveres, y sin embargo durante estos meses la tasa de mortalidad permaneció baja. La razón es que, como asistente provisional, tenía el derecho pero no la obligación, de examinar a todas las pacientes en trabajo de parto. Después de pasar tres años en un hospital de maternidad tan grande, no me servía más como instrucción examinar a todas las pacientes. Examinaba solo los casos excepcionales, es decir, de forma poco frecuente. Cuando llegué a ser el verdadero asistente, era mi obligación realizar todos los exámenes antes de la ronda matinal del profesor. Desde entonces, era necesario para mí examinar a casi todas las mujeres que estaban en trabajo de parto con objeto de instruir a los estudiantes. Esto ocasionó las altas tasas de mortalidad en abril y mayo de 1847.

Los estudiantes nativos son aquellos que han completado su educación en una universidad de Austria *(Hochschule)*. Los estudiantes extranjeros son aquellos que se educaron en otros lugares y después continuaron sus estudios en la Universidad de Viena. En Viena se pueden encontrar médicos de todos los países del mundo civilizado. El curso de obstetricia práctica duraba dos meses. El influjo de los estudiantes en este hospital de maternidad, el mayor del mundo, era tan grande que la aceptación simultánea de todos los que solicitaban la admisión hubiera molestado en exceso a las pacientes. Se asignó un número a cada solicitante, y se les aceptó en forma secuencial para reemplazar a los estudiantes que partían, independientemente de si eran nativos o extranjeros. Cada estudiante era libre de repetir el curso tan frecuentemente como lo consideraba necesario para su propio adiestramiento obstétrico. No obstante, para que aquellos que querían repetir el curso no permanecieran constantemente matriculados, de modo que impidieran que otros tuvieran la oportunidad de matricularse por primera vez, fue necesario una espera de tres meses antes de una nueva matriculación. La comisión acusó a los extranjeros de ser más peligrosos que los nativos por efectuar los exámenes de forma brusca, y, en consecuencia, permitió que solo hubiera dos extranjeros al mismo tiempo asistiendo al curso de obstetricia práctica. Todos, incluso los que no comparten mi opinión, estarán de acuerdo en que la comisión actuó sin fundamento inculpando a los extranjeros. De hecho, yo solo opinaba que los extranjeros eran más peligrosos que los nativos, pero no debido a que examinaban más bruscamente. La razón de que los extranjeros fueran más peligrosos que los nativos se encuentra en las siguientes consideraciones.

Los extranjeros llegan a Viena para perfeccionar la formación médica que habían comenzado en sus propias universidades. Asisten a autopsias patológicas y forenses en el hospital general. Siguen los cursos de anatomía patológica, cirugía, obstetricia, cirugía microscópica de cadáveres, hacen las visitas a las salas médicas y quirúrgicas del hospital, etc. En una palabra, utilizan su tiempo tan eficiente y educacionalmente como es posible. Tienen por lo tanto muchas oportunidades de contaminar sus manos con materias animal-orgánicas descompuestas. Por lo tanto, no es extraño que los extranjeros, ocupados al mismo tiempo en el hospital de maternidad, sean más peligrosos para las pacientes. Los nativos siguen el curso de obstetricia práctica después de haber superado dos difíciles exámenes para obtener el grado de Doctor en Medicina. Las leyes estipulan que el tiempo mínimo de preparación para estos exámenes es de seis meses. Por lo tanto, los nativos ya han trabajado excesivamente antes de ser admitidos en el hos-

pital de maternidad, y consideran su tiempo allí como de descanso. Mientras están matriculados en obstetricia práctica, los nativos no se dedican a otras actividades que pudieran contaminar sus manos. En efecto, mientras trabajan en el hospital de maternidad, se dedican aún menos a otros aspectos de la medicina, porque, después de finalizar el curso, pueden perfeccionar sus conocimientos de medicina hasta el máximo grado posible. Debido a que, por regla general, los extranjeros pueden permanecer en Viena solo durante algunos meses, se ven obligados a trabajar simultáneamente en más de un aspecto de la medicina. Aun así no se puede inculpar a los extranjeros más que a mí o a todos los demás que efectuaban exámenes con las manos contaminadas. Ninguno de nosotros conocía que estábamos causando numerosas muertes.

EL MOSQUITO HIPOTETICAMENTE CONSIDERADO COMO AGENTE DE TRANSMISION DE LA FIEBRE AMARILLA[1]

Carlos J. Finlay

Algunos años ha, en este mismo lugar, tuve la honra de exponer el resultado de mis ensayos alcalimétricos, con los que creo haber demostrado definitivamente la excesiva alcalinidad que presenta la atmósfera de la Habana. Quizás recuerden algunos de los Académicos aquí presentes las relaciones conjeturales que creí poder señalar entre ese hecho y el desarrollo de la fiebre amarilla en Cuba. Pero de entonces acá mucho se ha trabajado, se han reunido datos más exactos y la etiología de la fiebre amarilla ha podido ser estudiada más metódicamente que en épocas anteriores. De aquí que yo me haya convencido de que precisamente ha de ser insostenible cualquiera teoría que atribuya el origen o la propagación de esa enfermedad a influencias atmosféricas, miasmáticas, meteorológicas, ni tampoco al desaseo ni al descuido de medidas higiénicas generales. He debido, pues, abandonar mis primitivas creencias; y al manifestarlo aquí, he querido en cierto modo justificar ese cambio en mis opiniones sometiendo a la apreciación de mis distinguidos colegas una nueva serie de estudios experimentales que he emprendido con el fin de descubrir el modo de propagarse la fiebre amarilla.

Debo advertir, empero, que el asunto de este trabajo, nada tiene que ver con la naturaleza o la forma en que puede existir la causa morbígena de la fiebre amarilla; me limito a admitir la existencia de una causa material transportable, que podrá ser un virus amorfo, un germen animal o vegetal, una bacteria, etc.; pero que constituye, en todo caso, un algo tangible que ha de comunicarse del enfermo al hombre sano para que la enfermedad se propague. Lo que me propongo es estudiar el *medio* por el cual la materia morbígena de la fiebre amarilla se desprende del cuerpo del enfermo y se implanta en el hombre sano. La necesidad de admitir una intervención extraña a la enfermedad para que esta se transmita, resulta de numerosas consideraciones, algunas de ellas formuladas ya por Rush y Humboldt, a principios del siglo, y confirmadas luego por observaciones más recientes. La fiebre amarilla unas veces atraviesa el Océano para ir a propagarse a ciudades muy distantes y de condiciones meteorológicas muy diferentes de las del foco de donde ha provenido la infección; mientras que en otras ocasiones la misma enfermedad deja de transmitirse fuera de una zona epidémica estrecha, por más que la meteorología y la topografía de los lugares circunvecinos no revelen diferencias que expliquen ese comportamiento tan diverso de la misma enfermedad en dos localidades, al parecer, iguales. Admitida la ingerencia necesaria de un agente de transmisión que explicara las anomalías señaladas, es claro que sobre ese agente habría de recaer la influencia de todas las condiciones hasta ahora reconocidas como esenciales para que la fiebre amarilla se propague. No era, pues, posible buscar ese agente entre los microzoarios ni los zoófitos, porque en esas categorías ínfimas de la naturaleza animada, poco o nada influyen las variaciones meteorológicas que más suelen afectar el desarrollo de la fiebre amarilla. Para llenar esta primera condición fue preciso ascender hasta la clase de los insectos, y, teniendo en cuenta que la fiebre amarilla está caracterizada clínica y también, según trabajos recientes, histológicamente, por lesiones vasculares y alteraciones físico-químicas de la sangre, parecía natural buscar el insecto que hubiera de llevar las partículas infectantes del enfermo al hombre sano entre aquellos que penetran hasta el interior de los vasos sanguíneos para chupar la sangre humana. En fin, en virtud de consideraciones que fuera ocioso referir, llegué a pregun-

Fuente: Extracto de *Carlos J. Finlay—Obras Completas*. Compiladas por César Rodríguez Expósito. La Habana, Academia de Ciencias de Cuba, 1965.

[1]Trabajo leído en la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana (sesión del 14 de agosto de 1881). Anales de la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana, Tomo XVIII, págs. 147-169. Revista de la Asociación Médico-Farmacéutica de la Isla de Cuba, enero de 1902, pág. 264.

tarme si no sería el mosquito el que transmite la fiebre amarilla.

Tal fue la hipótesis que motivó la serie de estudios experimentales que voy a exponer. . .

Es cierto que el mosquito en todas las latitudes existe, mas no en todas las localidades se encuentra en igual abundancia. Alejandro Humboldt y Bonpland, en sus viajes a la América equinoccial, dicen: "El tormento de los mosquitos y de los zancudos no es tan general bajo la zona tórrida como se cree generalmente. En las mesetas elevadas de 400 toesas sobre el nivel del Océano, en las muy secas llanuras distantes de los grandes ríos, por ejemplo, Cumaná y Calabozo, no hay sensiblemente más maringuinos que en la parte más habitada de Europa". La influencia de la sequedad y distancia de los ríos, señalada por esos viajeros, desde luego se comprende, toda vez que la larva del mosquito y su ninfa son acuáticas, y que, para propagarse, el insecto adulto tiene que depositar sus huevos en el agua. En cuanto al impedimento que las alturas oponen a su propagación, estimo que será consecuencia de la misma dificultad que esos dípteros siempre experimentan en el vuelo ascendente después de haberse llenado de sangre, máxime si se trata de especies como la del *C. mosquito,* cuyas alas son tan pequeñas, puesto que esa dificultad no podrá menos que aumentar por efecto de la rarefacción del aire en las alturas considerables. En tal caso, se comprende que el mosquito se aparte instintivamente de esos lugares. También refieren los viajeros antes citados que el buen misionero Bernardo Zea se había construido una habitación sobre un tablado de troncos de palma, donde ellos iban por las noches a secar las plantas que habían recogido y a redactar su Diario. "El misionero había observado con razón, dicen, que los insectos abundan comúnmente en la capa más baja de la atmósfera, que se acerca de la tierra hasta unos 12 ó 15 pies de altura". Más adelante agregan esos autores: "a medida que se sube hacia la llanura o meseta de los Andes, estos insectos desaparecen y allí se respira un aire puro... a doscientas toesas de altura ya no se temen los zancudos o musticos".

Históricamente el mosquito es uno de los insectos más antiguos observados. Aristóteles y Plinio hacen referencia a su trompa, que sirve a la vez para horadar la piel y chupar la sangre. El historiador griego Pausanias (citado por Tachenberg) menciona la ciudad de Myus, en Asia menor, situada en una ensenada cuya comunicación con el mar vino a cerrarse luego; cuando el agua del lago que así se formara dejó de ser salada, resultó tal plaga de mosquitos que los habitantes abandonaron la ciudad y se trasladaron a Mileto. Así también, leemos en las Décadas de Herrera que Juan de Grijalva, cuando por primera vez descubrió las costas de Nueva España, el año de 1518, hubo de ocupar con su gente la isleta que nombró San Juan de Ulúa, teniendo que hacer sus chozas "encima de los más altos medanos de arena de la isleta, por huir de la importunidad de los mosquitos". De allí mismo tuvo luego que salir al cabo de siete días, "no se pudieron valer de los mosquitos", y Bernal Díaz del Castillo tuvo que irse a unos adoratorios de los indios, "huyendo de la molestia de los mosquitos". En fin, en 1519, casi en el mismo sitio donde hoy se levanta la moderna Veracruz "los mosquitos zancudos, dice Herrera, y los chicos que son peores, fatigaban la gente de Cortés"...

Sabido es que sólo la hembra del mosquito es la que pica y chupa la sangre, mientras que el macho se sustenta con jugos vegetales, principalmente los dulces, pero hasta ahora no he visto señalado en los autores que han escrito sobre el asunto la circunstancia de que tampoco la hembra pica antes de haber sido fecundada por el macho. Esto, al menos, es lo que parece deducirse de los experimentos siguientes:

Una hembra del *C. mosquito,* cogida al salir de la ninfa y conservada dos o tres días viva, en todo ese tiempo no se la puede hacer picar. Varias veces he repetido este experimento y siempre el resultado ha sido negativo.

Las hembras aprisionadas en el acto de la fecundación, al separarse del macho pican en seguida y se llenan de sangre.

En fin, casi todas las hembras cogidas después de haberse saciado de sangre, al cabo de algunos días ponen huevos, mientras que las fecundadas que no llegan a chupar la sangre mueren sin poner.

No es, por consiguiente, para su propio sustento que la hembra del mosquito se muestra ávida de sangre viva; y, en efecto, no se concebiría cómo, para sustentar un cuerpo tan diminuto, habría de necesitarse cantidad tan enorme de un alimento tan rico como la sangre pura. Era, pues, forzoso admitir que la sangre ingerida estaría destinada a otros fines, relacionados con la propagación de la especie. Me inclino a suponer, como la más natural de mis hipótesis, que la influencia de la sangre es debida a su tempe-

ratura; porque así se comprende que si la maduración de los óvulos contenidos en los ovarios del mosquito hembra requiriese una temperatura de 37°C, ésta, en las condiciones meteorológicas de nuestra Isla, difícilmente podría obtenerse con tanta seguridad y certeza como por el medio empleado por el mosquito ingiriendo un volumen de sangre considerable de la temperatura necesaria, y quizá, alguna vez convenga al mosquito elegir para sus fines algún febricitante cuya sangre de 39° a 40° active más aún el momento de la aovación. Así también se comprende por qué el zancudo y otros mosquitos grandes pueden absorber en una sola vez toda la sangre necesaria para madurar con su calor todos los 200 a 350 huevos que han de poner y efectivamente ponen en una sola postura; mientras que las especies más pequeñas, como el *C. mosquito,* necesitan llenarse varias veces de sangre para empezar a poner y, por lo regular, hacen la aovación en dos o tres sesiones.

Una vez que el mosquito hembra se ha saciado de sangre emplea dos, tres y hasta cuatro días, según las especies, en digerirla; durante cuyo tiempo, escondida de las miradas indiscretas, se pasa horas enteras en unas operaciones curiosas que Réaumur no supo explicarse, porque solo las observó en el estado de libertad. Aprisionadas en tubos de vidrio, es fácil cerciorarse de que esos movimientos consisten en embarrarse todo el cuerpo con una secreción viscosa que el mosquito recoge de la extremidad del ano con sus patas traseras y se unta con ellas todo el cuerpo: cada pata por separado, el abdomen, las alas, el tórax, la cabeza y hasta la misma trompa. Como me ha sugerido nuestro distinguido académico, *facile princeps* entre los naturalistas cubanos, D. Felipe Poey, esta operación es probable que tenga por objeto hacer impermeable a la hembra del mosquito para cuando vaya a poner sus huevos sobre el agua. También durante la digestión de la sangre ingerida depone el mosquito partículas sanguinolentas, que tienen la facultad de disolverse con extraordinaria facilidad en el agua, aun después de haber permanecido secas durante varios meses. Esto se debe sin duda a la combinación de la sangre con la saliva que el insecto vierte en la herida, destinada, según opinión general, a dar mayor fluidez a la sangre que está chupando. Por lo regular, después de haber ingerido toda la sangre que corresponde a una picada no interrumpida, el mosquito no vuelve a picar, antes al contrario, evita posarse sobre la piel desnuda (sin duda porque le desagrada entonces el calor), hasta haber digerido toda la sangre. Este es el momento de la aovación en el zancudo...

Es evidente que desde el punto de vista en que estoy considerando el mosquito, la especie *C. mosquito* se encuentra en condiciones admirables de aptitud para llevar de un individuo a otro una enfermedad que fuese transmisible por medio de la sangre, toda vez que tiene múltiples ocasiones de chupar sangre de distintas procedencias y también de inficionar a distintos individuos, aumentando notablemente las probabilidades de que su picada pueda reunir las coincidencias necesarias para que se realice la transmisión. Por otro lado, el *C. cubensis,* al absorber por su trompa mayor cantidad de sangre virulenta, deberá quedar más impregnada y en condición de producir una inoculación más grave, máxime si ésta se efectúa a los pocos instantes de haber salido las lancetas de la zancuda del vaso capilar de un enfermo, como habrá de suceder cuando su primera picada ha sido interrumpida. Aquí, pues, será más grave la infección, pero menos probable su ocurrencia...

Sabido es que los mosquitos, aunque nunca desaparecen del todo en la Habana, tienen sin embargo épocas estacionales en que son mucho más numerosos que en otras. Su número me ha parecido aumentar progresivamente desde abril o mayo hasta agosto, para de allí decrecer gradualmente hasta febrero y marzo. Pero hay un punto relativo al estudio que venimos haciendo que no es posible desatender por razón de las numerosas aplicaciones que puede tener en ciertos casos, hasta ahora inexplicados, de reproducción de epidemias de fiebre amarilla, sin nueva importación, en localidades hasta entonces consideradas inmunes. Me refiero a la hibernación del mosquito, fenómeno que no se observa en nuestro clima, al menos en todas sus fases, pero que constituye, según las más autorizadas opiniones, el modo regular de propagarse la especie en los climas fríos. Dice, en efecto, el Dr. Taschenberg: "las hembras fecundadas de la última generación hibernan en los más diversos escondrijos, principalmente en las cuevas de las casas, para luego propagar su especie en la siguiente primavera".

En cuanto a las condiciones que favorecen el desarrollo de los mosquitos citaré el calor, la humedad, la presencia de aguas estancadas, las localidades bajas y obscuras, la ausencia de

viento y la estación del verano; pero no estará de más recordar la observación de Humboldt, de que la abundancia de los mosquitos no siempre obedece a condiciones meteorológicas ni topográficas determinadas.

He hablado ya de la dificultad que el mosquito, por motivo de sus alas relativamente pequeñas, necesariamente ha de experimentar para elevarse en el aire después de haberse saciado de sangre. La misma causa impedirá también que el mosquito se aparte mucho del lugar donde haya efectuado su última picada y, en general, que pueda mantenerse mucho tiempo en el aire, ni trasladarse a distancias considerables, sin posarse. Mas esto no se opone a que, escondido entre la ropa, en un sombrero, en una maleta de viaje, etc., el mosquito, después de una picada reciente, pueda ser transportado a grandes distancias, llevando quizá, en sus lancetas, el germen inoculable de la enfermedad...

Hecha esta larga, pero necesaria explicación de los hábitos de nuestros mosquitos de Cuba y del *C. mosquito* en particular, veamos ¿de qué medios podría valerse el mosquito para comunicar la fiebre amarilla si esta enfermedad fuese realmente transmisible por la inoculación de la sangre? Lo más natural, al hacernos esta pregunta, es pensar en la sangre virulenta que el mosquito ha chupado a un enfermo de fiebre amarilla y que puede ascender a cinco y hasta siete u ocho milímetros cúbicos, los mismos que, si el mosquito muriese antes de haberlos digerido, quedarían en excelentes condiciones para conservar durante largo tiempo sus propiedades infectantes. También podría pensarse, sin duda, en la misma sangre que en forma de excremento, deponen los mosquitos en las aguas potables y otras, y que bien pudiera llevar la infección si esta fuese susceptible de introducirse por la boca. Pero los experimentos de Firth y ciertas consideraciones directamente enlazadas con mi modo de apreciar la patogenia de la fiebre amarilla no me permitían detenerme en ninguno de esos modos de propagación. Voy a decir por qué. Cuando la Comisión Norte Americana de Fiebre Amarilla al despedirse de nosotros, ahora dos años, dejó su valiosa colección de fotografías de las preparaciones microscópicas hechas por nuestro socio corresponsal el Dr. Sternberg, lo que más llamó mi atención fue la circunstancia allí demostrada de que los glóbulos rojos de la sangre salen enteros en las hemorragias de la fiebre amarilla; y como quiera que esas hemorragias se efectúan a veces sin rotura perceptible de los vasos, era forzosa la deducción de que, siendo este síntoma el carácter clínico más esencial de la enfermedad, habrá que buscarse la lesión principal en el endotelio vascular. Pensando luego en las circunstancias de que la fiebre amarilla es transmisible, que no ataca sino una vez a un mismo individuo, y que siempre presenta en sus manifestaciones, un orden regular como el de las fiebres eruptivas, llegué a formarme una hipótesis en la que consideraba esa enfermedad como una fiebre eruptiva cuya erupción se hiciese en el endotelio vascular. El primer período sería el de la fiebre de invasión, la remisión coincidiría con el período de erupción, y el tercer período sería el de descamación. Si esta se efectúa en buenas condiciones, el enfermo solo presentará los indicios de una filtración exagerada de algunos elementos de la sangre al través del endotelio nuevo; si en malas, el endotelio, mal repuesto, no podrá impedir la salida de los elementos figurados de la sangre, vendrán las hemorragias pasivas y habrá peligro inminente para el paciente. En fin, asimilando esta enfermedad a la viruela y a la vacuna, me dije que para inocularla, habría que ir a buscar la materia inoculable en el interior de los vasos de un enfermo de fiebre amarilla y llevarla al interior de un vaso sanguíneo de otro individuo en aptitud de recibir la inoculación. Condiciones todas que el mosquito realiza admirablemente con su picada y que sería punto menos que imposible a nuestras manos imitar, con los instrumentos comparativamente toscos y groseros que puede producir el más hábil de nuestros artesanos.

Tres condiciones serán, pues, necesarias para que la fiebre amarilla se propague: 1ª Existencia de un enfermo de fiebre en cuyos capilares el mosquito pueda clavar sus lancetas e impregnarlas de partículas virulentas, en el período adecuado de la enfermedad; 2ª Prolongación de la vida del mosquito entre la picada hecha en el enfermo y la que deba reproducir la enfermedad, y 3ª Coincidencia de que sea un sujeto apto para contraer la enfermedad alguno de los que el mismo mosquito vaya a picar después.

La primera de estas condiciones, desde que el Dr. D. Ambrosio G. del Valle ha comenzado a publicar sus valiosas tablas mortuorias, puede asegurarse que jamás ha dejado de hallarse realizada en la Habana; en cuanto a la 2ª y la 3ª, es evidente que las probabilidades de que resulten

cumplidas dependerán de la abundancia de los mosquitos y del número de individuos susceptibles de recibir la inoculación que se encuentren en la localidad. Creo que, efectivamente, en la Habana han coincidido siempre las tres condiciones señaladas los años en que la fiebre amarilla ha hecho sus mayores estragos.

Tal es mi teoría, señores, y en verdad ella ha venido a robustecerse singularmente con las numerosas coincidencias históricas, geográficas, etnológicas y meteorológicas que ocurren entre los datos que se refieren al mosquito y los que tenemos acerca de la fiebre amarilla, y también con la circunstancia de que podemos con su auxilio explicar circunstancias hasta ahora inexplicables por las teorías existentes. La fiebre amarilla no fue conocida en la raza blanca hasta después del descubrimiento de América, y según Humboldt, es opinión tradicional en Veracruz que allí ha existido esa enfermedad desde que vinieron a sus playas los primeros exploradores españoles. Allí también hemos visto que los españoles desde su primera venida señalaron la presencia de mosquitos, y, con más insistencia que en ningún otro lugar de América, en los mismos arenales de San Juan de Ulúa. Las razas más expuestas a padecer la fiebre amarilla son también las que sufren de las picadas de los mosquitos. Las condiciones meteorológicas que más favorecen el desarrollo de esa fiebre son las mismas que acrecientan el número de los mosquitos; en abono de cuyo aserto puedo citar varias epidemias parciales respecto de las cuales se afirma, bajo la garantía de médicos competentes, que durante la prevalecencia de la fiebre amarilla, los mosquitos habían sido mucho más numerosos que en épocas pasadas, haciéndose constar, en un caso, que los mosquitos eran de especie distinta de las que allí solían observarse, y que llevaban unas manchas grises en el cuerpo. Respecto a la topografía de la fiebre amarilla, el mismo Humboldt, que señala las alturas donde suelen llegar los mosquitos, en otro lugar menciona los límites de elevación hasta donde suele propagarse la fiebre amarilla. En fin, en el caso muy notorio del vapor de los Estados Unidos "Plymouth", en que dos casos de fiebre amarilla se desarrollaron en alta mar después de haber sido desinfectado y congelado el buque durante todo el invierno, y de haber transcurrido cuatro meses desde el último caso observado a bordo, en el mes de noviembre anterior, se explica perfectamente por la hibernación de aquellos mosquitos que hubiesen picado a los anteriores casos de vómito y luego, encontrándose otra vez bajo una temperatura tropical, volvieron a salir de su letargo y picaron a dos de los nuevos tripulantes del buque.

Apoyado, pues, en estas razones, determiné someter a prueba experimental mi teoría, y después de obtener las debidas autorizaciones, procedí de la manera siguiente:

El 28 de junio próximo pasado, llevé a la casa de salud de Garcini un mosquito cogido antes de que hubiera picado, y le hice picar y llenarse de sangre en el brazo de un enfermo, D. Camilo Anca, que se hallaba en el quinto día de fiebre amarilla, perfectamente caracterizada, y de cuya enfermedad falleció dos días después. Habiendo luego elegido a F. B., uno de los veinte individuos sanos no aclimatados a esa enfermedad, que se encuentran actualmente sometidos a mi observación, le hice picar, el 30 de junio, por el mismo mosquito. Teniendo, entonces en cuenta que la incubación de la fiebre amarilla, comprobada en algunos casos especiales, varía de uno a quince días, seguí observando al citado F. B. El día 9 empezó a sentirse mal, y el 14 entró en el Hospital con una fiebre amarilla benigna, pero perfectamente caracterizada por el íctero y la presencia de albúmina en la orina, la cual persistió desde el tercero hasta el noveno día.

El día 16 de julio hice picar en la misma casa de salud de Garcini, un caso de fiebre amarilla grave, D. Domingo Rodríguez, en tercero o cuarto día de enfermedad. El día 20 me hice picar a mí mismo por el mosquito, y en fin, el 22, hice picar a A.L.C., otro de los veinte observados. A los cinco días entró en el hospital con fiebre, dolores fuertes de cabeza y de cintura e inyección de la cara; duraron tres días estos síntomas, entrando en convalecencia el individuo sin haber presentado íctero ni albuminuria. Fue diagnosticado de fiebre amarilla abortiva por el facultativo de asistencia.

El día 29 de julio hice picar por un mosquito a D.L.R. que se hallaba gravemente atacado de fiebre amarilla en la casa de salud de Garcini, en tercer día de la enfermedad. El 31 hice picar por el mismo mosquito a D.L.F., otro de los veinte individuos de mi observación. El día 5 de agosto a las dos de la madrugada fue invadido de los síntomas de una fiebre amarilla ligera; presentó luego algún íctero, pero creo que no llegó a presentarse ninguna albúmina; en todo

caso su enfermedad fue calificada de fiebre amarilla abortiva.

En fin, el 31 de julio hice picar por otro mosquito al mismo D.L.R., enfermo de fiebre amarilla de la casa de salud de Garcini, en quinto día ya de la enfermedad, de la cual falleció al día siguiente. El 2 de agosto hice picar por el mismo mosquito a D.G.B., otro de mis veinte observados. Hasta ahora esta última inoculación no ha producido resultado; pero como quiera que no han transcurrido sino doce días, se encuentra dentro de los límites de la incubación.[2]

Debo advertir que los individuos que acabo de citar son los únicos a quienes he inoculado por el mosquito, de la manera indicada, y que desde el 22 de junio hasta ahora (en el término de siete semanas) no han ocurrido entre mis veinte observados más casos de fiebre amarilla confirmada, ni tampoco de forma abortiva, que los tres primeros inoculados.

Estas pruebas son ciertamente favorables a mi teoría, pero no quiero incurrir en la exageración de considerar ya plenamente probado lo que aún no lo está, por más que sean ya muchas las probabilidades que puedo invocar en mi favor. Comprendo demasiado que se necesita nada menos que una demostración irrefutable para que sea generalmente aceptada una teoría que discrepa tan esencialmente de las ideas hasta ahora propagadas acerca de la fiebre amarilla; mas entretanto se proporcionan los datos de que aún carecemos, séame permitido resumir en las siguientes conclusiones los puntos más esenciales que he tratado de demostrar.

CONCLUSIONES

1ª Queda comprobado que el *C. mosquito* pica, por lo regular, varias veces en el curso de su existencia, no tan sólo cuando su primera picada ha sido accidentalmente interrumpida, sino también cuando ha podido saciarse por completo, transcurriendo, en este caso, dos o más días entre sus picadas.

2ª Como quiera que la disposición de las lancetas del mosquito se adaptan muy bien a retener partículas que se encuentran suspendidas en los líquidos que el insecto ingiere, no puede negarse la posibilidad de que un mosquito conserve en sus lancetas partículas del virus contenido en una sangre enferma y con el mismo inocule a las personas a quienes en lo sucesivo vaya a picar.

3ª La experimentación directa para determinar si el mosquito puede transmitir la fiebre amarilla de la manera indicada se ha reducido a cinco tentativas de inoculación, con una sola picada, y estas dieron por resultado: un caso de fiebre amarilla benigna, pero perfectamente caracterizada con albuminuria e íctero; dos casos calificados de *fiebre amarilla abortiva* por los facultativos de asistencia; y dos de fiebres efímeras ligeras, sin carácter definido.[3] De lo cual se infiere que la inoculación por una sola picada no es suficiente para producir las formas graves de la fiebre amarilla, debiéndose aplazar el juicio respecto a la eficacia de la inoculación para cuando sea posible experimentar en condiciones absolutamente decisivas, esto es, fuera de la zona epidémica.

4ª Si llegase a comprobarse que la inoculación por el mosquito no tan sólo puede reproducir la fiebre amarilla, sino que es el medio general por el cual la enfermedad se propaga, las condiciones de existencia y de desarrollo de ese díptero explicarían las anomalías hasta ahora señaladas en la propagación de la fiebre amarilla y tendríamos en nuestras manos los medios de evitar, por una parte la extensión de la enfermedad, mientras que, por otra, podrían preservarse con una inoculación benigna los individuos que estuviesen en aptitud de padecerla.

Mi única pretensión es que se tome nota de mis observaciones y que se deje a la experimentación directa el cuidado de poner en evidencia lo que hay de cierto en mis conceptos. Esto no quiere decir, empero, que yo rehuya la discusión de las ideas que he emitido; antes al contrario, tendré el mayor gusto en oir las advertencias u objeciones que quisieren hacerme mis distinguidos compañeros.

[2]Este individuo D.G.B., se presentó el día 17 de agosto al reconocimiento, manifestando que desde unos seis días venía padeciendo dolores de cabeza, inapetencia y malestar general. El 24 le encontré con alguna fiebre (pulso 100, temperatura 38°21) y manifestó haber tenido fiebre más alta la víspera y el mismo día, por la mañana. No pasó, empero, de una fiebre muy ligera puesto que el enfermo no tuvo que darse de baja, ni exigió medicación alguna. Cesó la fiebre, pero los dolores de cabeza continuaron algunos días más.

Otro individuo, I. C., de los veinte, fue picado el día 15 de agosto, por un mosquito que, dos días antes, se había llenado en el brazo de un enfermo del Hospital Militar, en 5° día de fiebre amarilla. No parece que este inoculado haya estado formalmente enfermo hasta ahora (septiembre 1°). No he podido verle después de la inoculación, y solo por aviso verbal tuve noticia de que se hallaba algo enfermo los días 24 y 25 de agosto; pero tampoco tuvo que darse de baja.

[3]Respecto de estos dos últimos, véase la nota anterior.

MORTALIDAD DE LOS MINEROS: UNA SELECCION DE LOS INFORMES Y ESCRITOS DE WILLIAM FARR[1]

MORTALIDAD DE LOS MINEROS, 1848-1853 Y 1860-1862, CORNWALL

Con base en la declaración del Dr. Farr, F.R.S., Jefe del Departamento de Estadística de la Oficina del Registro General, y de un Informe preparado por el Registrador General y publicado en el Apéndice, se presentan las tasas de mortalidad prevalentes entre los mineros de Cornwall en diferentes períodos de la vida, en comparación con las que prevalecían entre la población no minera de los mismos distritos, durante cinco años (1849-1853), y también durante el período trienal más reciente de 1860-1862.

Los distritos seleccionados para los propósitos de esta comparación fueron los de Liskeard, St. Austell, Truro, Helston, Redruth y Penzance. Las tasas de mortalidad se calcularon para el número total de hombres y para las defunciones de hombres de los dos grupos, respectivamente, en los seis distritos en conjunto. El Cuadro 1 muestra las tasas de mortalidad por todas las causas durante el primer período (1849-1853), entre los dos sectores de la población, según los diferentes períodos decenales sucesivos de vida, desde la edad de 15 años hasta la de 75 años.

Según las cifras del Cuadro 1, parece que las tasas de mortalidad entre los mineros no son materialmente distintas de las que prevalecen entre los hombres que no son mineros de los mismos distritos hasta la edad de 35 años; después de esa edad hay un exceso importante y progresivo de la mortalidad entre el grupo minero de la población masculina. Si se supone que la tasa de mortalidad entre los no mineros,

Cuadro 1. Promedio anual de defunciones por todas las causas, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres no mineros, en Cornwall, durante cinco años (1849-1853).

Edad	Mineros del metal	Hombres, no mineros
15 - 25	8,90	7,12
25 - 35	8,96	8,84
35 - 45	14,30	9,99
45 - 55	33,51	14,76
55 - 65	63,17	24,12
65 - 75	111,23	58,61

en cada período decenal de la vida, está representada por 100, entonces la tasa de mortalidad de los mineros sería 125 entre las edades de 15 y 25 años, 101 entre 25 y 35, 143 entre 35 y 45, 227 entre 45 y 55, 263 entre 55 y 65, y 189 entre 65 y 75 años de edad. El que el exceso importante y progresivo de la mortalidad entre los mineros entre los 35 y 65 años de edad se debiera a las condiciones de insalubridad incidentes con su trabajo, puede deducirse del hecho de que esta no comienza hasta que dichas condiciones han tenido suficiente tiempo para afectarlos. La tasa de mortalidad algo más alta de los mineros entre los 15 y 25 años probablemente se origina en la circunstancia de que muchos muchachos tienen que empezar a trabajar en las minas a una edad muy precoz.

El que la mortalidad excesiva de los mineros de Cornwall no se deba al mero hecho de trabajar bajo tierra en galerías oscuras—condición necesaria del trabajo de los mineros—y que, por tanto, tenga que deberse principalmente a otras causas, está claramente probado por algunas estadísticas relativas a los mineros del carbón de Durham y Northumberland, también presentadas por el Dr. Farr. El Cuadro 2 muestra las tasas de mortalidad entre los mineros del carbón de Durham y Northumberland durante cinco años (1849-1853) para cada período decenal de vida, desde la edad de 15 años hasta la de 75

Fuente: Extracto de *Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of William Farr.* Con una introducción de Mervyn Susser y Abraham Adelstein. Metuchen, New Jersey, The Scarecrow Press, 1975.

[1]Resumen de la declaración del Dr. Farr en 1864, ante la Real Comisión sobre la Condición de las Minas, de la cual Lord Kinnaird fue Presidente. Reimpreso de los Informes de los Comisionados junto con algunos de los cuadros proporcionados por el Dr. Farr, el resto de los cuales se encontrarán en el Apéndice de dicho Informe.

Cuadro 2. Promedio anual de defunciones por todas las causas, por 1.000 mineros de metal de Cornwall y por 1.000 mineros del carbón del Norte, durante cinco años (1849-1853).

Edad	Mineros del metal de Cornwall	Mineros del carbón del Norte
15-25	8,90	8,50
25-35	8,96	8,49
35-45	14,30	10,13
45-55	33,51	16,81
55-65	63,17	24,43
65-75	111,23	65,16

años, comparadas con las tasas entre los mineros de Cornwall anteriormente citados.

Suponiendo, con fundamento en el Cuadro 2, que la tasa de mortalidad entre los mineros del carbón en cada período de vida esté representada por 100, entonces entre los mineros de Cornwall sería 105 entre las edades de 15 y 25 años, 106 entre 25 y 35, 141 entre 35 y 45, 199 entre 45 y 55, 258 entre 55 y 65, y 171 entre 65 y 75 años de edad. Por lo tanto, las tasas de mortalidad de los mineros de Cornwall a partir de la edad de 35 años, indican un exceso casi tan grande con respecto a las tasas que existen entre los mineros del carbón de los distritos elegidos de Durham y Northumberland como el que muestran con respecto a las de la población masculina no minera de Cornwall.

La evidencia en relación con el período más reciente de 1860-1862 muestra que la mortalidad excesiva entre los mineros de Cornwall continúa, aunque las proporciones son ligeramente diferentes. El Cuadro 3 presenta las tasas de mortalidad por todas las causas, entre los dos sectores de la población masculina, respectivamente, durante un período de tres años, de 1860 a 1862, según los mismos grupos de edad del cuadro anterior.

De nuevo, suponiendo que la tasa de mortalidad entre los hombres no mineros, en cada período decenal de vida, esté representada por 100, entonces la tasa de los mineros sería 126 entre las edades de 15 y 25 años, 115 entre 25 y 35, 150 entre 35 y 45, 238 entre 45 y 55, 317 entre 55 y 65, y 207 entre 65 y 75 años de edad.

De acuerdo con el testimonio del Dr. Farr, complementado con el Informe del Registrador General, parece, además, que la excesiva tasa de mortalidad de los mineros de Cornwall se debe principalmente al gran número de muertes por consunción pulmonar y otras enfermedades pulmonares. No obstante, puesto que las defunciones que se registran en algunos distritos como muertes por consunción se registran en otros distritos bajo otros nombres, tales como asma y bronquitis, es mejor, para fines estadísticos, agrupar todas las enfermedades pulmonares en una sola categoría bajo el término general de "enfermedades pulmonares", lo cual permite comparar con más precisión las tasas de mortalidad por enfermedades pulmonares entre diferentes distritos, que si nominalmente se mantuvieran separadas las diferentes enfermedades de estos órganos. En consecuencia, el grupo de enfermedades pulmonares constituido de este modo comprende tisis, laringitis, bronquitis, pleuresía, neumonía, asma, y todos los casos registrados como "enfermedades de los pulmones".

El Cuadro 4 muestra la tasa anual media de mortalidad por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres con exclu-

Cuadro 3. Promedio anual de defunciones por todas las causas, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres no mineros, en Cornwall, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del metal	Hombres, no mineros
15-25	9,44	7,50
25-35	9,57	8,32
35-45	15,12	10,08
45-55	29,74	12,50
55-65	63,21	19,96
65-75	110,51	53,31

Cuadro 4. Promedio anual de defunciones por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres no mineros, en Cornwall, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del metal	Hombres, no mineros
15-25	3,77	3,30
25-35	4,15	3,83
35-45	7,89	4,24
45-55	19,75	4,34
55-65	45,29	5,19
65-75	45,04	10,48

sión de los mineros, durante tres años (1860-1862) para cada período decenal de vida entre las edades de 15 y 75 años.

Suponiendo, como antes, que la tasa de mortalidad entre los hombres, excluidos los mineros, en cada período decenal de vida, esté representada por 100, entonces la tasa de los mineros sería 114 entre las edades de 15 y 25 años, 108 entre 25 y 35, 186 entre 35 y 45, 455 entre 45 y 55, 834 entre 55 y 65, y 430 entre 65 y 75 años de edad. Por lo tanto, es evidente que las enfermedades pulmonares son la causa principal del exceso de mortalidad entre los mineros de Cornwall; se puede deducir con confianza que estas enfermedades se deben a las condiciones que inciden en el trabajo minero, del mismo modo que en el caso de las tasas de mortalidad por todas las causas, por el hecho de que el exceso de mortalidad causada por ellas no alcanza su cima hasta después de la mitad de la vida, cuando estas condiciones han tenido suficiente tiempo para ejercer su efecto en la salud de los mineros. Se observará una discrepancia mucho más importante entre las tasas de mortalidad por enfermedades pulmonares entre los mineros y los no mineros, que la discrepancia que ha sido demostrada entre las tasas de mortalidad por todas las causas entre los dos sectores respectivos de la población. Sin duda, esto se debe al hecho de que la exposición a las malas condiciones inherentes al trabajo da como resultado que muchos mineros mueran por enfermedades pulmonares, los que, en circunstancias diferentes hubieran fallecido por otras enfermedades.

El Cuadro 5 contrasta las tasas de mortalidad por todas las causas y por enfermedades pulmonares entre los mineros, durante dos períodos, 1849-1853 y 1860-1862.

Se observará en el Cuadro 5 que la única diferencia material en favor del período más reciente es la que existe entre las edades de 45 y 55 años. Una comparación de las tasas de mortalidad por todas las causas entre el sector no minero de la población masculina también muestra una mejora similar en favor del período más reciente.

Cuadro 5. Promedio anual de defunciones por todas las causas y por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros, en Cornwall, durante 1849-1853 y 1860-1862.

	Todas las causas		Enfermedades pulmonares	
Edad	Durante cinco años (1849-1853)	Durante tres años (1860-1862)	Durante cinco años (1849-1853)	Durante tres años (1860-1862)
15-25	8,90	9,44	3,05	3,77
25-35	8,96	9,57	4,42	4,15
35-45	14,30	15,12	8,47	7,89
45-55	33,51	29,74	24,31	19,75
55-65	63,17	63,21	44,46	43,29
65-75	111,23	110,51	55,87	45,04

Yorkshire y los Condados del Norte

De acuerdo con un informe preparado a petición nuestra por el Registrador General, y publicado en el Apéndice, parece que, tal como se ha demostrado en el caso de Cornwall, también las tasas de mortalidad en estos distritos del norte son mucho más altas entre la población masculina minera que entre la no minera.

Los distritos comprendidos en el informe son los distritos de la minería del plomo de Northumberland, Durham, Cumberland, Westmorland, Yorkshire y Lancashire. Pero, puesto que el número de mineros, y por supuesto el número de defunciones entre ellos, en algunos de estos condados eran demasiado pequeños, tomados separadamente, para justificar cualquier deducción con respecto a la salud comparativa de los sectores mineros y no mineros de la población, citaremos del informe solo las tasas de mortalidad calculadas para el número total de hombres, y las de defunción de los hombres de los dos grupos respectivamente, en todos los distritos de la minería del plomo de los seis condados en conjunto. A fin de presentar el estado de salud comparativo de los dos sectores de la población en la actualidad, se han calculado las tasas de mortalidad comprendidas en el informe para los tres años de 1860 a 1862; se han elegido estos años porque el último Censo tuvo lugar en 1861, el año medio del período, lo cual hace que los cálculos sean lo más exacto posible. El Cuadro 6 muestra las tasas anuales de mortalidad por todas las causas, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres excluidos los mineros, según los diferentes períodos decenales sucesivos de vida, desde la edad de 15 años hasta la de 75 años.

Cuadro 6. Promedio anual de defunciones por todas las causas, por 1.000 mineros del plomo y por 1.000 hombres no mineros, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del metal	Hombres, no mineros
15-25	9,53	7,57
25-35	12,38	9,19
35-45	17,64	10,13
45-55	33,11	16,18
55-65	78,34	29,38
65-75	127,52	66,10

Cuadro 7. Promedio anual de defunciones por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros del plomo y por 1.000 hombres no mineros, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del metal	Hombres, no mineros
15-25	3,40	3,97
25-35	6,40	5,15
35-45	11,76	3,52
45-55	23,18	5,21
55-65	41,47	7,22
65-75	53,69	17,44

Las cifras del Cuadro 6 demuestran que en todas las edades a partir de los 15 años los mineros mueren en proporciones mayores que los hombres de los mismos distritos que no trabajan como mineros, y también que este exceso de mortalidad entre los mineros aumenta de forma importante y progresiva a medida que avanza la edad, hasta el período de vida después del cual pocos mineros siguen trabajando bajo tierra. Por lo tanto, si se supone que la tasa de mortalidad entre los hombres de la población no minera en cada período sucesivo de la vida mencionado en el cuadro, es igual a 100, entonces la tasa de los mineros sería 126 entre las edades de 15 y 25 años, 135 entre los 25 y 35 años, 174 entre 35 y 45, 205 entre 45 y 55, y 193 entre 65 y 75 años de edad.

Del informe preparado por el Registrador General, parece, además, que este exceso de mortalidad entre los mineros se debe principalmente a la mayor prevalencia y letalidad de las enfermedades pulmonares entre ellos, comparada con la del sector no minero de la población masculina. En el Cuadro 7 se presentan las tasas anuales medias de mortalidad por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros y por 1.000 hombres, excluidos los mineros, según los diferentes períodos sucesivos de vida a partir de la edad de 15 años hasta la de 75 años.

Con respecto al Cuadro 7, si de nuevo se supone que la tasa de mortalidad por enfermedades pulmonares entre el sector no minero de la población masculina, en cada período decenal sucesivo de vida es igual a 100, entonces la tasa de los mineros sería 88 entre las edades de 15 y 25 años, 124 entre 25 y 35 años, 334 entre 35 y 45 años, 445 entre 45 y 55 años, 574 entre 55 y 65 años, y 308 entre 65 y 75 años.

Por lo tanto, es evidente no solo que la tasa de mortalidad por enfermedades pulmonares entre los mineros del plomo de estos condados es más alta que la de los habitantes masculinos de los mismos distritos que no trabajan en las minas, sino también que este exceso de mortalidad no comienza hasta después de los 25 años de edad, cuando las condiciones nocivas inherentes al trabajo en las minas han tenido tiempo suficiente para ejercer un efecto sensible en la salud de los mineros. La tasa de mortalidad menor por enfermedades pulmonares que se observa en los mineros entre los 15 y 25 años de edad comparada con la del sector no minero en las mismas edades puede suponerse que se debe al hecho muy probable de que los jóvenes con tendencia conocida a padecer de enfermedades de los pulmones habitualmente no trabajaban en las minas. Por otra parte, la discrepancia mucho mayor de las tasas de mortalidad por enfermedades pulmonares entre los mineros y entre otros hombres, en comparación con la discrepancia que existe entre las tasas respectivas de mortalidad por todas las causas, se debe indudablemente al hecho de que la exposición a las condiciones peculiares de su trabajo hace que muchos mineros que mueren por enfermedades pulmonares, en otras circunstancias, hubieran fallecido por otras enfermedades y, por tanto, el gran exceso de defunciones por enfermedades pulmonares no aumenta la tasa general de mortalidad en la misma proporción, aunque, como se ha visto, la incrementa hasta un grado bastante alto.

Norte de Gales

Los informes sobre la mortalidad en el norte de Gales, preparados por el Registrador General, se refieren solo al distrito de Holywell. El Cuadro 8 muestra un exceso muy notable en las tasas de mortalidad por todas las causas entre los mineros del plomo, en comparación con el otro sector de la población masculina, durante tres años (1860-1862).

Suponiendo, como en los apartados anteriores, que las tasas de mortalidad entre los hombres, excluidos los mineros del plomo, en cada período decenal de vida, esté representada por 100, entonces la tasa de los mineros del plomo sería 81 entre las edades de 15 y 25 años, 149 entre 25 y 35, 144 entre 35 y 45, 169 entre 45 y 55, 196 entre 55 y 65, y 115 entre 65 y 75 años de edad.

Tal como en los otros distritos de la minería del metal a los que se refiere este artículo, también en este distrito el exceso de mortalidad entre los mineros del metal en relación con la mortalidad del otro sector de la población masculina, se debe principalmente al exceso de defunciones por enfermedades pulmonares. El Cuadro 9 muestra la mortalidad por estas enfermedades entre los dos sectores respectivos de la población, para cada período decenal de vida a partir de la edad de 15 años hasta los 75 años.

Cuadro 8. Promedio anual de defunciones por todas las causas, por 1.000 mineros del plomo y por 1.000 hombres, excluidos los mineros del plomo, en el distrito de Holywell, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del metal	Hombres, excluidos los mineros del plomo
15-25	6,04	7,46
25-35	15,72	10,52
35-45	18,05	12,57
45-55	25,74	15,19
55-65	55,19	28,11
65-75	86,96	75,78

Cuadro 9. Promedio anual de defunciones por enfermedades pulmonares, por 1.000 mineros del plomo y por 1.000 hombres, excluidos los mineros del plomo, en el distrito de Holywell, durante tres años (1860-1862).

Edad	Mineros del plomo	Hombres, excluidos los mineros del splomo
15-25	3,02	3,39
25-35	4,19	5,79
35-45	10,62	5,41
45-55	14,71	7,06
55-65	35,32	12,21
65-75	48,31	16,96

De nuevo, suponiendo que las tasas de mortalidad entre la población masculina que no trabajaba en la minería del plomo esté representada por 100, entonces la tasa de los mineros sería 89 entre las edades de 15 y 25 años, 72 entre 25 y 35, 196 entre 35 y 45, 208 entre 45 y 55, 289 entre 55 y 65, y 285 entre 65 y 75 años de edad.

El exceso de la mortalidad entre los mineros del plomo del distrito de Holywell sobre la que presenta el otro sector de la población masculina, es evidentemente mucho menos notable que la que se ha demostrado en los distritos de la minería del metal de Cornwall y del Norte, tanto con respecto a las defunciones por enfermedades pulmonares como a las defunciones por todas las causas. No obstante, las estadísticas anteriores indican claramente que los mineros del plomo de Holywell padecen algunas causas de enfermedad y de muerte prematura de las cuales está exento el resto de la población de hombres. Por lo tanto, razonando por analogía, se justifica suponer que en este distrito de minería del metal, tal como en los demás, el exceso de mortalidad entre los mineros se produce de algún modo por las condiciones incidentes en su trabajo. (Informe de la Real Comisión sobre la Condición de los Mineros, 1865; pp. x-xxxvi.)

APUNTES SOBRE LA VERRUGA PERUANA[1]

Daniel A. Carrión

Sinonimia

Verruga de sangre. —Verruga blanda.— Verruga andícola (Dr. Salazar). —Verruga de Castilla, de zapo o de quinua. —Verruga mular.

Definición

La verruga es una pirexia anemizante de forma irregular, endémica y no contagiosa; caracterizada principalmente por estar acompañada de dolores y contracciones musculares (calambres); artralgias con infarto y ostalgias más o menos intensas; produce una erupción polimorfa; tiene una evolución cíclica, de duración en general larga, aunque variable, que no es influenciada por el tratamiento; es además susceptible de numerosas complicaciones.

Etiología

La acción del agente verrucoso es limitada al lugar de su nacimiento.

La edad, sexo, raza, etc., no tiene la menor influencia en la producción de la verruga; no obstante haré saber que así como hay personas refractarias a ella, hay también predisposiciones individuales que favorecen en alto grado su desarrollo y a las que vienen a agregarse, las fatigas, el estado de debilidad en que se encuentran algunas personas, sea por su propia constitución, sea por enfermedades anteriores y por último la falta de aclimatación en las localidades en que reina la enfermedad.

Ni aun los animales escapan a los ataques de este mal; tal sucede a los del género bovino, a los cerdos y más que todo al ganado caballar; de aquí el nombre de verruga *mular* que se ha dado a las manifestaciones de la enfermedad en dichos animales.

Síntomas

La evolución de esta enfermedad comprende cuatro períodos bien distintos que son: 1° Período de incubación; 2° Período de invasión, subdividido en primer período prodrómico y segundo período de invasión o propiamente dicha; 3° Período de erupción, y 4° Período de descamación, regresión o atrofia, o mortificación, según sea la marcha que siga el tumor verrucoso.

Primer período: Incubación

Es difícil, en el estado de nuestros conocimientos a este respecto, marcar con alguna precisión este primer período de la enfermedad; pero si esto es verdadero, no lo es menos que tan lamentable incertidumbre desaparecerá cuando la práctica de las inoculaciones extienda su esfera de acción a la dolencia de que nos ocupamos. Sin embargo de todo, se puede adelantar en vista de algunas observaciones, que este período es de 8 a 30 ó 40 días.

Segundo período: Invasión

Como ya lo hemos indicado esta segunda etapa de la enfermedad comprende dos subperíodos, que son:

1° Prodrómico. Constituido por malestar, abatimiento, curvatura, laxitud, bostezos y repugnancia a todo movimiento; agregándose a veces a lo dicho, los síntomas del embarazo gástrico; y

2° De invasión propiamente dicha. Esta es por lo general, gradual, marcándose por la acentuación de los fenómenos ya señalados como prodrómicos, más los que pasamos a describir.

Dolores. Los dolores óseos y artrálgicos, así como la raquialgia y los dolores contusivos en casi todo el cuerpo, son el fenómeno esencialmente revelador de la verruga, son también el signo más característico y más constante de la enfermedad desde su principio.

Estos dolores por lo general son reumatoides

Fuente: Extracto de Casimiro Medina, *La verruga peruana y Daniel A. Carrión.* Lima, Imprenta del Estado, 1886.

[1]Recuérdese que Carrión no había aún concluido ni revisado estos trabajos.

y con exacerbaciones nocturnas; invaden las articulaciones una a una comenzando ordinariamente por una de las rodillas o por las pequeñas articulaciones del pie o de la mano. Su intensidad y extensión son ordinariamente proporcionales al grado de violencia de la enfermedad, a la mayor o menor duración o tiempo del brote y al clima en que se encuentra el individuo atacado, observándose que en los lugares fríos, los dolores son atroces.

La raquialgia y las miosalgias, que vienen en segundo lugar entre las *algias*, son a veces tan intensas que dan lugar a la rigidez de ciertos músculos, produciéndose entonces torticolis, opistótonos y contracturas más o menos permanentes de los miembros tanto superiores como inferiores, que unidas a las artralgias que inmovilizan el juego de las articulaciones, hacen permanecer a los enfermos en posiciones forzadas.

Muchos de ellos no pueden soportar sin gritos ni quejas la atrocidad de los dolores en los casos algo fuertes; cada exacerbación de éstos provoca asimismo nuevos y muy vivos sufrimientos...

Pasemos ahora a ocuparnos de otros síntomas no menos importantes y que completan el cuadro sintomático característico del período de invasión propiamente dicho.

El agente verrucoso ataca indudablemente la sangre, puesto que la nutrición en los enfermos afectados de este mal, se altera profundamente, hasta producir la caquexia. Manifiéstase esta por la anemia que se desarrolla más o menos violentamente y con mayor o menor energía, según los individuos. Desgraciadamente no conozco experiencia alguna que dé a conocer la cifra a que asciende el total de glóbulos rojos destruidos por el ya mencionado agente.

La piel toma una coloración pálida y terrosa; las mucosas y especialmente la palpebral y la gingibo-labial se decoloran tomando el aspecto de la cera.

El pulso... en ciertos individuos, en lugar de ser frecuente, se nota por el contrario retardado.

El corazón late débilmente, percibiéndose, en la mayoría de casos, en su base y en el primer tiempo, un soplo suave más o menos intenso.

Los movimientos se hacen languidecientes, sin fuerza ni precisión; la marcha es vacilante.

Hay zumbidos de oídos, aturdimiento, deslumbramientos e insomnio.

Sufusiones serosas suelen presentarse en muchas ocasiones, con mayor o menor rapidez.

El bazo en los más es considerablemente aumentado de volumen, desciende a veces hasta la fosa iliaca izquierda (tal sucede en el enfermo de la historia No. 10); es además duro y fácil de limitar por la palpación si no hay ascitis. El hígado se presenta también en muchos casos infartado.

La anemia se acentúa más y más, a medida que la enfermedad sigue su curso.

Para terminar haremos notar, que en la mujer sobrevienen en este período trastornos menstruales.

Tercer período: Erupción

La erupción comienza a presentarse en una época variable que se encuentra comprendida entre los 20 días siguientes al envenenamiento o invasión, hasta los seis y aun ocho meses posteriores.

La erupción se muestra por los miembros, la cara, etc., extendiéndose en seguida al resto del cuerpo e invadiendo igualmente algunas mucosas.

Durante este período los síntomas generales se aminoran considerablemente, sobre todo si la erupción es algo rápida y completa. Solo la anemia puede persistir y aumentar, especialmente, cuando las hemorragias que suceden a la ruptura de los tumores verrucosos, se repiten con alguna frecuencia, cosa que es muy común.

¿Es constante la erupción? Sí, tanto como la de las otras fiebres eruptivas, constituyendo por consiguiente el fenómeno más característico, el síntoma patognomónico más acabado de la enfermedad. Es además notable por su constancia, su duración, su terminación y en fin, por otras muchas particularidades que mencionaremos más adelante.

Entrando pues ahora al estudio de los tumores verrucosos en todas sus fases diremos, desde luego, que su forma, desarrollo y sitio en que verifica su aparición es de lo más variado. Ya se presentan en la superficie de la piel, ya bajo de ella, constituyendo la forma subcutánea y correspondiendo ambas variedades a lo que podemos llamar la *erupción externa* de la enfermedad; tipo en el que también está comprendida la que tiene lugar sobre la superficie de las mucosas, tales como la bucal, nasal y óculo palpebral...

Cuarto período

La terminación de la enfermedad varía con la marcha seguida por el tumor.

Diremos pues algunas palabras acerca de la manera como termina el neoplasma verrucoso en sus diversas formas.

Cuando la erupción tiene lugar en la superficie de la piel, el tumor alcanza cuando más, como ya lo hemos indicado, el tamaño de una alberja. Adquirido este volumen, permanecen algún tiempo en estado estacionario, para decrecer enseguida con suma lentitud, empleando a veces varios meses en desaparecer completamente; su color se modifica al mismo tiempo, pasando de rojo vivo que era, a un rojo negruzco muy pronunciado. Continuando la regresión o reabsorción, llegan al nivel de la piel donde ya no se manifiestan, sino por pequeñas manchas negruzcas muy parecidas a los lunares, que sucesivamente pasan al amarillento, decolorándose enseguida más y más hasta que quedan reducidos a pequeños espacios blanquecinos, bien distintos del resto de la piel y recubiertos de escamas que no tardan en desaparecer sin dejar señal alguna.

En cuanto a los tumores voluminosos que desgarran y mortifican la piel motivando su ulceración, diremos que generalmente son ennucleados por el cirujano, siendo esta operación algunas veces fácil, por encontrarse el neoplasma sostenido tan solo por un estrecho pedículo.

La terminación de la enfermedad está, pues, en este caso, ligada a los desórdenes producidos por el tumor, así como al estado general del individuo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad en su principio es tan difícil de establecer como fácil de verificar en el período de erupción. Y en efecto, frecuentemente vemos a prácticos experimentados tomar por un ataque de paludismo en sus variadas formas, o por un reumatismo articular, muscular u óseo, lo que no es sino el primero o segundo período de la verruga peruana.

Desde luego y como una de las principales dificultades para hacer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y la malaria, haré presente que la distribución geográfica de la verruga me ha dado a conocer que en la mayor parte de los lugares donde ella existe, domina también el paludismo, haciendo ambas enfermedades sus ataques aislada o simultáneamente.

En el estado actual de nuestros conocimientos, solo existe en mi humilde concepto un solo dato seguro y fiel que pueda hacernos sospechar la existencia de la verruga, antes de su erupción: me refiero al conocimiento del lugar o lugares por donde ha estado o pasado el individuo enfermo. Si pues observamos, fiebre, ya sea continua, remitente o intermitente, dolores articulares y musculares acompañados de calambres, en un individuo que viene de Matucana por ejemplo, podemos asegurar casi sin temor de equivocarnos que es la verruga la que tenemos a la vista.

Sin embargo, sensible me es decirlo, la sintomatología del período de incubación de esta pirexia indígena de nuestro suelo es todavía muy deficiente para el práctico que desea establecer su diagnóstico desde los primeros momentos, a fin de oponerle una terapéutica conveniente. Estas oscuridades, estas incertidumbres, dejarán de existir, estoy seguro, el día en que la práctica de las inoculaciones se domicilie entre nosotros; inoculaciones que por otra parte nos harán conocer muchísimas otras particularidades importantísimas acerca de la naturaleza íntima de la patogenia del agente verrucoso.

Patogenia

La verruga, a mi modo de ver, es una enfermedad miasmática, probablemente parasitaria. La deficiencia de estudios serios a este respecto, hacen todavía dudar acerca de su naturaleza íntima...

LA PRESERVACION DE LA SALUD ENTRE EL PERSONAL DE LA MARINA Y EL EJERCITO DE TIERRA JAPONES[1]

Baron Takaki[2]

CONFERENCIA I*

Sr. Tesorero y Caballeros: Debo mi presencia en esta ocasión a una invitación del personal del Hospital y del Colegio Médico de St. Thomas. La considero como un gran honor tanto para mí personalmente como para la profesión médica del imperio japonés, y les doy las gracias en su nombre por su actitud cordial y amistosa hacia nosotros...

Aquí les presento el Cuadro 1 que muestra varios datos de 1878-1888, y ahora voy a explicarlo en todos sus detalles. Desde 1888 hasta la fecha no se han producido cambios importantes. Observando este cuadro descubrimos que el promedio de casos de enfermedades generales durante 1878, 1879 y 1880 fue ligeramente superior a 4.327 por cada 1.000 marineros, es decir, que un marinero se enfermaba 4,32 veces al año. La tasa de mortalidad tenía un valor promedio de 16,34 por 1.000 marineros, y la de incapacidad era de 8,75. El número de enfermos de beriberi (kak'ke) era de 349,33 por 1.000. La tasa de mortalidad por esta enfermedad era de 7,96 y la de incapacidad de 2,45. Por lo tanto, el número de marineros perdidos por mortalidad e incapacidad debida a enfermedades generales era de 24,09 por 1.000, y los perdidos por muerte e incapacidad por beriberi era de 10,43 por 1.000. Si restamos 10,43 de 24,09 solo quedan 13,66; por lo tanto era evidente que si se pudiera erradicar completamente el beriberi, el número de pérdidas por enfermedades se reduciría a 13,66.

Desde 1881 hasta 1883 el número de casos de enfermedad descendió ligeramente. En 1884 el aspecto general de la salud en la marina cambió repentinamente para mejor, y el número de casos de beriberi disminuyó marcadamente. El número de casos de enfermedades generales fue de 1.865,02 por 1.000, es decir, una persona se enfermó 1,8 veces al año. La tasa de mortalidad descendió a 7,98 por 1.000 y la de incapacidad a 7,80. El número promedio de casos de beriberi fue de 127,35 por 1.000. La tasa de mortalidad por esta enfermedad se redujo a 1,42. De este modo, el número promedio de muertes e incapacidades por enfermedades generales disminuyó a 15,78 por 1.000 y por beriberi a 1,60. Asimismo, en 1885, el número de casos de enfermedades generales disminuyó a 992,48 por 1.000, el de las muertes a 7,08 por 1.000, y los casos de beriberi se redujeron a 5,93 por 1.000, sin muertes debidas a esta enfermedad. Así pues, la tasa de muertes e incapacidades disminuyó a 12,14. En 1886, la tasa de morbilidad por enfermedades generales era de 577,46 por 1.000, la de mortalidad de 7,43, y la tasa por beriberi fue de 0,35, sin ninguna muerte ni incapacidad. En 1887, la tasa por enfermedades generales fue de 434,22 por 1.000, la de mortalidad de 6,04, y la de incapacidad de 6,15. En 1888, la tasa por enfermedades generales fue de 400,59 por 1.000, la de mortalidad de 7,08, y la de incapacidad de 9,15. Brevemente, el número de pérdidas por muerte e incapacidad por 1.000 fue de 15,78 en 1884, de 12,14 en 1885, de 12,57 en 1886, de 12,19 en 1887, y de 16,33 en 1888. Si comparamos estos cinco años con los tres años entre 1878 y 1880 encontramos una marcada reducción de enfermedades generales y la desaparición del beriberi, con una disminución correspondiente en el número de marineros perdidos anualmente...

La primera vez que oí hablar de la terrible naturaleza del beriberi fue hace 44 años. En aquel tiempo, fueron mandados guardias por varios Daimios a Kyoto para que actuaran como protectores del Palacio Imperial, y, siendo mi padre uno de ellos, permaneció allí durante más de un año. A su vuelta me contó sobre la enfermedad llamada beriberi que había causado la

*Fuente: *The Lancet*, 19 de mayo de 1906, 1369-1371.

[1]Tres conferencias presentadas en el Hospital de St. Thomas, Londres, el 7, 9 y 11 de mayo de 1906.

[2]Antiguo Director General del Departamento Médico de la Marina Imperial Japonesa.

Cuadro 1. Representación de la salud general en la marina.

Año	No. de marinos	Todas las enfermedades y lesiones							Casos de kak'ke o beriberi					
		Casos de enfermedad o lesión	Razón de casos por cada 1.000 marinos	Razón media de casos por persona y año	Muertes	Razón de muertes por cada 1.000 marinos	Incapacidad	Razón de incapacidad por cada 1.000 marinos	Casos de kak'ke	Razón de casos de kak'ke por cada 1.000 marinos	Muertes	Razón de muertes por cada 1.000 marinos	Incapacidad	Razón de incapacidad por cada 1.000 marinos
1878	4.528	17.788	3.928,45	3,93	56	12,37	44	9,72	1.485	327,96	32	7,07	19	4,20
1879	5.031	22.426	4.413,70	4,41	119	23,42	39	7,68	1.978	389,29	57	11,20	8	1,57
1880	4.956	22.819	4.604,32	4,60	63	12,71	43	8,68	1.725	348,06	27	5,45	9	1,82
1881	4.641	15.766	3.397,12	3,40	81	17,45	29	6,25	1.163	250,59	30	6,46	16	3,45
1882	4.769	12.074	2.531,77	2,53	103	21,60	30	6,29	1.929	404,49	51	10,69	17	3,56
1883	5.346	16.380	3.063,97	2,90	85	15,90	28	5,24	1.236	251,20	49	9,17	4	0,75
1884	5.638	10.515	1.865,02	1,81	45	7,98	44	7,80	718	127,35	8	1,42	1	0,18
1885	6.918	6.866	992,48	0,91	49	7,08	33	4,77	41	5,93	–	–	1	0,14
1886	8.475	4.874	577,46	0,52	63	7,43	52	6,14	3	0,35	–	–	–	–
1887	9.016	3.954	434,22	0,40	55	6,04	56	6,15	–	–	–	–	–	–
1888	9.184	3.579	400,59	0,40	65	7,08	48	9,15	–	–	–	–	–	–

muerte a muchos de estos hombres. Se atribuyó la causa a la alimentación, y al recipiente de provisiones lo llamaban la "caja del beriberi". Luego, en 1868, es decir, en el año de la revolución Meiji, serví ocho meses en el ejército del Príncipe Shimadzu, pero no observé ningún caso de beriberi. Como he dicho antes, entré en la marina en 1872 y comencé por primera vez a tratar enfermos de beriberi. Hasta mayo de 1875, había visto muchos centenares de casos de beriberi en el Hospital Naval. Durante el verano aparecían diariamente varios casos agudos. Frecuentemente cinco o seis casos tenían que ser tratados al mismo tiempo, y los oficiales de servicio tuvieron que trabajar duramente día y noche. En aquel momento los enfermos de beriberi constituían las tres cuartas partes del número total de enfermos. Se adoptaron varias formas de tratamiento: purgantes y digitálicos para edemas, palpitaciones, etc.; estricnina, hierro, etc. para la insensibilidad y parálisis; tintura de acónito para la hipersensibilidad de los músculos; y purgantes y sangría en los casos agudos. Estas formas de tratamiento eran generales, y no existía ninguna opinión definitiva acerca de la alimentación.

En esas condiciones, descubrir la causa y el tratamiento del beriberi llegó a ser mi idea fija, pero consideré que con mis conocimientos insuficientes de la ciencia médica no lograría descubrirlos, y desde entonces el deseo de ir al extranjero para capacitarme y conseguir mi objetivo jamás abandonó ni un solo momento mis pensamientos. Finalmente, en junio de 1875, se cumplió mi deseo y partí hacía Inglaterra. Llegué a Londres en julio y entré en la Escuela Médica del Hospital de St. Thomas en octubre. Después de permanecer allí durante cinco años, volví a Japón en noviembre de 1880, y fuí nombrado Director del Hospital Naval de Tokio en diciembre. Tuve entonces la oportunidad de tratar de nuevo enfermos de beriberi. Las condiciones generales a mi vuelta eran exactamente las mismas que existían antes de ir a Inglaterra, y con el incremento subsiguiente de marineros, aparecían más casos de beriberi. A veces, cuando la enfermedad tenía su mayor intensidad, el hospital nos resultaba demasiado pequeño, y a menudo teníamos que utilizar los templos cercanos. Además, había muchos casos agudos y los oficiales médicos estaban muy ocupados y su trabajo era muy duro. Tales condiciones solían helarme el corazón siempre que pensaba en el futuro de nuestro imperio, porque, si tal estado de la salud continuaba, sin descubrirse la causa y el tratamiento del beriberi, nuestra marina sería inútil cuando se la necesitara.

Como un primer paso hacia el descubrimiento de la causa y la curación de esta enfermedad, comencé a anotar las localidades y estaciones, y a examinar a los marineros embarcados y acuartelados, etc., y obtuve los siguientes datos: 1) El beriberi se presentaba más frecuentemente desde el final de la primavera hasta el otoño, pero no estaba limitado a la estación cálida, puesto que a veces se presentaba durante los severos fríos del invierno. 2) La incidencia de la enfermedad variaba entre los diferentes barcos y cuarteles, etc. 3) Incluso en el mismo barco, aparecía en algunas estaciones y no en otras, y no había ninguna certeza. 4) Se producía de vez en cuando, sin relación con el estado de los alojamientos o la vestimenta. 5) Descubrí que, aunque la vestimenta, comida, condiciones de vida, etc. no eran exactamente las mismas en todas las estaciones, sí eran bastante similares.

Con estos datos no podía descubrir fácilmente la causa, y continué investigando con los siguientes resultados: 1) Con respecto a la clase de enfermos en general, averigüé que los marineros, soldados, policías, estudiantes, tenderos, etc., eran los grupos más afectados. 2) Las personas que vivían en el mismo lugar no se afectaban de la misma forma—es decir, algunas se afectaban y otras no. 3) Aunque se presentaba más frecuentemente en ciudades grandes, tales como Tokio, Osaka y Kyoto, aparecía también a veces en pequeñas ciudades. Por tanto, con tales resultados y sin descubrir la causa del beriberi, el tiempo pasó rápidamente hasta llegar al año 1882. En febrero de ese año fuí nombrado Subdirector de la Oficina Médica Naval.

Aproximadamente en este tiempo, se hizo necesario proveer con un oficial médico adicional además del número habitual a bordo de los barcos escuelas que hacían largos cruceros, debido a la abundancia de casos de beriberi entre los hombres durante el viaje. En 1882 existía una situación crítica con Corea, y tres navíos de guerra fueron enviados a Ninsen (Chemulpo) y a la bahía de Saibutsu. Estuvieron allí solo 40 días, pero debido a la escasez de mano de obra causada por la prevalencia del beriberi entre los marineros, los oficiales consideraron que no se estaba en condiciones para una batalla, y fue un período de alta ansiedad para aquellos que te-

nían puestos de responsabilidad, porque los tres navíos no estarían en condiciones de combate en los momentos críticos. Por ejemplo, en uno de los navíos, 195 de los 330 marineros estaban enfermos con beriberi. Como consecuencia, el 24 de junio de 1882 entregué al jefe de la Oficina Médica Naval un memorándum que describía los hechos. Seguidamente, en agosto de 1882, el H.I.M.S. Fuso, a pesar de estar atracado en la bahía de Shinagawa, tuvo que desembarcar por turnos a la mitad de su tripulación para el tratamiento de beriberi. Continuando con mi investigación, examiné los informes de los hospitales navales de Tokio y Yokohama de 1881, y descubrí que las tres cuartas partes de los enfermos habían padecido del beriberi.

En 1883 recibí permiso del Ministerio de Marina para examinar las condiciones higiénicas de los barcos, cuarteles, escuelas, etc., que dependían de la Marina. Encontré que, aunque las horas de trabajo, vestimentas, alojamientos, etc. eran similares en todos los lugares, había una gran diferencia respecto a la alimentación. Por lo tanto, pedí al jefe de cada departamento que me enviara los informes que describían los detalles de las comidas consumidas tres veces al día durante una semana. En los informes descubrí lo siguiente: 1) Las sustancias nitrogenadas contenidas en la comida no eran suficientes para compensar la cantidad de sustancias nitrogenadas eliminadas por el cuerpo. 2) Por el contrario, la comida contenía demasiados hidratos de carbono. Si consultamos la tabla reconocida por los científicos que muestra las cantidades comparativas de nitrógeno y carbono eliminadas diariamente por un adulto de constitución media, veremos que el carbono es igual a 310 gramos y el nitrógeno igual a 20 gramos, es decir, el nitrógeno es al carbono como 1 es a 15,5. 3) Las comidas consumidas por nuestros marineros contenían 1 de nitrógeno por cada 17-32 de carbono. 4) Cuanto mayor era la diferencia en estas proporciones, tanto mayor era el número de casos de beriberi, y tanto menor cuanto menor era la diferencia.

Después de descubrir estos hechos importantes llegué a pensar que: 1) La causa del beriberi era la desproporción de los elementos nitrogenados y no nitrogenados (nitrógeno y carbono) en las comidas, es decir, que la cantidad de los nitrogenados era insuficiente y que la de los no nitrogenados era excesiva. 2) Los síntomas de los enfermos de beriberi se debían realmente a estas causas, y los buenos resultados obtenidos por los purgativos se debían a su poder de eliminación de la abundancia de hidratos de carbono. 3) Los cambios patológicos que sucedían en los nervios, músculos, etc. eran el resultado de la incapacidad de los tejidos para reparar la atrofia debida a la insuficiencia de sustancias nitrogenadas en los alimentos, y los cambios anteriores se agravaban además por la presencia de grandes cantidades de hidratos de carbono en las comidas.

En octubre de 1882 envié una propuesta al Ministro de Marina, el difunto Conde Kawamura, cuyo objetivo principal era cambiar la vieja dieta alimenticia. Cuando esta propuesta fue presentada ante una reunión, se produjo una gran oposición. Se dijo que el cambio era demasiado radical, y se citaron los grandes trastornos ocasionados hacía algunos años por el cambio de dieta en la marina italiana. También se llamó la atención al nuevo sistema por fijar los alimentos por calidad y cantidad antes que en función de su precio, según el antiguo sistema...

CONFERENCIA II*

Métodos para la investigación de las causas del beriberi

1) Como no logramos descubrir el verdadero origen del beriberi, a pesar del examen de los síntomas, patología, etc., nos vimos obligados a utilizar otros medios. 2) A fin de examinar la comida necesaria para alimentar al cuerpo humano, es importante conocer la escala comparativa de elementos nutritivos—es decir, las proteínas, grasas, hidratos de carbono y sales, y carbono y nitrógeno. 3) Al examinar las comidas consumidas por aquellos que padecían de beriberi, se encontró que la proporción de estos elementos no era correcta. 4) Las causas de esta enfermedad se debían a la pérdida de equilibrio en la proporción de elementos nutritivos y también a la deficiencia de ciertos elementos—es decir, la composición de la dieta no era correcta. 5) La aparición de beriberi debida a la deficiencia de ciertos elementos—es decir, proteínas—se muestra en los ejemplos de los largos viajes marítimos del Asama, Tsukuba, Ryujo, etc. La enfermedad no se producía si el suministro de comida era bueno; por ejemplo, no aparecía

*Fuente: *The Lancet*, 26 de mayo de 1906, 1451-1454.

entre los hombres que tenían un suministro alimenticio suficiente, ni entre los oficiales, ni en viajes marítimos con atraques prolongados en puertos, ni en los viajes de corta duración. De 1882 a 1893, cuando el Ryujo emprendió largas travesías, la enfermedad desapareció completamente tan pronto como llegó a Hawai y se proveyó de productos alimenticios frescos. 6) No pueden tomarse en cuenta como las causas del beriberi las altas temperaturas, humedad, gases de los pantanos, hacinamiento, trabajos forzados, agotamiento nervioso, alimentos indigeribles, etc., porque si estas fueran las causas, lo tendrían que padecer tanto los europeos como los americanos, lo cual no refleja la realidad. 7) Considerando la cuestión tanto desde el punto de vista teórico como práctico, parece muy razonable suponer que la verdadera causa del beriberi está relacionada con un método erróneo de dieta. En diciembre de 1883, en lugar de las reglas simples del año precedente, recopilé un nuevo manual de instrucciones que consistía en 77 artículos y 22 impresos en blanco, y conseguí, con la aprobación del Ministro de Marina, que se utilizara en toda la flota...

En 1883, después de mi propuesta para reformar el sistema de dieta el 26 de noviembre, hice un gran esfuerzo para que el Tsukuba siguiera la misma ruta que el Ryujo. Hubo oposiciones desde varias instancias, y no se pudo obtener el permiso fácilmente, pero al final, después de muchas discusiones, se superaron todas las dificultades, excepto la económica. Entonces, con el conocimiento del Ministro de Marina, consulté con Hakubum Ito, Consejero de la Casa Imperial, y con Seigi Matsugata, Ministro de Finanzas, y finalmente conseguí mi objetivo mediante la libranza especial de 60.000 yennes (aproximadamente £6.000), del Tesoro. Antes de que se hiciera a la mar el Tsukuba, se instaló a bordo un comité especial de investigaciones, que estaba formado por los siguientes caballeros: Capitán S. Arichi, Teniente Y. Matsumara, Cirujano T. Aoki, y el oficial pagador N. Kataoka. El suministro de comida fue ordenado de acuerdo con el nuevo sistema. El barco partió el 2 de febrero de 1884, y volvió a Shinagawa el 16 de noviembre. El resultado obtenido fue bueno...

Al hacerse público el buen resultado ("no beriberi") del viaje experimental del Tsukuba, por primera vez los hombres más importantes de la Marina comenzaron a apoyarme en la firmeza de mis propósitos. Dijeron que siempre se me habían opuesto en sus corazones, y solo habían obedecido las nuevas ordenanzas porque habían sido ordenadas por el Ministro, pero que ahora, después de estas pruebas prácticas tan concluyentes se darían por vencidos. En enero de 1885, revisando los informes de 1884, estaba altamente satisfecho con los resultados mostrados en el Cuadro 1. El número de casos de enfermedades generales se había reducido casi en la mitad, y el de los de beriberi se había reducido considerablemente, sin ninguna muerte.

El 13 de febrero de 1885 hice una nueva propuesta de que se utilizara cebada y arroz en proporciones iguales en lugar de arroz solo, y de que esta se adoptara a partir del 1 de marzo, ya que se acercaba la estación del beriberi, bajo las siguientes reglas: desde el 1 hasta el 15 de marzo, solo una vez diaria para el desayuno; desde el 16 hasta el 31 de marzo, dos veces al día, por la mañana y por la tarde; y a partir del 1 de abril, en todas las comidas. Hice esto por los siguientes motivos. Aunque los casos de beriberi en la Marina habían disminuido considerablemente (casi a la mitad de los del año anterior), y las muertes habían llegado a un mínimo casi sin precedentes desde la formación de nuestra Marina debido a los nuevos reglamentos de comida de febrero de 1884, la enfermedad sin embargo no había desaparecido completamente y nos vimos obligados a realizar nuevos esfuerzos para erradicarla. Se me ocurrió entonces el plan de utilizar cebada en lugar de solo pan, ya que los hombres podrían comerla mejor que el pan. Con esto, esperé mejores resultados. El Ministro de Marina ordenó la adición de la palabra "cebada" entre los productos alimenticios, así como su aplicación práctica en toda la Marina a partir del 21 de diciembre.

El 19 de marzo de 1885 tuve el honor de tener una entrevista con Su Majestad el Emperador y presentarle un informe sobre lo siguiente: 1) El resultado de la investigación sobre el beriberi a bordo del Ryujo. 2) El descenso de los casos de beriberi desde que se mejoró en forma gradual la dieta a partir del 15 de enero de 1884. 3) Una mayor probabilidad de erradicar la enfermedad en la Marina en pocos años.

El 28 de marzo de 1885 hablé por segunda vez sobre las medidas preventivas del beriberi ante la reunión de la Sociedad de Higiene del Japón, refiriéndome principalmente a lo siguiente: 1) El informe del comité de investiga-

ción instalado a bordo del buque escuela Ryujo durante su travesía de 1883. 2) El informe del viaje experimental del Tsukuba en 1884. 3) Los resultados obtenidos en el examen de los alimentos suministrados en 1883—es decir, la ínfima cantidad de alimentos nitrogenados frente a la gran cantidad de hidratos de carbono, con una proporción de 1 de nitrógeno a 28 de carbono; además, la aparición de numerosos casos de beriberi y de enfermedades generales durante ese año. 4) Los buenos resultados obtenidos por la mejora de la dieta desde 1884 y la diferencia que se produjo en la proporción de nitrógeno y carbono por varios cambios en la proporción de la dieta.

El 24 de agosto de 1885 hice una propuesta para cambiar el pan y las galletas por una proporción igual de cebada y arroz, los cuales habían sido proporcionados desde marzo de ese año, porque me di cuenta de que esto era necesario, a la vista de las grandes dificultades para cocinar durante la mar gruesa, incluso en tiempos de paz. En noviembre de ese año mi propuesta fue tomada en cuenta, y se ordenó su aplicación inmediata...

Al principio de 1890 la dieta reformada se vio coronada por un éxito total, y no solamente se erradicó por completo la enfermedad del beriberi, sino también las enfermedades de tipo general disminuyeron en gran medida. En el mismo año, se publicó la Ordenanza Imperial para la dieta reformada, con lo cual se cumplió mi objetivo original.

A través de todos los años de infortunios, traté de explicar mis puntos de vista, comparando la comida con la pólvora. Dije que la primera es la fuerza primaria del cuerpo humano, como lo es la pólvora en el caso de la pistola, de modo que es tan importante elegir la comida más adecuada para los marineros como la pólvora para las pistolas y los rifles.

UNA NUEVA ENTIDAD MORBIDA DEL HOMBRE: INFORME DE ESTUDIOS ETIOLOGICOS Y CLINICOS

Carlos Chagas

Recordemos rápidamente los hechos: en regiones del norte de Minas Gerais, donde realizábamos una campaña contra la malaria, encontramos un gran hemíptero, vulgarmente denominado "barbeiro", que infestaba las viviendas y picaba al hombre de noche, después de que se apagaban las luces, al igual que las chinches comunes.

Ya que se trataba de un insecto hematófago y dado el importante papel de tales insectos en la patología del hombre y los animales como vectores de enfermedades, examinamos los ejemplares de "barbeiros" y encontramos, en el intestino posterior, un flagelado con la morfología de los del género *Crithidia.* Restaba determinar si era parásito exclusivo del insecto o una etapa evolutiva de un flagelado de vertebrado.

En marmosetas *(Callithrix penicillata)* de la misma región habíamos encontrado un tripanosoma que parasitaba a casi todos los ejemplares, por lo que sospechamos que el "barbeiro" era el huésped intermediario y que las formas flageladas del intestino eran etapas evolutivas de este parásito, conocido con el nombre de *Trypanosoma minasense* Chagas. Por esa razón, mandamos los ejemplares del insecto a nuestro director y maestro, el Dr. Oswaldo Cruz, quien los alimentó sobre un mono *Callithrix* y logró la infección de este por un hemoflagelado, de morfología muy diversa de la de *Trypanosoma minasense,* que denominamos *Trypanosoma cruzi.*

Estudiamos el nuevo parásito y en repetidos experimentos verificamos que el insecto era en realidad el huésped intermediario, por lo que fue necesario dejar transcurrir como mínimo ocho días después de la picadura infectante del insecto para que ocurriera la transmisión. Hicimos entonces una nueva excursión a Minas Gerais con el fin de buscar el huésped definitivo habitual del flagelado. En vista de los hábitos del "barbeiro", pensamos en una enfermedad infecciosa intradomiciliaria y, desde luego, el estado mórbido de los moradores de las casas infestadas nos causó profunda impresión. Después de practicar un examen físico a las personas afectadas, verificamos principalmente en los niños síntomas de una enfermedad crónica, distinta de las conocidas y descritas.

Los síntomas incluían algunos que se presentan en la tripanosomiasis del hombre y de los animales domésticos, con inflamación generalizada de los ganglios linfáticos, edema, rostro hinchado, etc. Nos acordamos de los numerosos enfermos de aquella zona que nos buscaban anteriormente, a veces con fiebre y a veces sin ella; esos enfermos siempre presentaban una afección mórbida intensa con sintomatología análoga, sin que pudiéramos diagnosticar la causa. La fiebre no cedía con quinina, y el examen de sangre no revelaba la presencia del parásito de la malaria.

Obtuvimos el primer resultado favorable en un gato, parasitado por el hemoflagelado en una vivienda donde abundaban los "barbeiros". Los primeros exámenes de sangre fresca de enfermos crónicos fueron inútiles. Cuando nos llamaron para atender a un niño en estado grave, que tenía fiebre, una hinchazón muy acentuada en la cara, numerosos ganglios inflamados en varias partes del cuerpo e hipotrofia del tiroides, encontramos un gran número de flagelados en el examen de sangre fresca. La coloración permitió identificar al mismo parásito transmitido por el "barbeiro" a los animales de laboratorio.

Los exámenes de cobayos inoculados con sangre de este primer enfermo reveló el mismo proceso de evolución que verificamos antes, encontrándose en el pulmón esquizogonia de ocho unidades, igual a la observada en experimentos que se realizaron sobre el ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi.* A continuación se obtuvieron otros resultados positivos por inoculación de sangre de enfermos crónicos en cobayos. Se verificó así la nueva entidad mórbida para el

Fuente: *Carlos Chagas: Coletânea de Trabalhos Científicos.* Brasília, Editora Universidade de Brasília, 1981.

hombre producida por *Schizotrypanum cruzi*. Informamos del resultado de nuestros trabajos al Director del Instituto de Manguinhos, Dr. Oswaldo Cruz, quien anteriormente había enviado una comunicación a la Academia Nacional de Medicina. Por diversas obligaciones, solo pudimos iniciar el estudio clínico minucioso de esta afección 10 meses después de las verificaciones referidas.

El insecto transmisor es un hemíptero heteróptero de la familia *Reduvidae* (sic), género *Conorhinus* y especie *megistus*. Sobre su biología, el Dr. Arthur Neiva publicó recientemente un trabajo minucioso en las *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. *Conorhinus* invade las viviendas y en ellas se multiplica activamente, convirtiéndose en un grupo muy numeroso e incómodo para los moradores.

Las cabañas primitivas de paja, cuyas paredes de barro tienen numerosas hendiduras, son el hábitat predilecto del insecto, y allí prolifera abundantemente. Aún están infestadas las viviendas de mejor construcción donde hay escondrijos propicios. El insecto puede ocultarse en los sótanos de las casas y salir por las noches a los aposentos habitados, atravesando cualquier grieta existente en el suelo. En pequeñas haciendas de la región encontramos *Conorhinus* en diversas dependencias de la casa principal, tales como cocheras, depósitos, establos, etc. El insecto es muy frecuente en los gallineros, donde se alimenta de la sangre de las aves.

En las zonas contaminadas en que trabajamos nunca encontramos una sola cabaña de la población rural libre del insecto. Las casas recién construídas en parajes remotos, distantes de otras edificaciones, son invadidas muy rápidamente por *Conorhinus* a pesar de la dificultad para la infestación debido a que procede de otra vivienda.

Es muy rápida la infestación de los pequeños poblados recién establecidos en las zonas donde existe el "barbeiro". Hemos observado eso en Lassance, una pequeña villa que se formó con la llegada del ferrocarril. En los dos primeros años de existencia del poblado las casas donde se encontraba el insecto eran pocas y distantes entre sí. Actualmente, cuatro años después, hay *Conorhinus* en casi todas las viviendas de Lassance, donde se propaga intensamente la esquizotripanosis.

El insecto solo pica de noche, después de apagar las luces, cuando abandona los escondrijos y desciende por las paredes en busca del hombre. Los adultos pueden invadir las camas o los mosquiteros, con vuelos a corta distancia. Durante el día, *Conorhinus* no abandona el escondrijo; sin embargo, si una persona se recuesta durante algún tiempo contra una pared, a veces es picada, como lo observamos en un compañero de excursión a una casa infestada. Referimos el hecho para que se evite el contacto prolongado con las paredes en las viviendas sospechosas.

La picadura del insecto es casi indolora y no deja señal que denuncie el punto en que ocurrió, porque no existe el menor proceso inflamatorio. Observamos que varios niños dormían apaciblemente mientras eran picados por cerca de 20 *Conorhinus* adultos y ninfas.

Conorhinus megistus transmite la enfermedad en estado de larva, ninfa e insecto alado. Las larvas, cuando son pequeñas, no son más grandes que una chinche y pueden transportarse en la ropa sucia, equipaje, etc.; este hecho es de gran importancia para la profilaxis y explica, quizás, la aparición de casos esporádicos en viviendas donde no hay "barbeiros". Cabe señalar la posibilidad de que las larvas transporten la enfermedad a otras zonas del país, una vez que se establezcan comunicaciones frecuentes con las regiones infestadas.

PARTE II

DE LA ANTIGUA A LA NUEVA EPIDEMIOLOGIA

DISCUSION

BUCK: El título de esta sección implica una transición de la epidemiología "antigua" a la "nueva", y no estoy segura exactamente de lo que queremos decir por "transición". En la primera sección examinamos obras que representaban la epidemiología antigua. Por nueva queremos decir entonces, ¿la aplicación de la epidemiología a problemas nuevos? Tal vez un buen comienzo para esta sección sería que nosotros tratáramos de definir esa transición.

NAJERA: En esta segunda sección veo que vamos a comenzar en los principios del siglo XX, cuando ya había una epidemiología de las enfermedades infecciosas bastante bien establecida y científicamente firme, para después pasar a una aplicación más amplia de la epidemiología a todos los problemas de salud. Esto sería lo que yo llamaría la diferencia entre la epidemiología "antigua" y la "nueva": el cambio de interés y preocupación que ocurrió en los decenios de 1940 y 1950.

LLOPIS: En mi opinión es posible que esa transición llegara a su nivel más elevado en el decenio de 1940, pero ya había empezado en los decenios precedentes. Un caso ilustrativo es que ya en la temprana época de 1914, el trabajo de Goldberger era más rigurosamente científico, mejor fundamentado metodológicamente, que el trabajo de cualquiera de las personas que mencionamos en la discusión histórica.

TERRIS: Estoy de acuerdo con usted. La verdad es que si uno mira realmente con detenimiento la situación, eran muchas las cosas que estaban ocurriendo antes del decenio de 1940. Como usted mencionó, el trabajo de Goldberger acerca de la pelagra comenzó en 1914. Incluso antes, a partir de 1910, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos llevó a cabo una buena cantidad de trabajo sobre epidemiología de las enfermedades ocupacionales. A fines del decenio de 1920 la legislatura del Estado de Massachusetts, respondiendo a las inquietudes del público, ordenó al Departamento de Salud del Estado que iniciara estudios sobre epidemiología de las enfermedades crónicas. Y el Instituto Nacional del Cáncer fue organizado en los Estados Unidos en el decenio de 1930, antes de que estallara la guerra. Tengo la seguridad de que si vuelven la mirada a Inglaterra encontrarán que allá también se estaba trabajando bastante en epidemiología del cáncer en los decenios de 1920 y 1930, razón por la que el Mayor Greenwood pudo incluirlo en su texto en 1935. Nosotros no tenemos aquí especialistas en salud ocupacional, pero si los tuviéramos es indudable que destacarían algunos estudios ocupacionales claves. Sé que Winslow y Greenburg estaban efectuando estudios de enfermedades ocupacionales en el decenio de 1920. Así, pues, se realizaron muchos trabajos que

fueron llevando hacia esa transición y lo que ocurrió fue que dieron frutos en el decenio de 1940. Fue un caso similar al de Pasteur y Koch. Durante los decenios de 1850 y 1860 hubo un tremendo desarrollo de la microbiología animal y esta fue la base para que Pasteur y Koch llegaran a sus descubrimientos trascendentales.

Creo que necesitamos examinar todos los factores que se conjuntaron para influir en la transición. Por ejemplo, me gustaría hacer algún comentario acerca del aspecto ideológico ya que estimo que es bastante interesante. Tanto en Inglaterra como en los Estados Unidos hubo un redescubrimiento de la escuela sociológica de la epidemiología. Fue un renacimiento de los puntos de vista de Villermé, Virchow y los demás que pensaban que en los problemas de la salud había mucho más que el saneamiento, que la pobreza era importante. La razón por la que no pudieron demostrar su argumento fue que en el siglo XIX no disponían de la metodología, y el movimiento terminó en retórica. Fue solo en el siglo XX, al avanzar más la epidemiología social que se tuvieron disponibles los instrumentos metodológicos necesarios para llevar a término la investigación que se precisaba.

Quisiera sugerir que lo que está ocurriendo en América Latina hoy —este fermento ideológico de epidemiología social, cuya orientación es un tanto política— es en cierto sentido una preparación para el trabajo. Otro ejemplo es la escuela sudafricana de medicina social, representada por un grupo de jóvenes, liberales y radicales en los que ejerció una gran influencia Henry Sigerist. Desafortunadamente Sudáfrica no tenía una tradición epidemiológica y, en consecuencia, sus integrantes se enfocaron hacia la sociología y la antropología. Cuando varios de ellos emigraron a los Estados Unidos, tuvieron que aprender epidemiología.

Mi punto de vista es que el período de transición se inicia como un movimiento real en 1943 con John Ryle. Su historia es espectacular. Se trataba de un distinguido profesor británico de medicina que había dimitido de profesor regius en la Universidad de Cambridge para convertirse en el primer profesor de medicina social en la Universidad de Oxford. Expuso su concepto de la medicina social con toda claridad: es una transición a la epidemiología de las enfermedades no infecciosas. Como dije antes, Ryle representaba una vuelta atrás a la escuela sociológica del siglo XIX. Al igual que Alison en Escocia y Virchow en Alemania, creía que la enfermedad es causada por la pobreza y otras condiciones sociales. La escuela británica del decenio de 1940 pensaba que debe haber algo en la sociedad que ocasiona las enfermedades no infecciosas, del mismo modo que hay algo en la sociedad que provoca las enfermedades infecciosas. Fue esta simple lógica la que llevó a un cambio en la epidemiología, que pasó del estudio de las enfermedades infecciosas al de las no infecciosas.

Ahora nos ocupamos de la epidemiología de las lesiones, de las enfermedades ocupacionales, de los riesgos ambientales, y estamos

comenzando a utilizar la epidemiología para evaluar la validez de los procedimientos clínicos y la eficacia de los servicios de salud. Se ha registrado un crecimiento tremendo en el campo de la epidemiología y creo que este libro tiene que reflejar todo ese cambio, desarrollo y expansión.

BUCK: Me gustaría volver atrás una generación antes de la de Ryle, a un trabajo cuyo contenido sería muy apropiado. Pienso en el Mayor Greenwood, quien precedió a Bradford Hill en la Escuela de Higiene de Londres. En 1935 publicó un libro titulado *Epidemics and Crowd Diseases* (Epidemias y enfermedades de muchedumbres), en el que se presentan no solo capítulos sobre la tuberculosis y otras enfermedades contagiosas que mucho preocupaban, sino también capítulos relacionados con el cáncer y las causas psicológicas de las enfermedades. Greenwood dejaba bien sentado que los conceptos epidemiológicos eran transferibles de un tipo de enfermedad a otra.

TERRIS: Tiene usted razón acerca del Mayor Greenwood; el movimiento ya había comenzado en el decenio de 1930.

Mencioné a Ryle porque resultó algo verdaderamente espectacular que uno de los clínicos más destacados de la Gran Bretaña decidiera dejar la medicina clínica para trabajar en epidemiología. Fue un hecho insólito. Pudiera añadir, como posdata, la curiosa ironía de que muchos años más tarde, Richard Doll, uno de los epidemiólogos más notables del mundo, fue nombrado profesor regius de medicina en la Universidad de Oxford. ¿No es ese un fantástico cambio de posición?

NAJERA: El definir un período de transición es muy delicado. Este se inició mucho antes del decenio de 1940 y evolucionó con bastante lentitud. También deberíamos tratar de ahondar en las razones que llevaron a Ryle a cambiar de actitud. Creo que la transición se produjo como consecuencia de examinar los problemas de salud de manera global. Gente como Ryle, que poseía un conocimiento comprensivo de la medicina, y personas que sabían de estadística, comenzaron a percatarse de que los aspectos sociales de la mayoría de las enfermedades eran más importantes que el agente específico que las causaba, o que el hecho de que fueran clasificadas como infecciosas o no infecciosas. Creo que eso era lo que decía Ryle en el prefacio a su libro, que las enfermedades infecciosas también tienen raíces sociológicas. Por lo tanto, para ejercer como médico tenía que practicar la medicina social, tenía que considerar los factores sociales porque eran más importantes.

Creo que el desarrollo de los servicios de salud fue también un factor de importancia en la transición. Esta fue también la diferencia principal entre el resto de Europa e Inglaterra. Francia, Italia, Dinamarca, los países escandinavos y todos los demás copiaron el sistema de seguros alemán, pero los británicos crearon el suyo

propio. Por espacio de siglos Inglaterra ha tenido una tradición de proporcionar servicios para todos que, a mi juicio, ningún otro país ha mantenido. Es probable que esa tradición tuviera su origen en el hecho de que Enrique VIII asumiera para el Estado las responsabilidades sociales que solía cumplir la iglesia. Asimismo, la estadística se desarrolló en Inglaterra alrededor del siglo XVII. Se le llamaba "aritmética política" y constituía una forma de utilización de las matemáticas para crear información y ponerla a disposición del Estado, del poder gobernante. Y de esa manera, la utilización de la estadística como un medio de evaluar las condiciones de salud (lo cual empezó con Petty y Graunt, que fueron los primeros en examinar los índices de mortalidad) indujo a la gente a pensar que el Estado debería proporcionar atención de salud a todos los ciudadanos. De ahí la gente pasó a sugerir que el Estado, el gobierno, se organizara en ministerios, incluido un ministerio de la salud. Por supuesto, esas ideas no fueron desarrolladas en su plenitud sino hasta más tarde. Ahí es donde se aprecian los primeros indicios del concepto de que el Estado tiene que atender a la salud de todos.

El movimiento socialista en Inglaterra también fue diferente del movimiento socialista en el resto de Europa. Me parece que fue Bismarck el que introdujo el sistema del seguro de salud en Alemania no como un medio de desarrollar servicios sociales, sino como una manera de frenar el desarrollo de la ideología social. John Peter Frank ya había hecho lo mismo un siglo antes, pero en Inglaterra el desarrollo de los servicios de salud estaba profundamente arraigado en una ideología social. En ese sentido la política británica desempeñó una función importante en el desarrollo de servicios de salud al establecer la participación por parte de la gente mucho antes que en los demás países de Europa. Pudiera decirse que este cambio político comenzó en España, pero que la Iglesia Católica impidió que continuara. Es por esto que España y Francia no pudieron seguir adelante, en tanto que Inglaterra sí pudo hacerlo. El desarrollo del servicio de salud inglés se inició hace mucho tiempo y ha seguido sin decaimiento. Aunque los servicios de salud en otros países europeos ya eran integrales hacia principios de este siglo, en Inglaterra se desarrollaron de manera diferente.

En los primeros años del siglo XX la Revolución Rusa es otro factor influyente que debe considerarse. Los rusos también crearon, por primera vez en su historia, un servicio de salud comprensivo. Lo que hizo Semashko, el primer ministro de salud de la Unión Soviética y del mundo, en 1918 fue observado muy estrechamente y comentado por los radicales de Europa. En 1919, como resultado de lo que estaba ocurriendo en la Unión Soviética, Inglaterra mejoró sus servicios de salud mediante la reorganización de su ministerio de salud. Así, mi argumento es que en el desarrollo de los servicios de salud pública influyó en gran medida la transición de

la epidemiología, y que esto es también lo que probablemente sitúa a Inglaterra y a los Estados Unidos aparte del resto de Europa. El desarrollo político de un país sirve como trasfondo. España se encuentra en un punto intermedio, ya que al comienzo del siglo XX ejercieron influencia allí la Fundación Rockefeller y el desarrollo de los servicios de salud pública de acuerdo con pautas estadounidenses o inglesas. En 1924 España estableció su Escuela Nacional de Salud Pública, una de las primeras de Europa (la segunda, creo, después de la Escuela de Higiene de Londres), e introdujo un componente de salud pública en su ya amplia red de atención médica rural. Una verdadera corriente teórica en epidemiología comenzó en España entre fines del decenio de 1920 y la Guerra Civil de los últimos años del decenio de 1930. Eso fue un gran avance y pudiera ayudar a explicar porqué se ha trabajado más en epidemiología en España que en muchos otros países de Europa.

BUCK: Volviendo a los comentarios acerca de Ryle, debo señalar que el trabajo de John Cassel es otro ejemplo influyente del importante principio de que diversas enfermedades pueden tener una causa común. Creo que varios de sus escritos se hicieron memorables porque plantearon ese principio y lo ilustraron con pruebas bastante convincentes.

TERRIS: Con frecuencia me he puesto a pensar porqué fue Inglaterra la pionera en el campo de las enfermedades no infecciosas. ¿Por qué no Suecia, donde los problemas de las enfermedades no infecciosas se dejaron sentir antes, debido al envejecimiento de su población? Sin embargo, en Suecia nunca se desarrolló ese campo. El gran avance se registró en la Gran Bretaña y los Estados Unidos. Me pregunto porqué, y no estoy seguro de que tenga todas las respuestas. Una vez discutí esto con Abe Lilienfeld, quien pensaba que eso había ocurrido debido al desarrollo de las estadísticas vitales en Inglaterra. Mi propia interpretación es que los factores políticos son importantes. La razón de que el movimiento comenzara en la Gran Bretaña —y es difícil decir porqué no aconteció en otra parte— fue en gran parte porque en el liderato del movimiento británico en favor de la medicina social influyó la ideología laborista y socialista. El Mayor Greenwood fue socio fundador de la Asociación Médica Socialista (AMS) en 1930; Richard Doll era socio activo y el propio Ryle sostenía lazos estrechos con la AMS. Jerry Morris era indudablemente pro laborista. J.A.H. Lee me dijo en una reunión de la Asociación Internacional de Epidemiología celebrada en Yugoslavia que los que se dedicaban a la medicina social en la Gran Bretaña reunían por lo menos dos de tres condiciones: una, eran pro laboristas; dos, eran escoceses y, tres, habían hecho algo diferente antes de entrar en la medicina. No sé si esto es cierto, pero Lee estaba exponiendo el argumento de que la orientación sociológica procedía realmente de una conciencia política. Esto también era verdad hasta cierto punto en los Estados

Unidos, pero más aún en la Gran Bretaña. Porqué no ocurrió en el resto de Europa sería tema de una prolongada discusión.

Ahora bien, estas no eran ideas nuevas. Alison, epidemiólogo escocés en la época de Farr y Chadwick, y que formulaba juicios muy críticos del trabajo de Chadwick, estaba de acuerdo con Virchow, Villermé y otros de la escuela sociológica de los decenios de 1840 y 1850. Todos ellos creían que las enfermedades no eran simplemente causadas por emanaciones, mal saneamiento y miasma, eran también ocasionadas por la pobreza y las condiciones sociales miserables. La diferencia, como dije antes, es que en el siglo XIX no disponían de los instrumentos metodológicos para llegar a los agentes específicos. No basta plantear una declaración general en el sentido de que la sociedad es la causa de las enfermedades. No hago más que oír que todas las enfermedades son sociales, y que si pudiera cambiarse el orden social desaparecerían las enfermedades. Ya sabemos que esto no es cierto, y esa retórica tiene que reemplazarse con investigaciones y acciones específicas. En el decenio de 1840 Virchow manifestó que era el antiguo sistema reaccionario y la consiguiente miseria en los campesinos los que habían causado la epidemia de fiebre tifoidea en Silesia. Esto era verdad, pero no bastaba con decir que era el sistema social; él no podía llegar a los agentes específicos. Después de todo, en el decenio de 1840 no tenían la información básica de 100 años de ciencia, de estadísticas y de métodos epidemiológicos. En el siglo XX se pudieron descubrir factores específicos, como los cigarrillos, las toxinas y las grasas saturadas.

BUCK: Solo quiero añadir un comentario a la idea de los agentes específicos; creo que es importante subrayar que la teoría era muy general y las pruebas muy difíciles de conseguir. Lo específico apenas ahora está comenzando a florecer, en especial en el campo de la psicoinmunología. Cassel, por ejemplo, consideraba los efectos de los cambios culturales abruptos en aspectos fisiológicos específicos como la presión sanguínea y los lípidos en la sangre. Reconocía que pudiera haber influencias incluso más sutiles que las puramente dietéticas. Ese fue uno de los comienzos, que por casualidad fue contemporáneo con el trabajo de Seeley sobre el estrés, la gente empezó entonces a volver al trabajo fisiológico de Walter Cannon y a considerarlo por primera vez en un contexto epidemiológico.

Como usted dice, el concepto de que las fuerzas de la sociedad causan enfermedades no significa necesariamente que una simple reordenación de algo tan vago como la sociedad proporcionaría la solución. En otras palabras, la expresión "causas de las enfermedades producidas por la sociedad" tiene que revisarse para que incluya mecanismos específicos y reacciones individuales específicas quizás incluso análogas a las inmunorreacciones de las enfermedades infecciosas.

NAJERA: ¿No es posible también que un factor importante en la transición se apoyara en el desarrollo de los sindicatos obreros en Inglaterra,

toda vez que estos se desarrollaron junto con el socialismo? Lo que creo que desempeñó una función importante en el desplazamiento hacia las enfermedades crónicas o no infecciosas, fue que cuando los miembros de los sindicatos comenzaron a demandar sus derechos, sus problemas de salud no eran la varicela ni ninguna de las enfermedades infecciosas, excepción hecha tal vez del cólera. Por consiguiente, la gente empezó a concentrarse en aquellas enfermedades que afectaban a los adultos, o casi solo a los adultos, toda vez que las enfermedades infecciosas se limitaban en su mayoría a los niños. Eso es lo que yo creo que hizo que las enfermedades infecciosas adquirieran importancia adicional. Y esto, a su vez, permitió que Ryle y otros consideraran la importancia de los factores sociológicos incluso en el caso de las enfermedades infecciosas.

BUCK: ¿Cuánto de la transición a la epidemiología de las enfermedades crónicas, aparte de la creciente importancia obvia de esas enfermedades, se debió al hecho de que un buen número de esos epidemiólogos-médicos de la época eran internistas?

NAJERA: Es posible que ese fuera un factor, pero creo que la clave fue ese impulso ideológico radical o socialista, y que su impacto se reflejó en la ampliación de la cobertura de los servicios de salud que comenzó con el sistema de seguro.

La cobertura de los servicios de salud, junto con el movimiento hacia el saneamiento del siglo XIX, parecía ser suficiente. La teoría del saneamiento de ese siglo consistía en que mediante el abastecimiento de agua potable se proporcionaba el saneamiento suficiente para el control de las enfermedades. Al propio tiempo, las condiciones de los trabajadores forzaron a que se expandiera la cobertura de salud de modo que incluyera todas las enfermedades. Comenzó por cubrir solo accidentes, pero para el decenio de 1840 casi todas las enfermedades estaban cubiertas por el sistema de seguro. De ello cabría deducir que para los decenios de 1820 ó 1830, aquellos países que tenían mejores servicios, como Inglaterra, miraban más allá de las enfermedades infecciosas.

TERRIS: No estoy de acuerdo. La mayoría de los países con sistemas de seguro altamente desarrollados no hicieron nada en ese campo. Suecia no pasó por ese cambio, como tampoco Francia ni Alemania. Sin embargo, los Estados Unidos, que no tenían seguro de salud del gobierno, desempeñaron una función de líderes en el desarrollo de la epidemiología de las enfermedades no infecciosas.

NAJERA: Sí, pero Inglaterra fue la que más hizo. Ellos fueron los que pusieron en marcha todo esto.

TERRIS: Puede que iniciaran el movimiento, pero no creo que se debió al seguro. Si eso fuera cierto, debería haber ocurrido en toda Europa, pero no fue así. En Alemania el seguro nacional de salud para todas las enfermedades comenzó en 1884. En Inglaterra empezó en 1911

e incluyó solo a los asalariados, no a sus familias. Fue un programa limitado. El sistema alemán fue mucho más amplio.

No, no fue el seguro el que llevó a la nueva epidemiología. Los países europeos que tenían seguro no desarrollaron una epidemiología de las enfermedades crónicas. Ocurrió en Inglaterra y en los Estados Unidos por razones que no tenían nada que ver con el seguro pero sí mucho con un movimiento independiente de salud pública, como lo ejemplifican tanto la Escuela de Higiene de Londres como el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. No tenía nada que ver con el seguro de atención médica. Si hubiera tenido que ver, ¿por qué no se desarrolló en la Unión Soviética? Allí tenían un servicio nacional de salud comprensivo que cubría todas las enfermedades, y sin embargo no desarrollaron una epidemiología de las enfermedades crónicas. Y lo mismo era cierto de los demás países socialistas.

NAJERA: Quizá en la Unión Soviética el sistema evolucionó demasiado temprano; fue al comienzo del siglo. Y los otros países socialistas siguieron el modelo de la Unión Soviética.

TERRIS: No, creo que la razón es muy diferente. Lo que han hecho los países socialistas es desarrollar un sistema de atención médica muy poderoso que ha llegado a dominar a los servicios de salud. ¿Por qué el movimiento en favor de la epidemiología de las enfermedades no infecciosas ocurrió esencialmente en Inglaterra y en los Estados Unidos? Creo que la razón por la que no ocurrió en otras partes de Europa fue que los servicios de salud estaban todos dominados clínicamente. No había una tradición independiente firme de la epidemiología y la salud pública. Lo mismo cabría decir de Suecia, Francia, Alemania y la Unión Soviética, toda Europa, tanto del Este como del Oeste. La medicina eclipsó a la salud pública. Pero entonces, ¿por qué ocurrió en Inglaterra, que también estaba dominada por la medicina clínica, con excepción de la Escuela de Higiene de Londres? Recuerden que el campo se llamaba medicina social; el movimiento en favor de la epidemiología de las enfermedades no infecciosas se desarrolló en el seno de las facultades de medicina.

Hay otras dos cuestiones, dos revoluciones en la manera de pensar, que creo pueden haber influido también en esta transición. La primera fue el descubrimiento de que infección no es lo mismo que enfermedad, que hay infecciones no aparentes. A principios de este siglo, Chapin descartó la fumigación en los Estados Unidos porque señaló que la epidemiología nos enseña que no es de utilidad el fumigar. La enfermedad se propaga principalmente por portadores sanos, no por casos. Ese fue un avance tremendo, fundamentado en el entendimiento de que infección no es sinónimo de enfermedad. La segunda gran revolución fue el descubrimiento —que resultó de estudios de rayos X en masa y de otros procedimientos de tamizaje— de que la enfermedad o la alteración leve de la salud no

son sinónimos. A través de los rayos X encontramos que la gente podía sufrir de una enfermedad del pulmón y sin embargo tener un aspecto perfectamente saludable, sin alteración de la salud ni síntomas. Otro ejemplo es la citología vaginal: una mujer parece perfectamente saludable pero se le descubre un carcinoma *in-situ.*

BUCK: Lo mismo se puede decir con respecto a la hipertensión.

TERRIS: Bueno, en ese caso se puede argüir si la hipertensión es una enfermedad o no. Pero creo que esos dos descubrimientos fueron de una importancia enorme en cuanto a la forma en que pensamos acerca de la historia natural de la enfermedad. Nuestro concepto de enfermedad fue cambiado por la microbiología y la epidemiología, por los estudios en masa y el tamizaje. Toda la idea de encontrar la enfermedad antes de que se tradujera en alteración de la salud es un descubrimiento del siglo XX.

BUCK: Yo trabajo mucho con profesionales que practican la medicina familiar y, por supuesto, me han abierto los ojos a la realidad de que una parte sustancial de lo que trata el médico de atención primaria de salud no es siquiera una condición que se pueda diagnosticar. No quiero decir que se trate de algo imaginario. Es verdaderamente mala salud; simplemente no encaja en nuestra clasificación de las enfermedades, pero sí es mucho más compatible con la taxonomía psicosocial. Esto, naturalmente, nos lleva de nuevo a Ryle, Cassel y los demás.

TERRIS: Volviendo a la transición, cabe señalar que en los Estados Unidos las escuelas de salud pública lograron el cambio con éxito. Cuando yo estudiaba en la Escuela de Higiene de la Universidad Johns Hopkins en 1943, no se mencionaba ninguna enfermedad que no fuera infecciosa en el curso de epidemiología. Y aunque fue en este país donde Goldberger realizó sus estudios clásicos acerca de la pelagra, su obra nunca se discutió en aquel entonces en Johns Hopkins; solo se estudiaban las enfermedades infecciosas. Ahora, sin embargo, la epidemiología allí se ocupa principalmente de enfermedades no infecciosas, quizá en grado excesivo. Sucedía lo mismo con la atención médica. En 1943 tuvimos tres sesiones completas sobre atención médica que estuvieron a cargo de un conferencista invitado, en tanto que ahora esta materia domina el campo de la administración de salud en Johns Hopkins. La misma transición tuvo lugar en todas las escuelas de salud pública de los Estados Unidos.

BUCK: Nos preguntábamos porqué Inglaterra parece haberse situado a la cabeza. Cuando estaba preparándome para obtener mi Diploma en Salud Pública en la Escuela de Higiene de Londres, de 1950 a 1951, teníamos como asignaturas epidemiología de las enfermedades crónicas, administración de salud pública, y lo que supongo ustedes llamarían temas de atención médica, pero no teníamos

prácticas de laboratorio en bacteriología. Para 1950 ya se había hecho el cambio. No hubo casi nada que surgiera más tarde en Norteamérica que no me lo hubieran pronosticado en la Escuela de Higiene de Londres.

También es necesario reconocer que la estadística sin duda contribuyó a influir en esta transición. Pero, como dicen ustedes, una vez que el impulso político se puso en marcha, la Escuela de Higiene de Londres fue para la medicina lo que la Escuela de Economía de Londres fue para algunos otros campos. Ambas se encuentran apenas a cuatro calles una de otra. Había un espíritu de vanguardia allí que trascendía el lado político de la medicina y se adentraba en el lado epidemiológico. Observen que Bradford Hill, Doll y Donald Reid ya estaban trabajando en el Departamento de Epidemiología y Estadísticas Médicas en 1950; ya no se encontraban en ninguna escuela de medicina. Casi todas las escuelas de medicina de Londres eran pequeñas y en aquella época ninguna tenía un Departamento de Medicina Preventiva; no querían tenerlo, estoy segura. Eran escuelas estrictamente clínicas, de hospital, y se esforzaban poco por enseñar algo relacionado con la salud pública. Nadie se preocupaba de eso porque los grandes cargos en materia de salud pública los podían obtener las personas brillantes que eran atraídas a la Escuela de Higiene de Londres.

TERRIS: En sus estudios epidemiológicos, según recuerdo, los británicos trabajan muy estrechamente con los departamentos de salud. No tenían dinero, como lo teníamos nosotros en los Estados Unidos, para organizar sus propios estudios, de modo que tenían que acudir al departamento de salud o al hospital, para hacer sus estudios.

Deberíamos destacar en esta sección que en la transición la epidemiología se desplazó de la concentración exclusiva en las enfermedades infecciosas al examen de todas las enfermedades y lesiones, incluso de la salud "positiva". En otras palabras, que esta transición dio como resultado la expansión de la epidemiología. Los problemas metodológicos se resolvían sobre la marcha, y no todos se han resuelto por completo todavía. Las variables que confunden nos siguen confundiendo. La cuestión importante fue el cambio en interés y preocupación con respecto a todo un campo nuevo. La epidemiología dejó de limitarse a las enfermedades infecciosas y llegó a preocuparse de todos los factores que influyen en la salud de las poblaciones. Y aparte de la teoría de las enfermedades por deficiencia, ya mencionada, formulada por primera vez por Casimir Funk, en general fueron la Gran Bretaña y los Estados Unidos quienes desarrollaron la epidemiología de las enfermedades no infecciosas. Tomemos por ejemplo el fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón. Los primeros documentos de trabajo aparecieron en los Estados Unidos a principios de 1950, cuando Wynder y Graham, y Levin, Goldstein y Gerhardt publicaron su trabajo en el *Journal of the American Medical Association.* Después, en Inglaterra, en sep-

tiembre del mismo año, apareció el estudio de Doll y Hill en *The Lancet*. Ese fue el disparo inicial para la epidemiología de las enfermedades no infecciosas. Fue una empresa casi simultánea de los Estados Unidos y de Inglaterra. Esos dos países se convirtieron en el centro de la epidemiología de las enfermedades no infecciosas y desde allí, se propagó a todas partes.

Mi teoría acerca de porqué esto ocurrió primero en Inglaterra y en los Estados Unidos, y no en el resto de Europa, es que en los otros países la salud pública no era una disciplina independiente. Nunca trabajaron con estadísticos, nunca crearon grupos ni equipos de diversas disciplinas. En Inglaterra la Escuela de Higiene de Londres era el punto focal de la revolución epidemiológica: el Mayor Greenwood había sido epidemiólogo y estadístico a la vez, y allí tenían epidemiólogos como Richard Doll, Jerry Morris y Donald Reid, y estadísticos como Bradford Hill y Peter Armitage. El suyo era un grupo de diversas disciplinas integrado por algo más que puros médicos. Y también los Estados Unidos tenían un grupo poderoso semejante de epidemiólogos egresados del Servicio de Salud Pública: Rosenau, Goldberger, McCoy, Anderson, Frost y muchos otros. Hubo un crecimiento fantástico de la epidemiología en los Estados Unidos, razón por la cual este país se convirtió en un líder en este campo.

NAJERA: Ese es un buen argumento. En otros países no hubo salud *pública* verdadera en el sentido de una disciplina con objetivos comunitarios profundos.

TERRIS: Debo decir que yo soy parcial en esta cuestión ya que estoy convencido de la necesidad de que haya tanto un movimiento independiente en favor de la salud pública así como escuelas de salud pública. Quisiera que este campo se retirara del control del medio médico; en la profesión médica queda sofocado. La salud pública tiene que ser multidisciplinaria, aun cuando los médicos desempeñan una gran función.

BUCK: Yo le podría proponer otra teoría: que fue casi el azar el que determinó el país donde florecería la epidemiología. Puede que no fueran las cosas que estuvo usted mencionando acerca de la política y demás. Puede que se tratara de una especie de fenómeno raro que surge en unos pocos lugares, semejante a una mutación genética. En realidad, no estoy segura de que sabemos la respuesta.

TERRIS: Bueno, pensemos en ella. Había una gran necesidad de epidemiología de las enfermedades no infecciosas debido a la población en envejecimiento y a que se estaban controlando las enfermedades infecciosas. Se vio claramente que las enfermedades no infecciosas constituían los principales problemas.

BUCK: No veo problemas en seguir ese camino. Si nos limitamos a definir la transición como la aplicación de la epidemiología a las enfer-

medades no infecciosas, con las consecuencias metodológicas de ese cambio, entonces creo que nos encontramos en terreno firme. Pero si tratamos de explicarla en lugar de nada más describirla, puede que intentemos más de lo que podemos.

TERRIS: Sin embargo es muy importante discutir todo el asunto. Creo que el futuro depende de esto. Ahora observamos un movimiento regresivo en el mundo. La profesión médica está tratando de recuperar su buena fortuna. Por eso es que tenemos la epidemiología clínica; se está procurando detener este avance de la prevención y la salud pública. Europa fue contenida porque estaba bajo el dominio de los médicos; no tenía epidemiología independiente ni salud pública. Estoy dispuesto a asumir la posición de que fue esto lo que realmente ocurrió.

NAJERA: Si se comienza con el siglo pasado, hay una corriente lógica en la que se puede indicar dónde y porqué se inició la salud pública, cómo se desarrolló y porqué se quedaron rezagados algunos países.

TERRIS: ¿Por qué están interesándose ahora los países latinoamericanos en las enfermedades no infecciosas? Es muy sencillo. Las enfermedades cardíacas son la causa principal de defunción en 28 países de las Américas, la enfermedad cerebrovascular en 3 y el cáncer en 1, en comparación con la diarrea y la enteritis en solo 5, y la influenza y la neumonía en 2 nada más. Las lesiones figuran en segundo lugar en Costa Rica y en cuarto en México. Los países latinoamericanos tienen ahora los mismos problemas que las naciones industrializadas. Por eso es que están interesándose más por las enfermedades no infecciosas.

BUCK: Dejando eso a un lado por el momento, ¿no se podría argumentar de todos modos que la nueva epidemiología se desarrolló en los países donde las enfermedades no infecciosas comenzaron primero a ganar prominencia?

TERRIS: En realidad, no. Si ese fuese el caso, Francia y Suecia deberían haber sido los primeros porque tenían el mayor número de personas de edad avanzada.

BUCK: Creo que obedece a causas múltiples. No creo que haya una sola explicación. Considero, en primer lugar, que el aumento de las enfermedades no infecciosas tenía que ocurrir. Segundo, como usted estaba diciendo, tenía que haber alguna estructura para alentar este nuevo interés. Me pregunto si, en muchos de los países que fueron hacia adelante, esa estructura que les había prestado muy buen servicio durante la era de las enfermedades infecciosas —el Servicio de Salud Pública en los Estados Unidos es un ejemplo— era lo bastante flexible para asimilar nuevas cuestiones y asumir la iniciativa en ellas. No estoy muy segura de cuál fue la contraparte británica. Puede que haya sido la Escuela de Higiene y Medicina Tropical. Así, pues, lo que quiero destacar es que los líderes fueron

aquellos países que tuvieron tanto un aumento de las enfermedades crónicas tempranamente como la infraestructura necesaria.

TERRIS: Estoy de acuerdo. Es cierto. Son ambas cosas. Tuvieron el problema y la estructura, la capacidad de hacerle frente. ¿Saben lo que fue crucial en todo esto? Ahora estoy convencido de que fue la colaboración de epidemiólogos y estadísticos. En la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres tenían a Doll y Hill, y el propio Mayor Greenwood era a la vez epidemiólogo y estadístico. En los Estados Unidos, Harold Dorn estableció en el Instituto Nacional del Cáncer una oficina de estadística a la que pertenecían media docena de los estadísticos jóvenes más brillantes del país —incluidos Jerry Cornfield y Nathan Mantel— a los que se puso a trabajar para que desarrollaran la metodología.

BUCK: Si atribuimos lo que ocurrió en Inglaterra a su Escuela de Higiene y Medicina Tropical, ¿podemos encontrar entonces algunas instituciones similares en Alemania y en Francia?

TERRIS: No, todo lo que tenían allí eran escuelas de medicina. No hacían labor de epidemiología. Era principalmente medicina forense.

LLOPIS: Estoy de acuerdo. En Francia, por ejemplo, tendían a ver los problemas demográficos, y el trabajo estadístico, por lo tanto, se relacionaba en su mayor parte con la demografía. Siempre estaban preocupados con mantener un equilibrio demográfico con los países vecinos. En consecuencia, cuando la epidemiología comenzó su desarrollo en el decenio de 1950, utilizaron la estadística y la demografía como punto de partida. No tenían instituciones de contrapartida.

NAJERA: Es cierto, no existían. Si echan un vistazo a algunos de los libros de texto alemanes de epidemiología verán que tratan exclusivamente de enfermedades infecciosas: exploran todos los modos de transmisión, incluidas 20 maneras o más de propagación de las enfermedades de las vías respiratorias. A manera de digresión, quisiera indicar que nosotros no usamos el término "crónica", sino que empleamos el término no infecciosa, porque la tuberculosis es una enfermedad crónica, lo mismo que la sífilis y la lepra.

BUCK: En 1979 Elizabeth Barrett-Connor escribió un documento acerca de la epidemiología de las enfermedades infecciosas y no infecciosas, en el que exponía el argumento de que la diferencia entre la epidemiología de las enfermedades infecciosas y no infecciosas no era tan grande, ya que tenemos una epidemiología que nos permite estudiar ambos tipos de enfermedad. Creo que esa idea, de que la diferencia es más cuantitativa que cualitativa, es importante debido a que muestra cómo fue posible la transición epidemiológica. Parte de su argumento era también que los epidemiólogos de las enfermedades no infecciosas tienden a mirar con un tanto de desdén a los epidemiólogos de las enfermedades infecciosas. Todo el mundo

se da cuenta, por ejemplo, de que los trabajos sobre las enfermedades infecciosas rara vez son los primeros artículos del *American Journal of Epidemiology.*

TERRIS: No solía ser así.

BUCK: Bueno, así es como ha sido por unos 10 años. Yo lo veo cada mes. Barrett-Connor suplicó que se pusiera término a ese sistema de dos clases y señaló que la epidemiología de las enfermedades infecciosas también requiere de muchos conocimientos.

TERRIS: Deberíamos incluir su trabajo en esta sección, tal vez como último documento, para llamar la atención, "Miren, ustedes han hecho la transición pero no se vayan muy lejos". Porque lo que ha ocurrido es que la mayoría de los actuales libros de texto norteamericanos sobre epidemiología ni siquiera tratan de las enfermedades infecciosas.

BUCK: La verdad es que la complejidad de la epidemiología de algunas enfermedades infecciosas, como la leishmaniasis, la esquistosomiasis y la lepra, hace que la epidemiología del cáncer y de las enfermedades cardíacas parezca sencilla. En realidad, ¿no podría la tuberculosis representar la enfermedad de transición, una enfermedad infecciosa que tuvo tanto en común con las enfermedades crónicas no infecciosas que precisó de los métodos de estudio de estas últimas?

ESTUDIOS SOBRE LA PELAGRA

Joseph Goldberger

LA ETIOLOGIA DE LA PELAGRA: IMPORTANCIA DE CIERTAS OBSERVACIONES EPIDEMIOLOGICAS EN RELACION CON ELLA[1]

El autor desea llamar la atención hacia ciertas observaciones registradas en la literatura acerca de la pelagra cuya importancia parece habérsenos escapado por completo.

Durante la Conferencia Nacional sobre la Pelagra, celebrada en Columbia, Carolina del Sur, el 3 de noviembre de 1909, Siler y Nichols, en su trabajo sobre los "Aspectos del problema de la pelagra en Illinois" manifestaron que ciertos hechos "parecían indicar que la causa excitante de la enfermedad está presente dentro de la Institución" (el Hospital Estatal de Peoria), y añaden que, "al mismo tiempo, la enfermedad no ha atacado ni a las enfermeras, ni a los asistentes ni a los empleados".

Manning, superintendente médico del Asilo de Bridgetown, Barbados, en el argumento presentado en la misma ocasión para refutar el que se identificara como pelagra una enfermedad a la que él llamaba psilosis pigmentosa (pero que indudablemente sí es pelagra), afirma que jamás ha visto que la padezca empleado alguno de la Institución.

Durante la misma conferencia, Mobley, del Sanatorio Estatal de Georgia, en el curso de su exposición acerca de las relaciones de la pelagra con la insalubridad, presenta datos que demuestran que en el Sanatorio Estatal de Georgia se presentó una considerable proporción de casos de pelagra entre los internados que tenían ahí bastante tiempo de residir; y menciona el caso de un interno con 10 años de residencia. A este respecto comenta—y esto debió haber llamado su atención, lo mismo que tiene que haber despertado la curiosidad de Siler y Nichols de la Institución de Illinois—como caso curioso, que "hasta aquí puede afirmarse que jamás se ha desarrollado un caso de pelagra entre enfermeras blancas o negras, mientras trabajaron en el Sanatorio Estatal de Georgia".

Sambon, en su "Informe de adelantos" (1910) manifiesta que: "en Italia jamás se toman precauciones para evitar la propagación de la enfermedad en ninguno de los hospitales para pelagrosos, sanatorios, hospitales, asilos de enfermos mentales y otras instituciones en las que cada año se recolectan numerosas pelagrinas. Una larga experiencia ha enseñado que no hay peligro alguno de transmisión de la enfermedad a las personas sanas en cualquier habitación colectiva dentro de las zonas urbanas".

Lo dicho por Sambon es confirmado por Lavinder, quien en una comunicación personal asegura que después de cuidadoso estudio durante una visita al gran pelagrosario cerca de Venecia, en el que constantemente son atendidos y cuidados de 300 a 500 pelagrinos por un gran número de Hermanas de la Caridad y otros empleados, se le aseguró que ninguno de estos, jamás, había desarrollado la enfermedad durante su estancia en la institución.

Los resultados de estudios personales realizados en algunos asilos estatales en los que la pelagra ocurre confirman las observaciones antes citadas. Así por ejemplo, en el Hospital para Enfermos Mentales del Estado de Carolina del Sur, donde Babcock (Informe Anual 1910) informa de casos de pelagra que se desarrollaron en pacientes que habían estado ahí durante varios años, jamás ocurrió la enfermedad, como tuvo ocasión de comprobar, entre enfermeras o asistentes. Quizá resulte interesante recordar a este respecto que en su informe anual de 1913, Babcock manifiesta que un total de cerca de 900 pelagrinos ingresaron a dicha institución durante los seis años precedentes.

En el Hospital Estatal para Enfermos Mentales de Jackson, Misisipí, se registraron 98 muertes causadas por la pelagra durante el período ocurrido entre el 1° de octubre de 1909 y el 1°

Fuente: Milton Terris, *Estudios de Goldberger sobre la pelagra.* Capítulos I y II, Colección Salud y Seguridad Social, Serie Problemas Contemporáneos, México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 1980.

[1] *Public Health Reports* 29(26):1683-1686, 1914.

de julio de 1913. En dicha institución se han presentado casos de origen institucional entre los internos. El doctor J. C. Herrington, médico asistente y patólogo, me habló en el curso de mi visita de un caso que se presentó después de 15 años y otro después de 20 años de residencia en la institución. Hasta donde yo pude enterarme, jamás se había dado ni un solo caso entre enfermeras o asistentes, si bien desde el primero de enero de 1909 habían trabajado ahí un total de 126 personas por períodos que iban de uno a cinco años.

Al considerar la importancia de estas observaciones conviene recordar que en todas esas instituciones el personal de las salas, enfermeras y asistentes, pasan buena parte de las 24 horas de su guardia diurna y nocturna en estrecho contacto con los internos; por cierto que en muchas de estas instituciones, debido a la falta de un edificio separado o de una residencia especial para las enfermeras, estas viven precisamente en la sala general y, por necesidad, en las mismas condiciones de quienes están internados.

Por tanto, llama la atención el hecho de que si bien los enfermos sí se ven atacados de pelagra después de diversos períodos de residencia en la institución (incluso algunos pasados 10 o 20 años, lo que permite suponer que en esta radica la causa o causas de la enfermedad), las enfermeras y los asistentes, a pesar de vivir en idénticas condiciones, parecen uniformemente inmunes. Si la pelagra es una enfermedad contagiosa, ¿por qué esta exención de enfermeras y asistentes?

Al autor esta singular exención o inmunidad le resulta inexplicable en el supuesto caso de que la pelagra sea contagiosa. Ni el "contacto" en ningún sentido, ni tampoco ningún insecto vector pueden explicar semejante fenómeno, salvo en el supuesto de un período latente o de incubación que se extendiera a más de 10 ó 20 años. Y hasta donde el autor tiene noticia, no existe ninguna prueba satisfactoria en apoyo de semejante suposición.

La explicación de esta notable inmunidad de que nos ocupamos deberá buscarse, en opinión del autor, en la diferencia de alimentación que reciben ambos grupos de residentes. En algunas de las instituciones existe una manifiesta diferencia a este respecto, en otras no puede apreciarse.

Esto último pudiera parecer una objeción fatal para esta explicación, pero si la examinamos podremos demostrar que no es necesariamente así. El autor, gracias a sus observaciones personales, ha descubierto que aun cuando enfermeras y asistentes reciben aparentemente la misma comida, existe diferencia en el hecho de que las enfermeras tienen el privilegio—que desde luego ejercen—de elegir lo mejor y más variado para ellas mismas. Además, no debemos pasar por alto que enfermeras y asistentes tienen ocasión de complementar la alimentación que reciben allí, lo cual no es posible, generalmente, para los pacientes.

Debemos referirnos, aunque brevemente, a otros dos aspectos epidemiológicos de la pelagra. Se ha convenido universalmente: 1) en que la enfermedad es esencialmente rural, y 2) en que se relaciona con la pobreza.

Ahora bien, hay mucha pobreza y sus concomitantes en todas las ciudades, por lo que surge naturalmente la pregunta: ¿por qué esa mayor predilección por la pobreza rural? ¿Qué diferencia importante existe entre la pobreza de nuestros barrios bajos y la pobreza entre los campesinos? No es intención de quien esto escribe entrar, por ahora, en un examen detallado de tales cuestiones; solo se intenta señalar una única diferencia: la alimentación. Los estudios de las dietas urbanas y rurales (Wait Oficina de estaciones experimentales, Bull. 221, 1909) han demostrado que, en conjunto, los miserables de las ciudades reciben una alimentación más variada que la ingerida por los pobres de las regiones rurales. "Salvo en casos extremos, el pobre de la ciudad... parece estar mejor alimentado que los montañeses" de Tennessee.

En lo que respecta a la pregunta ¿cuál es el factor en la alimentación al que puede imputarse la responsabilidad? quien esto escribe no tiene opinión que expresar. Sin embargo, en el estudio de ciertas dietas institucionales ha ganado la impresión de que vegetales y cereales forman una proporción mucho mayor, entre los pobres, de la que tienen en la alimentación de las personas acomodadas; es decir, de las personas que, como clase, no sufren la pelagra.

El autor se ha convencido de que el consumo de maíz o de productos de maíz no son factor esencial en la presencia de la pelagra, pero esto no significa que el maíz, incluso el mejor, y sus derivados, por nutritivos y altos en calorías que puedan ser, no sean objetables cuando forman

por sí mismos, o en combinación con otros cereales y vegetales, una gran parte de la alimentación de la persona.

En vista de la gran incertidumbre que existe acerca de la verdadera causa de la pelagra, no sería erróneo sugerir, en espera de una solución final de este problema, que sería conveniente intentar evitar la enfermedad mejorando la alimentación de aquellos que parecen tener mayor propensión a contraerla. Pensando en esto, yo recomendaría la reducción de cereales, vegetales y alimentos enlatados, que forman tan gran porción de la diaria alimentación de muchas de las gentes del Sur, y el incremento del consumo de alimentos de origen animal, como serían carnes, huevos y leche.

Quizás sea interesante agregar que varios grupos de investigadores del Servicio de Salubridad Pública de los Estados Unidos están realizando estudios intensivos en relación con los aspectos tan decididamente abonados por estas observaciones.

CAUSA Y PREVENCION DE LA PELAGRA[2]

Debido a la ocurrencia de la pelagra en una considerable parte de los Estados Unidos, y ya que esta enfermedad ha frustrado hasta hoy todos los intentos hechos para descubrir su causa y los medios para prevenirla, resulta interesante la siguiente carta del cirujano Joseph Goldberger, a cargo de las investigaciones gubernamentales sobre la pelagra, al Servicio de Salubridad Pública de los Estados Unidos.

Parecen acumularse las pruebas que habrán de demostrar que la pelagra es causada por una alimentación en la cual cierto elemento esencial figura en poca cantidad o está totalmente ausente, o bien al consumo de una alimentación en la cual algún elemento está presente en cantidades perjudiciales.

Servicio de Salubridad de los Estados Unidos

Washington 4 de septiembre de 1914

Al Director General
Servicio de Salubridad Pública

Señor: Como indicaba en mi "Informe de Adelantos" del 5 de junio de 1914, el principal objetivo de los estudios que acerca de la pelagra se realizan bajo mi dirección general es el de determinar la causa esencial de la enfermedad.

Aun cuando la pelagra se conoce y ha sido estudiada en el extranjero desde hace cerca de 200 años, no solo se desconoce su causa esencial, sino que jamás se ha resuelto satisfactoriamente la amplia duda de si debe clasificarse como una enfermedad de la alimentación o como una enfermedad contagiosa o infecciosa.

En el extranjero, la teoría de Lombroso acerca del maíz en mal estado ha predominado durante muchos años. Sin embargo, se ha puesto repetidas veces en tela de juicio su certeza, basándose en diversas razones.

En los Estados Unidos, ante el progresivo y alarmante incremento que presenta la ocurrencia de la enfermedad, se ha generalizado, tanto entre los médicos como entre los legos, la opinión de que la pelagra es una enfermedad infecciosa. Esta opinión ha sido apoyada firmemente; primero, por la Comisión de Illinois sobre la Pelagra, y segundo, por la Comisión Thompson-McFadden (Siler, Garrison y MacNeal). Al preparar nuestras investigaciones, por tanto, dimos la debida consideración a estas dos distintas posibilidades y atacamos el problema desde ambos puntos de vista.

Desde el punto de vista de que pudiéramos estar ante una enfermedad infecciosa, se inició una amplia serie de inoculaciones de monos, que llevaron a cabo el pasado otoño los doctores C. H. Lavinder y Edward Francis. Aunque se obtuvo toda clase de tejidos, secreciones y excrecencias en considerable número de casos graves y fatales, con las que se inoculó de todas las posibles maneras a más de un centenar de monos *Rhesus*, los resultados hasta el momento han sido negativos.

A sugerencia mía, el doctor Francis está realizando un estudio de cultivos de la sangre, secreciones y excrecencias de los pelagrinos, para emplear métodos anaeróbicos más modernos. Este estudio se viene realizando desde hace seis semanas, pero hasta el momento solo ha dado resultados negativos.

Los estudios epidemiológicos se iniciaron ya y vienen progresando en el Georgia State Sanitarium (Sanatorio Estatal de Georgia), a cargo del doctor David G. Willets y en un orfanato de Jackson, Misisipí, bajo la superintendencia del doctor C. H. Waring. Estos estudios han sacado a luz hechos de la mayor importancia.

[2] *Public Health Reports* 29(37):2354-2357, 1914.

En el trabajo publicado en *Public Health Reports* del 26 de junio de 1914, llamé la atención de los lectores hacia ciertas observaciones que parecen inexplicables para cualquier teoría de la comunicabilidad de una enfermedad. Dichas observaciones demuestran que si bien en muchos asilos se han presentado nuevos casos de pelagra en personas que residen ahí desde hace 10, 15 y aun 20 años (lo que indica claramente que la causa de la enfermedad existe y está activa en dichas instituciones), en ningún caso se ha presentado la enfermedad entre los empleados, a pesar de que estos viven en las mismas condiciones ambientales de los pacientes, con los que, en muchos casos, tienen un trato sumamente cercano.

Con objeto de obtener datos precisos relacionados con estas observaciones el doctor Willets realiza un cuidadoso estudio de los registros del Georgia State Sanitarium. Estos registros demuestran que de 996 pacientes admitidos durante 1910—excluyendo a los que murieron, fueron dados de alta durante el primer año, o tenían ya la pelagra cuando fueron admitidos, o la contrajeron durante el primer año de admisión—restaban en la institución al cabo de un año 418 y de este número 32, o sea, 7,65% habían desarrollado la enfermedad desde entonces. De los presentes empleados de este asilo, 293 han tenido una relación más o menos cercana con los pelagrinos y han vivido más o menos en el mismo o idéntico ambiente al que rodea a los residentes del asilo, cuando menos por un año. Si la pelagra hubiera atacado a estos empleados a la misma tasa que a los asilados, entonces 22 de ellos debieran tener la enfermedad. Pero es un hecho que ninguno de ellos la ha contraído.

Los estudios en el orfanato de Jackson demuestran que al primero de julio de 1914, de 211 huérfanos, 68, o sea el 32%, tenían pelagra.

La distribución de estos casos en relación con la edad puso de manifiesto un hecho notable: prácticamente todos los casos se presentaban en niños entre los 6 y los 12 años, por lo cual el 52% de ellos sufría el mal. En un grupo de 25 niños menores a los seis años de edad había dos casos y en un grupo de 66 niños de más de 12 años solo se había registrado un caso. Considerando que todos viven en las mismas condiciones ambientales, la notable exención del grupo de los más pequeños y de los mayores no es más comprensible, si pensamos en una enfermedad infecciosa, que la absoluta inmunidad de los empleados del asilo.

En ambas instituciones se han realizado minuciosas investigaciones de todos los factores concebibles que pudieran explicar la notable exención de los grupos mencionados. La única diferencia constante que se ha podido descubrir se refiere a la alimentación. En ambas instituciones quienes forman el grupo o grupos exentos subsisten, según se comprobó, a base de una alimentación mejor que la de los grupos afectados. En la alimentación de quienes sufren la pelagra se observó una cantidad desproporcionadamente pequeña de carne y otros alimentos con proteínas animales y, consecuentemente, el componente de alimentos vegetales (de los cuales forman parte prominente el maíz y el almíbar, y parte insignificante las legumbres) forma una parte desproporcionadamente grande de la ración diaria. Si bien con excepción de este grave defecto no se encontró otro apreciable en la alimentación, las pruebas incriminan decididamente a dicho factor como causa de la pelagra en estas instituciones. Por tanto cabe inferir que la pelagra no es una infección sino una enfermedad de origen esencialmente alimenticio; es decir, que de alguna manera es causada por la ausencia en la alimentación de vitaminas esenciales, o quizá, como sugirieran Meyer y Voegtlin, por la presencia, en el componente vegetal, de cantidades excesivas de algún veneno, como podrían ser sales solubles de aluminio.

Dietas unilaterales y excéntricas como las consumidas por los grupos afectados a que antes aludimos son en realidad fruto de las condiciones económicas. La pobreza y el progresivo aumento de los precios de los alimentos obligan a la persona, a la familia y a las instituciones a reducir los elementos más caros—carne, leche, huevos, legumbres—de la alimentación y a subsistir en mayor o menor medida, especialmente durante el invierno, de los cereales más baratos (maíz), de los carbohidratos (jarabes y melazas) y de verduras y grasas que deben procurarse fácilmente (tocino). Entre las personas acomodadas, los gustos pueden muy bien ser causa de que una persona, sin percatarse de ello, subsista a base de una alimentación unilateral o excéntrica. Excentricidades de gustos más o menos semejantes pueden presentarse con mayor o menor frecuencia entre los enajenados mentales, algunos de los cuales (como los dementes), de-

bido a la apatía o a la indiferencia, ni siquiera comen. Entre estos, en la mayor parte de los casos, quedan incluidos los "desarreglados", que exigen cuidado y alimentación especiales. Mientras más pobre sea la institución menor será el número y más baja la categoría del personal asistente, por lo que será también mayor el riesgo de que estos pacientes, tan difíciles, reciban inadecuada atención y se alimenten indebidamente (unilateralmente). Se ha señalado repetidamente que en los asilos de enajenados mentales los "desarreglados" (el grupo en el cual, según demuestran mis observaciones, hay más probabilidades de que se presente el escorbuto y el beriberi) eran los más afectados por la pelagra. Algunos suponían que esta efectiva susceptibilidad se explicaba como derivado de la falta de limpieza que favorece las infecciones. Sin embargo, la verdadera explicación es que tanto la suciedad como la supuesta y excesiva susceptibilidad de estos pacientes son resultado primordial de la apatía e indiferencia típicas de quienes forman este grupo. Las malas condiciones mentales que causan esa apatía y esa indiferencia no solo se traducen en el descuido del arreglo personal, sino pasiva o activamente en la excentricidad en materia de alimentos. Creo yo que en esto, junto con una alimentación reconocidamente pobre en proteínas animales, tenemos la explicación de la excesiva ocurrencia de la enfermedad en el Peoria State Hospital, institución que en el año de 1909 podía decir que casi la totalidad de sus pacientes eran casos "desesperados, desarreglados e incurables", llegados de otras instituciones de Illinois.

Si bien tengo confianza en la exactitud de nuestras observaciones y en la justicia de nuestras conclusiones, me ataca una grave duda acerca de la aceptación general de las mismas y algunas pruebas prácticas o demostraciones de la corrección del corolario; a saber, que la pelagra jamás ataca a quienes consumen una alimentación mixta bien equilibrada y variada, como es, por ejemplo, la ración de la armada, la ración que se da en el ejército, o la ración prescrita para los exploradores de Filipinas.

Respetuosamente,

Joseph Goldberger
Médico a cargo de las investigaciones
sobre la pelagra

EL CANCER Y OTRAS ENFERMEDADES CRONICAS EN MASSACHUSETTS

George H. Bigelow[1] y Herbert L. Lombard[2]

EL PROBLEMA Y NUESTRAS CONCLUSIONES

El problema de las enfermedades crónicas no se dejará vencer. Puede que los funcionarios de salud, legisladores y médicos prefieran volverle la espalda, con la vaga esperanza de que se resolverá por sí mismo, como se esperaba que los ríos cargados de aguas residuales se descontaminasen por sí mismos. ("¡Dejad que la Naturaleza siga su curso!"). Pero el problema de la contaminación llegó a ser demasiado importante, murieron gran cantidad de personas, y la higiene se generalizó. Así pues, eso que se llama "civilización" está haciendo trabajar a la pobre Naturaleza más de la cuenta. Cada vez más personas están enfermas, lisiadas y moribundas por enfermedades crónicas, y por tanto el problema así planteado no se dejará vencer.

Y ya que no se deja vencer, tenemos que considerar si va a acabar con nosotros si no hacemos algo para resolverlo. Para formular cualquier plan de acción hay que tener un objetivo alrededor del cual se pueda organizar el proyecto. En todo el campo de la salud y la enfermedad, ¿cuál es nuestro objetivo? ¿Queremos eliminar completamente la enfermedad y la muerte y lograr que las personas, después de un intervalo indefinido de años, se desintegren de forma espontánea como la carreta, tirada por un caballo, de Oliver Wendell Holmes, o bien que vivan siempre? Es posible que la perspectiva de una inmortalidad inevitable en este mundo imperfecto sea lo más intolerable de todo. De nuevo, la disminución radical de las muertes sin una restricción correspondiente de las enfermerdades multiplicaría de manera asombrosa el sufrimiento e impondría a la sociedad una carga creciente de enfermedad que finalmente alcanzaría un volumen inaguantable. Así pues, si nuestro objetivo teórico no es la eliminación de todas las muertes, ni siquiera una reducción de las mismas sin una reducción correspondiente o aún mayor de las enfermedades, ¿qué es lo que pretendemos?

Suponemos que cualquier programa social serio aspira a incrementar el volumen total de tranquilidad entre los pueblos del mundo. Esta tranquilidad es una combinación de factores morales, psicológicos y físicos. En el aspecto físico, deseamos que cada niño nazca con el mínimo razonable de incapacidades debidas a la herencia, ambiente prenatal y a las exigencias del parto. Deseamos que durante la infancia, el crecimiento y la nutrición sean lo más naturales posible, con el mínimo razonable de daños producidos por el ambiente. Durante el final de la adolescencia, y la vida adulta joven y media, que es cuando se realiza el trabajo del mundo, aspiramos a una población cuya efectividad esté lo menos impedida posible por las cadenas de la enfermedad. Y al final, ¿qué? ¿No es cierto que deseamos, después de pasar un intervalo de años en una tranquilidad razonable, una reducción al mínimo en la duración de las enfermedades incapacitantes y terminales dolorosas, seguida por una partida humanitaria, que ciertamente puede afrontarse con más confianza que una garantía irrevocable de inmortalidad en este mundo? Si se puede aceptar en general una situación parecida a la anterior, vemos que la eliminación completa de la enfermedad y la muerte puede que no sea ni siquiera teóricamente deseable, sino que, en su lugar lo sería un control intencionado y racional de la enfermedad y la muerte. Tal actitud hace aún más complicado el enfoque de las enfermedades crónicas, puesto que se producen en su mayor parte en un grupo de edad en el cual quizás no eliminaríamos completamente las enfermedades y la muerte, si es que pudiéramos hacerlo, sino más

Fuente: Extracto de George H. Bigelow y Herbert L. Lombard, *Cancer and Other Chronic Diseases in Massachusetts*. Cambridge, The Riverside Press, 1933.

[1]Comisionado, Departamento de Salud Pública de Massachusetts. Conferencista, Administración de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de Harvard.

[2]Director, División de Higiene Adulta, Departamento de Salud Pública de Massachusetts. Profesor Asistente de Higiene y Salud Pública, Escuela Dental de Tufts.

bien las retrasaríamos y las haríamos más humanitarias.

De nuevo, para cualquier programa establecido contra el crimen, los ciclones o las enfermedades crónicas, debemos tener conocimientos y, tal como se descubrió tardíamente durante el desarrollo de un programa contra el cáncer por mandato legislativo, los conocimientos constituyen el menor de nuestros problemas con respecto a las enfermedades crónicas. Los estudios que se han realizado se han hecho solo en grupos seleccionados y limitados. Con respecto a la población total, no sabemos nada sobre la prevalencia relativa o absoluta de las diferentes enfermedades crónicas, su duración, grado y proporción de incapacidad, su distribución por edad e ingresos, la suficiencia y alcance de los recursos y su utilización, por no mencionar la Babel médica sobre si poseemos o no recursos que puedan emplearse efectivamente para la prevención, diagnóstico precoz, curación o incluso el alivio de cada una de estas enfermedades. Como resultado de algunos años de trabajo en este campo, quizás hayamos generado un ratón. Pero, comparado con la nada, un ratón es relativamente una bestia gigante. Por lo tanto, ofrecemos en este libro nuestros hallazgos tal como son, con la esperanza de que puedan ayudar en una manera modesta a otras personas que se están esforzando por buscar una solución, y no la panacea, al dilema actual de las enfermedades crónicas.

La inevitabilidad del problema de las enfermedades crónicas

Teóricamente nos vemos afectados por lo que causa la enfermedad y la muerte en las personas que viven a miles de millas o al otro lado del mundo, y entregamos a regañadientes alguna contribución a la Cruz Roja o a nuestros misioneros pensando que "todos somos hermanos" y a continuación lo olvidamos tan pronto como es posible. Pero lo que realmente nos motiva es aquello que causa la enfermedad y la muerte en nuestras familias y en las de nuestros vecinos, y esto es justamente lo que están haciendo las enfermedades crónicas. En Massachusetts casi todas las familias han tenido una experiencia directa con el cáncer, las enfermedades cardíacas, o el reumatismo (preferimos este término por ser más completo que el de "artritis") y por lo tanto comprenden de inmediato que nuestros recursos son insuficientes. Del impulso emocional ocasionado por una amplia experiencia con la inutilidad es de donde surge la acción en una democracia y la revolución en una autocracia, y, sin una guía, tal acción emocional puede resultar trágicamente en una inutilidad aún más costosa que la anterior.

Aspectos sociales

En general, nuestra población está envejeciendo y aproximándose cada vez más a la del Viejo Mundo. La comunidad de la frontera es, en su mayor parte, una población de jóvenes adultos. A medida que cede la frontera aparece la madurez, si no la senectud sociológica. Por eso el problema de las enfermedades crónicas es más urgente en las comunidades más viejas de este país.

También las restricciones de inmigración han acelerado este proceso de envejecimiento, puesto que los inmigrantes, principalmente estimulados por su juventud y la aventura, son en su mayoría jóvenes adultos. Además, nuestras tasas de natalidad y de mortalidad están bajando, lo que se traduce en una población con relativamente menos jóvenes y más ancianos. En 50 años nuestra tasa de mortalidad ha disminuido en un 25%, mientras que nuestra tasa de natalidad se ha reducido de forma correspondiente en un 30%. Otro indicio de este fenómeno del envejecimiento de nuestra población se muestra por el hecho de que durante las dos últimas generaciones la edad media de nuestra población ha aumentado un año por cada decenio, y, a lo mejor, esta tasa de envejecimiento pueda acelerarse en un futuro próximo. Esto da como resultado que la población mayor de 50 años de edad se incrementa en aproximadamente el 1% cada década.

El efecto sociológico de todo esto se puede comprender si pensamos que hace 60 años (en 1870) en las edades productivas de 20 a 60 años había siete personas por cada una que tenía más de 60 años; siete para compartir la carga del anciano sin independencia, mediante parentezco, filantropía o impuestos, mientras que actualmente esta cifra ha bajado a 5,4, lo que representa una reducción en 60 años del 23% de los que tendrán que soportar la carga.

Las restricciones de la inmigración tienen otras repercusiones en este problema además del en-

vejecimiento de la población. En Massachusetts todas las enfermedades crónicas parecen tener una tasa de mortalidad algo más alta entre los que nacieron fuera de los Estados Unidos y su primera generación que entre aquellos cuyos padres son naturales del país. La tasa de ciertas enfermedades específicas parece ser más alta que la tasa correspondiente en su país natal, aunque tales comparaciones son peligrosas debido a la falta de uniformidad de las cifras. No obstante, contrastan con esto los resultados de nuestra encuesta de enfermedades, de que la incidencia de enfermedades crónicas es más alta entre los nativos que entre los nacidos en el extranjero. Menos casos pero más muertes debería significar una duración más corta y una mortalidad más alta de una enfermedad entre los nacidos fuera el país, y así lo hemos constatado. Pero no tenemos una respuesta a la cuestión de por qué la duración media de estas enfermedades debe ser mayor entre los nativos, a continuación entre los nacidos en el extranjero, y menor entre la primera generación de los nacidos en el extranjero. De nuevo, puede ser que la alta mortalidad no se deba al lugar de nacimiento sino a la miseria, como se señaló en Inglaterra en relación con el cáncer. También encontramos una mayor incidencia de enfermedades crónicas entre los grupos económicos bajos. Todo esto puede ser confuso, pero sugiere que la influencia de la inmigración retardada en todo este asunto puede ser considerable y variada.

Volviendo al cáncer y en menor grado a las otras enfermedades, había y hay un gran debate sobre si el aumento en las tasas es más aparente que real. Por cierto, los escépticos tienen que admitir que hay un aumento real, ya que el número de ancianos que padecen de estas enfermedades ha aumentado enormemente, pero sí ponen en duda un aumento en las tasas. Atribuyen el aumento aparente a un número mayor de personas en las edades susceptibles y a una mejora en la precisión diagnóstica. Los resultados de nuestros estudios nos llevan a pensar que además de estos factores se ha producido un aumento real en las tasas de muchas de las enfermedades crónicas estudiadas, aunque en el cáncer, con el aplanamiento de la curva en algunos de los grupos de edad más jóvenes, y quizás en alguna de las otras enfermedades, el pico del aumento puede que no esté demasiado lejos. Schereschewsky, en un estudio exhaustivo de esta cuestión en relación con el cáncer, llega a la conclusión de que aproximadamente las dos terceras partes del aumento deben considerarse reales. Parecería la mayor locura negarse a afrontar el problema bajo el sofisma de que el aumento es aparente pero no real.

Hay motivos para suponer que al existir una proporción tan grande de la población que vive hacinada en las grandes ciudades, la reducción en el tamaño de las familias y la llegada general de las mujeres a empleos remunerados, la familia media está menos capacitada que antes para adaptarse al cuidado de las enfermedades crónicas. La tía o prima que jamás se encontraba más contenta que cuando asumía el mando durante una enfermedad, ahora probablemente tiene un empleo. Los servicios de la enfermera diplomada normalmente cuestan demasiado para una enfermedad prolongada: solo el 3,2% de las familias estudiadas contaban con una durante el año precedente a la encuesta, y eso por unos tres meses nada más. La enfermera diplomada no parece entrar mucho en consideración en tales casos, dado que solo otro 1% dijo que les hubiera gustado contar con una. Pero además existe el problema de tener que alojarla en viviendas pequeñas, a no ser que fuera cada día y no se quedara a dormir. En este aspecto, la enfermera asistente puede satisfacer cada vez más una necesidad, aunque hasta ahora no ha figurado de modo prominente.

Así pues, la presión es hacia institucionalizar cada vez más estos casos, lo cual consideraremos detenidamente más tarde. Consideremos ahora brevemente el efecto sociológico de liberar a la familia de las responsabilidades directas en el cuidado de enfermos y sobre todo el de sus miembros de más edad. Cada vez más, las funciones que se hacían en el hogar se están traspasando a otros lugares—de recreo, educación, formación religiosa y moral, producción de alimentos, e incluso actividades tan domésticas como cocinar, lavar ropa, etc. Se dice que si el hogar cesa de ser un refugio para los miembros enfermos de la familia se cortará otro lazo fundamental. Ya que el máximo de los ingresos del trabajador se obtiene antes de los 40 años (el óptimo está normalmente entre los 18 y 35 años), el padre se encuentra en un dilema psicológico para mantener su posición como cabeza de familia si uno o más de sus hijos ganan más que él. Si añadimos a esto una sensación general de que la familia tiene poca o ninguna responsabilidad en cuanto al cuidado de los ancianos

cuando estén enfermos, habrá tenido lugar un cambio profundo en nuestra actitud social.

Por otra parte, muchos médicos y otros han visto cómo la vida y la salud de una hija se han destrozado por haber asistido devotamente al padre durante una enfermedad lenta y dolorosa. Por devoción, las familias pueden asumir obligaciones financieras que serán onerosas durante muchos años. El efecto de la alteración de los nervios y del espíritu abatido puede amenazar la integridad de una familia mucho tiempo después de que el enfermo haya fallecido. La respuesta es el estudio social discriminante de cada problema. Hay muchas personas con enfermedades crónicas que se encuentran más contentas y mejor en el hogar, y algunas que seguramente necesitan otros recursos. Nuestro estudio indicó que el 11% del total de casos de enfermedades crónicas estaban en hogares totalmente inadecuados para cuidarles, y que 11% representa 55.000 casos en Massachusetts.

Aspectos económicos

Con las enfermedades crónicas, estamos haciendo frente a un problema asociado de modo predominante, al menos superficialmente, con las edades posteriores a la madurez y con la ancianidad. Cuando se trata de enfermedades que son 40 veces más frecuentes a edades superiores a los 80 años que en las inferiores a los 20 años, con una frecuencia creciente con la edad del grupo estudiado, evidentemente estamos haciendo frente a un problema en el cual la inversión de grandes cantidades de dinero tiene un valor dudoso excepto en los términos de las humanidades. La mayor parte del trabajo del mundo es realizada por personas de 20 a 40 años ("desempleado a los 40 años") o digamos a 50 ó 60 años. Pero las enfermedades crónicas pesan más después de la edad de 55 ó 60 años. Económicamente hablando, quizás el lugar más lógico para una alta tasa de mortalidad es la cuna, ya que en ese entonces la comunidad ha hecho solamente una pequeña inversión, a menos que podamos hablar de esperanzas y ambiciones y de amor en términos de inversión. Pero lógicamente la comunidad se ve asombrada por una alta mortalidad infantil, con las pérdidas de beneficio potencial para el Estado, y exige medidas enérgicas para controlarla.

El peor momento desde el punto de vista económico para una alta tasa de mortalidad es cerca de los 20 años, cuando la tuberculosis es aún muy predominante; la inversión pública en el sustento y educación ha sido muy grande, y ha habido poca o ninguna oportunidad para que la inversión rinda, excepto por su valor como consumidores, del cual estamos llegando a darnos perfectamente cuenta. Pero cuando consideramos la alta incidencia en las edades superiores a los 55 ó 60 años, ¿qué tenemos que decir? Todos sabemos de personas increíblemente competentes que después de los 60 años tienen mucho que ofrecer con respecto a sabiduría, arte, y habilidades administrativas y manuales; pero estas son las excepciones, incluso con el gran número de ancianos hoy en día. El trabajo del mundo lo realizan los adultos más jóvenes.

Por otra parte, se puede decir que mucho antes de la incapacidad y la muerte, la efectividad de las personas que más tarde serán enfermos crónicos se ve debilitada. El comienzo es insidioso, y se remonta a los años más jóvenes, con la pérdida de tiempo y la ineficacia concomitantes. Un grupo de enfermedades que afligen a 18,5 por 1.000 habitantes de menos de 20 años no es poco importante, incluso a esta edad. Aunque la etiología de las enfermedades crónicas está lejos de conocerse, se reconoce que las medidas generales de higiene son profilácticos prometedores, y esto justificaría el apoyo a los programas de higiene dirigidos a niños pequeños y mayores, así como a escuelas, colegios e industrias. También debemos cuidar a estos grupos más jóvenes con enfermedades crónicas. Es cierto que también los ancianos necesitarán de estos cuidados, pero también los necesitan con respecto a la tuberculosis, enfermedades mentales, condiciones ortopédicas y otras por el estilo, aunque en estos campos reconocemos que son los jóvenes los primeros que deberían recibir nuestra atención.

Quizás sea así, pero estos argumentos no nos convencen. Desde el punto de vista exclusivamente económico, parece que primero nos debe llamar la atención la tuberculosis, la neumonía y otras enfermedades transmisibles, las causas agudas de enfermedad y muerte en el embarazo, la infancia y la vida de los jóvenes adultos, los accidentes y homicidios, estas terminaciones prematuras de inversiones considerables desperdiciadas. Pero hemos dicho que las exigencias emocionales de las enfermedades crónicas no se dejan vencer. Hay medio millón de casos

en Massachusetts, y esta es la razón. Además, como todos los movimientos importantes son emocionales y no racionales, podemos dejar de aullar a la luna, reconocer que cualquier programa extenso es antieconómico pero quizás inevitable, y dedicar nuestros esfuerzsos a determinar precisamente cuál debe ser ese programa.

Quizás la solución más popular a cualquier problema urgente de enfermedad es la de más camas hospitalarias; pero estas son muy caras, y no sabemos cuántas necesitaríamos y qué proporción de ellas serán más caras, como en los hospitales generales, o más económicas, como en los asilos de ancianos. No sabemos cuál debería ser la estancia media; si fuera de tres meses, sería una cosa; si fuera de tres años, sería otra. En nuestro hospital para cáncer en Pondville, estimamos de antemano que la estancia media sería de tres meses aproximadamente, pero, debido a que la parte paliativa del trabajo ha tenido un puesto mucho más importante y la parte terminal ha constituido menos de lo que anticipamos, la estancia media ha sido solamente de un mes. Esto nos da tres veces más camas, y sin embargo en este momento necesitamos otras 50.

A este respecto es importante señalar que no solamente las enfermedades crónicas causan las dos terceras partes de todas las muertes en Massachusetts (comparadas con solo un tercio hace 50 años), sino también que hay un aumento marcado en la duración de las enfermedades crónicas que producen la muerte, según la duración indicada por las estadísticas de mortalidad. En 20 años, la duración de estas enfermedades en personas de más de 50 años de edad ha aumentado 2,6 veces. Esta cifra es imprecisa. Generalmente es difícil afirmar con precisión el comienzo de una enfermedad crónica, e incluso el inicio de los síntomas. No obstante, no conocemos ninguna razón por la cual el error no sea esencialmente constante. Si no se puede rechazar, este aumento de la duración tiene un significado importante en el problema de la institucionalización.

Esta consideración de los aspectos económicos de la atención de la enfermedad terminal sugiere que una persona que está muriendo por una enfermedad aguda ha sido una responsabilidad menor para la comunidad, en cuanto a su cuidado, que una persona que está muriendo por una enfermedad crónica. Desde este punto de vista, como la medicina preventiva ha contribuido más al control de las enfermedades agudas que de las crónicas, sus contribuciones han sido antieconómicas. Pero, por supuesto, el problema no es tan simple. Muchas de las enfermedades agudas son transmisibles, y la carga financiera, como la enfermedad, puede transmitirse a otras personas. De nuevo, las defunciones por enfermedades agudas ocupan un lugar más importante en los grupos de edades más jóvenes, en los cuales las muertes son más antieconómicas. Por lo tanto, no podemos acusar a la medicina preventiva de que sus contribuciones han sido en campos en los cuales las enfermedades son de corta duración.

Las pérdidas por enfermedades crónicas jamás pueden estimarse con precisión, y sin embargo tienen un efecto enorme en la economía del problema. El tiempo perdido por los asalariados con enfermedades crónicas en Massachusetts durante un año representa el tiempo de un hombre durante 34.000 años. A un sueldo medio de $4 por día, esto suma anualmente $40 millones, o sea, casi el presupuesto del gobierno del Estado durante el mismo período. Si a esto añadimos el dinero gastado en cuidados, el servicio prestado mediante donaciones filantrópicas o impuestos, las pérdidas de otros asalariados por sus cuidados a los enfermos, y las innumerables ramificaciones de los subproductos indirectos de la enfermedad, no hay duda que obtendríamos una cifra dos veces mayor, o suficiente para pagar durante dos años el funcionamiento del gobierno del Estado de Massachusetts. Se impone una consideración seria de la economía en este campo.

Esa contabilidad descomunal de los costos de las enfermedades se ha convertido recientemente en una cuestión popular en este país, generalmente para racionalizar gastos apenas menos extraordinarios. Su consideración crítica muchas veces se ve impedida por el mismo peso de los dígitos acumulados. Su valor a menudo se debilita por la imprecisión o incertidumbre de su presunción inicial. También se elude frecuentemente una cuestión pertinente. Admitiendo que el costo de las enfermedades es muy alto, ¿cuál sería el costo de su prevención o alivio? Hoy en día todo lo que podemos ofrecer con respecto a la prevención de las enfermedades crónicas es un cambio en la higiene personal, de modo que lo que tenemos que considerar directamente es el costo de su alivio. Cada cama de hospital cuesta entre $3.000 y $6.000 (quizás algo menos). Las camas de convalecencia y de

asilos cuestan un poco menos. Conservadoramente tomemos, entonces, $3.000 como una cifra media, y digamos que cada cama puede servir para tres casos al año. Como el servicio que estamos considerando es, en su mayor parte, terminal, y la duración de casos sin tratar de enfermedades crónicas se encuentra entre dos años (cáncer) y 14 años (reumatismo), una hospitalización terminal media de cuatro meses es conservadora. Tomemos también la cifra de nuestras encuestas de 55.000 personas en Massachusetts en hogares totalmente incapaces para cuidarles. Encontramos que necesitaríamos 18.000 camas con un costo mínimo de $3.000 cada una. Para el mantenimiento, $1.000 por cama al año no es una cantidad excesiva. Esto nos deja con una inversión inicial de $55 millones y un costo de mantenimiento de $18 millones. De esto último, la experiencia sugiere que podríamos esperar recobrar de la mitad de los pacientes nada más solo la mitad del costo, lo que daría un costo neto de mantenimiento de $13 millones. Todo esto aumentaría enormemente si se considerara el costo de los cuidados externos más adecuados de aquellos que no necesitan imperativamente la hospitalización.

Cálculos nebulosos tales como estos nos han llevado a la conclusión de que se debe emplear el diagnóstico precoz en consultas y clínicas con estudios cuidadosos a corto plazo de casos seleccionados en instituciones con equipos y personal adecuados, y con la máxima aplicación posible de los conocimientos curativos y de alivio, a fin de reducir el volumen y la duración de la hospitalización terminal. Aunque las aproximaciones adecuadas a tales costos son más leves aún, con base en nuestra experiencia limitada con el cáncer se sugiere que una inversión inicial de unos $5 millones, $500.000 a $750.000 para mantenimiento, pudiera ser necesaria en este campo.

Y así continúa como una pirámide invertida que se tambalea hasta caer. Continuar como hasta ahora cuesta decenas de millones. Dar lo que exigirán las humanidades incrementaría esto en muchas decenas de millones, y esto solo para Massachusetts. Ofrecer lo que parece ser el servicio más inteligente en el campo del diagnóstico, curación y alivio, cuesta desde centenas de miles hasta millones de dólares. Pero es curioso que la gente tolerará de forma complacida y por tiempo indefinido que no se haga nada. Luego, cuando estén estimulados, exigirán un servicio completo para los moribundos. Lo que menos les interesa es un término medio que es menos caro y más prometedor en el control final del sufrimiento y de la muerte.

Aspectos médicos

Cualquier enfoque médico al control de enfermedades tiene cinco aspectos, con el siguiente orden de importancia en cuanto al público: 1) prevención; 2) diagnóstico precoz; 3) curación; 4) alivio, y 5) cuidados terminales. Con respecto a las enfermedades crónicas, un médico conservador diría que en materia de prevención sabemos poco o nada con seguridad, que el diagnóstico precoz es incierto y difícil, la curación infrecuente, el alivio dudoso, y los cuidados terminales costosos. Y después de todo eso, ¿dónde nos quedamos? Esto es precisamente lo que dijimos a la Asamblea Legislativa acerca de un programa sobre cáncer, y un miembro sincero e impaciente dijo: "¡Deje de quejarse! La profesión médica y el Departamento de Salud Pública han estado discutiendo el tema 10 años para ofrecernos un programa; y sin embargo, todo lo que han dicho ha sido ¡'Esperen'! Ahora la Asamblea Legislativa ha decidido un programa, le ha puesto música y todo lo que ustedes tienen que hacer es bailar". El médico conservador nunca tocará la música, pero, si se quiere bailar bien, se tiene que tener confianza en la música. Y además todos los programas con un significado médico y social, ya sean sobre tuberculosis, enfermedades mentales, etc., han sido desacreditados por estos mismos médicos conservadores.

Nuestras encuestas sugieren una serie de factores de predisposición, todos los cuales han sido sugeridos con anterioridad en uno u otro momento; estos son: infecciones agudas previas, falta de ingesta de alimentos protectores (tal como la leche, frutas y verduras), temperamento nervioso, falta inveterada de ejercicio, continuas indigestiones y uso de laxantes. Cuando los padres o abuelos murieron por una causa diagnosticada, como cualquiera de las enfermedades crónicas bajo consideración, la incidencia en la familia era aproximadamente el 50% más alta que cuando este no era el caso. Cuando se diagnosticó que hermanos u otros miembros de la familia padecían de una enfermedad crónica, la tasa fue dos veces mayor que en las familias

en las cuales se negó la existencia de tal enfermedad en ella o entre sus parientes. Esto quizás pueda implicar tanto al ambiente como a la herencia, pero con frecuencia se ha sugerido la susceptibilidad familiar al deterioro de los vasos sanguíneos y otros órganos, y estos descubrimientos podrían sustanciarla. De modo inesperado, las anormalidades de peso parecen ser menos significativas que otros factores en cuanto a su influencia en las tasas de enfermedades crónicas, lo que difiere de la opinión popular entre médicos y laicos, pero la falta de ejercicio y la alimentación inadecuada pueden conducir tanto a un exceso de peso como a una enfermedad.

Lo anterior es suficiente para justificar un programa de higiene entre los adultos con el fin de reducir al menos ciertos factores que predisponen a las enfermedades crónicas. Probablemente más importante aún es la higiene personal durante la niñez y la adolescencia y los programas de educación sanitaria en los colegios; primero, porque es probable que durante estas fases de la vida se siembren las semillas de las enfermedades posteriores, y además son las edades en las cuales los hábitos sanitarios pueden formar una parte integral de la vida. Las abominaciones inveteradas de la dieta y otros aspectos de la higiene entre los adultos no pueden cambiarse más fácilmente que el número de cabellos que cubren la cabeza de los mismos adultos.

Un diagnóstico precoz es difícil en cualquier campo; lo fácil es el diagnóstico tardío. La identificación con seguridad de las enfermedades antes de que hayan producido muchos síntomas es el desafío moderno que tiene la profesión médica, y es el más difícil jamás impuesto a cualquier profesión. El médico sincero no debe ser, por una parte, un alarmista crónico, ni, por la otra, un fatuo optimista. Se dice que en el momento en que existen indicios en el tórax, la tuberculosis ha dejado de ser precoz. Sin embargo, parece que algunas personas esperan que el médico, sin ayuda de ningún tipo, identifique la tuberculosis. Por cierto, para que la consiga, debe tener acceso a una gran cantidad de recursos radiológicos. Lo mismo pasa con otras enfermedades. Tenemos que contar con una organización de recursos especiales y de médicos especializados disponibles en los hospitales privados, centros urbanos y rurales, centros de salud, industrias, colegios y universidades, hospitales y clínicas gubernamentales, por todos los medios conocidos, hasta que se haya encontrado la fórmula más efectiva. Puede que la mejor fórmula sea diferente en los diferentes tipos de comunidades de las diferentes partes del país; pero en lo esencial, en cualquiera de ellas, debe haber una dirección médica firme, y el punto principal por medio del cual se llegará a estos recursos será siempre el médico de cabecera. ¡Ese papel en cualquier asunto complejo es difícil: retener lo que es esencial y discriminadamente dejar pasar lo que no es esencial!

Pero todo esto no sirve para nada si las personas no acuden pronto [al médico]. Estar dispuesto a pagar por la ausencia de dolor es la cima de la sabiduría médica popular. Si el comienzo de toda enfermedad crónica llamara tanto la atención como un forúnculo, el éxito sería fácil. Pero su propia insidiosidad milita contra el éxito. El motivo principal del retraso en buscar el consejo médico en casos de cáncer era que los síntomas se consideraban triviales (este se expresó con más frecuencia entre los hombres que entre las mujeres). Es necesario aceptar como esencial la educación popular con respecto a los indicios y síntomas primarios.

La curación o el alivio de estas enfermedades plantea una discusión médica interminable. Algunos puristas prefieren el término "detenida" a "curada", tal como se emplea en la tuberculosis. Pero para la persona con cáncer, adecuadamente tratada, que vive durante 15 años sin que reaparezcan los síntomas, y muere después por otra causa, curación es el término apropiado. Se puede dejar a los académicos que discutan sobre detalles lexicográficos. Además, el alivio es muy importante y a veces es difícil distinguirlo de la curación. Si con admisiones hospitalarias intermitentes y de corta duración (tal como se hace en nuestro hospital del cáncer en Pondville) se puede conseguir que una persona mejore y siga trabajando durante meses o años, y después quizás tener una hospitalización terminal corta, esto sería más económico y humano que una hospitalización larga solo para cuidados de custodia. Un servicio caro a corto plazo bajo control médico puede costar menos en total que un servicio más barato a largo plazo sin control.

Es cierto que cuando encontramos que de los 138.000 casos de reumatismo de Massachusetts, el 70%, o sea más de 90.000 casos, no están recibiendo asistencia, por un lado, mientras que los centros médicos adecuados nos aseguran que

el 70% podrían curarse o sacar un provecho positivo, no hace falta un curso de matemáticas avanzadas para darse cuenta de que el público no está recibiendo aquello a lo que tiene derecho según nuestro conocimiento actual. Cuando el público se dé cuenta de esto, lo recibirá, y, dependiendo de la capacidad de la dirección médica, lo que recibirá será bueno, malo o indiferente.

¿Qué decir con respecto a la asistencia hospitalaria terminal? En primer lugar, no hay que aislar a los moribundos. Pocas instituciones pueden mantener su buena reputación con una tasa de mortalidad superior al 30%. Tampoco se puede mantener el interés médico exclusivamente con casos terminales avanzados. Estos deben cuidarse en grupos pequeños en otras instituciones, preferiblemente cerca de sus propias casas. La mayoría de las personas, como algunos animales heridos, por instinto, quieren ir a su casa para morir. Hasta que podamos reducir su volumen, mediante la prevención y la curación, hagamos así con nuestros casos terminales, del modo más económico y humano posible.

Es cierto que necesitamos más conocimientos críticos en este campo. Pero además, necesitamos la capacidad para aplicar los conocimientos que tenemos para beneficio de la población.

La importancia relativa de las diferentes enfermedades crónicas

Tal como en el campo de las enfermedades transmisibles el problema del control de la difteria se aborda de una manera y el de la fiebre tifoidea de otra distinta, se puede esperar que en el campo de las enfermedades crónicas los problemas de reumatismo, enfermedades cardíacas y cáncer, por ejemplo, requerirán enfoques diferentes. Así pues, es conveniente considerar la importancia relativa de estas diferentes enfermedades antes de hacer una selección.

Mortalidad

Las enfermedades cardíacas ocasionan aproximadamente el 20% de todas las muertes, el cáncer aproximadamente el 10% y así en importancia decreciente. Las enfermedades crónicas en conjunto causan el 66% de todas las muertes, mientras que hace 50 años esta cifra era del 33%. En general, las tasas de mortalidad son algo más altas entre los nacidos fuera del país y su primera generación, y excepto en lo que respecta a la tuberculosis, cuya incidencia es más alta en las comunidades más pequeñas, las tasas suben con la densidad de la población. Este no es el caso del reumatismo.

En el pasado, las tasas de mortalidad, debido a su fácil disponibilidad y a su interés dramático, quizás hayan influido demasiado en nuestro juicio en cuanto a la importancia relativa de diferentes enfermedades. Existen otros factores de enfermedad de mayor importancia aún, como veremos.

Morbilidad e incapacidad

De acuerdo con una estimación conservadora, obtenida de diversas formas, en Massachusetts hay unas 500.000 personas con enfermedades crónicas (desde aquellas sin incapacidad hasta totalmente incapacitadas), lo que representa casi el 12% de la población. Aproximadamente el 45% de estas personas (225.000) sufren incapacidad parcial, mientras que cerca del 5% tienen incapacidad total. La incidencia es mayor en un 50% (22.500) entre los pobres que entre los más acomodados, lo que significa una alta tasa de enfermedades crónicas en las familias bajo el cuidado de los departamentos de asistencia pública. Las familias con tales enfermedades necesitan aproximadamente el doble de los subsidios que las que no las tienen, de modo que la enfermedad crónica es costosa para los departamentos de asistencia pública.

El reumatismo ocupa el primer lugar entre las enfermedades crónicas con 138.000 casos en cualquier momento dado, 5.600 de los cuales están totalmente incapacitados; en segundo lugar se encuentran las enfermedades cardíacas, con 84.000 casos y 2.600 totalmente incapacitados; después están la arteriosclerosis con 64.000 casos y 1.800 totalmente incapacitados; las enfermedades de la digestión, con 29.000 casos y 500 totalmente incapacitados; las enfermedades de los ojos y oídos, con 24.000 casos y 350 totalmente incapacitados; la apoplejía y la tuberculosis, con unos 16.000 casos cada una y 3.800 de la primera totalmente incapacitados; la diabetes, con 15.000 casos y 800 totalmente incapacitados; el cáncer, con 11.500 casos, y así sucesivamente.

El reumatismo desplaza, por tanto, a las enfermedades cardíacas, las cuales encabezan la lista de las causas de muerte, y excede a todas las demás en el número total de incapacitados. El

reumatismo no causa la muerte pero sí afecta a muchas personas, con altas tasas de incapacidad.

Duración

El caso promedio de cáncer no tratado vive unos 21 meses, podemos decir dos años. Un paciente de enfermedad cardíaca vive durante unos 7 a 9 años, mientras que el reumático vive 14 años o más. Los reumáticos de la encuesta que padecían de una incapacidad total la habían sufrido durante un lapso de dos años aproximadamente. Como todos estos pacientes estaban vivos, cabe presumir que el período promedio de incapacidad total para los reumáticos antes de morir es por lo menos el doble de esta cifra, es decir cuatro años. Si añadimos un período anterior de incapacidad parcial, vemos que el problema de los reumáticos incapacitados llega a ser enorme. La neurastenia era la única enfermedad considerada que ocasionaba un período más largo de incapacidad total, pero estos casos constituyen menos del 10% de los reumáticos. Las enfermedades cardíacas incapacitaban durante un período de solo la mitad y en solo la mitad del número de casos.

Así pues, el reumatismo incapacita en el número mayor de casos, y produce la muerte en el menor. Esta misma característica de incapacidad sin matar parece darle el primer lugar sobre todas las demás enfermedades crónicas, en importancia social, económica y médica.

Lo que se podría hacer

Antes de comentar lo que se podría hacer, veamos qué reveló la encuesta con respecto al tratamiento que los casos encontrados realmente estaban recibiendo. Durante el año, casi la mitad de todos los casos no habían recibido ningún tratamiento, o solo automedicación. Este grupo médicamente desatendido incluía desde aproximadamente la octava parte de los diabéticos hasta las dos terceras partes de los reumáticos. Los motivos principales expresados para justificar la falta de obtención de tratamiento eran que aproximadamente el 60% creía que los médicos no les podían ayudar, o no tenían confianza en ellos, el 33% consideró que la condición no era grave, y el 13% dio motivos económicos. Seguramente la razón es mucho más profunda que una simple cuestión de economía. Las personas que vivían en el campo eran atendidas por médicos con la misma frecuencia que las que vivían en ciudades, pero un número menor de ellas habían visitado clínicas. Es de interés el hecho de que los nativos de padres nativos iban con menos frecuencia a clínicas, utilizaban menos automedicación, pero por otra parte utilizaban más a los curanderos de la Ciencia Cristiana. Solamente el 3,2% había utilizado a enfermeras diplomadas durante el año, mientras que el 4,3% habían visitado un hospital. El 98% recibía cuidados en casa, y en el 11% de los casos, los hogares eran muy inadecuados para tales cuidados. Entre los pobres, el 43% de los hogares eran inadecuados.

Lo anterior basta para destacar la gran falta de atención para estos casos. Pero ¿qué hacer? Los puntos generales han sido ya revisados. Primero hay que tener un conocimiento general sobre la higiene personal y la importancia de la detección precoz. Segundo, se deben hacer los máximos esfuerzos, a través de las consultas privadas, las clínicas y los hospitales, para extender el diagnóstico precoz y la terapia en provecho del enfermo y para superar la desesperanza en relación con lo que la medicina moderna pueda conseguir en el campo de las enfermedades crónicas (¡piénsese en el 13% de los diabéticos sin asistencia médica durante un año!). La profesión médica debería empezar primero con una extensa educación de posgrado, puesto que la frustración entre la profesión con respecto a la terapia efectiva de muchas de estas enfermedades es aún peor que la del público; y segundo, debe implantarse el control de los recursos. Pero los médicos solos no pueden resolver este enorme problema, y tampoco lo harán. Se deben conseguir todos los recursos privados, filantrópicos y gubernamentales. La complacencia es mala y peligrosa.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER

Major Greenwood[1]

Nuestra consideración de la epidemiología de la tuberculosis nos alejó en cierta medida del campo convencional de la epidemiología tal como se trata en textos antiguos, pero al menos había un hilo de conexión puesto que la tuberculosis, como se sabe, es una enfermedad infecciosa. Cuando abordamos el estudio del cáncer el hilo se rompe, ya que, empleando la palabra "infeccioso" en su sentido ordinario, no existe ningún motivo para pensar que el cáncer sea infeccioso.

Desde el punto de vista estadístico no cabe duda de que el cáncer es una de las enfermedades de muchedumbres más importantes, y, si pudiéramos tomar los registros estadísticos en su valor literal, llegaríamos a la conclusión de que es una enfermedad que aumenta con el avance de la civilización material. En los estados civilizados, la mortalidad atribuida al cáncer es mucho mayor que entre las razas primitivas, y en cualquier estado civilizado la mortalidad atribuida actualmente al cáncer es mucho mayor que la de hace una generación. La experiencia inglesa es típica (Cuadro 1).

No obstante, los estadísticos son un grupo prudente, y muy pocos de ellos han estado dispuestos a aceptar estas cifras en su valor nominal. Hace 40 años, King y Newsholme, en un artículo muy valioso, iniciaron una discusión que aún continúa. La parte más notable de su trabajo era un análisis sobre la experiencia de Frankfürt-am-Main, donde las muertes por cáncer se habían clasificado desde hacía muchos años según la localización de su aparición. Se descubrió que entre 1860 y 1889 no había aumentado la mortalidad por cáncer en aquellas partes del cuerpo en las cuales era fácil de detectar. Sugirieron que el incremento general de la mortalidad por cáncer era consistente con el hecho de que el factor causal no era un número mayor de muertes por cáncer, sino una determinación más exacta de las causas de muerte. Otro estadístico eminente, el Dr. Willcox, de la Universidad de Cornell, 23 años más tarde continuó con el análisis de los datos de Frankfürt hasta el año 1915, y examinó su alcance total. A su juicio, este estudio más amplio confirmó la opinión de King y Newsholme. En sus palabras: "La evidencia acumulada de que las mejoras en el diagnóstico y los cambios en la composición por edad explican más de la mitad, y quizás el total, del incremento aparente en la mortalidad por cáncer refuta la suposición planteada por las cifras, y hace probable, aunque esté lejos de estar probado, que la mortalidad por cáncer no está aumentando".

No obstante, uno o dos años después, el Dr. T.H.C. Stevenson registró en el informe anual del Registro General de 1917 los resultados de algunos análisis que no se concilian fácilmente con la conclusión general del Dr. Willcox. El Dr. Stevenson tomó como base las 685.142 muertes por cáncer registradas durante el período 1897-1917 en Inglaterra y Gales, y examinó si el incremento de mortalidad se concentraba de hecho en las localizaciones "inaccesibles" o difíciles de diagnosticar (Cuadro 2). Como base de clasificación, utilizó una encuesta realizada por la Oficina del Censo de los Estados Unidos de América en 1914. En los Estados Unidos, se pidió a los médicos que habían notificado 52.420 muertes por cáncer registradas en aquel año, que confirmaran si el diagnóstico fue cierto o no. En las localizaciones clasificadas por el Dr. Stevenson como "accesibles", la proporción más alta de diagnósticos inciertos fue de 0,6% (recto). En el grupo "inaccesible", la proporción de incertidumbre varió desde 15,3% (ovario y trompas de Falopio) hasta 72,0% (estómago). El Dr. Stevenson descubrió que entre los hombres, la mortalidad por cáncer en localizaciones "accesibles" de hecho había subido más rápidamente que la

Fuente: Extracto de *Epidemics and Crowd Diseases. An Introduction to the Study of Epidemiology.* Nueva York, The MacMillan Company, 1935.

[1]Presidente de la Sociedad Real de Estadísticas; Profesor de Epidemiología y Estadísticas Vitales de la Universidad de Londres (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres); anteriormente Oficial Medico en el Ministerio de Salud, Reino Unido.

Cuadro 1. Mortalidad anual por cáncer (de todos los tipos) por 100.000 personas que han vivido en decenios sucesivos, Inglaterra y Gales.

	Estandarizada por todas las edades	Edades							
		0–	15–	25–	35–	45–	55–	65–	75 y más
Hombres:									
1851-1860	20,5	1	2	6	18	42	93	150	174
1861-1870	25,6	1	2	6	21	54	121	187	227
1871-1880	33,3	1	2	7	24	71	159	261	299
1881-1890	46,7	2	3	8	30	100	230	376	393
1891-1900	63,5	2	4	10	38	130	316	533	582
1901-1910	78,2	2	4	11	41	155	390	668	787
1911-1920	89,6	2	4	11	42	168	444	800	973
1921-1930	100,4	2	5	12	42	163	472	955	1.276
Mujeres:									
1851-1860	43,8	1	2	14	60	128	186	236	233
1861-1870	52,1	1	2	16	67	154	230	281	280
1871-1880	61,9	1	2	17	79	176	277	352	352
1881-1890	73,9	1	3	17	86	205	338	453	460
1891-1900	88,2	2	3	18	89	232	410	583	638
1901-1910	94,0	2	2	17	85	232	441	666	790
1911-1920	96,0	2	3	16	79	227	438	711	919
1921-1930	98,8	2	4	16	76	214	424	774	1.131

mortalidad por cáncer en localizaciones "inaccesibles". Aquella mostró un aumento de 56%, y esta de 41%. Entre las mujeres la situación era la contraria, pero el aumento general de mortalidad por cáncer en ellas era mucho menor que entre los hombres. "Este resultado singular y totalmente inesperado", escribió el Dr. Stevenson, "hace muy difícil atribuir una porción tan importante del aumento registrado del cáncer entre los hombres a una mejora en el diagnóstico, tal como parecía probable hasta ahora".

Estas fueron las conclusiones extraídas por las autoridades competentes según los datos disponibles de hace 15 años. Antes de discutirlas, sería interesante considerar la experiencia de los últimos 10 años. Después de la guerra, la tasa de mortalidad por cáncer entre los hombres siguió creciendo; fue de 921 (estandarizada) por 1.000.000 en 1920, de 947 en 1921 y pasó de 1.000 en 1925, llegando hasta 1.023; a continuación hubo una ligera reducción a 1.018 en 1927, una nueva subida a 1.032 en 1928, y después prácticamente las mismas tasas de 1.031 en cada uno de los años siguientes. La media del decenio 1901-1910 fue de 784, de modo que la tasa de 1929 o 1930 experimentó un aumento de 31,5% sobre la media de los 25 años anteriores.

El Cuadro 3... proporciona varios detalles. Sin otros cálculos no se puede repetir el análisis de 1917, pero, tomando el decenio 1911-1920 como línea de referencia, y clasificando (como en 1917) labio, lengua, boca y amígdala, mandíbula, recto, mama, úlcera epiteliomatosa, pene, escroto, otros cánceres de piel, laringe y testículos como localizaciones "accesibles" y el resto, salvo el cáncer de huesos (que he omitido) como "inaccesibles", se llega mediante adición a los resultados siguientes. En 1911-1920 la tasa para las localizaciones "accesibles" (hombres) fue de 269,3; en 1929 fue de 281,5, con un aumento del 4,5%. En 1911-1920 la tasa para las localizaciones "inaccesibles" fue de 556,1; en 1929 fue de 691,4, un aumento de 24,3%. Las causas seleccionadas explican el 92% de la mortalidad total atribuida al cáncer en 1911-1920, y el 94,3% en 1929. En los últimos 13 años, la mortalidad por cáncer "inaccesible" ha subido mucho más rápidamente que la de cáncer "accesible". Este resultado es muy distinto del que encontró el Dr. Stevenson hace casi 20 años. Las cifras anteriormente citadas no son comparables, porque, con el fin de satisfacer una objeción poco importante para el método normal, él utilizó un método diferente de estan-

Cuadro 2. Localizaciones accesibles e inaccesibles de cáncer mortal: tasas de mortalidad por 1.000.000 personas vivas en 1901-1902 y 1916-1917, Inglaterra y Gales.[a]

		Todas las edades									
		Bruta	Estandarizada	0–	25–	35–	45–	55–	65–	75–	85 y más
Hombres: Accesibles	1901-1902	200	211	–	25	–	429	996	1.819	2.380	2.485
	1916-1917	367	285	–	35	–	508	1.320	2.509	3.517	4.589
Inaccesibles	1901-1902	440	461	–	60	–	921	2.373	4.052	4.178	2.512
	1916-1917	776	598	–	78	–	1.056	2.868	5.521	6.749	3.810
Indefinidos	1901-1902	54	55	–	13	–	108	260	369	550	682
	1916-1917	68	56	–	19	–	115	227	324	429	325
Todas las localizaciones	1901-1902	694	727	–	98	–	1.458	3.629	6.240	7.108	5.679
	1916-1917	1.211	939	–	132	–	1.679	4.415	8.354	10.695	8.724
Mujeres: Accesibles	1901-1902	484	463	4	102	550	1.376	2.064	2.600	3.235	3.962
	1916-1917	563	486	4	75	500	1.388	2.180	2.951	4.214	5.038
Inaccesibles	1901-1902	457	433	11	65	293	937	2.141	3.615	3.857	2.364
	1916-1917	576	493	11	59	283	950	2.400	4.295	5.493	4.228
Indefinidas	1901-1902	45	44	8	13	36	91	155	264	400	687
	1916-1917	31	28	8	11	23	53	107	160	215	309
Todas las localizaciones	1901-1902	986	940	23	180	879	2.404	4.360	6.479	7.492	7.013
	1916-1917	1.170	1.007	23	145	806	2.391	4.687	7.406	9.922	9.575
Personas: Accesibles	1901-1902	347	345	–	68	–	921	1.565	2.253	2.877	3.416
	1916-1917	480	391	–	78	–	964	1.761	2.754	3.935	4.879
Inaccesibles	1901-1902	449	446	–	63	–	929	2.249	3.809	3.991	2.419
	1916-1917	661	541	–	73	–	1.001	2.628	4.841	5.996	4.080
Indefinidas	1901-1902	48	48	–	13	–	99	204	310	463	686
	1916-1917	47	41	–	14	–	83	165	234	301	314
Todas las localizaciones	1901-1902	844	839	–	144	–	1.949	4.018	6.372	7.331	6.521
	1916-1917	1.188	973	–	165	–	2.048	4.554	7.829	10.232	9.273

[a]Tomado del Informe Anual del Registro General de 1917, Cuadro LIII.

Cuadro 3. Mortalidad por cáncer: tasas por 1.000.000 de habitantes (estandarizadas) para las localizaciones más importantes por cada sexo, 1901-1910, 1911-1920, 1921-1930, 1926, 1927, 1928, 1929 y 1930.[a]

	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
	Todas las localizaciones		Labio		Lengua		Boca y amígdala		Mandíbula	
1901-1910	784	942	12,8	0,8	43,1	4,4	?	?	22,6	6,9
1911-1920	897	959	12,6	0,7	50,8	4,3	23,5	3,0	25,1	7,2
1921-1930	1.004	986	11,5	0,7	46,1	3,8	28,3	3,6	20,8	6,4
1926	1.011	995	10,6	0,6	43,7	3,7	29,6	4,1	21,0	6,9
1927	1.018	984	11,9	1,0	46,6	4,3	29,5	3,4	21,1	6,0
1928	1.032	1.000	12,3	0,7	45,5	4,2	30,5	3,5	19,6	5,5
1929	1.031	999	10,4	0,6	41,8	4,1	27,6	3,5	19,2	6,5
1930	1.031	987	11,3	0,7	40,6	3,5	29,3	3,8	16,7	5,3
	Faringe		Esófago		Estómago		Hígado		Vesícula biliar	
1901-1910	?	?	51,2	14,6	167,2	133,0	?	?	?	?
1911-1920	10,8	3,0	60,6	16,5	186,4	139,0	87,1	98,0	6,0	11,6
1921-1930	12,6	3,0	64,2	18,1	221,1	155,5	61,0	60,9	8,8	16,6
1926	13,1	3,1	65,4	17,8	222,2	163,2	61,2	59,8	9,1	17,7
1927	13,2	2,8	60,7	18,0	229,0	157,0	55,8	52,1	8,3	17,6
1928	12,6	2,9	64,3	18,7	227,4	161,5	51,8	52,6	9,5	16,9
1929	13,8	2,8	62,3	18,3	237,2	164,6	52,3	50,6	9,4	17,6
1930	11,8	3,2	61,8	18,6	233,7	162,8	47,7	45,4	9,5	17,1
	Mesenterio y peritoneo		Intestino		Recto		Ovario y trompas de Falopio		Utero	
1901-1910	8,2	15,8	65,3	72,3	79,8	55,9	–	19,2	–	?
1911-1920	6,0	12,0	96,8	109,2	93,6	59,3	–	24,3	–	174,4
1921-1930	5,4	8,1	125,4	129,9	105,5	59,8	–	36,0	–	157,9
1926	5,6	9,3	131,5	135,4	107,2	59,7	–	35,7	–	156,4
1927	4,8	7,3	132,0	131,8	105,7	60,3	–	38,9	–	155,1
1928	5,8	7,3	132,5	138,5	105,7	58,0	–	39,2	–	154,9
1929	4,4	7,2	134,3	138,6	108,0	58,3	–	40,8	–	150,3
1930	4,9	6,6	136,9	138,4	110,6	59,9	–	42,3	–	143,9
	Mama		Ulcera epiteliomatosa		Pene		Escroto		Otros de piel	
1901-1910	1,5	158,4	?	?	?	?	?	?	?	?
1911-1920	1,6	170,8	6,7	4,3	6,6	–	2,4	–	17,6	10,9
1921-1930	1,8	189,1	8,4	4,9	6,4	–	2,7	–	17,6	10,2
1926	1,7	184,3	7,5	4,8	6,9	–	2,7	–	18,1	9,3
1927	1,6	193,5	6,5	5,2	6,4	–	3,0	–	18,8	10,3
1928	1,9	196,2	9,0	5,7	6,1	–	3,1	–	18,2	9,9
1929	1,8	195,7	9,5	5,0	5,7	–	2,7	–	18,2	10,7
1930	2,3	194,5	9,1	4,6	6,3	–	2,3	–	16,1	9,0
	Laringe		Pulmón		Páncreas		Riñón y suprarrenales		Vejiga	
1901-1910	?	?	10,2	7,0	14,5	11,8	8,4	7,6	?	?
1911-1920	23,9	6,0	12,7	7,0	16,7	13,1	9,1	7,2	28,2	9,7
1921-1930	31,3	7,1	25,2	9,6	26,3	19,5	11,7	8,9	30,5	11,4
1926	33,5	7,3	23,3	9,2	26,0	21,2	11,4	8,8	30,0	11,1
1927	31,7	6,9	26,8	9,7	30,3	20,4	12,2	9,6	30,5	11,6
1928	31,8	7,6	32,0	10,4	28,8	21,0	12,5	9,0	32,0	11,9
1929	31,4	7,6	33,4	11,9	30,3	20,0	13,2	9,6	32,3	12,3
1930	31,6	8,5	40,2	13,9	29,4	23,8	13,0	8,7	31,8	11,5
	Próstata		Testículos		Huesos		Mediastino			
1901-1910	11,8	–	?	–	?	?	8,1	4,5		
1911-1920	26,5	–	4,9	–	15,7	12,0	9,2	4,6		
1921-1930	47,7	–	5,8	–	17,6	13,5	12,6	5,8		
1926	47,9	–	5,2	–	17,3	13,1	13,3	6,0		
1927	47,8	–	7,1	–	18,1	11,7	12,9	6,0		
1928	53,8	–	6,3	–	18,6	14,6	13,3	5,4		
1929	56,4	–	5,2	–	17,6	14,6	12,1	5,6		
1930	54,9	–	6,7	–	17,3	12,0	13,1	5,3		

[a]Tomado de la revisión estadística de Inglaterra y Gales de 1930, texto, Cuadro LII.

darización. Incluso el cuadro del informe anual de 1917 no es estrictamente comparable, porque la suma de las tasas de localizaciones "accesibles" e "inaccesibles" en 1916-1917 tiene una mayor proporción del total que en nuestras series. Sin embargo, la diferencia no es lo suficientemente importante para invalidar una comparación. Estas cifras anteriores mostraron un aumento entre 1901-1902 y 1916-1917 de 35% en la mortalidad por cáncer de las localizaciones "accesibles" y de un poco menos e 30% de las "inaccesibles". Comparando los decenios completos de 1911-1920 y 1921-1930, las tasas de las "accesibles" son de 269,3 y 283,5, con un aumento de 5,3%. Las tasas de las "inaccesibles" son de 556,1 y de 652,5, con un aumento de 17,3%. Se observará que la tasa media para el decenio 1921-1930 es ligeramente más alta en el grupo "accesible" y ligeramente más baja en el grupo "inaccesible", que las del año 1929 utilizadas en la comparación anterior. Para 1930, la tasa "accesible" fue de 282,9, la tasa "inaccesible" de 688,7. Se pensará que estos resultados estadísticos son un poco confusos. Mientras que entre 1897 y 1917 el cáncer "accesible" subía más rápidamente que el cáncer "inaccesible", durante el último decenio la relación ha sido la contraria. ¿Es posible conciliar estos resultados?

En relación con el análisis decenal de la mortalidad ocupacional efectuado con los datos del censo de 1921 y los certificados de defunción de los años 1921-1923, ambos inclusive, el Dr. Stevenson indicó una relación muy interesante entre la mortalidad por cáncer y la clase social. Los datos principales se muestran en el Cuadro 4...

Estas clases sociales pretenden representar las siguientes categorías: la clase media y alta constituyen la Clase I, las intermedias constituyen la Clase II, los trabajadores calificados constituyen la Clase III, las intermedias constituyen la Clase IV, y los trabajadores no calificados constituyen la Clase V. Para ilustrar el método de asignación, voy a tomar primero la profesión a la cual pertenecen algunos de mis lectores. Los médicos, cirujanos, médicos de cabecera y dentistas se asignan a la Clase I; los veterinarios a la Clase II; enfermeras, asistentes de hospitales mentales, personal subalterno del servicio médico (incluyendo a masajistas, quiroprácticos y herbolarios) a la Clase III. El lector recordará que el análisis se refiere solo a los *hombres*. Ahora, tomemos un grupo más grande, el de las ocupaciones agrícolas. No se asigna ninguna a la Clase I. A la Clase II se asignan los corredores de fincas (excepto subastadores y agentes inmobiliarios), granjeros, sus hijos y otros parientes que ayudan en el trabajo de la granja, aprendices agricultores y forestales (excepto estudiantes), maquinistas agrícolas, tractoristas propietarios, administradores y capataces. A la Clase III se asignan los jardineros, horticultores, vendedores de semillas, floristas, guardas forestales y leñadores, superintendentes de drenaje, capataces, etc. A la Clase IV se asignan los pastores, conductores de máquinas agrícolas y ayudantes, obreros agrícolas, empleados de granjas, encargados y obreros de drenaje, obreros forestales, y otras ocupaciones agrícolas y forestales. La Clase V acoge a los trabajadores de jardinería, jornaleros, recolectores de guisantes y frutas. Sería muy fácil recordar excepciones individuales a esta clasificación. Se conocen casos de quiroprácticos que tienen títulos nobiliarios y residen en Park Lane, y de agentes inmobiliarios que poseen automóviles Rolls-Royce. Sin embargo, sería una obstinación negar que como agrupación estadística, estas clases sociales de la I a la V corresponden a una tendencia socioeconómica desde el modo de vida más deseable hasta el que lo es menos, en los términos de las normas de deseabilidad del inglés corriente.

Consúltese ahora el cuadro. Se observará que la mortalidad por cáncer entre la clase social más baja es mucho más alta que la de cualquier otra clase. La diferencia entre la Clase V y la Clase IV es superior a la que existe entre la Clase IV y la Clase I. Este contraste es mucho mayor para las localizaciones particulares que para el cáncer en su totalidad. Así pues, la mortalidad por cáncer de labio en la Clase social V es más de cinco veces mayor que en la Clase I, y la debida al cáncer de lengua es más de tres veces mayor. Por otra parte, el cáncer de recto y el de ano es poco más mortal en la Clase V que en la Clase I, y el cáncer de colon menos mortal.

Al pie del cuadro se agrupan las localizaciones de cáncer que se pueden llamar expuestas, particularmente la parte superior del tracto digestivo, y se observa la magnitud del contraste entre la Clase V y la Clase I, mientras que no existe diferencia con respecto a las otras localizaciones. Este importante resultado condujo al Dr. Stevenson y sus colegas a escribir: "Por esto, parece que al menos una gran proporción de la

Cuadro 4. Mortalidad estandarizada por cáncer en varias localizaciones, a las edades de 20 a 65 años, de todos los hombres de la población civil trabajadora y jubilada de las cinco clases sociales, 1921-1923.[a]

	Mortalidad estandarizada					
	Ocupados y jubilados	I	II	III	IV	V
Todas las localizaciones	128,4	102,5	118,1	127,1	123,8	157,8
Labio	1,0	0,3	0,5	0,7	1,4	1,7
Lengua	7,5	3,6	5,5	7,1	7,5	12,4
Boca	2,2	1,3	1,6	2,2	2,2	3,6
Mandíbula	3,2	0,9	2,3	3,1	3,5	5,2
1. Amígdala	1,6	0,4	1,4	1,5	1,7	2,6
Faringe	1,8	1,6	1,4	1,8	1,8	2,9
Esófago	9,7	7,4	8,8	10,1	8,5	12,6
Estómago	29,5	17,6	24,2	29,4	31,2	38,2
Intestino delgado	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,8
Ciego	0,9	1,1	1,1	1,0	0,7	0,8
Angulo hepático y esplénico del colon	0,4	0,1	0,5	0,3	0,5	0,3
2. Colon sigmoideo	2,2	3,4	2,5	2,2	1,8	2,1
Colon, parte no precisada	5,7	7,5	6,2	5,6	5,0	5,7
Intestino, parte no precisada	3,4	2,8	3,6	3,4	3,4	3,6
Intestino grueso	9,1	12,0	10,2	9,1	7,9	8,8
Intestino total (excluyendo recto)	13,3	15,4	14,2	13,2	12,0	13,2
Recto y ano	12,5	11,6	12,8	12,7	12,0	12,2
Laringe	4,6	3,3	4,4	4,3	4,4	6,2
3. Piel	3,0	1,9	2,2	3,0	3,6	4,5
Mama	0,2	–	0,3	0,2	0,2	0,4
Peritoneo, omento, mesenterio	0,9	1,3	0,8	1,0	0,9	0,9
Páncreas	3,4	3,5	3,5	3,3	3,0	3,8
Riñón y suprarrenal	1,6	1,1	1,7	1,6	1,5	1,4
Vejiga	3,1	3,3	3,0	3,2	2,4	3,9
4. Próstata	2,9	3,2	3,2	3,0	2,3	2,5
Testículos	0,9	0,8	1,5	0,8	0,8	0,7
Cerebro	0,5	0,8	0,8	0,6	0,4	0,3
Huesos	2,2	1,6	2,5	2,3	2,1	1,9
Vesícula biliar	0,9	0,9	0,8	1,0	0,8	0,9
Pulmón	3,3	3,3	3,6	3,2	2,6	4,1
Hígado	8,8	6,2	8,9	8,7	8,8	9,5
Abdomen	0,6	0,7	0,5	0,6	0,6	0,6
Cuello	0,3	0,6	0,1	0,3	0,4	0,6
5. Glándulas linfáticas	4,1	3,6	3,4	4,2	3,6	5,6
Mediastino	1,9	3,6	2,1	1,7	1,9	1,8
Otras localizaciones específicas	2,0	2,6	2,1	2,0	1,7	2,5
Múltiples	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2
Localización no determinada	0,1	–	0,1	0,1	0,1	0,1
1. Tracto digestivo superior	56,8	33,0	45,6	56,0	57,8	79,3
2. Intestino y recto	25,8	27,1	27,9	25,9	24,0	25,4
3. Laringe, piel, mama	8,1	5,1	6,7	7,9	8,3	11,4
4. Localizaciones profundas	16,4	16,5	17,8	16,7	14,2	16,3
5. Localizaciones misceláneas y mal definidas	21,2	20,8	20,9	20,8	19,8	24,9
1,3 Localizaciones expuestas	65,0	37,9	52,3	63,9	66,1	90,9
2,4,5 Otras localizaciones	63,3	64,3	65,8	63,4	57,9	66,5

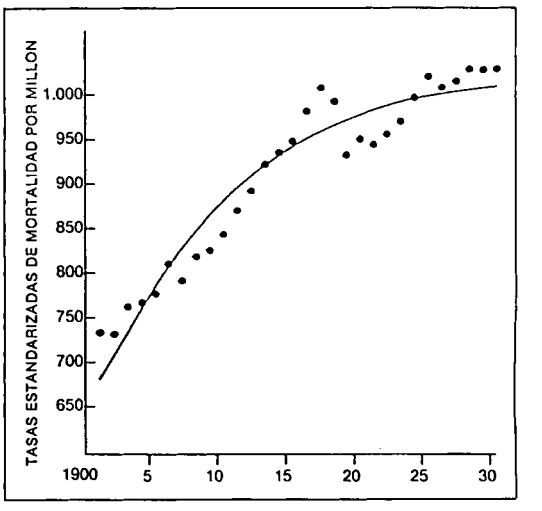
[a]Informe anual del Registro General, Suplemento decenal, 1921. Mortalidad ocupacional, p. 23, Cuadro 4.

mortalidad por cáncer es de una naturaleza altamente prevenible, ya que debemos suponer que si las condiciones de vida de todos los grupos de la sociedad pudieran asimilarse a las de sus categorías superiores, la mortalidad por cáncer en las localizaciones expuestas en todas las clases bajaría al nivel de la Clase I. Efectivamente, es muy posible que el conocimiento de las causas evitables que explican la diferencia podrían proporcionar los medios para reducir, si no eliminar, estos tipos de cáncer debidos a todas las causas,[2] porque bien pudiera resultar que estas causas se aplican en varios grados a todos los grupos de la sociedad"...

No comentaré esta opinión ahora, excepto en lo que respecta al tema estadístico en particular que nos deja perplejo. Si creemos, como pienso que debemos hacerlo, que durante los últimos 30 a 50 años las condiciones generales de vida de la población han experimentado una gran mejoría, de modo que el contraste entre el nivel de las *commoda vitae*—considerando que estas son la calidad y cantidad de comida, ropa, aire puro, o lo que gusta a uno—disfrutado por las Clases I y V es mucho menor que hace un siglo; esto, pues, podría explicar el estancamiento reciente o incluso la reducción en la mortalidad por cáncer en las localizaciones expuestas. Consideremos por un momento el comienzo del tubo digestivo, cuyos cánceres mortales son menos frecuentes que antes de la guerra. Me enseñaron que las causas no específicas de predisposición al cáncer por ejemplo de lengua, eran una boca crónicamente séptica, la irritación debida a un diente mellado, el uso de una pipa de arcilla, etc. También me enseñaron que la sífilis asociada con una glositis era un precursor importante. Aquel magnifico profesor, el difunto H. L. Barnard, solía decirnos en el servicio ambulatorio que podía ser muy bueno fumar y muy bueno contraer sífilis, pero que un hombre prudente se contentaría con uno u otro placer, ya que su combinación podría conducir al cáncer de lengua. Supongo que no es demasiado optimista creer que en la última generación las bocas se han vuelto más limpias, la odontología profiláctica es más frecuente, y la frecuencia de fumar en pipas sucias y padecer sífilis mal curada es indudablemente más baja que en el pasado. Tenemos que añadir, aunque—por razones que se presentarán más tarde—quizás no sea aún un factor de importancia numérica, que el tratamiento quirúrgico y radiológico de las enfermedades malignas en estas localizaciones ha mejorado constantemente. Pero, al menos dentro de los términos del apartado que acabo de citar del informe sobre la mortalidad ocupacional, el hecho de que la mortalidad por cáncer de estómago esté subiendo y que el cáncer de estómago sea un tipo de cáncer en una localización expuesta para el cual el contraste entre la mortalidad de la Clase I y la de la Clase V sea muy grande, se opone a la explicación optimista del párrafo anterior. Se observará que con la ayuda del análisis estadístico y partiendo de hipótesis etiológicas verosímiles se llega a resultados interesantes pero incompletos. En este punto es conveniente recurrir a los aspectos puramente estadísticos del tema.

Si renunciamos por el momento a la cuestión de si las tasas de mortalidad de año en año son materialmente comparables, ¿podemos hacer cualquier conjetura razonable acerca de la tendencia futura, a partir del examen de los gráficos seculares? El gráfico de la mortalidad estandarizada por edad entre los hombres ciertamente sugiere una tasa más moderada de crecimiento, pero solo un hombre temerario profetizaría el valor de la tasa de mortalidad que se alcanzará al final. En la Figura 1 se ha

Figura 1. Cáncer, todas las localizaciones, en hombres.



[2]Esta cita es exacta, pero quizás en lugar de "causa" deberíamos leer "clases".

dibujado la curva de una función (la función logística simple), que a menudo ha resultado ser un buen medio para describir la evolución de los procesos biológicos, tales como el crecimiento de la población. Se observará que, aunque no es una mala representación de la tendencia general, ciertamente no describe la "ley" de cambio. La ecuación de esta curva particular es:

$$y = \frac{1.027{,}6}{1 + e^{\frac{-(5.376+t)}{8.074}}}$$

en la cual y es la tasa anual de la mortalidad en el año t (origen en 1901). Esta postula una tasa de mortalidad que nunca, en el tiempo finito, alcanzará 1.027,6 por 1.000.000. En cada uno de los años de 1928 a 1930 (ambos inclusive), la tasa alcanzada era superior a esta. Pienso que se puede tener mucha confianza en que la tasa de mortalidad estandarizada no excederá 1.050 durante nuestra generación, y que seguramente no aumentará con rapidez. Pero no podemos ser más precisos.

El curso de la mortalidad entre las mujeres es más refractario aún a cualquier proceso de pulido matemático. En efecto, es una imagen rara, que sugiere una aceleración extraña de la tasa de aumento justo antes de la guerra, seguida por una reducción que ha sido sustituida por una tendencia relativamente constante y en el peor de los casos ligeramente creciente. Debido principalmente al hecho de que la mortalidad por cáncer en mujeres no está subiendo, o al menos solo lo hace de forma muy lenta, mientras que la mortalidad actual entre los hombres es claramente mayor que entre las mujeres, la mayoría de las personas parecen tener más interés en hacer sumas con los datos sobre hombres. Pero, desde el punto de vista educacional, la mortalidad por cáncer entre las mujeres es más interesante. Actualmente, más de la tercera parte de la mortalidad total por cáncer en las mujeres se debe a los cánceres primarios registrados de mama o de útero, y estas tasas sobre localizaciones que permiten un diagnóstico relativamente fácil han cambiado mucho en la generación actual. En 1901, cuando la tasa de todas las localizaciones era de 943 por 1.000.000 (estas son tasas estandarizadas por edad), la tasa de cáncer de la mama fue de 148,9 y la de útero de 223,8. En 1930, cuando la tasa general fue de 987, la tasa de cáncer de la mama había subido a 194,5 y la de útero había bajado a 143,9. Pero, como se sabe, el tratamiento quirúrgico del cáncer de la mama es uno de los triunfos de la cirugía moderna, y es un tratamiento mucho menos peligroso y más logrado que el del útero, a pesar de las grandes mejoras en este campo.

Hasta cierto punto la explicación de este cambio es adecuada. El difunto Dr. T.H.C. Stevenson mostró por primera vez que la tasa de mortalidad de las mujeres solteras por cáncer de la mama era mucho más alta, y por cáncer de útero mucho más baja, que la de las mujeres casadas.

Desde su demostración original sobre los hechos generales, se ha mostrado que la incidencia más alta de cáncer de la mama mortal se correlaciona con el funcionamiento incompleto de este órgano, es decir, que las mujeres que no se embarazan tiene un mayor riesgo. Se ha mostrado que el riesgo mayor de las mujeres casadas a contraer cáncer uterino se limita al cáncer del cuello del útero, y que este riesgo no aumenta con el número de partos, aunque está asociado con el parto, es decir que el contraste es entre las mujeres que han dado a luz y las que no han dado a luz. Algunos autores han llegado a decir que las multíparas se encuentran en una situación más favorable que las mujeres que han dado a luz solamente a uno o dos niños.

Además se ha mostrado que, incluso actualmente, el número de mujeres que contraen cáncer de uno u otro órgano, y que se presentanen una fase del proceso mórbido lo bastante temprana para permitir el uso de una cirugía realmente radical, representa una proporción lamentablemente pequeña. Por lo tanto, aunque deberíamos esperar que el tratamiento influyera ya en las tasas de mortalidad, no deberíamos asombrarnos de descubrir que el efecto todavía es pequeño.

Todo esto es suficientemente satisfactorio para una persona a la que le gusten las explicaciones, pero queda aún mucho por explicar. Por ejemplo, si comparamos los países que tienen un mismo nivel cultural, y que recopilan las estadísticas con la misma precisión, encontramos diferencias muy grandes entre las tasas de mortalidad por cáncer de la mama y de útero.

Esto se destaca en los Cuadros 5 y 6, que comparan las experiencias de Inglaterra y Gales con las de los Países Bajos (y con las de algunos otros países). Aquí tenemos dos países que tienen tasas no muy diferentes de mortalidad total por

Cuadro 5. Mortalidad por cáncer de los órganos genitales y de la mama (tasas por 10.000)

	Organos genitales			Mama		
Año	Inglaterra y Gales	Italia	Países Bajos	Inglaterra y Gales	Italia	Países Bajos
1905	–	1,50	1,29	–	0,57	0,80
1906	–	1,63	1,24	–	0,59	0,89
1907	–	1,59	1,24	–	0,56	1,03
1908	–	1,57	1,43	–	0,57	0,89
1909	–	1,56	1,28	–	0,59	0,97
1910	–	1,60	1,40	–	0,58	1,00
1911	2,43	1,48	1,17	1,84	0,55	0,98
1912	2,46	1,40	1,27	1,97	0,59	1,19
1913	2,55	1,50	1,40	2,02	0,59	1,08
1914	2,50	1,51	1,31	1,99	0,59	1,10
1916	2,47	1,49	–	2,11	0,56	–

cáncer, pero que contrastan mucho con respecto al cáncer de la mama y de los órganos sexuales entre mujeres. Un comité especializado de la Organización de la Salud de la Liga de las Naciones dedicó mucho tiempo y esfuerzo buscando una explicación a esta discrepancia. La investigación verificó los hechos; puso en evidencia que ninguna explicación simple (tal como mejores facilidades, o mejor uso de las mismas, para el tratamiento radical) era adecuada, y no logró sacar otras conclusiones. Si pudiéramos explicar esta discrepancia, creo que nos encontraríamos cerca del centro del laberinto del cáncer. El hecho de que no podamos hacerlo es una advertencia para las personas que tratan de resolver los problemas de las enfermedades malignas desde el sillón de un despacho. Supongo que este informe será insatisfactorio para la mayoría de los lectores. Parece que conocemos algo acerca de muchas cosas importantes y mucho acerca de algunas cosas sin importancia especial, pero hasta el presente, el método epidemiológico-estadístico no ha llegado a una conclusión bien definida que tenga una importancia etiológica general. Opino que esta es una crítica justa, y sin embargo no soy pesimista.

La respuesta a la pregunta de la joven a Babbage, famoso por su máquina de calcular: "Por favor, Sr. Babbage, ¿si se hace una pregunta incorrecta, dará la máquina la respuesta correcta?" sigue siendo "No". Incluso en este país los datos estadísticos aproximadamente exactos de la mortalidad por cáncer son un producto de hace menos de una generación. La exactitud es aún solamente aproximada.

* * *

Aquí debe terminar mi esbozo sobre las enfermedades de muchedumbres. Se han incluido muchísimos aspectos importantes en el conjunto, pero otros muchos han sido omitidos.

Entre las enfermedades de muchedumbres a la manera grandiosa, la malaria no cede en importancia a la peste; entre las enfermedades de muchedumbres que siempre están presentes, la tos ferina no es menos mortal que el sarampión, mientras que los accidentes de tránsito (los cuales por cierto están incluidos en mi definición de enfermedades de muchedumbres) producen muchas más víctimas. La dificultad es que cuando se amplía la definición de la epidemiología, se compromete teóricamente a tratar sobre *todos* los malos hábitos de la humanidad, y por tanto se debe ejercer una moderación ilógica.

No obstante, quizás se ha dicho lo suficiente para permitir a un lector interesado seguir por sí mismo. Espero haberle enseñado que este es un campo de estudio no solamente tan importante sino también tan interesante como otros que se acepta universalmente que están

Cuadro 6. Mortalidad por cáncer, por edad, expresada como tasas por 10.000.

		50–60					60–70					70 y más				
		Inglaterra y Gales	Suecia	Países Bajos	Italia	Prusia	Inglaterra y Gales	Suecia	Países Bajos	Italia	Prusia	Inglaterra y Gales	Suecia	Países Bajos	Italia	Prusia
1911	Hombres	27,85	23,88	37,48	15,36	25,58	59,52	52,63	97,26	30,67	52,34	87,87	70,27	109,47	42,91	62,74
	Mujeres	31,85	22,27	34,73	19,64	25,98	55,64	43,10	77,44	33,57	46,68	83,50	59,43	96,45	48,23	58,06
1912	Hombres	28,35	22,41	37,77	14,06	24,36	60,63	54,24	95,20	31,08	53,57	91,93	65,89	97,61	43,20	67,61
	Mujeres	33,37	23,98	37,98	19,33	25,44	56,63	42,35	77,80	31,82	46,60	87,39	60,04	92,59	45,15	60,13
1913	Hombres	28,62	23,27	36,89	14,88	24,42	63,31	50,61	97,98	31,65	54,77	92,86	67,84	112,59	45,26	65,68
	Mujeres	33,65	23,05	35,19	20,18	26,66	60,04	45,85	81,72	32,46	47,32	86,84	61,69	94,41	46,02	60,77
1914	Hombres	28,68	24,54	35,87	15,47	23,67	63,98	52,04	98,51	31,08	54,33	97,06	71,39	103,43	48,15	65,85
	Mujeres	33,36	24,57	35,05	19,58	25,69	58,84	44,32	78,34	33,30	47,27	88,03	68,95	101,52	46,85	85,58
1915	Hombres	28,99	25,04	36,68	–	23,70	62,20	53,12	97,52	–	53,38	95,00	76,25	113,36	–	62,05
	Mujeres	33,34	23,04	33,70	–	24,08	58,85	45,50	83,23	–	45,41	86,60	68,34	95,74	–	54,98
1916	Hombres	28,66	24,03	32,86	15,77	23,55	63,71	54,49	104,62	30,64	50,95	95,85	75,72	112,85	47,07	65,95
	Mujeres	33,43	23,39	35,96	20,23	25,51	58,79	45,94	81,41	31,89	45,00	86,97	67,35	113,76	47,27	41,75
1917	Hombres	29,11	24,00	34,75	15,38	22,89	63,58	58,39	102,22	29,70	47,01	100,12	73,61	118,18	45,38	61,59
	Mujeres	34,05	25,05	36,01	19,29	24,39	59,97	46,26	83,12	31,53	43,41	89,79	61,31	100,90	46,21	57,13
1918	Hombres	29,25	–	34,70	–	23,63	62,44	–	101,10	–	50,78	93,86	–	108,17	–	60,51
	Mujeres	33,19	–	35,02	–	24,86	59,81	–	85,34	–	44,74	88,17	–	111,94	–	56,06

dentro del círculo de la cultura general. Es un tema que el lector no profesional no tiene excusa para ignorar por ser árido y técnico. Siempre y cuando las personas educadas estén tan familiarizadas con este tipo de historia médica como lo están con la historia política, subiría el nivel de discusión sobre la legislación social y se prestaría menos atención a los aforismos de los "expertos", "especialistas famosos de Harley Street", o, incluso, "catedráticos", en beneficio de todos los interesados.

RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Mi "Revisión de los estudios estadísticos recientes sobre los problemas del cáncer" (*Cáncer Review,* marzo de 1928) proporciona una relación ligeramente más amplia y referencias numerosas. Aconsejo al estudiante que lea, *primero,* las discusiones sobre las estadísticas del cáncer publicadas en los informes anuales del Registro General, empezando con la que se encuentra en el informe de 1911.

"MEDICINA SOCIAL" Y "SALUD PUBLICA"

John A. Ryle

Todavía no he tenido tiempo de familiarizarme con la organización de las investigaciones y la enseñanza en el campo de la medicina preventiva en las universidades de los Estados Unidos, y puede parecer que he puesto demasiado énfasis en las diferencias entre lo que durante mucho tiempo hemos llamado "salud pública" y lo que ahora llamamos "medicina social". Sin embargo, las diferencias principales parecen ser las siguientes:

1. La salud pública, aunque en su práctica moderna concede una importancia cada vez mayor a los servicios a las personas, por mucho tiempo, y al principio por motivos muy razonables, puso el énfasis en el *ambiente*. La medicina social, inspirándose cada vez más en la experiencia clínica, y pretendiendo siempre ayudar a descubrir un propósito común de los servicios curativos y preventivos, pone el énfasis en el *hombre*, y trata de estudiarlo dentro de su ambiente y en relación con este. Además, el ambiente material inmediato, en lo que respecta a viviendas, servicio de alcantarillado y abastecimiento de agua potable, se extiende actualmente hasta incluir todas las oportunidades de la experiencia económica, nutricional, educacional y psicológica del individuo o de la comunidad.

2. La salud pública, en primera instancia, y de nuevo por motivos evidentes, se ha preocupado en gran medida por las enfermedades transmisibles, sus causas, distribución y prevención. La medicina social trata de todas las enfermedades prevalentes, incluyendo la enfermedad cardíaca reumática, la úlcera péptica, las enfermedades reumáticas crónicas, la enfermedad cardiovascular, el cáncer, las psiconeurosis y las lesiones por accidentes, las cuales también tienen su epidemiología y sus relaciones con las condiciones sociales y ocupacionales, y, al fin y al cabo, deben considerarse como evitables en mayor o menor grado.

3. En lo que concierne a la práctica hospitalaria (a diferencia de la teoría y la práctica preventiva), la medicina social abarca todo el trabajo de un departamento moderno de asistencia social; esto incluye el diagnóstico social y las terapéuticas sociales—la investigación de condiciones, la organización de la convalecencia, y la readaptación de la vida de los individuos y familias perturbadas o quebrantadas por la enfermedad. El trabajador médico social (médico o no) también tiene un papel importante que desempeñar en la enseñanza y las actividades de supervisión de una unidad de investigaciones clínicas...

EL FUTURO

Por fin llego a la cuestión más importante pero más difícil que me he comprometido a tratar de contestar. No acostumbro a especular, pero esta importante reunión, esta hora de la historia que todos esperamos evocar como un momento de pausa entre dos épocas—una mala y otra mejor—me tienta a asociar mi innato optimismo con mis ideas para esta ocasión. Me he preguntado: "¿Cuál puede ser la mayor influencia de estas nuevas directrices en el pensamiento y la acción médica y social? ¿Cómo ayudará posiblemente la evolución general de la medicina en esta nueva época que se extiende delante de nosotros?"

Julian Huxley, nuestro gran biólogo y humanista contemporáneo, ha comentado la transición actualmente en marcha desde la era del "hombre económico" hasta la era del "hombre social". Nuestra profesión, tan dedicada particularmente al hombre y a su bienestar, debe ayudar a esta transición con toda la sabiduría científica y humanista de que dispone. Hasta ahora, tanto nuestra ciencia como nuestra práctica han evolucionado por individualismos. Hagan lo que hagan, los diferentes países con respecto a la modificación de sus sistemas de práctica y de servicios, me parece que el estudio científico de la salud y la enfermedad en el hombre—el más complejo de todos los animales sociales—debe preocuparse de hoy en adelante cada vez más de las interacciones y correlaciones de la enfer-

Fuente: John A. Ryle, *Changing Disciplines*. Londres, Oxford University Press, 1948. Con permiso de Oxford University Press.

medad y la salud con las circunstancias sociales cambiantes. Estamos creando una nueva era desde el punto de vista social, industrial y político. Con esto inevitablemente alteraremos todo el carácter y distribución de las enfermedades y nos plantearemos nuevos problemas para resolver en los campos de la ciencia, la práctica y la administración médica.

Algunos amigos me han censurado por haber dejado el redil clínico. Mi respuesta es que en realidad solo he dado los pasos para ampliar mi campo de visión y aumentar mis oportunidades de estudio etiológico. Mi lealtad a la medicina humana no se ha roto en absoluto. Ojalá que pudiera expresarle a ellos y a otros una parte del sentido de estímulo y rejuvenecimiento que me ha aportado mi estrecha colaboración con los profesionales de la estadística y con los trabajadores sociales médicos, así como con los hombres y mujeres de los servicios de salud pública y de las industrias. He pasado 30 años como estudiante y profesor de medicina clínica durante los cuales he observado cómo se estudian las enfermedades en el hospital cada vez más a fondo (no siempre más reflexivamente) mediante la alta resolución del microscopio; que la enfermedad en el hombre se investiga por medio de técnicas cada vez más sofisticadas, y en general de forma cada vez más mecánica. El hombre, como individuo y miembro de una familia y de grupos sociales mucho más amplios, con su salud y enfermedad asociadas íntimamente con las condiciones de su vida y su trabajo —en el hogar, la mina, la fábrica, la tienda, en el mar, o en la tierra—y con su oportunidad económica, ha sido considerado inadecuadamente en este período por el profesor clínico y el investigador hospitalario. Como he sugerido, la medicina enseñada en las facultades ha experimentado una conversión paulatina hasta convertirse en un ejercicio muy técnico de patología de cabecera y métodos terapéuticos. El "material" mórbido de la sala hospitalaria está formado en su mayor parte (si excluimos las urgencias) por condiciones terminales para las que como regla general, solo un poco de alivio compensa una larga estancia, la investigación paciente y la expectativa inquieta del enfermo o enferma. Por la etiología—el primer requisito para la prevención—y por la prevención en sí misma, la mayoría de los médicos y cirujanos se interesan curiosamente poco. Tampoco tienen actualmente la oportunidad ni el tipo apropiado de formación o asistencia necesarios para el estudio de la etiología o la prevención. Su material está seleccionado principalmente según cuatro factores: la gravedad, la dificultad o rareza de sus casos, o su idoneidad por otro motivo para la admisión hospitalaria. Se considera incluso que algunas de las enfermedades más comunes, las enfermedades menos mortales y la enfermedad en sus etapas iniciales constituyen un "material pobre para el aprendizaje". La salud y la enfermedad en la población y sus posibles correlaciones con las influencias sociales u ocupacionales significativas y mensurables están fuera de su área de trabajo....

¿PREVENCION O CURACION?

Por mucho tiempo hemos aceptado el viejo refrán que dice que "prevenir es mejor que curar". En nuestra nueva era, la creencia en él (porque no hay duda de su veracidad) debe ponerse en práctica aún más en nuestras investigaciones y sus directrices, así como en nuestra enseñanza. De aquí a 10 ó 20 años, el interés más notable del estudiante, así lo espero, ya no radicará en el caso insólito o difícil y muchas veces incurable, sino en las enfermedades comunes y más comprensibles y evitables. Ojalá que sus preguntas diarias cambien de "cuál es el tratamiento?" a "¿cuáles son las causas?", y "¿si es evitable, entonces por qué no ha sido evitada?"

El estudio de las causas finales de la enfermedad—las causas procatárticas, sin las cuales los factores específicos jamás pueden encontrar su oportunidad—va junto con el estudio de las causas de la salud, y todavía tenemos mucho que aprender sobre el sentido y la medición de la salud. Cuando la patología social y la higiología encuentren su plena justificación, podemos asistir a una reaparición—pero esta vez con autoridad científica más completa para guiar a la población y a sus profesores y gobernantes—de aquel antiguo orgullo en la salud como objetivo cultural, el cual ha estado en gran parte en suspenso desde los días de la antigua civilización griega.

La formación del médico, que comenzó con observaciones sobre el enfermo y el cuidado del mismo, ahora debe dar un gran paso hacia adelante. A partir de hoy, el objetivo principal debe ser las observaciones sobre las comunidades completas, por pequeñas o grandes que sean,

(o sobre muestras apropiadas), y las previsiones de mejor salud para ellas. No es probable que el individuo sea desatendido por eso, ya que todas las comunidades están compuestas por individuos. Aún durante generaciones seguramente seguiremos construyendo nuestros hospitales y clínicas de forma costosa, y necesitando a nuestros cuerpos de médicos y auxiliares, pero mientras tanto debemos al menos lanzarnos a la campaña que terminará con la reducción constante de las listas de espera y el cierre de salas hospitalarias, y que eventualmente dará más importancia a la salud física, mental y moral de los pueblos que a su riqueza material. En esta cruzada—mediante nuestras investigaciones, reformas realistas de la enseñanza, una mejor educación del pueblo, o representaciones directas en el gobierno—nuestro primer deber como médicos es explorar y preparar el camino.

Me permito decir que lo podremos hacer de manera efectiva únicamente si elegimos seguir el estudio del hombre social en la enfermedad y en la salud de modo tan asiduo como hemos seguido anteriormente el estudio del hombre individual en el aislamiento de la consulta o la cama hospitalaria, cuando la salud finalmente le ha abandonado. La calidad de nuestras acciones y nuestra práctica, y de nuestra dirección en la reforma social, dependerá, como en el pasado, de muchas disciplinas, pero quizás no menos de la ciencia cuya historia he explicado brevemente y cuya competencia he tratado de definir.

ENFERMEDAD Y ESTRES EN PILOTOS EN VUELOS OPERATIVOS

D. D. Reid

Para la rama médica de una fuerza aérea, las condiciones sociales o ambientales de importancia inmediata son las tensiones psicológicas inevitables de la guerra aérea. Solo en la guerra es posible observar los efectos de factores tales como un peligro agudo y un intenso esfuerzo operativo, con su resultante ansiedad y fatiga, en el rendimiento y bienestar de una población tan altamente selecta como son las tripulaciones de la Real Fuerza Aérea (RAF). Por consiguiente, tanto los efectos inmediatos de estas tensiones en la eficiencia como los resultados a largo plazo en la salud constituían la preocupación urgente de aquellas personas cuya obligación era minimizar estos efectos con todos los medios al alcance de la rama médica de una fuerza de combate. El problema central era el de la limitación de los turnos de servicio —a corto plazo, donde había que evitar los efectos de horas de atención prolongada, o bien a largo plazo, donde los límites de una salida operativa tenían que ajustarse a un nivel lo suficientemente alto para asegurar un rédito operativo adecuado en función de la inversión efectuada en la formación, pero no tan prolongada que pusiera en peligro la salud y la moral. En tiempos de paz, los problemas del ejercicio de la medicina social e industrial apenas son dramáticos, y sin embargo el mecanismo esencial de la adaptación del hombre a las condiciones menos peligrosas pero frecuentemente angustiosas de la vida en la posguerra es idéntico. Esta consideración de algunos estudios típicos de enfermedades en relación con los factores medibles, ambientales y personales, se ofrece con la esperanza de que muestre las potencialidades de los métodos utilizados en el estudio de los problemas de las enfermedades y la moral en una población industrial.

Las investigaciones sobre la limitación de los servicios en la RAF durante la guerra tuvieron una aproximación tripartita mediante estudios clínicos, de laboratorio y de campo. Los estudios clínicos han sido descritos por Symonds *(1)*, los trabajos de laboratorio por Russell Davis *(2)*; en el presente artículo se presenta una aplicación de los métodos estadísticos a los datos reunidos en el curso de operaciones activas sobre el terreno.

Fuente: *British Journal of Social Medicine* 2:123-131, 1948.

ANTECEDENTES DEL PRESENTE ESTUDIO

Los antecedentes del presente estudio pueden ser esbozados brevemente. En la guerra mundial de 1914-1918, el trabajo tuvo una orientación principalmente clínica; las opiniones expresadas *(3)* eran juicios intuitivos, basados en una amplia experiencia con casos de neurosis que sucedían en los escuadrones operativos. Se reconoció la importancia de la naturaleza peligrosa, fatigante, y a menudo físicamente agotadora, del servicio operativo de vuelo, pero el tema quedó ensombrecido por una preocupación por los efectos acumulativos en la salud y el rendimiento de las tensiones físicas específicas del vuelo, tales como la falta de oxígeno, y otras menos específicas, por ejemplo el frío, el ruido, la falta de confort y los deslumbramientos. Una tendencia a sobrevalorar la importancia de los efectos acumulativos presumidos de las tensiones de la guerra aérea como causa del derrumbamiento de las tripulaciones persistió hasta la guerra mundial de 1939-1945, y con esto la implicación de que existía una relación simple entre el número de horas de vuelo efectuadas y el grado resultante de deterioro de la salud y la eficiencia. De este modo, en un contexto a corto plazo, la eficacia fallaba hacia el final de una misión operativa, mientras que a largo plazo, existía la probabilidad de que se manifestaran los indicios y síntomas de una crisis inminente, después de un prolongado servicio con muchas misiones.

No obstante, se obtuvieron indicaciones contrarias de los recientes experimentos de laboratorio descritos por Russell Davis *(2)*, donde, en

una compleja y molesta situación experimental, análoga a la del vuelo, no se observó ningún deterioro progresivo de la eficiencia. Por otro lado, se hizo evidente que la ansiedad y la tensión tenían efectos mucho más serios en el nivel de actuación. Esto fue confirmado claramente por un análisis de los errores cometidos por los navegantes de los bombarderos durante las misiones contra los objetivos alemanes *(4, 5)*. El efecto de ansiedad anticipada fue observado por un firme deterioro en la eficacia en el vuelo de ida, particularmente sobre las costas enemigas yen la aproximación al objetivo. Este efecto alcanzaba un máximo con la aguda ansiedad generada por una dura oposición de los cazas enemigos y persistía mientras el avión sobrevolaba territorio enemigo. Comparado con esto, cualquier efecto de "fatiga", en su sentido convencional de deterioro al final de una actividad prolongada, era mínimo. De forma similar, Bradford Hill y G. O. Williams *(6)* mostraron que los accidentes al aterrizaje no eran más frecuentes después de misiones prolongadas que después de las mucho más cortas.

Los estudios clínicos de Symonds y D. J. Williams *(7)* sobre los historiales de casos de neurosis que se produjeron entre los escuadrones operativos demostraron que la mayor parte de sus hombres tenían predisposición neurótica y entraban en crisis en una fase temprana de su carrera operativa. No obstante, después de una tensión prolongada quedaban muchos casos de crisis nerviosas entre los hombres de carácter muy fuerte. Por lo tanto, era esencial limitar la misión, y en la formulación de la política en este aspecto, la precisión de los métodos estadísticos apoyaron a la intuición de la aproximación clínica. Una búsqueda de medidas objetivas del proceso de adaptación al stress durante el transcurso de una misión operativa mostró que la naturaleza crítica de la primera parte de ella se manifestaba por un incremento simultáneo en la incidencia de los trastornos psicológicos y la frecuencia de los partes de enfermedad y una disminución en el peso medio de un amplio grupo de las tripulaciones *(4, 5)*. A medida que sucedía una adaptación a la tensión, estos tres indicadores tendían a estabilizarse a un nuevo nivel, y no mostraban indicios de deterioro hacia el final de un servicio limitado a 30 misiones de bombardeo. La posibilidad de utilizar tales medidas en la determinación de los límites óptimos del servicio era por lo tanto evidente, pero quedaba el trabajo de discernir la importancia relativa de los factores ambientales medibles, tales como el riesgo, la experiencia y el esfuerzo en el mantenimiento de la salud de los hombres expuestos a sus efectos. Entonces, estas relaciones se podrían tener en cuenta para establecer los principios básicos de la limitación del servicio.

DESCRIPCION GENERAL DEL METODO

En semejante estudio, los efectos de estos factores externos medibles en la salud y la moral fueron evaluados por la incidencia variable de neurosis y enfermedades venéreas entre las tripulaciones de vuelo. Los hombres reaccionaban de forma diferente a la tensión; algunos encuentran refugio en las enfermedades neuróticas, mientras que para otros, el debilitamiento es uno de principios morales más que de la moral. Así pues, con la incidencia mensual de estos dos tipos de enfermedades como criterio, la importancia relativa de cualquier factor ambiental puede ser calibrada por la proximidad de la asociación entre estas intensidades variantes y las fluctuaciones en la incidencia de las enfermedades nerviosas y venéreas.

Como el Comando de Bombardeo formaba el cuerpo más numeroso de la RAF, de hombres comprometidos en vuelos operativos de carácter especialmente peligroso y fatigante, las estadísticas vitales y operativas de los cinco grupos más importantes de este Comando fueron estudiados durante un período de 20 meses, desde junio de 1943 hasta enero de 1945, ambos inclusive. Los coeficientes de correlación producto-momento fueron calculados entre los criterios y varios factores que se consideraban que indicarían la magnitud de los diferentes factores ambientales importantes. Los convencionalismos adoptados se pueden explicar brevemente.

CRITERIOS DE LOS EFECTOS DEL ESTRES

Neurosis

La incidencia de alteración psicológica se toma como el porcentaje de los efectivos medios de la tripulación en cualquier mes, que fue remitido durante ese mes para opinión psiquiátrica debido a trastornos psicológicos. Pudiera haber sido preferible asignar estos casos al mes en el

cual llegaron a no ser efectivos. No obstante, puesto que el retraso entre esta última fecha y la fecha de la primera consulta psiquiátrica es por lo general relativamente corto, esto debería afectar al grado antes que a la naturaleza de las relaciones entre la incidencia de la neurosis y los factores investigados. De forma similar, fue imposible explicar los casos de trastornos psicológicos tratados en los puestos de servicio sin referirlos al psiquiatra. Esto también puede reducir la estrechez de la correlación, pero no debería ocultar cualquier marcada relación que existiera.

Enfermedades venéreas

De forma similar, la incidencia de las enfermedades venéreas se toma como el porcentaje de los efectivos medios de la tripulación, notificado como nuevos casos de enfermedad venérea durante el mes en cuestión.

MEDIDAS DE LOS FACTORES AMBIENTALES

Riesgo

El riesgo o nivel de peligro personal al cual las tripulaciones están sometidas en cualquier mes se mide mejor por la tasa de bajas por motivos operativos, es decir en batalla o en accidentes de vuelo, durante el mes. Esta tasa de riesgo es el porcentaje de los efectivos medios mensuales de la tripulación accidentada durante el mes en cuestión. El efecto acumulativo de riesgo se obtiene calculando el coeficiente de correlación entre la incidencia de neurosis en un mes dado y la tasa de bajas tanto en el mismo mes como en el mes anterior.

Un método alternativo de medir el nivel de riesgo es el de calcular el número medio de aviones perdidos en combate por cada 100 misiones efectuadas por el Grupo de Bombarderos en un mes dado. Este porcentaje se ha llamado la tasa de los "desaparecidos por cada misión". Por cierto, depende en parte de la efectividad de la oposición enemiga, así como de la competencia de las tácticas defensivas de las tripulaciones. En cierto grado, es por lo tanto una medida de su eficacia operativa. También es una medida de la tasa de producción de bajas, antes que del número total de bajas experimentadas durante el mes.

Inexperiencia

El nivel de experiencia operativa del Grupo se mide fácilmente calculando para el mes el porcentaje del número medio de tripulantes que se ha incorporado al Grupo durante el mes, al haber completado su formación. En otras palabras, este porcentaje expresa la proporción de los miembros del escuadrón que son novatos en vuelos operativos.

Esfuerzo

El efecto acumulativo de las horas prolongadas de una actividad altamente calificada debería reflejarse en una asociación entre la incidencia de neurosis y las características de empleo del escuadrón a las cuales a menudo se atribuye la fatiga. Entre ellas está el número medio de horas de vuelo por persona y mes, y la frecuencia y duración media de las misiones ocurridas en aquel mes. Conociendo el número total de horas, operativas y no operativas, de vuelos cada mes de todos los aviones del Grupo, y el número medio de hombres a bordo, es fácil calcular el número medio de horas de vuelo realizadas por cada hombre en cada mes. La frecuencia con la cual actuaba cada hombre, es decir, el número medio de misiones por cada hombre por mes, se calcula de la misma manera del número total de misiones de aviones efectuadas por el Grupo durante el mes en cuestión. Asimismo, conociendo el número de horas operativas y el número de misiones efectuadas por el Grupo en un mes dado, la simple división de la primera cifra por la última da como resultado la duración media de misión durante aquel mes. Del mismo modo como cuando se trata del efecto de riesgo, el efecto acumulativo del esfuerzo operativo de un mes al siguiente puede calibrarse por la correlación entre los valores medios de horas de vuelo y duración y frecuencia de la misión en un mes y la incidencia de neurosis en el mes siguiente.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Por motivos de seguridad, desgraciadamente es imposible presentar en detalle las cifras en las cuales se basan estas medidas, pero proceden de la experiencia del Comando de Bombardeo durante un período de efectivos máximos. Los coeficientes de correlación que indican la rela-

ción entre estas medidas y los criterios se presentan en el Cuadro 1, donde están organizados en orden de su magnitud, bajo los títulos definidos anteriormente.

Con respecto a las enfermedades venéreas, se obtuvieron resultados similares; las únicas correlaciones significativas eran las que existían entre la incidencia de las enfermedades venéreas y los grupos de factores de bajas y de la inexperiencia (Cuadro 2).

De estos coeficientes de correlación parece deducirse que solo el riesgo y la inexperiencia están relacionados significativamente con los criterios seleccionados de los efectos de tensión operacional. No hay evidencia de una relación tan evidente entre los criterios del grupo de factores del "esfuerzo"; y sin embargo, estos factores pueden razonablemente llamarse "fatigantes", puesto que se puede esperar que tengan un efecto acumulativo en la salud mental de las tripulaciones. Es evidente que la variación mensual del "esfuerzo" en este estudio no ha tenido un efecto apreciable en la incidencia mensual de neurosis.

Cuadro 1. Correlación entre los factores y la tasa de neurosis.

	r =
A. *Grupo de factores de "riesgo"*	
1. Tasa de bajas (en el mismo mes)	0,4194[a]
2. Tasa de bajas (en el mes anterior)	0,3312[a]
3. Tasa de desaparecidos por misión (en el mes anterior)	0,2455[b]
4. Tasa de desaparecidos por misión (en el mismo mes)	0,2404[b]
B. *Grupo de factores de "inexperiencia"*	
1. Tasa de novatos (en el mismo mes)	0,2906[a]
2. Tasa de novatos (en el mes anterior)	0,2869[a]
C. *Grupo de factores de "esfuerzo"*	
1. Horas totales de vuelo por hombre (en el mes anterior)	0,1163
2. Horas totales de vuelo por hombre (en el mismo mes)	0,1157
3. Duración media de la misión (en el mes anterior)	0,0933
4. Duración media de la misión (en el mismo mes)	0,0351
5. Horas de vuelos operativos por hombre (en el mes anterior)	0,0323
6. Frecuencia media de misiones por hombre (en el mes anterior)	0,0267
7. Frecuencia media de misiones por hombre (en el mismo mes)	0,0029
8. Horas de vuelos operativos por hombre (en el mismo mes)	0,0019

[a]Denota una relación altamente significativa, $P < 0,01$.
[b]Denota una relación significativa, $P < 0,05$.

Cuadro 2. Correlación entre los factores operativos y la tasa de enfermedades venéreas.

	r =
A. *Grupo de factores de "riesgo"*	
1. Tasa de bajas (en el mes anterior)	0,4109[a]
2. Tasa de bajas (en el mismo mes)	0,2972[a]
B. *Grupo de factores de "inexperiencia"*	
1. Tasa de novatos (en el mismo mes)	0,2399[b]
2. Tasa de novatos (en el mes anterior)	0,0350

[a]Denota una relación altamente significativa, $P < 0,01$.
[b]Denota una relación significativa, $P < 0,05$.

Hay que tener en cuenta la asociación entre la entrada de nuevas tripulaciones en cualquier mes dado y la alta tasa de bajas sufrida por estos hombres sin experiencia operativa durante el mes siguiente. Al mismo tiempo, en el último mes estos hombres alcanzan la fase crítica de su servicio, en la cual la crisis es más probable. Por lo tanto, puede ser que la asociación entre la tasa de neurosis y la tasa de bajas en cualquier mes sea meramente una expresión de su relación común con la tasa de novatos en el mes anterior. Afortunadamente, esta posibilidad puede tenerse en cuenta calculando la correlación parcial o neta entre la tasa de bajas y la tasa de neurosis en cualquier mes, manteniendo constante la tasa de novatos del mes anterior. El valor obtenido ($r = 0,3734$) muestra que la tasa de bajas en cualquier mes tiene una asociación significativamente más alta con la tasa de neurosis que la que pudiera explicarse por su relación común con la proporción de tripulantes sin experiencia. Asimismo, existe una correlación neta significativa entre la tasa de novatos en cualquier mes y la tasa de neurosis en el mes siguiente, incluso después de eliminar el efecto de variaciones simultáneas en la tasa de bajas ($r = 0,2044$). La experiencia con las enfermedades venéreas es análoga; la correlación neta entre la tasa de bajas en un mes y la tasa de enfermedades venéreas en el mes siguiente, cuando se mantiene constante la tasa de novatos, es significativamente alta ($r = 0,3546$). Por otra parte, la relación neta entre la tasa de novatos y la tasa de enfermedades venéreas llega a ser

insignificante (r = 0,1292), cuando se tienen en cuenta las fluctuaciones simultáneas en la tasa de bajas.

Se puede resumir la situación con la sugerencia de que, aunque la correlación, particularmente en una serie temporal tal como esta, no significa necesariamente una causalidad, el riesgo del vuelo operativo tiene un efecto tanto inmediato como diferido en la incidencia de enfermedades tanto neuróticas como venéreas. El efecto inmediato es más marcado en las enfermedades neuróticas; el efecto diferido, probablemente como resultado del retraso en la obtención de oportunidades para las infecciones y el período de incubación de la gonorrea (el tipo más frecuente) se mostró de forma más evidente en las enfermedades venéreas. Además, la respuesta inmediata a la conciencia de la naturaleza peligrosa del servicio se reflejaba en un aumento de la neurosis, en especial entre los hombres inexpertos, pero el incremento en las enfermedades venéreas no era particularmente frecuente entre los novatos operativos.

CONSECUENCIAS PRACTICAS DE LOS RESULTADOS

De los factores ambientales medibles que afectan a la salud y a la moral, el riesgo operativo tiene claramente una importancia decisiva. A la inversa, los factores tales como el número de horas de vuelo realizadas por cada hombre y la frecuencia de operaciones no producen el efecto acumulativo en la salud mental que las ideas convencionales sobre la "fatiga" pudieran habernos hecho esperar. Por lo tanto, para el establecimiento de una política de limitación de servicio, la duración del servicio operativo que se podía esperar de los hombres que sobreviven bastante tiempo hasta llegar al momento previsto para su relevo debe tener en cuenta estos hechos. Ningún número arbitrario puede tomarse como el límite óptimo para todos los tipos de vuelo. Puesto que el número de horas de vuelo no determina por sí mismo la incidencia de neurosis, sería ilusorio traducir un límite de servicio de x horas de, por ejemplo, patrulla marítima por vuelos de larga distancia a las condiciones de operaciones de intenso combate. Los límites de servicio pueden *expresarse* en horas de vuelo, pero tuvieron que formularse para tener en cuenta el riesgo implicado en el tipo particular de vuelo en cuestión. El principio básico adoptado era la determinación del límite en un nivel que diera al individuo una posibilidad de sobrevivir a los riesgos particulares implicados, que pudieran enfrentarse sin crisis de salud y moral por el tipo resistente de hombre que eligió servir en la fuerza aérea. Fue difícil valorar con precisión cuál debiera ser este límite. Dentro del margen de las tasas de bajas experimentadas por el Comando de Bombardeo durante el período estudiado, parecía que no existía ningún punto más allá del cual sucediera un repentino y grave deterioro. Las medidas físicas de la salud ya mencionadas no indican una disminución de la salud entre los que sobrevivieron al período inicial de adaptación. Por otro lado, el riesgo de las operaciones de bombardeo era tal que la incidencia de neurosis en el Comando de Bombardeo era más alta que en cualquier otra sección de la RAF *(7)*. Por lo tanto, la "expectativa de vida" que prevalecía en ese Comando podía tomarse como un valor mínimo antes que óptimo para propósitos de aplicación general, y la duración del servicio operativo en otros tipos de combate pudiera determinarse para asegurar que el piloto individual tuviera al menos la misma probabilidad de sobrevivir como la que era general en las ofensivas de bombardeo contra los objetivos alemanes.

ENFERMEDADES EN LAS MISIONES: UNA INVESTIGACION ESPECIFICA

Por útiles que fueran estas indicaciones generales, la magnitud del coeficiente de correlación múltiple entre la neurosis, y el riesgo e inexperiencia (R = 0,4585) sugiere que estos factores explicaban solo el 21% aproximadamente de la cantidad total de variación en la incidencia de neurosis; no tienen en cuenta los factores intangibles tales como el mando del escuadrón y la moral personal. Los límites de servicio pueden determinarse en líneas muy generales, pero en su aplicación a un caso individual, el complejo de características pertinentes, personales y ambientales, debía resolverse por el comandante del escuadrón, apoyado por su oficial médico, para determinar el mejor momento de relevo del servicio operativo.

Un aspecto típico de los problemas encontrados por el médico de escuadrón era el caso de que una enfermedad ocasionó el abandono o cancelación de una misión operativa. Esto era un suceso insólito (ocurrió aproximadamente

una vez por cada 5.575 persona-misiones) de modo que ningún oficial médico de forma individual pudo adquirir la cantidad de experiencia clínica necesaria para formular un pronóstico bien fundado. Pero, si no existía ningún motivo físico obvio de enfermedad, se plantearon dos cuestiones urgentes en la mente del médico de escuadrón:

a) ¿Es probable que la enfermedad sea una señal de crisis inminente?

b) La vuelta al servicio pleno de este hombre, cuya moral y eficacia pueden ser sospechosas, ¿significa un mayor riesgo para el avión en el cual vuela?

Para valorar el significado del pronóstico de los patrones básicos de las reacciones observadas, se realizaron estudios estadísticos de una serie de tales casos ocurridos en el Comando de Bombardeo.

DESCRIPCION DEL METODO

El carácter de las dos cuestiones críticas implica que se requiere algún seguimiento de las trayectorias operativas subsiguientes de los enfermos. No solamente deben obtenerse y analizarse sus propios historiales médicos y operativos, sino que también hay que establecer una norma idónea de comparación. En la práctica, esto se realizó mediante una serie de comparaciones apareadas entre el caso "enfermo" y un hombre "testigo", seleccionado entre los demás miembros del escuadrón. De la Lista Semanal de las Tripulaciones del Escuadrón para la semana en la cual se produjo la enfermedad, se seleccionó una "pareja" para el hombre cuya enfermedad durante o inmediatamente antes de una misión había provocado su abandono o cancelación. Este hombre "testigo" fue seleccionado en la medida de lo posible de modo que cada pareja fuera comparable con respecto a estos factores en el siguiente orden de prioridad: 1) servicio de tripulación; 2) número de misiones realizadas antes de la fecha de la enfermedad; 3) escuadrón; 4) graduación de oficial o suboficial. De este modo, se esperaba controlar la influencia en la moral y la eficacia de factores como el estrés específico de la operación aérea, experiencia operativa, mando de escuadrón y condiciones de vida. En otras palabras, durante sus trayectorias posteriores en el escuadrón, tanto el hombre "enfermo" como su "testigo" fueron sometidos a las mismas influencias ambientales, y diferían solo en el aspecto único de este tipo particular de enfermedad. En un grupo de parejas semejantes, las diferencias entre sus rendimientos subsiguientes deberían obedecer entonces principalmente a diferencias en las calidades psicológicas de los propios individuos, puesto que ambos miembros de cada pareja tenían la misma probabilidad de estar afectados por las casualidades y riesgos de vuelos de guerra.

Se siguió la trayectoria operativa subsiguiente de cada uno de los hombres apareados de esta forma mediante los registros de la Sección de Personal de cada Cuartel General. En particular, se examinaron dos características:

1) la suspensión de servicios de vuelo por motivos de enfermedad, física o psicológica;

2) el tiempo de supervivencia con posterioridad a la fecha de la enfermedad, medido para cada hombre de la pareja como el número de misiones completadas.

Estos factores fueron registrados, junto con todos los datos médicos pertinentes sobre el caso de enfermedad, en tarjetas que a continuación podían ser distribuidas por grupos. La forma de esta división dependía del factor bajo estudio, por ejemplo, la naturaleza del patrón de síntomas, la experiencia operativa previa, etc. Así pues, se podían investigar las diferencias entre grupos así como entre parejas, y valorar la importancia relativa del pronóstico tanto de las enfermedades en general como de otro factor adicional, tal como la experiencia. Los métodos estadísticos implicados se describen en detalle en los cuadros apropiados de cada sección.

En la valoración clínica de la probabilidad de una base psicológica de las dolencias que requirieron la vuelta del avión, se acordó una ponderación completa de los indicios físicos definitivos de enfermedad; pero en muchísimos de estos casos no se disponía de tal ayuda definitiva, y el médico debía depender de una descripción subjetiva de los síntomas. A fin de probar la importancia relativa del pronóstico de varios tipos de síntomas, se dividieron las parejas de casos de enfermedad y sus testigos en base a una agrupación arbitraria de los síntomas presentados.

1. *Síncope.* Todos los casos en los cuales el enfermo perdió la conciencia se tomaron por separado. Estos casos fueron divididos en:

a) aquellos cuyo desmayo se debía claramente a un fallo del suministro de oxígeno;

b) aquellos en los cuales no se descubrió ningún defecto del equipo de oxígeno. En estos casos, el desmayo fue precedido habitualmente por mareos, visión defectuosa y vómitos, y a menudo fue seguido por estupor.

2. *Síntomas relacionados con el sistema nervioso.* Los casos en los cuales no sucedió un desmayo, pero se notificaron síntomas relacionados con el sistema nervioso, formaron el próximo grupo. Estos síntomas se pueden clasificar en dos grupos generales: el primero se refiere a trastornos intelectuales y emocionales y el segundo, a síntomas físicos más específicos. Estos grupos pueden describirse con más detalle:

a) incapacidad para concentrarse, falta de confianza en su propia capacidad para llevar a cabo el servicio, francas confesiones de pánico o miedo, estado de ansiedad o depresión aguda, posiblemente acompañado de llantos;

b) mareos, nublamientos de la visión, manifestaciones de confusión, fatiga o "atontamiento", desfallecimiento sin pérdida de conciencia, dolores neuríticos, debilidad muscular, dolor de espalda, "agujetas", sudores y respiración rápida.

3. *Síntomas digestivos.* Náuseas, dolores epigástricos, pirosis, ardores gástricos, vómitos, cólicos.

4. *Mal de los aviadores.* Los casos fueron clasificados como mal de los aviadores solo cuando existía un historial claro previo de este mal.

5. *Síntomas respiratorios* (y de los oídos, nariz y garganta). Dolor de oídos, sinusitis, tos, falta de aire, asma.

6. *Lesiones.* Generalmente lesiones leves, infligidas inmediatamente antes del despegue.

En el seguimiento de las trayectorias operativas después de la fecha de enfermedad, se tomó nota en particular de los motivos de la suspensión de los servicios completos de vuelo. Las razones médicas para dejar de ser efectivos podrían ser físicas o psicológicas. Las "razones psicológicas" aquí han sido ampliadas para incluir no solo los trastornos francamente neuróticos, sino también la disponibilidad ejecutiva, por ejemplo, por motivos de "falta de carácter". Por lo tanto, la importancia para el pronóstico de cualquier característica del grupo bajo estudio se indicará por la disparidad entre la proporción de fallos psicológicos subsiguientes entre las series de "enfermos" y "testigos" de los casos apareados.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

El Cuadro 3 muestra las tasas de pérdidas por motivos físicos y psicológicos en cada uno de los grupos sintomáticos anteriormente descritos.

Los porcentajes finales en el Cuadro 3 muestran que aunque las pérdidas por motivos físicos en el grupo de "enfermos" (6,5%) son mayores que en el grupo de "testigos" (3,2%), esta disparidad es mucho menos notable que la diferencia entre las tasas correspondientes de pérdidas psicológicas del 23,2% y del 0,6%. Como la importancia pronóstica se mide por la extensión de esta disparidad, las series de síndromes pueden clasificarse por la magnitud y significado de la diferencia en las tasas de pérdidas psicológicas entre el grupo de "enfermos" y "testigos" en cada serie de síndromes. El Cuadro 4 muestra cómo los síndromes pueden dividirse de este modo en aquellos que están relacionados significativamente con la probabilidad de fallo psicológico subsiguiente y aquellos en los cuales las diferencias bien pueden deberse a la casualidad. Además, el primer grupo puede clasificarse en orden de importancia por la extensión de esta disparidad.

El Cuadro 4 muestra también que, aunque hay una tendencia consistente a que los que han estado enfermos durante una misión sufran una incapacidad psicológica posterior, esta tendencia es significativa solamente en tres grupos de síndromes: "síncopes", "síntomas relacionados con el sistema nervioso" y "síntomas relacionados con el sistema digestivo", en este orden. También se notará que solo el primero de estos se aproxima en algo a un verdadero indicador de crisis psicológica. Así pues, otras características de cada caso individual, experiencia operativa y momento del inicio de la enfermedad, deben considerarse como en los Cuadros 5 y 6.

Esta división de los casos en grupos de acuerdo con el número de misiones efectuadas hasta la fecha de la enfermedad muestra que las tasas de pérdidas psicológicas alcanzan un máximo en la primera parte del servicio, es decir, que una enfermedad producida durante las 10 primeras misiones tiene mucha más probabilidad de ser psicogénica que si se produce en salidas posteriores (un cuadro que compara el número

Cuadro 3. Pérdidas físicas y psicológicas por grupos de síntomas.

	No. de parejas	Pérdidas físicas: Enfermos No.	%	Pérdidas físicas: Testigos No.	%	Pérdidas psicológicas: Enfermos No.	%	Pérdidas psicológicas: Testigos No.	%
"Síncope"	19	0	0,0	0	0,0	15	78,9	0	0,0
"Nerviosos"	31	2	6,5	2	6,5	9	29,0	0	0,0
"Digestivos"	47	1	2,1	1	2,1	6	12,8	0	0,0
"Mal de aviadores"	7	0	0,0	1	14,3	1	14,3	0	0,0
"Falta de oxígeno"	9	0	0,0	0	0,0	2	22,2	1	11,1
"Respiratorios"	34	7	20,6	1	2,9	3	8,8	0	0,0
"Lesiones"	8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Totales	155	10	6,5	5	3,2	36	23,2	1	0,6

Cuadro 4. Patrón de síntomas y disparidad en las tasas de pérdidas psicológicas.

Tipo de síndrome	No. de parejas	Diferencia %	Error estándar de diferencia %
Significativo			
"Síncope"	19	78,9	±9,4
"Nerviosos"	31	29,0	±8,2
"Digestivos"	47	12,8	±4,9
No significativo			
"Mal de aviadores"	7	14,3	[a]
"Falta de oxígeno"	9	11,1	[a]
"Respiratorios, etc."	34	8,8	±4,9
"Lesiones, etc."	8	0,0	±0,0

[a]El tratamiento exacto de estas pequeñas muestras indica que la diferencia es insignificante.

Cuadro 5. Interrelación de la experiencia operativa y la historia subsiguiente.

Experiencia operativa en las misiones	No. de parejas	Pérdidas psicológicas: Enfermos No.	%	Testigos No.	%
0–3	39	10	25,6	0	0,0
4–9	41	15	36,6	0	0,0
10–19	46	9	19,6	1	2,2
20+	29	2	6,9	0	0,0
Total	155	36	23,2	1	0,7

Cuadro 6. Momento del inicio de la enfermedad e historia subsiguiente.

Fase de la misión (tiempo de vuelo en minutos)	No. de casos	% de los casos totales	Pérdidas psicológicas No.	%
0–9	45	29,0	7	15,6
10–29	20	12,9	3	15,0
30–39	23	14,9	6	26,1
40–59	27	17,4	6	22,2
60–90	27	17,4	9	33,3
90+	13	8,4	5	38,5
Total	155	100,0	36	23,2

de pérdidas entre los hombres enfermos que habían efectuado menos de 10 misiones y los demás da $\chi^2 = 5{,}0763$, $n = 1$, $0{,}05 > P > 0{,}02$). Esto, por cierto, está de acuerdo con los trabajos previos que demostraban los mayores efectos del estrés entre el personal de vuelo sin experiencia operativa.

Asimismo, la importancia de la fase de la misión particular en la cual aparecieron los síntomas se manifiesta claramente en el Cuadro 6. Los informes originales de estas enfermedades indicaban no solamente la hora del despegue, sino también la hora del comienzo de los síntomas. La diferencia entre estas horas indica entonces la fase de la misión o la distancia a la base cuando se observaron los primeros síntomas.

El Cuadro 6 también muestra que, aunque la mayor parte de las enfermedades se producen

en la primera parte de la misión, la probabilidad de fallo psicológico subsiguiente crece de manera consistente en cada fase sucesiva de la misión. Esto sugiere (aunque el valor de χ^2 = 5,3679, n = 2, 0,10>P>0,05, es apenas estadísticamente significativo) que una enfermedad que se produce posteriormente en la misión es más probable que tenga una base psicológica que una enfermedad que se presenta en el momento del despegue o en la primera media hora. En el estudio previo sobre el rendimiento de los navegantes, se observó que la eficiencia disminuía según se aproximaban a las costas enemigas, presumiblemente debido a los efectos crecientes de la ansiedad por anticipación. Parece probable que este efecto llegue a manifestarse en la mayor probabilidad de que un trastorno psicogénico suceda a medida que progresa la misión.

Así pues, los tres factores: tipo de síntomas, experiencia operativa y fase de la misión, probablemente están relacionados con la probabilidad de fallo psicológico en la carrera posterior del tripulante. No obstante, a pesar de esta asociación, no necesariamente cada uno de estos factores puede considerarse como aspectos independientes de evidencia clínica en la formulación de pronósticos. Si un factor coincide en gran parte con otro, por ejemplo, si *todos* los casos de síncope se presentaron en las fases posteriores de la misión, entonces el hecho de tener en cuenta la fase de la misión no aumentaría la precisión de un pronóstico basado en nuestra experiencia exclusivamente con casos de síncope. Por otra parte, si ambos no están relacionados, se puede considerar entonces de modo legítimo la fase de la misión como información adicional de valor para el pronóstico. Los cuadros de contingencias que presentan las relaciones entre cada uno de los tres factores no han sido reproducidas, pero sugieren que no existe ninguna relación significativamente estrecha entre ellos; esto se confirma en cada caso por la prueba de χ^2. Entonces, resulta que en cualquier caso individual, la información pertinente a cada uno de estos tres aspectos puede combinarse para formular una estimación del resultado probable de la carrera operativa posterior del enfermo en cuestión.

El riesgo que implica permitir a un hombre que ha padecido una enfermedad —la cual bien pudiera ser psicogénica— volver al servicio operativo, puede medirse por la diferencia, si existe, en el número de misiones completadas posteriormente por el "enfermo" comparado con su "testigo" correspondiente del mismo escuadrón en el mismo tiempo. Cualquier disparidad importante en favor de los testigos implicaría que la vuelta de los hombres "enfermos" a su servicio operativo entrañaría un aumento del riesgo para el avión en el cual volaban. El Cuadro 7 da las diferencias realmente observadas.

Como indica el Cuadro 7, hay una diferencia ligeramente adversa en el número total de misiones realizadas posteriormente entre el grupo que seguía operando incluso después de una enfermedad del tipo normalmente asociado con una tendencia al fallo psicológico. No obstante, la prueba, "t" para el significado de esta diferencia media entre las parejas indica que la diferencia podría fácilmente haber ocurrido por casualidad. Las cifras apenas justificaron otras subdivisiones de los casos, de modo que de estos resultados se debe extraer la consecuencia de que si un hombre continuaba sin crisis después de una enfermedad que bien pudiera ser psicogénica en su origen, su presencia en la tripulación no parecía afectar apreciablemente a la probabilidad de una vuelta segura del avión en misiones posteriores.

DISCUSION

Estos estudios son típicos de las investigaciones de campo que constituían un complemento valioso de los trabajos clínicos y de laboratorio en la medicina de la guerra. Son importantes para la confirmación que proporcionaron en este caso a la sugerencia de que la ansiedad era más importante que el esfuerzo prolongado

Cuadro 7. Comparación del tiempo de supervivencia operativa subsiguiente en misiones.

		Misiones posteriormente completadas ("enfermos" frente a "testigos")	
	No. de casos	Diferencia media	Error estándar de diferencia
S.N.D.[a]	63	−1,35	±1,48
Otros	42	+2,14	±1,68

[a]S.N.D. = "síncopes", "trastornos nerviosos" y "trastornos digestivos".

como una causa de deterioro en la salud y eficiencia operativa. Con una metodología esencialmente estadística, estos estudios muestran cómo la aproximación numérica puede ser un apoyo útil para los métodos clínicos o impresionistas que dependen de los juicios intuitivos del observador competente, y para el trabajo de laboratorio, en el cual el realismo debe sacrificarse con frecuencia a la conveniencia técnica.

En la guerra es importante el reconocimiento y la medición de los efectos del estrés mental inherente al ambiente operativo; las condiciones físicas de la batalla pueden cambiar, pero permanecen los principios de acción del comportamiento humano. Pero puede que estos métodos y resultados, de valor durante la guerra, no tengan un valor menor en tiempos de paz. Reconocemos que hemos tratado con los efectos de tensiones particularmente severas en un grupo altamente selecto, pero los principios probablemente son válidos para los efectos, en una población industrial menos resistente, de las tensiones emocionales que están lejos de ser despreciables en la vida industrial. Los aspectos multilaterales de la reacción al estrés —la disminución de la eficiencia, los indicios objetivos del deterioro físico, y los característicos patrones sintomáticos— requieren una selección igualmente variada de los métodos utilizados en tales estudios.

Si la experiencia del Servicio Militar tal como aquí se describe se toma como una guía, parece deducirse que el enfoque convergente de un solo problema por parte de investigadores calificados en investigaciones de campo, clínicas, estadísticas y de laboratorio, es una aproximación útil a las dificultades de la investigación sobre medicina social.

RESUMEN

Este artículo describe estudios típicos de campo, efectuados en el Comando de Bombardeo de la RAF durante la guerra de 1939-1945, sobre los efectos del estrés operativo en la incidencia de ciertas enfermedades y en casos individuales de enfermedades que se produjeron en el curso de misiones operativas de bombardeo.

El estudio de la relación entre la incidencia de neurosis y enfermedades venéreas, y varios índices de riesgo y esfuerzo operativo sugiere que la ansiedad aguda causada por una alta tasa de bajas tenía un efecto mucho más decisivo en la salud y la moral que el esfuerzo operativo intenso o prolongado.

Se muestra que la inexperiencia operativa, que también tenía un papel en la determinación de la incidencia de la neurosis, es importante en el pronóstico de casos de enfermedad producidos en condiciones de estrés agudo durante las misiones operativas. También se deduce que la probabilidad de un fallo psicológico posterior en tales casos se relaciona con el tipo de síndrome presentado y la fase de la misión en la cual aparecía la enfermedad. Los desmayos y los síntomas relacionados con el sistema nervioso y el sistema digestivo, particularmente si se produjeron algún tiempo después del despegue, eran indicativos de una crisis inminente. Sin embargo, en los casos en los que esto no sucedía, no había riesgos adicionales para el avión en el cual volaba el hombre al que se había permitido continuar con los servicios operativos.

Estas sugerencias de los efectos predominantes de la ansiedad sobre la "fatiga" (en el sentido de los resultados finales de un esfuerzo prolongado) pueden relacionarse con los descubrimientos de las investigaciones clínicas y de laboratorio realizadas en la RAF. Se destaca el valor de los métodos estadísticos sencillos en las investigaciones de campo como un complemento de los estudios clínicos y de laboratorio.

* * *

Mis agradecimientos al Mariscal del Aire Sir Harold Whittingham, Director General de los Servicios Médicos de la RAF durante la guerra, por su apoyo; a los Consultores de Neuropsiquiatría y Estadísticas Médicas, Sir Charles Symonds y el Profesor A. Bradford Hill, por su dirección y consejos, y al actual Director General de los Servicios Médicos de la RAF, Mariscal del Aire P. C. Livingston, por el permiso otorgado para publicar este trabajo. También debo agradecer a la Srta. O. M. Penfold, ex Cabo de la WAAF, por su ayuda con los trabajos de oficina y cómputo.

Referencias

(1) Symonds, C. P. *Br Med J* 2:703 y 740, 1943.

(2) Davis, D. Russell. Pilot error. Air Ministry A. P. 3139a. H.M.S.O., 1948.

(3) Birley, J. L. *Lancet* 1:1147, 1920.

(4) Reid, D. D. Some measures of the effect of operational stress on bomber crews. Air Ministry A.P. 3139, 245-258, H.M.S.O., 1947.

(5) Reid, D. D. Fluctuations in navigator performance during operational sorties. Air Ministry A. P. 3139, 321-329. H.M.S.O., 1947.

(6) Hill, A. Bradford y G. O. Williams. Investigation of landing accidents in relation to fatigue. *Flying Personnel Research Committee Report* No. 423 (m), 1943.

(7) Symonds, C. P. y D. J. Williams. Clinical and statistical study of neurosis precipitated by flying duties. Air Ministry A. P. 3139, 140-172. H.M.S.O., 1947.

EPIDEMIOLOGIA–VIEJA Y NUEVA[1]

John E. Gordon[2]

Los cambios en la estructura social y económica que han ocurrido en el mundo durante los últimos 100 años han tenido un efecto fundamental en las actitudes prevalentes en epidemiología. La posición es tal que requieren que se examinen de nuevo los campos de interés que deben incluirse en esta ciencia, así como una nueva valoración del papel de la epidemiología en la práctica de la medicina preventiva y en la salud pública. De los muchos factores que han llevado a esta situación dos tienen importancia propia. El primero es el "encogimiento" de este mundo *(1)* que, medido en términos de la duración de los viajes, está haciéndose más pequeño progresivamente, y que, cada vez más, tiende a convertirse en un único universo epidemiológico. El segundo es la influencia de una población que está envejeciendo, condición que caracteriza actualmente la mayoría de las civilizaciones modernas.

EL MUNDO QUE SE ENCOGE

Desde las épocas más primitivas de la historia, el comercio y los viajes han sido reconocidos como factores que contribuyen a la frecuencia y gravedad de los procesos patológicos. En los tiempos más antiguos, los contactos entre pueblos eran necesariamente periféricos e indirectos, excepto en el caso de que fueran el resultado de una invasión o conquista, o bien de la migración forzada de poblaciones. El número de personas que se movían de un lugar a otro era pequeño, y su velocidad lenta.

Desde el siglo XV se está produciendo un cambio progresivo, que en el siglo XIX experimentó un marcado impulso y que en los últimos 25 años ha llevado a transformaciones asombrosas *(2)*. Los cambios asociados con la aviación son evidentes. Actualmente ningún lugar del mundo está a más de tres o cinco días de Detroit o Grand Rapids, considerando exclusivamente los medios de transporte corrientes y comercialmente disponibles. El cambio en los viajes por vía marítima ha sido menos evidente y de evolución más lenta, pero comparado con los tiempos de la navegación a vela, no es menos significativo. Los efectos producidos por la moderna tecnología del transporte y los viajes no se limitan a consideraciones internacionales. Los cambios dentro de países son igualmente notables y han producido una mezcla de pueblos que tiene aún una mayor importancia epidemiológica que los cambios que afectan a las naciones.

Estos cambios traen consigo otros aspectos a más del de la velocidad. A medida que se reducen las distancias, tiende a aumentar la cantidad de viajes, y con ello se produce una mayor interdependencia de las poblaciones. Un resultado directo de la introducción del transporte rápido es el desarrollo y multiplicación de grandes ciudades y la industrialización de regiones completas, con tal importancia que se está llegando a la realidad práctica de que enormes grupos de personas comparten un suministro común de agua, leche y alimentos. El transporte mundial ha cambiado no solamente el mundo en sí mismo, sino también el curso de la civilización.

Aunque no se ha llegado al final, el mundo tiende a fusionarse en un solo universo epidemiológico. La tendencia es tan clara que hoy en día es difícil de reconocer las unidades epidemiológicas separadas que existían hasta hace relativamente poco tiempo, las cuales estaban delimitadas por fronteras continentales e incluso nacionales. Los trópicos ya no son los lugares remotos de hace una generación. Las personas van allí en el curso de sus actividades normales; adquieren las enfermedades que prevalecen en esos lugares, y con frecuencia las llevan a casa consigo.

Fuente: *Journal of the Michigan State Medical Society* 49(2):194-199, 1950.

[1]Presentado en la 84ª Sesión Anual de la Sociedad Médica del Estado de Michigan, celebrada en Grand Rapids, el 22 de septiembre de 1949.

[2]Del Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Harvard, Boston, Massachusetts, E.U.A.

UNA POBLACION QUE ENVEJECE

Desde 1850 la población de los Estados Unidos ha mostrado una proporción creciente de personas en los grupos de edades avanzadas, y en consecuencia menos niños y adultos jóvenes. En 1900 las personas con más de 50 años representaban el 13,3% de la población; la proporción actual es casi dos veces mayor, y la estimación para el año 2000 es del 33% *(3)*. En 1850 los niños menores de 15 años representaban el 41,6% de la población, pero en 1950 la proporción había descendido al 25,7%. Estos cambios caracterizan generalmente a la población de las civilizaciones modernas a través de todo el mundo. Están menos marcados en las regiones primitivas, pero serán más evidentes a medida que se mejore la salud pública con un menor costo de enfermedades contagiosas y muertes de niños por infecciones.

Las enfermedades de una población envejecida no son las de una población más joven, especialmente cuando la primera está sometida a las continuas "salpicaduras" de las infecciones características de las poblaciones metropolitanas modernas.

EL CARACTER CAMBIANTE DE LOS PROBLEMAS DE LAS ENFERMEDADES DE MUCHEDUMBRES

Desde hace un siglo los problemas de las enfermedades de muchedumbres que afectan a las comunidades modernas se han alterado de forma notable. Las causas son muchas—no solo las dos que acaban de mencionarse—y están relacionadas con el hombre como organismo y con el ambiente en el cual vive. Algunas enfermedades actualmente tienen mucha menos importancia; otras han pasado de una posición insignificante hasta clasificarse entre las principales causas de muerte o a ser factores importantes en la pérdida de la eficiencia o se han convertido en enfermedades incapacitantes. Pero lo ocurrido es algo más que una cuestión de diferencias en la importancia relativa de la cantidad de personas afectadas; en muchos casos, ha cambiado la naturaleza y el carácter de una enfermedad de muchedumbres. Con menos frecuencia, se han introducido nuevos problemas debidos al cambio del estado ecológico. Las enfermedades transmisibles proporcionan el mejor ejemplo de estas diferentes consideraciones, principalmente porque desde hace mucho tiempo la costumbre las ha señalado como el problema típico de las enfermedades de muchedumbres.

Enfermedades transmisibles

Al comparar las condiciones actuales con las que existían hace 100 años, los cambios que han ocurrido entre las enfermedades transmisibles son tan grandes como para constituir casi otro mundo. Las infecciones intestinales son mucho menos frecuentes. Las enfermedades transmitidas mediante secreciones del tracto respiratorio superior tienen una posición mucho más importante entre las infecciones en general. La situación es menos clara entre las enfermedades que se transmiten por contacto directo, aunque la tendencia en cuanto a la incidencia es la de las enfermedades respiratorias, con el resultado de que estas condiciones llegan a tener mayor importancia a medida que la aglomeración de las poblaciones es más pronunciada. Las enfermedades venéreas, como representativas de las enfermedades transmisibles, siguen siendo el problema que siempre fueron. El mejor control de las enfermedades transmitidas por artrópodos ha representado un éxito excepcional en los últimos años, de tal forma que se ha conseguido limitar apreciablemente la frecuencia de esas enfermedades. Entre las enfermedades del hombre originadas por animales, se ha logrado más en cuanto a las infecciones asociadas con los animales domésticos que en las asociadas con los animales salvajes. No hay ninguna razón para creer que ha aumentado la frecuencia real de las enfermedades de procedencia animal, pero tienen relativamente más importancia entre las enfermedades transmisibles debido a las cantidades menores que proceden de otras causas.

Hay dos medios generales que pueden ser útiles para evaluar cuantitativamente los cambios que han tenido lugar en la frecuencia de las enfermedades transmisibles. El primero es mediante la comparación de las tasas de incidencia calculadas en términos de unidades de población. El segundo es mediante el examen de la importancia relativa de las enfermedades de muchedumbres como causa de muerte.

En 1900, las 10 causas principales de muerte en los Estados Unidos incluían cinco enfermeda-

des infecciosas; la lista actual solo contiene dos. En 1900, el primer lugar estaba ocupado por una enfermedad infecciosa, la tuberculosis; en 1946, el lugar más alto ocupado por un proceso transmisible correspondía a la neumonía de cualquier tipo, que se situaba en sexta posición. Un examen de las dos listas de las enfermedades responsables de las cifras más altas de muertes en 1900 y en 1946 demuestra que los progresos efectuados se relacionan con las enfermedades transmisibles, cuya prevención depende en gran parte de medidas comunitarias. Los problemas actuales proceden de otras enfermedades cuya prevención depende mucho de la iniciativa individual y de las actividades de la medicina privada. En cuanto a las enfermedades transmisibles por sí mismas, hay una tendencia creciente al establecimiento de un equilibrio en la respuesta clínica y en la frecuencia en la comunidad, del tipo que ha resultado tan satisfactorio y se ha seguido durante tanto tiempo con la parotiditis.

Se puede sugerir con cierta prudencia que han pasado los tiempos de las grandes epidemias. Esto parece probable si las condiciones ambientales permanecen como están o continúan su tendencia actual. Si el ambiente cambia sensiblemente o se introducen nuevos factores, tales como otra Revolución Francesa, podría ocurrir casi cualquier cosa, incluyendo la reversión a las situaciones epidémicas que caracterizaban al mundo de hace un siglo. Las experiencias combinadas de los últimos 100 años y especialmente de la segunda guerra mundial apoyan la opinión de que habrá un futuro favorable en relación con brotes mundiales importantes. Es útil examinar la historia de una ciudad típica de los Estados Unidos, como Filadelfia. La epidemia más grande de los tiempos modernos, la pandemia de gripe de 1918, fue un pequeño problema en términos de muertes, comparado con las epidemias anteriores ocurridas en esa ciudad. Esta experiencia no es única. Algo similar ha ocurrido en otras ciudades representativas del país, como Boston, Nueva Orleans, Chicago y Nueva York.

La mayor atención y el interés principal por la epidemiología siguen centrándose en las enfermedades transmisibles; esto no se debe a la importancia predominante de estas enfermedades, puesto que realmente tienen menos importancia relativa que algunas otras. Principalmente, se debe a que se las comprende mejor y desde hace más tiempo. Por lo tanto es razonable que las enfermedades transmisibles continúen siendo la preocupación fundamental de los epidemiólogos. Los progresos alcanzados deben mantenerse. Puede ser que la consideración más importante sea que estas enfermedades ofrecen la mejor oportunidad para familiarizarse con el método epidemiológico. La aproximación razonable a campos más amplios y menos explorados de las enfermedades de muchedumbres es a través de la expansión y transferencia de ese método.

Enfermedades orgánicas no transmisibles

En la actualidad, los problemas importantes de salud de la comunidad están relacionados con aquellas enfermedades orgánicas que no son transmisibles en el hombre y que no son causadas por un agente infeccioso específico. Esto es igualmente cierto si la valoración se basa en otro criterio importante, como los defectos o incapacidades que causan.

Las enfermedades cardíacas constituyen hoy la primera causa de muerte en los Estados Unidos; y las muertes por cáncer, los trastornos circulatorios, enfermedades del metabolismo, trastornos de la nutrición, así como las enfermedades degenerativas, ocupan posiciones altas en la lista. Se observa una relación directa con los cambios en las condiciones sociales y económicas de este siglo. Muchos de estos cambios han resultado de las nuevas características de la edad de la población. Debido a un menor número de muertes por enfermedades transmisibles, las personas tienen ahora una vida más larga, lo suficientemente larga como para contraer enfermedades que en su mayor parte están limitadas a las personas de edad avanzada. Esta es una evolución natural. Las enfermedades, y especialmente las transmisibles, constituyen un medio no natural mediante el cual se controla el tamaño de la población. El medio natural de eliminación es a través de la vejez y de los accidentes.

El resultado práctico de esta situación cambiante es una tendencia establecida y creciente por parte del personal de salud pública de poner más énfasis en las enfermedades de la vejez, y menos en los problemas de salud asociados con las enfermedades transmisibles. Esta es una actitud lógica, como lo ha demostrado la evidencia presentada, pero hace falta tener una buena perspectiva y un juicio equilibrado en relación

con el entusiasmo recientemente despertado por la geriatría. La salud de los niños sigue recibiendo atención importante entre los problemas de salud pública, no por las enfermedades transmisibles, sino por la nutrición, el crecimiento y el desarrollo, así como por diferentes trastornos psiquiátricos. El niño tiene una esperanza de vida de muchos años; la del grupo de más edad es corta. El mayor beneficio en años de vida sana es por sí solo razón suficiente para poner un mayor énfasis en las enfermedades de muchedumbres de la niñez. La naturaleza de los años ganados es de igual importancia; para el niño, estos son años de esfuerzos productivos y creativos; para la persona mayor, es probable que los años sean no solamente pocos sino relativamente improductivos.

Enfermedad funcional

De todos los problemas de salud de las comunidades, se ha dedicado un mayor interés a las enfermedades orgánicas que a los trastornos funcionales *(4)*. Esta diferencia se explica por varias razones. Hay una mayor facilidad de reconocimiento, un establecimiento más rápido de las causas, y una mayor disponibilidad de métodos para medir tanto la causa como el efecto. Se está empezando a conocer que los trastornos mentales, los problemas de la adicción al alcohol y al tabaco, y las enfermedades sociales relacionadas con el trabajo, recreo y actividades intelectuales del hombre, también constituyen problemas de grupo además de individuales. Apenas se ha tratado de estas enfermedades de muchedumbres de origen funcional como campo de la epidemiología. Hay muchos indicios de que esta actividad se desarrollará en un futuro inmediato *(5)*.

Lesiones

Con el advenimiento del ejercicio moderno de la medicina hace unos 50 años los deberes del médico llegaron a considerarse como algo más que el cuidado de los enfermos y lesionados. Se definieron las obligaciones del médico como "primero, prevenir la enfermedad; si ello no fuera posible, curarla; y si esto fuera imposible, aliviarla". El concepto reciente de prevención, tal como fue desarrollado, se aplicaba casi completamente a la enfermedad y a los enfermos. En gran parte, se olvidó a los lesionados, hasta que recientemente se despertó el interés por el problema de los accidentes civiles y de las condiciones militares, tales como el pie de trinchera, las víctimas de las guerras, y las lesiones ordinarias de la vida militar. Colectivamente, estos son los problemas de una epidemiología de los traumas.

Según los datos de 1947, los accidentes de cualquier tipo se clasificaron en cuarto lugar entre las causas de muerte en los Estados Unidos. Se puede demostrar que las lesiones traumáticas después de accidentes se ajustan a las mismas leyes biológicas que las enfermedades *(6)*, son susceptibles del mismo enfoque epidemiológico, y, lo que es menos apreciado, son evitables y controlables. En lugar de ser algo separado de la enfermedad y que apenas entra en la consideración de la medicina preventiva, las lesiones son un problema de salud pública igual que puede serlo el sarampión.

DIRECCION ACTUAL DE LOS INTERESES EPIDEMIOLOGICOS

Hay pruebas del amplio margen de condiciones patológicas incluidas dentro de las ideas modernas de las enfermedades de muchedumbres o comunitarias. El enfoque de la solución de los problemas asociados con las enfermedades de muchedumbres, tipificadas por las enfermedades transmisibles, se ha efectuado a través de la epidemiología, disciplina biológica relacionada con la enfermedad en cuanto afecta a grupos de personas. Por lo tanto, parece ser que la medicina y la salud pública están llamadas a cambiar las interpretaciones existentes sobre la utilidad del método epidemiológico. Las condiciones actuales no justifican por más tiempo una limitación a las enfermedades transmisibles. Los problemas más amplios de la salud pública se encuentran en relación con otras enfermedades, orgánicas y funcionales, así como con lesiones. La validez de este concepto depende de que se asuma que todas las enfermedades de muchedumbres y las lesiones se ajustan a las mismas leyes biológicas de la ecología que los procesos transmisibles. Se confía que sea así.

Si la base de la práctica moderna se encuentra en una interpretación etiológica de enfermedad y lesión y seguramente lo es, entonces los agentes que producen las numerosass condiciones patológicas deben ser diversamente viables y no viables, y a veces transmisibles y otras no. Si las

condiciones mórbidas del hombre son el resultado de una reacción entre el huésped humano y su ambiente, entonces se pueden interpretar todas las condiciones de enfermedad en términos de tres factores principales. El primero es el agente, que puede ser un objeto o sustancia inanimada, o un organismo vivo que produce directamente la condición. El segundo es el huésped, el organismo vivo afectado o lesionado; y, de todos los organismos vivos, el hombre es el huésped más importante. El tercer factor es el ambiente en el cual existen el huésped y el agente, un ambiente que tiene mucho que ver con la determinación de las calidades y actividades de ambos, y, además, tiene una fuerte influencia en la naturaleza y la efectividad de la interacción que tiene lugar entre los dos. Considerados de tal modo, enfermedad, lesión y estado fisiológico se reconocen como fenómenos ecológicos y susceptibles en sus manifestaciones de grupo a los métodos de análisis epidemiológico. La epidemiología se considera como una disciplina biológica aplicable a todas las enfermedades asociadas con grupos de personas u objetos, incluyendo tanto a las plantas como a los animales.

El desarrollo de nuevos conocimientos, o la introducción de nuevas condiciones, frecuentemente requiere un cambio en los métodos o en el énfasis. Hay pruebas de que el mundo tiende a convertirse en un universo epidemiológico, de que está experimentando un cambio en el carácter de la población, y que el ambiente social y económico ha cambiado de forma marcada. Esto ha dado como resultado un cambio de valores en los problemas de enfermedades de muchedumbres. Para cumplir con sus obligaciones con la medicina preventiva y con la salud pública, la epidemiología necesita ampliar sus intereses. Como ha expresado el Dr. Joseph Mountin *(7)*, ya es hora de que los epidemiólogos se libren de su fijación de la "bomba de agua de Broad Street". Por cierto, esto se refiere a los estudios clásicos de Snow" *(8)* sobre el cólera, que sentaron las bases para el método de campo en la epidemiología y a partir de los cuales se desarrolló la asociación establecida entre la epidemiología y las enfermedades transmisibles. La implicación de este comentario trivial es que ya no se puede justificar la limitación al problema de las enfermedades transmisibles y la falta de atención a problemas más urgentes. Se puede aceptar como principio que la epidemiología debe prestar más atención a los problemas masivos de las enfermedades orgánicas y funcionales en general y menos a las transmisibles, aplicándose este principio con pocas reservas a los países de América del Norte y Europa Occidental. Esto está de acuerdo con las condiciones cambiantes del mundo moderno. Muchos países siguen considerando a las enfermedades transmisibles en el primer término. No obstante, existe poca duda de que esta es la epidemiología del futuro, que se hace cada vez más aplicable en la mayoría de los países del mundo.

LA EPIDEMIOLOGIA EN RELACION CON LA MEDICINA Y LA SALUD PUBLICA

La epidemiología se considera como una disciplina biológica general e independiente, la ciencia básica de la salud pública. Se acepta que la función de los servicios de salud pública consiste en "la aplicación de las ciencias de la medicina preventiva, a través del gobierno, con fines sociales, y con el propósito no de salvar al individuo sino de comprender y reducir cualquier tipo de enfermedad que afecte a una comunidad o a un grupo". Hay aquí una clara separación de intereses. La prevención de la enfermedad en el individuo, lo cual es una función de la medicina preventiva y del médico, se distingue de la prevención de la enfermedad en un grupo o comunidad, lo cual es un asunto de salud pública y del personal que trabaja en la salud pública. Si la salud pública es una rama del conocimiento distinta de la medicina, y la separación se considera que está bien hecha, entonces la salud pública debe basarse en alguna disciplina fundamental que sea característica de sus actividades e individual a ella. La salud pública trata de grupos de personas, y la epidemiología es el estudio del comportamiento de la enfermedad tal como se manifiesta en grupos de población. Por esta razón, se afirma que la epidemiología es la ciencia básica de la salud pública. No ocupa una posición exclusiva, ya que entran en juego todas las ciencias de la medicina preventiva, y otras disciplinas tienen mayor importancia en el control y gestión de las enfermedades comunitarias. Es básica en el sentido de que es el punto de partida por medio del cual se reconocen y valoran las enfermedades de muchedumbres. Quizás se en-

tienda mejor si decimos que es el equivalente al diagnóstico en la medicina clínica.

El estudio de la enfermedad como fenómeno de muchedumbres se diferencia principalmente del estudio de la enfermedad en el individuo en lo que respecta a la investigación. Se comprende fácilmente que el público o la comunidad no es un simple agregado de las personas que forman un grupo de población, sino que cada universo de personas es una entidad, un compuesto que posee tanta individualidad como una persona. Asimismo, los métodos y técnicas empleadas en el estudio de la comunidad son distintos de los aplicados al individuo, hasta tal punto que Greenwood *(9)* ha comentado con razón que un hombre muy bien preparado para llevar a cabo el diagnóstico y el tratamiento de individuos puede estar completamente incapacitado para la generalización. Puede ser de utilidad examinar las diferencias y similitudes en el enfoque de los problemas de salud y de enfermedad en cuanto se aplican al grupo y al individuo.

Para todas las actividades de la medicina clínica es fundamental un conocimiento y familiarización con una serie importante de ciencias. Hoy en día la medicina puede usar un amplio margen de disciplinas científicas. La lista comienza con las que se llaman generalmente las ciencias médicas, las disciplinas que han formado parte de la medicina desde sus primeros pasos: la anatomía y fisiología, la histología y embriología, con la patología en la posición central, y a continuación las disciplinas más recientes, bioquímica y bacteriología. Todas se apoyan en las ciencias naturales, principalmente la física y química. La exclusión de las ciencias matemáticas significaría poner en duda que la medicina es la ciencia, como en verdad lo es. Durante los últimos años, dados los intereses cada vez más amplios del ejercicio de la medicina, hay que añadir a esta lista varias ciencias sociales, economía, sociología y psicología, y sin mucha discusión, las ciencias biológicas con aplicación menos directa, tales como la antropología y la genética. De ningún modo puede considerarse que esta es una lista exhaustiva, ya que la medicina, de acuerdo con sus obligaciones más amplias de prevención además de tratamiento, encuentra progresivamente la necesidad de la mayoría de las ciencias físicas y biológicas, y, cada vez más, de las ciencias sociales. Puesto que el objetivo principal del médico es la prevención y la curación de enfermedades y lesiones, es lógico que el interés principal por estas disciplinas sea más bien utilitario e indirecto que fundamental y asunto de interés específico. Tienen su lugar en el pensamiento clínico por una sola razón, que es el grado con el cual contribuyen a una disciplina central llamada diagnóstico. Este es el medio por el cual se reconoce la enfermedad del individuo, se evalúa y se juzga en cuanto al pronóstico final. La medicina clínica se centra en el diagnóstico porque es la rama del conocimiento que dirige y determina el objetivo final, que es la debida atención y tratamiento del paciente.

Es muy parecido el enfoque de los problemas del grupo. No es menor la necesidad fundamental de las ciencias básicas. Unas pocas, tales como la bioestadística y la toxicología, reciben una mayor atención; otras, como la anatomía, reciben algo menos. De nuevo, la preocupación por las ciencias fundamentales procede de la misma necesidad, es decir, de la ayuda que aportan a una disciplina central que también trata del reconocimiento, evaluación y prognosis de enfermedades, pero esta vez por cuanto afectan a comunidades en lugar de individuos. Esta disciplina, la epidemiología, es el equivalente al diagnóstico y tiene precisamente la misma relación con la práctica de la salud pública que el diagnóstico con la gestión clínica. La epidemiología y la salud pública se ocupan del grupo, del mismo modo que el diagnóstico y tratamiento se ocupan de la enfermedad del individuo.

Este concepto en sí mismo sugiere que la epidemiología es una disciplina con implicaciones que van más allá que el estudio de las epidemias. En primer lugar, su utilidad no se limita a los profesionales de la salud pública. El médico, aunque trata con unidades más pequeñas, utiliza los métodos epidemiológicos para aplicar la medicina preventiva a grupos de familias. Casi ninguna enfermedad del individuo deja de tener un impacto en las personas que rodean al paciente. El ejercicio de la epidemiología de pequeños grupos en principio no se diferencia en absoluto de las actividades del profesional de la salud pública en cuanto a problemas más amplios, en donde el grupo de población es una ciudad, estado o país. Se aprecian menos otras aplicaciones del método epidemiológico a problemas puramente clínicos. Una de las más prácticas es la sustitución del análisis epidemiológico y de la interpretación matemática por la impresión clínica obtenida de informes de casos. Esta se utiliza en la evaluación de nuevos medicamentos

y métodos de tratamiento, en la determinación de la utilidad de los procedimientos diagnósticos propuestos, y en la definición precisa del desarrollo y comportamiento clínicos de una enfermedad o lesión. El método epidemiológico parece ser la aproximación más razonable en busca de una mejor definición de los estados precancerosos y prediabéticos, de la cual sobre todo depende una prevención racional y satisfactoria. Proporciona el medio final para comprobar el valor de los resultados de las investigaciones microbiológicas experimentales, en asuntos tales como las causas de enfermedades contagiosas o sus formas de transmisión. Una familiarización superficial al día con la literatura médica es suficiente para conocer el grado creciente con el cual se está incorporando el método epidemiológico o de grupo al ejercicio y a la investigación clínica moderna.

Son más conocidos los usos de la epidemiología que aplican los profesionales de la salud pública. La aplicación tradicional es el estudio de epidemias, pero incluso para las enfermedades transmisibles tal limitación ha pasado hace mucho tiempo. Se dedican muchos más esfuerzos al estudio de infecciones, tales como aparecen en circunstancias normales, con el resultado de que la endemiología o estudio del comportamiento continuo de una enfermedad durante mucho tiempo mediante encuestas de campo en una comunidad, tiene mucho más peso que el esfuerzo dedicado a epidemias accidentales y raras. Por lo tanto, la epidemiología se convierte progresivamente en un estudio de la historia natural completa de la enfermedad más que de sus manifestaciones anormales.

El método de campo del estudio epidemiológico tiene otros usos en la salud pública aplicada además de la investigación directa de enfermedades. El administrador adapta el método a sus necesidades para determinar las previsiones necesarias de asistencia hospitalaria para poblaciones comunitarias *(10)*. Es el procedimiento establecido para valorar el éxito obtenido en programas de prevención y control de una enfermedad *(11)*.

La investigación sobre el terreno, por medio del estudio de una enfermedad tal como se manifiesta en la naturaleza, es una aproximación importante e independiente para resolver problemas médicos. El progreso médico moderno ha estado asociado tan profundamente con la investigación biológica de laboratorio, y ha sido en tan gran medida un desarrollo del método experimental, que este otro método más antiguo ha sido eclipsado en años recientes. El progreso a través de experimentos es frecuentemente lento, y con él, a veces se llega a puntos muertos, con el resultado de que se manifiesta una tendencia creciente a probar el nuevo pero a la vez viejo enfoque mediante métodos epidemiológicos de campo. De ningún modo esto se limita a las enfermedades transmisibles, ya que el valor de las aportaciones de campo es tan claro que métodos similares se están dirigiendo hacia otras áreas de enfermedades de muchedumbres, tales como el cáncer *(12)* y específicamente el cáncer en la industria *(13, 14)*. Hay mucha actividad en relación con los trastornos de la nutrición *(15)*, con las enfermedades metabólicas dentales *(16)*, actualmente con la diabetes *(17)* y la tirotoxicosis *(18)*. Incluso hasta campos tan raros como las anomalías congénitas *(19)* ocupan ahora la atención de los epidemiólogos experimentales.

Con el máximo reconocimiento a las aportaciones al progreso médico moderno mediante observaciones cualificadas por parte de los que practican la medicina individual, existe no obstante una apreciación creciente del grado hasta el cual el conocimiento de un problema total se puede ampliar a través del análisis y estudio de los hechos acumulados por muchos observadores; que se pueden obtener beneficios mediante la investigación de los procesos de enfermedades que afectan a grupos de personas, como medio de complementar el estudio clínico de los pacientes individuales y los conocimientos derivados del experimento. Asimismo, es cada vez más evidente que para comprender completamente todas las variaciones que puede mostrar la enfermedad, es necesario aprovechar la experiencia del mundo y no razonar de forma demasiado general sobre los resultados obtenidos en una pequeña sección de un solo país. La enfermedad muestra muchas particularidades bajo las múltiples influencias de un ambiente variable, y esto se aplica no solamente a las transmisibles. La difteria y el cáncer se describen casi universalmente en términos del comportamiento clínico y epidemiológico que manifiestan en los climas templados del norte. Lo que ocurre en los trópicos es con frecuencia muy diferente. Un punto de vista internacional se hace cada vez más necesario para obtener una comprensión completa y más clara de la enfermedad.

Referencias

(1) Staley, E. *This Shrinking World.* Chicago, World Citizen's Association, 1935.

(2) Davis, D. J. *Indian Med J* 88:186-194, 1945.

(3) Secretaría de Comercio de los Estados Unidos, Oficina del Censo. *Forecasts of the Population of the United States, 1945-1975.*

(4) Wearn, J. F. *JAMA* 134:1517-1520, 1947.

(5) Halliday, J. F. *Psychosocial Medicine.* Nueva York, N.Y., W. W. Norton and Co., 1948.

(6) Gordon, J. E. *Am J Public Health* 39:504-515, 1949.

(7) Mountin, J. Comunicación personal, 1947.

(8) Snow, J. *On the Mode of Communication of Cholera,* 2ª ed. Londres, John Churchill, 1855.

(9) Greenwood, M. *Epidemics and Crowd Diseases.* Nueva York, N.Y., Macmillan Co., 1935.

(10) Bourke, J. J. y M. Bullowe. *Am J Public Health* 31:926, 1941.

(11) Bell, J. A. *JAMA 137:1276-1281, 1948.*

(12) Levin, M. L. *Cancer* 1:489-497, 1948.

(13) Hueper, W. C. *Occup Medicine* 5:157, 1948.

(14) Hueper, W. C. JAMA 139:335, 1949.

(15) Milam, D. F. *NC Med J* 2:6-11, 1941.

(16) Dean, H. T. *J Am Coll Dent* 12:50-53, 1945.

(17) Wilkerson, H.L.C. y L. P. Krall. *JAMA* 135: 209, 1947.

(18) Iverson, K. *Am J Med Sci* 217:121-130, 1949.

(19) Ingalls, T. H. y J. E. Gordon. *Am J Med Sci* 214:322-328, 1947.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y EPIDEMIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES CRONICAS: ¿SEPARADAS Y DESIGUALES?

Elizabeth Barrett-Connor[1]

Hace algún tiempo que me confunde y me molesta la división de la epidemiología y de los epidemiólogos en subespecialidades de enfermedades infecciosas y de enfermedades crónicas. Los que dudan que existe esta división solo tienen que examinar los planes de estudio de las facultades de salud pública, los títulos de capítulos de libros de texto de epidemiología y las descripciones de cargos anunciados en varios medios de información. Aunque esta división tiene una razón histórica y se perpetúa por el actual sistema de financiamiento federal, como se indicará más adelante, creo que la distinción es arbitraria y perjudicial para los epidemiólogos y para el estudio epidemiológico de las enfermedades.

¿Cómo se inició esta división? Hace más de medio siglo se hacían observaciones epidemiológicas sobre las enfermedades crónicas de causa no infecciosa, como la pelagra de los pobres y el cáncer de escroto de los limpiachimeneas. Sin embargo, casi todas las primeras investigaciones epidemiológicas se referían al estudio de las enfermedades infecciosas. Durante los años 40 muchos epidemiólogos destacados subrayaron la importancia de aplicar los métodos de la epidemiología al estudio de las enfermedades crónicas y se opusieron a que se limitara la epidemiología al campo de las enfermedades infecciosas. Como ha señalado Murphy *(1)*, en los trabajos epidemiológicos de los últimos 30 años el aceptar que los métodos utilizados con éxito en relación con las enfermedades crónicas podrían ser aplicados también a las enfermedades infecciosas ha requerido un gran acto de fe. Los éxitos de la epidemiología de las enfermedades crónicas apoyan esa hipótesis pero han sido paradójicamente divisorios.

Fuente: *American Journal of Epidemiology* 109(3):245-249, 1979.

[1]Departamento de Medicina y Medicina Comunitaria, Universidad de California, San Diego, La Jolla, California, E.U.A.

DEFINICIONES

En relación con dolencias o enfermedades, la palabra "crónica" implica una enfermedad de evolución lenta y larga duración. Es lo opuesto de "aguda", término que denota un comienzo rápido y una breve duración. Pese a la sencillez de la definición, nadie ha clasificado satisfactoriamente todas las enfermedades en base a la duración. En realidad, la mayoría de las enfermedades de cualquier listado son a veces agudas y a veces crónicas. Un accidente cerebrovascular puede ser mortal inmediatamente o puede producir secuelas que persisten por meses o años. Las cardiopatías, habitualmente clasificadas como crónicas, son agudas para aquellas víctimas de infarto del miocardio que mueren antes de llegar al hospital. La tendencia a considerar que "infección" es sinónimo de "aguda" es igualmente equívoca. Muchas infecciones o sus secuelas son crónicas, como por ejemplo la sinusitis, cistitis, sífilis, tuberculosis, poliomielitis paralítica, rubéola congénita y cardiopatía reumática.

A menudo la condición de agua o crónica no constituye un atributo permanente de la enfermedad. Una enfermedad aguda puede dejar de ser definida como tal cuando los adelantos científicos permiten identificar la fase preclínica. Un trastorno crónico se puede transformar en una enfermedad aguda cuando el tratamiento precoz impide el desarrollo de secuelas. En un estudio efectuado en Baltimore sobre enfermedades crónicas *(2)* se encontró que, con tratamiento adecuado, se podría haber logrado una recuperación completa para una de cada 10 "afecciones importantes".

Latencia

Se cree que la mayoría de las enfermedades crónicas se caracterizan por un largo intervalo entre la exposición al presunto factor (o factores) de riesgo y el comienzo de la enfermedad.

Sin embargo, muchas enfermedades infecciosas aparecen después de períodos de latencia tan largos como los propuestos para las enfermedades crónicas. Así, la infección con el bacilo de la tuberculosis contraída en la infancia a menudo no se manifiesta por primera vez hasta la edad adulta avanzada. El herpes zoster representa una reactivación de la varicela sufrida en la infancia, en muchos de los casos, si no en todos los casos. Gran parte de las infecciones de un huésped afectado reflejan sin duda la reactivación de una infección latente. Es más, el período de incubación de la mayoría de las infecciones que afligen hoy en día a los adultos o está dilatado o está insuficientemente definido.

Transmisibilidad

Muchas enfermedades infecciosas se propagan de una persona a otra. Sin embargo, esto de ningún modo es válido para todos los agentes infecciosos: la septicemia causada por toxinas preformadas, la enfermedad de los legionarios y la coccidioidomicosis no se transmiten de persona a persona. Algunas enfermedades crónicas de etiología hasta ahora desconocida pueden resultar ser transmisibles. La forma como se agrupan los casos de leucemia y linfoma sugiere un agente transmisible, como también lo indican estudios recientes de personas que residen en hogares donde viven víctimas de esclerosis múltiple *(3)*. Sería prematuro dividir a los epidemiólogos de acuerdo con las afecciones de que se ocupan: transmisibles o no transmisibles. Si se comprobara—lo que muchos hoy en día sospechan—que la leucemia, el cáncer del cuello del útero, la esclerosis múltiple, la artritis y la diabetes son causadas por agentes transmisibles, los profesionales clasificados en la actualidad como especialistas en enfermedades crónicas podrían encontrarse un día clasificados como epidemiólogos de enfermedades infecciosas.

Etiología

A comienzos del siglo, las enfermedades infecciosas constituían el área más destacada de las investigaciones en medicina. Los descubrimientos de agentes patógenos específicos que producían enfermedades también específicas eran claros y satisfactorios y condujeron a uno de los postulados básicos de la medicina: un proceso patológico particular tiene una causa única. Las observaciones clínicas, las investigaciones bacteriológicas y el desarrollo de sustancias antimicrobianas a comienzos de los años 40 llevaron a conceder preeminencia a las enfermedades infecciosas en cuanto a un problema médico cuya etiología y tratamiento estaban establecidos. Por el contrario, la epidemiología de las enfermedades crónicas se ha ocupado del estudio de enfermedades de causa desconocida, cuyo origen multifactorial se está aceptando progresivamente. Así, la dicotomía se estableció entre causa-conocida/unifactorial como opuesta a causa-desconocida/multifactorial.

Aunque es verdad que la causa necesaria de la mayor parte de las enfermedades agudas es un agente conocido y que la causa necesaria de la mayoría de las crónicas continúa siendo desconocida, esta situación es ciertamente más una resultante del nivel de conocimiento existente que de la naturaleza de la enfermedad. Todas las enfermedades tienen causas múltipes. Como indica Stewart *(4)*, "si dos sujetos susceptibles son expuestos a dosis iguales del mismo germen y uno contrae una infección y el otro no, el factor que gobierna el desarrollo de la infección evidentemente es ajeno al germen".

Para la mayoría de las enfermedades, la frecuencia de la exposición excede a la frecuencia de la enfermedad. Unicamente la disponibilidad del agente necesario ha suministrado los reactivos que permitieron demostrar que la mayoría de las personas afectadas con el bacilo tuberculoso o con el virus de la poliomielitis no se enferman. Estamos solamente comenzando a entender por qué la mayoría de los fumadores de cigarrillos no desarrollan cáncer pulmonar *(5)*. Es bien posible que los determinantes hereditarios y ambientales de las enfermedades crónicas precedan a otros descubrimientos comparables en el campo de la infección.

Aspectos del comportamiento

La evidencia acumulada en los últimos 20 años indica que las enfermedades crónicas más importantes son causadas por una variedad de hábitos personales y sociales, tales como alimentación inadecuada, consumo excesivo de alcohol y tabaco, falta de ejercicio y prácticas peligrosas en la conducción de vehículos y en el trabajo. Los aspectos del comportamiento también determinan la distribución de muchas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, las enfermedades

de transmisión sexual, que constituyen las infecciones epidémicas más importantes en los Estados Unidos en la actualidad, no afectan a las personas castas, y la tuberculosis activa es desproporcionadamente más frecuente entre los que abusan del alcohol.

En ningún tipo de enfermedad, aguda, infecciosa o crónica, se requiere una acabada comprensión de la causa para prevenir la enfermedad. La viruela se previno antes de aislar el virus; el cáncer del pulmón se puede prevenir antes de identificar el carcinógeno específico en el humo del cigarrillo. Cuando una enfermedad infecciosa se transmite o mantiene debido a actitudes, conducta o ambiente, es poco probable que un enfoque orientado solamente hacia el germen pueda proveer un control efectivo.

Diseño de estudio

Ningún tipo de diseño de estudio es peculiar de una rama determinada de la epidemiología. El estudio epidemiológico tanto de las afecciones agudas como de las crónicas habitualmente requiere un grupo que sirva de denominador, para la comparación o para ambos fines; puede ser hecho en forma retrospectiva, o prospectiva, y puede examinar la prevalencia o la incidencia. En la búsqueda de la causa de un brote de intoxicación alimentaria, en la que se examinan las tasas de ataque de las personas que estuvieron y que no estuvieron expuestas a la fuente sospechosa, se aplican los mismos principios que en una comparación de la incidencia de cáncer del útero entre las mujeres con o sin la hormona sospechosa. Las comparaciones de corte transversal o de casos y testigos se usan para validar o refutar los postulados clínicos de las enfermedades agudas y crónicas. Tales estudios han llevado al reconocimiento tardío de hechos tales como los siguientes: que la mayoría de los síntomas atribuidos a los ascárides se encuentran con igual frecuencia en niños no infectados *(6);* que las hemorragias lineales tradicionalmente atribuidas a la endocarditis bacteriana son igualmente comunes en pacientes hospitalizados sin endocarditis *(7),* y que los síntomas atribuidos a enfermedad de la vesícula son igualmente prevalentes en mujeres que no padecen de esta enfermedad *(8).* Los principios de diseño de estudios que rigen los ensayos clínicos de vacunas o de preparaciones antimicrobianas profilácticas son los mismos que aquellos que se aplican al estudio de los medicamentos depresores de lípidos o de los agentes contra la hipertensión.

La encuesta de población, uno de cuyos prototipos ha sido el estudio de Framingham *(9),* es uno de los principales instrumentos empleados por los epidemiólogos de enfermedades crónicas. En los estudios basados en la comunidad se examinan poblaciones enteras, incluyendo a una mayoría de personas que están aparentemente sanas, para determinar si presentan diversas características o enfermedades. En los estudios de corte transversal se define lo que es habitual, si no normal, y en los estudios prospectivos se definen los presuntos factores de riesgo. Observaciones tales como las de Framingham contribuyeron a reconocer que la presión arterial y el colesterol del plasma son importantes factores de predicción de la arteriopatía coronaria.

En el pasado, los epidemiólogos de enfermedades infecciosas tuvieron la ventaja de trabajar con personas enfermas. Las epidemias se describían en términos de los enfermos, y la población sana se empleaba principalmente para obtener datos específicos según edad y sexo para el denominador. Sin embargo, los estudios basados en la comunidad sobre la distribución de la enfermedad y sus antecedentes de ninguna manera son de competencia exclusiva de los epidemiólogos de enfermedades crónicas. Un caso pertinente es el estudio sobre vigilancia vírica efectuado en Seattle *(10),* que ha hecho importantes aportes a nuestro conocimiento sobre la transmisión y frecuencia de las infecciones respiratorias.

Metodología analítica

Un fenómeno que quizás distinga mejor que otros al epidemiólogo de enfermedades crónicas del de enfermedades infecciosas es el uso de métodos matemáticos más refinados, factibles en base a análisis asistidos por computadora. Debido a que ni la etiología de las enfermedades crónicas ni su tratamiento eran tan sencillos y obvios como lo que aparentaba ser válido para las enfermedades infecciosas, los epidemiólogos y bioestadísticos desarrollaron procedimientos matemáticos cada vez más complejos en una época en que la mayoría de las investigaciones en el campo de las enfermedades infecciosas comprendía observaciones clínicas o experimentos realizados en el laboratorio. El peligro consiste en que a veces el sentido común o la

credibilidad biológica son sustituidos por la bondad de ajuste *(11)*. Los epidemiólogos de enfermedades crónicas se encuentran a menudo en la incómoda posición de tener que efectuar análisis sin hipótesis; en la ausencia de un agente así como de un resultado únicos, deben hacer ejercicios de búsqueda de hipótesis. Los buenos estadísticos y epidemiólogos saben que los peligros latentes de "masajear" los datos exceden a los de las pruebas de las hipótesis. La multiplicidad de análisis posibles hará que casi con certeza algunas variables aparezcan significativamente asociadas con algunas enfermedades.

En los días que precedieron a la regresión lineal y la función logística múltiple, muchos epidemiólogos de enfermedades infecciosas personalmente recolectaban sus datos y los tabulaban a mano. Esta experiencia servía para aclarar las limitaciones a veces notables de los datos—que a través de la clasificación y computarización pueden adquirir una credibilidad que no merecen. La experiencia adquirida en el tiempo de referencia más limitado de algunos procesos infecciosos también suministra percepciones valiosas sobre los peligros inherentes a supuestos prematuros. En Londres en el siglo XIX, Farr *(12)* demostró que existía una notable correlación entre la mortalidad por cólera y la altura, pero omitió la consideración del agua entre las variables de interés. Un informe reciente *(13)* sobre un exceso de hepatitis entre mujeres jóvenes que usan anticonceptivos orales se habría beneficiado si se hubiesen tenido en cuenta las probables diferencias en el estilo de vida de las mujeres que empleaban anticonceptivos orales en comparación con las que no los empleaban.

Muchos epidemiólogos de enfermedades infecciosas provienen de las filas de especialistas clínicos y de laboratorio y carecen de las aptitudes tradicionalmente consideradas como propias de los epidemiólogos de enfermedades crónicas. Estas pericias son ahora esenciales para descubrir aquellas variables que, en presencia del agente necesario, determinan la infección, la enfermedad y su resultado. Mientras que habitualmente el agente infeccioso puede ser aislado y contado con precisión, los factores externos que determinan la morbilidad y mortalidad son más difíciles de cuantificar. Compete a la epidemiología encontrar otros métodos para determinar con precisión la contribución de esos factores a las enfermedades infecciosas. La separación arbitraria de la epidemiología de las enfermedades infecciosas de las de las crónicas en las actividades de enseñanza e investigación entorpece la satisfacción de esta necesidad.

Fondos, investigaciones y adiestramiento

El aumento de la esperanza de vida en los Estados Unidos desde 1900 está directamente vinculado con la reducción de las enfermedades infecciosas. Desde 1950 han sido pocas las mejoras en ese campo. Las afecciones crónicas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado.

La importancia de las enfermedades crónicas ha llevado a realizar investigaciones en campos específicos a los que se destina una gran cantidad de los fondos federales para estudios científicos. Los fondos se asignan para la capacitación de epidemiólogos especializados en cardiopatía, cáncer, diabetes y artritis, para nombrar solo unos pocos. En cambio, la epidemiología de las enfermedades infecciosas no ha sido un campo importante de adiestramiento ni de investigación planificados, aunque hay algunas excepciones, como las infecciones nosocomiales y las enfermedades de transmisión sexual. Los limitados recursos actualmente asignados a la epidemiología de las enfermedades infecciosas, en comparación con la epidemiología de las enfermedades crónicas, han determinado la elección de especialidad profesional que han hecho los epidemiólogos, porque para ellos es una ventaja llamarse especialistas en enfermedades crónicas. Las asignaciones de fondos no solo determinan el rumbo de la investigación sino también el título de los trabajadores.

CONCLUSION

Algunas disciplinas científicas son más apropiadas que otras para responder a ciertas preguntas que surgen en el campo de la medicina. Gran parte del esfuerzo epidemiológico moderno ha estado dirigido a la investigación de problemas para los que el resto de la ciencia tiene pocas guías útiles. Cualquier enfermedad, aguda o crónica, que carezca de una estructura lógica o de una hipótesis verosímil, resulta difícil de estudiar. Sin embargo, así como la identificación de un agente necesario, microbiano o de de otra índole, no permite contestar todas las preguntas pertinentes e importantes, tampoco

la demostración de una variable asociada permite confirmar la causalidad ni predecir los métodos de prevención.

Desde el punto de vista epidemiológico, las enfermedades agudas difieren de las crónicas en dos aspectos principales: lo inmediato de la respuesta y la singularidad de la observación. Las lecciones aprendidas de las enfermedades infecciosas, en las que el agente y el resultado eran más fácilmente accesibles para verificar las predicciones, deben ser compartidas con aquellos epidemiólogos que—en su prisa por adjudicar una causa—suelen abandonar el buen juicio biológico en favor de una ideología cuantitativa. Muchas preguntas sin respuesta en el campo de la epidemiología de las enfermedades agudas/infecciosas necesitan ser abordadas empleando aquellas técnicas atribuidas en la actualidad a la epidemiología de las enfermedades crónicas y enseñadas conjuntamente con la misma. Los epidemiólogos de enfermedades agudas y crónicas tienen importantes lecciones que ofrecer los unos a los otros. El compartir experiencias y metodologías podría conjurar la desafortunada plétora de datos verdaderamente atroces analizados *ad nauseam* o de datos de buena calidad precariamente interpretados. Una vez aprendidas esas lecciones, deberíamos descartar los calificativos y llamar al epidemiólogo simplemente epidemiólogo. Los epidemiólogos de enfermedades agudas y los de enfermedades crónicas no son especies distintas e independientes, así como tampoco las enfermedades agudas pueden ser nítidamente separadas de las crónicas.

Referencias

(1) Murphy, E. A. Epidemiological strategies and genetic factors. *Int J Epidemiol* 7:7-14, 1978.

(2) Commission on Chronic Illness. Chronic Illness in a Large City—The Baltimore study. En: *Chronic Illness in the United States,* Vol. IV. Cambridge, Harvard University Press, 1957.

(3) Schocket, A. L. y H. L. Weiner. Lymphocytotoxic antibodies in family members of patients with multiple sclerosis. *Lancet* 1:571-573, 1978.

(4) Stewart, G. T. Limitations of the germ theory. *Lancet* 1:1977-2081, 1968.

(5) Emery, A.E.H., R. Anand, N. Danford *et al.* Arylhydrocarbonhydroxylase inducibility in patients with cancer. *Lancet* 1:470-471, 1978.

(6) Weller, T. H. y C. W. Sorensen. Enterobiasis: its incidence and symptomatology in a group of 505 children. *N Engl J Med* 224:143-146, 1941.

(7) Kilpatrick, Z. M., P. A. Greenber y J. P. Sanford. Splinter hemorrhages—their clinical significance. *Arch Intern Med* 115:730-735, 1965.

(8) Price, W. H. Gallbladder dyspepsia. *Br Med J* 2:138-141, 1963.

(9) Dawber, T. R., W. B. Kann y L. P. Lyell. An approach to longitudinal studies in a community: The Framingham Study. *Ann NY Acad Sci* 107:539-556, 1963.

(10) Fox, J. P., C. E. Hall y M. R. Councy. The Seattle Virus Watch. II. Objectives, study population and its observation, data processing and summary of illnesses. *Am J Epidemiol* 96:270-285, 1972.

(11) Feinstein, A. R. *Clinical Biostatistics.* St. Louis, C. V. Mosby, 1977.

(12) Langmuir, A. D. Epidemiology of airborne infection. *Bacteriol Rev* 25:173-181, 1961.

(13) Morrison, A. S., H. K. Jick y H. W. Ory. Oral contraceptives and hepatitis. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1:1142-1143, 1977.

PARTE III

INVESTIGACION ETIOLOGICA

DISCUSION

NAJERA: Tal vez debiéramos comenzar poniendo de relieve la interrelación que existe entre los factores que causan las enfermedades. Hoy en día todo el mundo habla de la multicausalidad, pero si ustedes leen los estudios observarán que la mayoría de los investigadores todavía buscan "una causa", y todavía piensan en términos de una sola causa o de unas pocas causas de enfermedad. No han empezado realmente a comprender la enfermedad como el resultado de la interacción de factores que actúan dentro de una verdadera red. Fue MacMahon quien primero habló de una "red de causalidad", pero con demasiada frecuencia esto todavía se interpreta como una cadena complicada pero lineal de causalidad en lugar de como una interrelación complicada de numerosos factores. Una red significa interrelación. Creo que tenemos que subrayar esto.

BUCK: Pero, mire usted, es muy difícil tener presente la red cuando en realidad usted está buscando una causa. Cuando estuvimos debatiendo las causas de la transición epidemiológica caímos exactamente en la misma trampa. Todavía es muy fácil caer en esta trampa.

NAJERA: Es verdad; es más fácil hablar acerca de una red que trabajar con ella. Recuerdo haber leído un trabajo muy bueno preparado por Capra en el que seguía la gran evolución de la física desde Newton hasta la teoría de la relatividad y la comparaba con la relativa falta de un desarrollo similar de las ciencias aplicadas. En medicina, por ejemplo, todavía estamos atenidos al enfoque newtoniano. Esa es la razón de que todavía pensemos en las causas de las enfermedades en términos de uno, dos o, cuando mucho, unos pocos factores. En realidad no podemos comprender la red de causalidad porque esto sería comparable a comprender el concepto de la relatividad. Deberíamos saber por lo menos un poco más de física moderna. Cuando eramos niños se nos enseñaba la física newtoniana; sabemos muy poco o nada de la relatividad, de Einstein y de la física cuántica. Tenemos que forzarnos a pensar de manera diferente. Aunque nos resulte muy difícil comprender el sentido de las interrelaciones, de una verdadera red, tenemos que modificar nuestra manera de pensar y de trabajar. Tal vez sea más fácil para las nuevas generaciones hacerlo así.

TERRIS: El concepto de la red de causalidad debería discutirse en contraste con los conceptos de causa-única y causa-multifactorial. En mi curso básico de epidemiología, di una conferencia titulada "La red de causalidad". A fin de ilustrar el concepto ofrecí el ejemplo de la prevalencia de la diarrea y la enteritis en la India desde hace mucho tiempo. Señalé que la ocupación británica de la India fue un factor principal para que en este país se padeciera tanto de diarrea y

enteritis durante un período tan prolongado. No todos los estudiantes aprecian este tipo de análisis. En realidad recuerdo que la reacción de un estudiante fue lanzarse a una defensa emocional del imperio británico.

Pero tal vez una de las ilustraciones más fascinantes de la red de causalidad es la epidemia de gota que padecieron los británicos en los siglos XVIII y XIX. Antes de esa época, la floreciente industria textil portuguesa había competido con la industria textil británica. Inglaterra, involucrada en la Guerra de Sucesión española, atrajo a Portugal a la Alianza Austro-Húngara, y en 1703 ambos países firmaron el pacto comercial conocido como Tratado de Methuen. El tratado permitía que los productos textiles británicos entraran en Portugal exentos del pago de derechos; a cambio, los británicos permitían que los vinos portugueses entraran en la Gran Bretaña pagando menos derechos que el vino francés. El tratado dio como resultado la destrucción de la industria textil portuguesa. Esta es una de las razones por la que Portugal no se desarrolló como país industrial.

Los británicos, que se encontraban en guerra con Francia, pudieron entonces sustituir el vino francés por vino portugués. Pero con objeto de conservar los vinos para la larga travesía desde Portugal a la Gran Bretaña, los fortificaron con alcohol que cabe presumir se había destilado o almacenado en vasijas de plomo. Al parecer los vinos portugueses contenían una gran cantidad de plomo que causaba la gota. Esta hipótesis fue descrita por dos clínicos de la Universidad de Alabama en un artículo publicado en el *Bulletin of the History of Medicine.* El artículo daba cuenta de un brote de 37 casos de gota en fabricantes ilegales de licores que habían destilado su whisky ilegal en radiadores de automóviles viejos que se habían reparado con plomo. Bebieron el alcohol contaminado con plomo y contrajeron la gota como resultado. Los autores del artículo describían esta secuencia de acontecimientos y aventuraban la hipótesis de que había ocurrido un proceso similar en Inglaterra.

BUCK: ¿Tuvieron otros síntomas de saturnismo en la Inglaterra del siglo XVIII?

TERRIS: El contenido de plomo no era suficiente para producir envenenamiento masivo, pero sí para afectar los riñones y elevar el ácido úrico en la sangre. A fin de someter a prueba su hipótesis, los clínicos de Alabama se trasladaron a Inglaterra, analizaron cuatro botellas de Oporto que databan de fines del siglo XVIII y principios del XIX y encontraron grandes cantidades de plomo en el vino viejo, pero solo indicios en el nuevo. ¿Quién hubiera pensado que el Tratado de Methuen habría de tener algo que ver en la epidemia de gota del siglo XVIII? Sin embargo, todo encaja desde el punto de vista epidemiológico: únicamente los ricos fueron afectados; comían mucha carne, bebían vino de Oporto en abundancia y padecían de gota.

NAJERA: El utilizar una obra teatral como una metáfora es otra buena manera de comprender cómo el concepto de la red de causalidad difiere de otros enfoques de la causalidad de las enfermedades. Por ejemplo, en algunas obras un actor, el personaje principal, prácticamente lleva el desarrollo de toda la obra. Esto sería similar a pensar en la causalidad de las enfermedades en términos de un agente que es más prevalente, más necesario, más importante. En otras obras, sin embargo, hay numerosos actores con papeles igualmente importantes; se necesitan todos para que la obra logre su efecto. Esto es comparable a enfocar la causalidad de las enfermedades en términos de cómo la gente y otros factores se interrelacionan en una red complicada de causalidad. Algunos factores serían más importantes que otros, claro, al igual que en muchas obras teatrales se pueden tener muchos actores pero menos papeles principales. Las investigaciones deben tener por mira la comprensión de todos los factores que entran en juego. Esto facilitaría separar en el análisis los factores de confusión.

TERRIS: Hay otra manera de ver esto: El agente es necesario, pero no suficiente.

NAJERA: Sin embargo, cuando decimos "necesario, pero no suficiente", creo que es importante que analicemos la cuestión de necesario para qué. En muchas de las enfermedades agudas, las enfermedades infecciosas, decimos que el agente específico es "necesario pero no suficiente" porque necesitamos el agente específico para dar nombre a la enfermedad. Pero en las enfermedades no infecciosas, ¿qué agentes son necesarios? En muchos casos no lo sabemos realmente.

TERRIS: Sí, lo sabemos. El fumar cigarrillos es "necesario".

NAJERA: No en lo que se refiere al cáncer de pulmón. Se da ese tipo de cáncer sin fumar cigarrillos.

TERRIS: Muy poco. El fumar cigarrillos casi siempre interviene.

NAJERA: Pero el hecho es que se dan casos de cáncer de pulmón sin fumar cigarrillos. Si se contrae cáncer de pulmón sin fumar cigarrillos, entonces no es necesario.

TERRIS: La contaminación del aire, los cromatos, el uranio; hay numerosos agentes que causan cáncer de pulmón.

NAJERA: Desde luego, hay numerosos agentes, pero no hay uno solo que sea necesario en el mismo sentido que estábamos hablando acerca de las enfermedades infecciosas.

TERRIS: Pero eso también se aplica a las enfermedades infecciosas. Se puede tener una infección de las vías respiratorias causada por 30 virus diferentes; no hay un agente único.

NAJERA: A esto es a lo que quería llegar: la condición de "necesario" no es tan clara, incluso en el caso de las enfermedades infecciosas. Por

ejemplo, las micobacterias de la tuberculosis son necesarias para un diagnóstico de la tuberculosis solo debido a que no llamamos tuberculosis a la enfermedad si no hay micobacterias. Pero, después de todo, ¿cuál es la diferencia real entre una enfermedad pulmonar crónica con micobacterias y una enfermedad pulmonar crónica sin ellas? No mucha, salvo tal vez en la forma en que la estudiamos y describimos, o bien en la manera en que la tratamos, es decir, si hay un tratamiento específico para un agente específico. Aparte de esto, casi todas las enfermedades infecciosas se podrían considerar de manera completamente diferente. Podríamos reclasificar epidemiológicamente las enfermedades respiratorias agudas, en lugar de aceptar clasificaciones patológicas o terapéuticas.

BUCK: No enteramente. No creo que en las enfermedades infecciosas la complejidad de la causalidad se presente en términos de si hay o no una causa necesaria. Como usted señaló, la nomenclatura de la enfermedad indica que hay una causa necesaria. Nombramos la enfermedad por lo que consideramos es el agente necesario. Creo que de lo que está hablando Terris es de una causa "suficiente". Nunca basta con tener nada más el agente, ya que una proporción sustancial de personas no desarrolla la enfermedad. Así, pues, la red entra más en el problema de la suficiencia de la causalidad.

NAJERA: Sí, sí. Quería poner de relieve que hay muy pocos papeles principales necesarios en las obras teatrales. A menos que se tenga una toxina en verdad muy fuerte, como la estricnina. La estricnina es suficiente, es la única causa. Uno la toma y se muere. Pero hay muy pocas cosas como esta.

TERRIS: Pero en determinadas enfermedades no infecciosas, yo diría que una deficiencia vitamínica es una causa necesaria.

NAJERA: Claro, pero incluso las enfermedades carenciales pueden justificar un análisis más a fondo. Por ejemplo, si hay una deficiencia vitamínica, ¿no es igualmente importante determinar *por qué* no hay un suministro satisfactorio?

TERRIS: Bueno, esa es una situación en que el agente no es suficiente. Dada la triada epidemiológica básica de agente-huésped-ambiente como marco conceptual, si uno no piensa en términos de la red de causalidad, está olvidándose uno del huésped y está olvidándose del ambiente. El agente debe llegar al huésped en cantidades suficientes para causar problemas, y el huésped debe ser susceptible al agente. Esa es la clave de todo el proceso.

NAJERA: Sí. Lo que es importante determinar es cómo y porqué —en qué condiciones ambientales, incluidas las sociales— pueden llegar esos factores al huésped para causar la enfermedad. No basta con aceptar el concepto de agente-huésped-ambiente; también se debe considerar qué factores influyen en estos agentes para pasar a través del ambiente y llegar al huésped. Esto se torna mucho más

claro en el caso de las enfermedades crónicas. Aquí se encuentran factores —a los que se podría denominar "factores permeables"— que originan los agentes y que también influyen en el huésped. En mi opinión, estos son factores sociales en su mayoría. Habida cuenta de esto, se puede discutir la falta de validez de los llamados estilos de vida. En fin de cuentas, el modo de vivir es un producto del ambiente, del entorno social.

TERRIS: Para volver a nuestro examen de la red de causalidad, me imagino que son muy pocas las conferencias sobre este tema que se dictan hoy en día en los cursos de epidemiología.

NAJERA: Yo enseño ese tema.

BUCK: Yo también.

TERRIS: ¿Ustedes lo enseñan? Son muy pocos los maestros que lo enseñan. A mis estudiantes no les gusta. Es demasiado teórico para ellos.

NAJERA: A menudo me llaman "maraña". En español el sinónimo aproximado de red es "trama", pero yo prefiero "maraña", que quiere decir trama enmarañada. Siempre hablo acerca de la importancia de pensar en la "maraña epidemiológica", la red enmarañada de la causalidad.

TERRIS: Podría decirse que mucha de la epidemiología que se enseña en los Estados Unidos se orienta hacia una sola causa, tanto en lo que se refiere a las enfermedades no infecciosas como infecciosas. Tenemos el caso de fumar cigarrillos. Según este enfoque, las compañías tabacaleras no tienen nada que ver con esto, al único que cabe echar la culpa es al cigarrillo.

NAJERA: En la actualidad la gente se atiene demasiado a la estadística como único método, olvidándose de que esta debe ser solo un instrumento útil para determinar si los hechos ocurrieron por casualidad. Sin embargo, todo el mundo sostiene que las cosas se han comprobado científicamente si se han comprobado estadísticamente. La verdad es que nunca se puede probar nada estadísticamente. Todo lo que se puede hacer es tratar de eliminar el azar, aunque nunca se puede eliminar por completo, aun cuando solo haya una posibilidad en un millón.

TERRIS: Además, si los resultados no son significativos desde el punto de vista estadístico, eso puede que solo quiera decir que uno no tiene una muestra lo bastante grande. Eso es todo lo que quiere decir. La gente no lo comprende.

NAJERA: Exacto. Esto es muy importante porque en epidemiología se tienen que buscar relaciones, incluso si no son muy aparentes. Esa es la manera de aprender más. Tenemos que proceder con prudencia para no eliminar teorías buenas simplemente porque no son significativas desde un punto de vista estadístico, ni reemplazarlas

con alguna otra cosa nada más porque es significativa desde un enfoque estadístico. Este margen del 95% o del 5%, que parece ser la base para todo, en realidad no significa nada. ¿En qué nos basamos para decir que el 6% o el 10% es malo y el 5% es bueno?

TERRIS: Como todos sabemos, la mortalidad ha sido tradicionalmente el indicador más usado para diagnosticar la situación de salud porque es fácil medir el hecho de la muerte. Ahora bien, hay varias cuestiones que examinar con respecto a la medición de la mortalidad. Por ejemplo, creo que la reciente formulación del concepto de "años de vida perdidos" como una alternativa al antiguo enfoque de las tasas de mortalidad es importante, lo mismo que el ajuste por edad. Dicho sea de paso, ¿sabían ustedes que fue un estadístico húngaro quien primero trajo a los Estados Unidos el concepto del ajuste por edad? En una reunión nacional de estadísticos celebrada en Chicago presentó un documento al respecto y poco después todo el mundo comenzó a trabajar en el tema del ajuste por edad que se hizo popular.

BUCK: En lo que se refiere a los años de vida perdidos, sospecho que puede haberse establecido como un enfoque metodológico por Farr cuando utilizó el concepto de la tabla de mortalidad de Halley.

NAJERA: ¿Sabían ustedes que este Halley fue el famoso astrónomo que estudió el cometa que nos acaba de "visitar" una vez más y que lleva su nombre? Tiene usted razón; las tablas de mortalidad de Halley, correspondientes a la ciudad de Breslau y publicadas en 1693, fueron de las primeras en relacionar la mortalidad y la edad.

TERRIS: Otro problema que se plantea al medir la situación de salud es el de la exactitud en el diagnóstico. Por ejemplo, los británicos comprobaron que las enfermedades coronarias eran más frecuentes entre la clase profesional que entre la clase obrera y que había un gradiente socioeconómico. Teniendo en cuenta esa conclusión, John Ryle cometió el error de señalar que eso se debía a que las clases más altas tenían más angustias y responsabilidades que las clases más bajas. Abe Lilienfeld escribió un documento hermoso en el que analizaba los datos ingleses correspondientes a las enfermedades coronarias y mostraba que, en efecto, su prevalencia era más alta en las clases altas. Después que hizo un análisis sobre las enfermedades degenerativas del corazón cambió de opinión y señaló lo contrario: su prevalencia era más alta en las clases más bajas. Después combinó los dos diagnósticos y encontró que la tasa de mortalidad era la misma para todas las clases sociales. Por supuesto, la diferencia no radicaba en las enfermedades sino en los médicos. Las clases altas eran atendidas por internistas y cardiólogos jóvenes, brillantes, que sabían todo acerca de las enfermedades coronarias, en tanto que la clase obrera recurría a los viejos médicos generales que toda su vida habían llamado enfermedad degenerativa a la enfermedad del corazón y no iban a cambiar

ahora. Ahí era donde estaba la diferencia. El trabajo de Lilienfeld es importante porque destaca el problema de la inexactitud del certificado de defunción y de los datos básicos.

Ruth Puffer también llevó a cabo un estudio muy importante para la OPS acerca de la exactitud de los diagnósticos en San Francisco, Bristol y en algunas ciudades latinoamericanas. A fin de verificar la exactitud de los certificados de defunción en esas ciudades, se evaluaron cuidadosamente todos los certificados de defunción correspondientes a un período determinado. Fue un estudio fascinante que abordaba realmente la cuestión de la exactitud de los datos básicos. Y la parte interesante de este estudio, para mí, fue que en las ciudades latinoamericanas examinadas los diagnósticos fueron tan exactos como los de San Francisco y Bristol. El problema en América Latina fue el de la exactitud en los diagnósticos en las zonas rurales. Por supuesto, el problema de la exactitud en los datos de morbilidad es mucho peor que en los datos de mortalidad, y resulta más difícil aun cuando tratamos de considerar la epidemiología de la salud en lugar de la epidemiología de la enfermedad.

BUCK: Valdría la pena mencionar en este punto que los primeros estudios de Sydenstricker en los Estados Unidos constituyen probablemente los hitos de referencia en la medición de la mortalidad.

En términos de medición de la salud, hace algunos años se efectuó un estudio en los Estados Unidos en el que se comparaban dos grupos de niños con grados diferentes de salud positiva. No se trató de enfermos *versus* testigos en el sentido usual, sino que en el estudio se buscaban determinantes de la salud más positiva de un grupo. La idea es buena porque rara vez, o nunca, investigamos la salud, muy buena o buena, contra todos los demás niveles. Todavía estamos muy orientados hacia las enfermedades. Existe un problema, por supuesto, cuando se trata de estudiar los determinantes de la buena salud: el problema de la dirección de la causalidad. Las horas de sueño, por ejemplo, podrían ser el resultado o la causa del estado de salud.

TERRIS: Se hizo un estudio de niños guatemaltecos en que se vinculaba la nutrición de la madre y del niño a su rendimiento. A mí me parecería que esto también es salud positiva, ya que mide el rendimiento y no la enfermedad. Y en otro estudio, realizado por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), se medía la capacidad funcional. A ese efecto, tomaron dos grupos de campesinos guatemaltecos adultos que realizaban trabajos físicos arduos y suplementaron el régimen alimentario de un grupo. Se encontró que los del grupo sin los suplementos alimentarios vivían dentro de un equilibrio negativo: no obtenían las calorías suficientes y en consecuencia perdían peso. Tampoco tenían mucha energía. Los dos grupos solían trabajar en el campo, pero una vez que se había realizado el trabajo, los del régimen alimentario suplementado se iban a jugar al fútbol o sostenían relaciones sociales,

en tanto que los que no recibían suplemento dormían o descansaban en su hogar. Sencillamente se encontraban tan fatigados como consecuencia de la malnutrición que en realidad no podían seguir funcionando después del día de trabajo. A partir de esos datos he calculado que de ser esto realmente cierto, la mayoría de los habitantes de Asia, Africa y de buena parte de América Latina, pierde una cuarta parte de su vida activa debido a la malnutrición. Esto muestra que la cuestión de la epidemiología de la salud no es meramente un lujo o una prestación suplementaria para los habitantes de las naciones industrializadas; se trata de una cuestión crucial para el mundo en desarrollo.

BUCK: También hubo un estudio en que se comparó la inteligencia de niños guatemaltecos y la de niños estadounidenses. El estudio mostró que la diferencia entre uno y otro grupo se incrementaba en forma gradual y constante después del nacimiento. Esto indicaba que la diferencia en cuanto a la inteligencia no tenía origen prenatal; el factor importante era más bien la nutrición posnatal. El hablar de la inteligencia me recuerda que la salud mental es uno de los campos más difíciles de medir. Según Susser los investigadores psiquiátricos, conocedores del problema, buscaron establecer una definición de caso, la condición que un psiquiatra juzgaría que era necesario tratar. Se intentaba juntar los datos obtenidos mediante encuestas con los notificados por las propias personas sobre las manifestaciones de enfermedad mental. Eso es interesante, porque no creo que el problema se ha resuelto aún.

TERRIS: Volviendo a su comentario acerca del uso original de los "años de vida perdidos", creo que el documento trascendental no se encuentra en esos primeros escritos. Este concepto es un enfoque enteramente nuevo que no se había utilizado nunca en los últimos 50 a 100 años. Se empleó por primera vez en los Estados Unidos o el Canadá y ahora se ha hecho popular.

¿Saben ustedes cómo llegó a utilizarse este concepto de los "años de vida perdidos"? Cuando se propuso en los Estados Unidos como una prioridad de importancia una legislación sobre las enfermedades cardíacas, el cáncer y los ataques cardíacos, los que trabajan en salud maternoinfantil lo tomaron muy mal porque en la legislación no se tenían en cuenta los "años de vida perdidos". A la luz de esa protesta se comenzó a pensar en legislar de nuevo sobre mortalidad con objeto de tener en cuenta el concepto de los "años de vida perdidos". Cuando el concepto se aplicó en Toronto, mostró que la tasa de suicidio en esa ciudad era mucho más importante de lo que todo el mundo había pensado que era.

NAJERA: Eso fue en el decenio de 1970.

BUCK: Yo creo que se remonta a unos años antes. Por muchos años se ha venido trabajando en lo que se denomina "indicadores de la situación de salud". La idea de los años de vida de calidad en lugar

de simplemente años de vida fue formulada por Daniel Sullivan antes del decenio de 1970.

TERRIS: Pero él no desarrolló el método.

BUCK: Sin embargo él sí tenía un método consistente en una tabla de mortalidad doble: había una columna para mortalidad y otra para discapacidad y utilizando las dos columnas simultáneamente podía calcular la expectativa de años de vida no discapacitada. El trabajo de John Last "The Clinical Iceberg" fue también un documento clave en la medición de la situación de salud. Muchos de los datos anteriores sobre morbilidad procedían de los servicios de tratamiento: información de enfermedades mentales provenientes de hospitales y datos de otras enfermedades suministrados por médicos generales. El estudio de Last mostraba que solo una pequeñísima fracción de los casos de enfermedades aparecía en el consultorio del médico. Esto es de conocimiento común ahora, pero el documento de Last mostraba que medir la morbilidad con base en el tratamiento no daría resultado y que tendríamos que hacer encuestas de algún tipo.

Quisiera volver por un momento a la discusión de la red de causalidad y que consideremos los factores que pueden estar involucrados en las enfermedades del corazón. Ancel Keys encontró algo en verdad muy estimulante en su estudio internacional. Utilizó ecuaciones de regresión que contenían variables causales sospechosas. Había dos ecuaciones, una para los países del norte y otra para los del sur. Cuando se utilizaba la ecuación del norte para predecir enfermedad coronaria en los países del sur, predecía demasiados casos. Cuando se aplicaba la ecuación del sur a los países del norte predecía muy pocos. A mi juicio esto mostraba que, además de las variables en la ecuación de regresión, había otros factores importantes, por ejemplo, la ocupación.

TERRIS: ¿Por qué habría de llamarlo usted ocupación?

NAJERA: Bueno, quizá ocupación y ambiente.

BUCK: No dije que lo hemos demostrado.

TERRIS: ¿Pero qué en el ambiente?

NAJERA: ¿Qué otra cosa podría ser?

BUCK: Bueno, podría ser una variable genética porque en el estudio internacional de las enfermedades del corazón figuraron diferentes grupos étnicos.

Creo que también tenemos que considerar los problemas antiguos en otras formas nuevas e imaginativas. Ahí está, por ejemplo, el trabajo de Rosenman y Friedman. Ellos fueron los primeros que tuvieron el temple de gastar mucho dinero examinando los factores psicológicos en las enfermedades del corazón, en tanto que todos los demás se contentaban considerando el consumo de gra-

sa, el colesterol, el hábito de fumar y la presión sanguínea. Sé que en fecha reciente se han presentado ciertas dudas acerca de este asunto por el estudio del grupo de investigación del ensayo de intervención de múltiples factores de riesgo (MRFIT), pero yo no me apresuraría a desacreditar la idea. Los datos de las pruebas experimentales, algunos de los cuales ya han comenzado a llegar, aclararán la cuestión.

TERRIS: Creo que todo esto todavía está en el aire, me refiero a la relación entre el estrés y las enfermedades del corazón.

BUCK: Bueno, yo lo veo como un nuevo tipo de variable que está introduciéndose aquí.

TERRIS: El estrés es la variable más antigua en las enfermedades del corazón.

BUCK: En efecto, pero la nueva variable revelada por el estudio no es tan vaga. El concepto del comportamiento Tipo A es diferente de la especie global de variable denominada estrés, ¿no es cierto? Ahora bien, estoy de acuerdo en que todavía no estamos seguros en cuanto al Tipo A, y que esto hace surgir una pregunta muy interesante acerca de si algo puede ser o no significativo si todavía está en el aire. No sé. Se puede argumentar en ambos sentidos.

TERRIS: Aparte de eso, usted está dando a esa cuestión un crédito que yo no estoy dispuesto a concedérselo. Además, es ridículo ofrecer muchos cursos de manejo del estrés para prevenir las enfermedades del corazón. Lo que tenemos que hacer es trabajar en las cosas importantes, como la eliminación de los efectos de las grasas saturadas, la presión sanguínea alta y el fumar. El manejo del estrés está de moda y está gastándose mucho dinero en él. En primer lugar, ¿cómo va a controlar usted el estrés con este asunto del manejo del estrés? No hay prueba alguna de que el manejo del estrés acabe con él. A mí me parece que es una manía en este momento. La relación de las enfermedades del corazón con los factores psicológicos siempre ha sido una moda del momento.

BUCK: Puede que tenga usted razón, pero lo dudo.

TERRIS: Sin embargo, debo admitir que *puede* que tengan razón. Pero en este punto, es un poco como la fibra y el cáncer del colon; no acepto eso. Tampoco acepto lo de la sal y la hipertensión. Si usted examina bien los datos, observará lo poco claro que está el asunto.

BUCK: Pero una cosa en la que usted tiene que pensar (y no estoy diciendo que este es el lugar para formular la posición) es que muchos de esos otros factores —dieta, fibra, sal, calcio y toda esa serie de cosas— pueden proteger a determinados órganos contra una enfermedad que en realidad es una reacción a los elementos estresantes. Puede que no obtengamos los mejores resultados si tratamos de prevenir las enfermedades manipulando esos factores uno por uno. Cabe concebir que si los elementos básicos de estrés; *o* la reac-

ción al estrés se pueden modificar, aquellos órganos se mantendrían sanos.

TERRIS: Esa es una hipótesis global que no acepto. Debo decirle que mucha gente no aceptará una hipótesis global.

BUCK: Es otra manera de enfocar a la enfermedad. Yo tengo la idea de que la enfermedad es como un incendio: usted lo extingue aquí y estalla en alguna otra parte.

TERRIS: Esa es una cuestión básica. Ya he oído decir eso demasiadas veces. Por ejemplo, he oído decir en las reuniones, "Bueno, si usted suprime una enfermedad, alguna otra cosa ocupa su lugar". Eso no es cierto, y si usted examina los datos verá que nada ocupa su lugar. Se produce un descenso en la tasa de mortalidad. Eso se aplicaba a las enfermedades infecciosas y se aplica a las no infecciosas. La gente muere mucho más tarde. Fries tiene razón, hay una compresión de la morbilidad.

BUCK: No, no es necesariamente una compresión de la morbilidad, aunque hay un aplazamiento de la mortalidad. Puede que Fries esté soñando cuando habla acerca de la compresión de la morbilidad.

TERRIS: Pero eso tampoco es cierto. Esta es una cuestión básica. Cuando hay prevención primaria no solo se está aplazando la mortalidad, sino que se está previniendo la morbilidad.

BUCK: Tiene usted razón, pero solo si ha logrado realmente la prevención primaria.

TERRIS: Pero eso es lo que estamos haciendo con las enfermedades del corazón, las cerebrovasculares y los accidentes. Todo es prevención primaria. No es prevención secundaria.

BUCK: ¿Cuál es la prevención primaria de las enfermedades cerebrovasculares?

TERRIS: El control de la hipertensión.

BUCK: ¿Por qué método?

TERRIS: Mediante medicamentos.

BUCK: Ya veo.

NAJERA: Esa no es prevención primaria.

TERRIS: Es prevención primaria de la apoplejía.

BUCK: Tal vez "primaria secundaria".

TERRIS: ¿Qué haría usted con los factores de riesgo? Para mí la hipertensión no es una enfermedad sino un factor de riesgo, lo mismo que un colesterol sérico alto. Si usted controla el colesterol sabe que esto hará descender la mortalidad *y* también decrecerá la inciden-

cia de las enfermedades coronarias. Lo mismo cabe decir de la apoplejía: si usted reduce la prevalencia de la hipertensión, bajarán la mortalidad y la incidencia de la apoplejía. Esto es compresión de la morbilidad. He criticado a la Administración de la Seguridad Social de los Estados Unidos porque publica informes en el sentido de que si desciende la mortalidad la gente que envejece tendrá más morbilidad. Eso no es cierto. También se puede reducir la morbilidad porque están previniéndose las apoplejías, las enfermedades del corazón y los accidentes.

BUCK: Mucho de esto es todavía teórico.

NAJERA: No se tendrá la muerte más tarde en sentido puro, sin embargo. La edad media al morir no cambiará. Lo que se tendrá es un número mayor de personas que llegarán a esa edad, pero la muerte más tarde, esa no la tendrá usted.

TERRIS: Seguro que sí.

NAJERA: ¿Hasta qué edad y cuándo?

TERRIS: Hasta el promedio de duración de vida, que Fries ha estimado en unos 85 años, con variaciones individuales comprendidas entre 70 y 100 años.

NAJERA: Muy bien. Entonces tendremos una curva de edad que muestre que toda la gente morirá al mismo tiempo, al final de la duración de la vida.

TERRIS: Exacto.

NAJERA: Muy bien. Entonces habrán prevenido ustedes toda esta morbilidad y toda esta mortalidad. La gente vivirá vidas saludables...

TERRIS: ... hasta que lleguen al final de la duración de la vida, entonces morirán.

BUCK: Se apagarán como bombillas de luz, me imagino.

TERRIS: Podemos estar en completo desacuerdo, pero creo que todos reconocemos que estas cuestiones son de una importancia enorme.

NAJERA: Son muy importantes.

TERRIS: No acepto la idea de que si hacemos descender la mortalidad y la incidencia de una enfermedad, alguna otra cosa ocupará su lugar. Ninguna otra cosa ocupa su lugar.

NAJERA: Tiene razón, no debe. No ha ocurrido con las enfermedades que afectan a los jóvenes. Nada ha ocupado su lugar.

TERRIS: Manning Feinlieb mostró esto muy bien en una de las reuniones de la Asociación Internacional de Epidemiología. Dijo que si se miraba a las tasas, estas iban descendiendo. Eso es todo. Pero vol-

vamos al tema que nos ocupa. Estábamos hablando acerca de las investigaciones etiológicas y yo quisiera volver a Goldberger. Creo que era importante porque sus estudios muestran la similaridad entre metodologías de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Goldberger era un maestro de la observación y el experimento.

Mientras estaba trabajando en entomología en el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos hubo un brote de una enfermedad de la piel llamada enfermedad de Schamberg. Se envió a Goldberger para que solucionara el problema, lo que hizo en unos pocos días. Descubrió que la enfermedad solo atacaba a la gente que dormía en colchones de paja. Después experimentó consigo mismo y con otros voluntarios durmiendo en colchones de paja contaminados: todos contrajeron la enfermedad. Después tamizó partículas de la paja sobre dos placas de Petri. El contenido de una se aplicó a la axila izquierda de un voluntario, y apareció la erupción en la piel. La otra se expuso al vapor de cloroformo y su contenido se aplicó después a la axila derecha. No hubo erupción. Examinaron las partículas tamizadas y encontraron cinco ácaros muy diminutos que aplicaron a la axila de otro voluntario. Apareció la erupción característica. Identificaron el ácaro y resolvieron el problema.

Goldberger también formó parte de uno de los tres grupos que compitieron con gran diligencia para demostrar que la fiebre tifoidea es transmitida por el piojo: hubo un grupo francés, el grupo de Ricketts en México, y el grupo Anderson y Goldberger, también en México. Ganó el grupo francés, dicho sea de paso, no el de Ricketts, ni el de Anderson y Goldberger. Pero lo maravilloso fue el análisis de Anderson y Goldberger —fundamentado en la epidemiología de la enfermedad y en las características de los posibles insectos vectores— del porqué la enfermedad tenía que ser transmitida por el piojo. Es el mismo razonamiento, basado en hechos epidemiológicos, que utilizó más tarde Goldberger para llegar a la conclusión de que la pelagra tenía que ser una enfermedad nutricional.

Goldberger era un experimentador. Aplicaba el enfoque experimental a una enfermedad transmitida por ácaros, a una enfermedad transmitida por el piojo y a una enfermedad nutricional no infecciosa. Tienen que percatarse de que la epidemiología, antes de que llegara a ser de índole tan observadora bajo la influencia de Wade Hampton Frost, era experimental. Los epidemiólogos procedían de una formación microbiológica y hacían experimentos con ellos mismos. Con la pelagra, Goldberger hizo toda una serie de experimentos. Primero hizo muchos experimentos con animales. Después hizo experimentos en el hombre, tratando de infectar a voluntarios del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, incluido él mismo, con la sangre, las secreciones nasofaríngeas, lesiones de la piel, orina y heces de pacientes de pelagra.

BUCK: Esto demostró que la pelagra no era infecciosa.

TERRIS: Nadie contrajo pelagra. Después hizo estudios en los orfanatos y en los manicomios. Suministró a los internados un buen régimen alimentario y la pelagra desapareció.

BUCK: ¿Tenía un grupo testigo?

TERRIS: Nunca tuvo un grupo de control perfecto. Ahora bien, esto plantea realmente la cuestión de si uno necesita siempre un grupo de control perfecto. Yo digo que no. Aunque Goldberger tuvo algunas oportunidades afortunadas. En un orfanato, por ejemplo, volvió a implantar el antiguo régimen alimentario y la pelagra reapareció. Introdujo de nuevo el régimen alimentario inicial y la enfermedad desapareció otra vez.

BUCK: En el lenguaje moderno a eso se le llamaría un cuasi-experimento de alto nivel. Los cuasi-experimentos pueden parecerse mucho a los experimentos.

TERRIS: Pero ese es el peligro en toda esta insistencia en negarse a aceptar pruebas excepto las procedentes de ensayos al azar. Cuando la Unión Soviética llevó a cabo su programa de inmunización contra la poliomielitis, millones de personas fueron inmunizadas y la enfermedad casi desapareció. Para mí esa era toda la prueba que se necesitaba. A mí no me importa que no hubiera grupo de control.

BUCK: Sé lo que quiere usted decir, así que no voy a discutir.

TERRIS: Volviendo a Goldberger, sus estudios sobre la pelagra también se ocupaban de un problema metodológico muy difícil, la variable confundida. Descubrió la conexión existente entre la pelagra y la falta de carne y leche en el régimen alimentario de las unidades familiares afectadas. El problema radicaba en determinar si la enfermedad cabía atribuirla a la carne o a la leche. Después de todo, los dos alimentos se relacionaban. ¿Cuál era el primario? ¿Cuál era el secundario?

Goldberger hizo algo muy sencillo. Estableció categorías de unidades familiares que consumían muy poca carne de acuerdo con su consumo de leche y mostró que con un mínimo de carne descendía la incidencia de la pelagra al tiempo que se incrementaba el consumo de leche. Después procedió a la inversa y estableció categorías de unidades familiares que consumían muy poca leche de acuerdo con su consumo de carne. Resultó que también la carne era una variable independiente. Ambas variables contribuían a la enfermedad. Fue un enfoque muy sencillo para desenmarañar la variable confundida.

El otro enfoque que creo es muy bueno es el empleado por Doll en su trabajo sobre el cáncer cervical. Toda vez que tanto la edad al contraer el primer matrimonio como el número de embarazos están asociados con la enfermedad, Doll ajustó la edad al momento del primer matrimonio y desapareció la asociación con el número de embarazos. Después ajustó el número de embarazos y persistió la

asociación con la edad al contraer el primer matrimonio. Fue una bonita demostración.

Hay varios trabajos que tratan de la cuestión de las variables que confunden y en los que se ilustran diferentes medios de abordar uno de los problemas claves en la epidemiología de las enfermedades no infecciosas. Por ejemplo, se tiene el método de la regresión múltiple y también el método de pareamiento. Yo hice un estudio sobre el cáncer de la boca, la faringe, la laringe y el esófago. Pareamos con el tabaco y mostramos una relación con el alcohol. Después, cuando terminamos el estudio, pensamos que podría ser a la inversa, ya que el consumo de tabaco y alcohol guardan una relación muy estrecha. Así, pareamos el alcohol y se mantuvo la relación con el tabaco. Ambas se mantuvieron. Por lo menos hay cuatro medios diferentes de tratar con las variables que confunden.

BUCK: Para cerrar este tema creo que deberíamos tratar de los estudios experimentales, poniendo de relieve el cambio de comportamiento como un medio de eliminar factores de riesgo. La experiencia me ha convencido de que en el estudio del cambio de comportamiento el enfoque experimental es muy difícil debido al incumplimiento y a la contaminación del grupo testigo. Bradford Hill comentó en una ocasión que no se podía hacer un experimento sobre la importancia de la lactancia natural.

LLOPIS: La característica principal de la epidemiología experimental es que introduce una nueva variable: la intervención. Y los únicos dos experimentos de intervención posibles son las medidas profilácticas y el nuevo tratamiento. Estos son los únicos experimentos posibles en epidemiología.

BUCK: La realidad es que los estudios experimentales de esa índole pueden tener graves problemas con el tamaño de la muestra porque la aleatorización es de grupos de personas y no de individuos. En este tipo de experimento se tiene que considerar los conglomerados, y eso da lugar a que el tamaño de las muestras sean mucho mayores.

TERRIS: Uno de los principales estudios experimentales fue el realizado en fecha reciente por Lipid Research Clinics, en que se utilizó un medicamento, resina de colestiramina, que reduce el colesterol sérico eliminando de la sangre lipoproteínas de baja densidad, pero no es absorbido por el tracto gastrointestinal. El estudio fue organizado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, y mostró con toda claridad que si se hace descender el nivel del colesterol sérico se reduce la incidencia de las enfermedades coronarias. De verdad decidió la cuestión sobre el colesterol sérico.

BUCK: Debo decir que no estoy convencida de que la reducción del colesterol traiga un beneficio general. La enfermedad coronaria solo representa una parte de la morbilidad.

TERRIS: No, creo realmente que el estudio lo decidió. Desde ese momento se dejó de argumentar acerca de la función desempeñada por el colesterol sérico.

BUCK: Nos estamos desviando del tema, pero creo que el verdadero problema, ahora que usted lo señala, radica en que la mayoría está convencida de que el colesterol tiene una función que desempeñar, y estima que esos estudios experimentales están tratando de evaluar un programa preventivo en lugar de establecer una causa.

TERRIS: No, el estudio cambió las cosas. Se dejó de argumentar sobre ese punto.

BUCK: Estaría de acuerdo con usted si estuviésemos hablando acerca de las implicaciones etiológicas.

NAJERA: Hubo un proyecto muy bien planificado en Nigeria septentrional para establecer la función, la importancia, de cada factor involucrado en causar malaria: factores sociales, condiciones climáticas, variables en el huésped, variables en el vector, etc. Creo que fue un estudio experimental muy bien diseñado, etiológico solo en el sentido de que trataba de descubrir la función que desempeñaba cada factor.

TERRIS: El tratamiento de la sífilis en el Hospital del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos en Staten Island es, a mi juicio, el más interesante de todos. Se trataron tres casos con penicilina y la enfermedad desapareció. *El American Journal of Public Health* dio cuenta de esto, pero si hubieran tenido uno de esos epidemiólogos puntillosos, este hubiera dicho que no lo publicaran porque no hubo control.

BUCK: Bueno, Bradford Hill dijo que no se necesitaba un ensayo clínico aleatorizado para demostrar que la estreptomicina podía evitar que la gente muriera de meningitis tuberculosa. Nadie se había curado y cuando la certidumbre es el resultado final, es incuestionable que no se necesita un ensayo aleatorizado.

TERRIS: Creo que esta discusión es muy importante porque hoy en día se tiende a exagerar en cuanto a la aleatorización. Los epidemiólogos clínicos son los peores en ese aspecto.

BUCK: ¿Pureza hasta llegar al punto de esterilidad?

NAJERA: Probablemente es mucho más fácil encontrar y efectuar experimentos en servicios de salud que hacer experimentos etiológicos, debido principalmente al factor ético.

BUCK: No desde el punto de vista estadístico, porque en los experimentos de atención médica, con mucha frecuencia se presenta el problema de la asignación al azar de grupos.

NAJERA: Es la parte ética de los experimentos lo que constituye la objeción principal a la mayor parte de la epidemiología experimental. Los experimentos, como el de la malaria que mencioné, puede que sean el único modelo para la epidemiología experimental en el futuro. En otras palabras, uno evalúa la importancia de los factores en una amplia variedad de condiciones cambiando la configuración de esos factores. Recuerdo haber dicho en una de nuestras primeras discusiones que debemos prestar más atención al pasado y tratar de aprender de él, en especial de aquellos experimentos que fracasaron. Debemos tratar de entender porqué algunos estudios no tuvieron éxito y porqué algunos otros sí. Creo que aprenderíamos más de los fracasos que de los éxitos, pero de los fracasos nunca se publica nada.

BUCK: Creo que ha planteado usted un punto interesante. Es bastante lo que se puede aprender del experimento del MRFIT, por ejemplo. Primero, se llevó a cabo demasiado tarde, en el sentido de que los miembros del grupo testigo también habían modificado sus factores de riesgo. Si vamos a evitar la contaminación de los grupos de control, tenemos que hacer nuestros experimentos antes de que el público llegue a creer que se ha demostrado una relación causal. La oportunidad es importante. La otra lección del estudio del MRFIT, es que sería mejor experimentar con un factor de riesgo cada vez. Si el estudio obtuviera un resultado positivo, sería difícil saber qué partes del "paquete de reducción del riesgo" aportaron la mayor contribución.

ESTADISTICAS DE MORBILIDAD[1]

Edgar Sydenstricker

"Morbilidad" es uno de los términos para cuya definición el diccionario recurre a algunos sinónimos imprecisos. Nos informa que la morbilidad es un estado "enfermo" o "anormal", "no sano", "no saludable", o "enfermizo", y por ejemplo, recurre a nuestro hígado para explicar su significado. Después de considerarlo con más detenimiento, nos podríamos preguntar cuánto tiene la morbilidad de reacción "normal" al ambiente, o qué proporción de la enfermedad es solo una concomitante inevitable al desgaste de los relojes humanos, según la metáfora de Pearl, algunos de los cuales están ajustados por la herencia para funcionar durante menos tiempo que otros. ¿Cuándo es la muerte "normal"? ¿A los 70 años, al llegar al siglo, o incluso a la edad que se le supone a Matusalén? ¿Qué tiempo de su vida dedicó Matusalén a morirse?

Temo que todos los intentos puramente filosóficos para definir el término nos llevarían a un estado de confusión, el cual, por sí mismo, puede fácilmente considerarse como una forma de morbilidad. Reconozcamos desde el principio que la morbilidad no es un concepto tan preciso como lo desearían los estadísticos; que es un término relativo, ya que una persona se puede sentir más enferma, ausentarse de su trabajo durante más tiempo, o molestar más, que otra que tiene los mismos síntomas objetivos; y que la morbilidad es esencialmente un fenómeno subjetivo. Pero reconozcamos el hecho de que el estar enfermo, usando el término más común y expresivo, es una experiencia innegable y frecuente de todos los individuos, excepto, por supuesto, el afortunado nonagenario que, después de una vida dedicada al consumo de tabaco, alcohol, y quizás a otras irresponsabilidades más alegres, según las entrevistas de los periódicos, se supone que no ha estado enfermo ni un solo día de su vida. A diferencia del nacimiento o de la muerte, que ocurren una sola vez en la vida, la enfermedad puede producirse con frecuencia, dependiendo no únicamente de su naturaleza, causas, y la susceptibilidad del individuo, sino también de su duración en relación con el período de tiempo en cuestión. Es evidente que el cálculo de probabilidades no puede utilizarse en las estadísticas de morbilidad de la misma forma que en las estadísticas de nacimiento o defunción. No obstante, a pesar de las dificultades existentes para reducirla a una unidad estadística precisa, la enfermedad es un "dato" que se puede medir en términos bastante exactos de duración, grado de incapacidad, síntomas, causa, y consecuencias. Desde el punto de vista del diagnóstico, tiene una ventaja obvia sobre la muerte, ya que una persona enferma es un caso disponible para la observación, mientras que los muertos no pueden suministrar más datos excepto mediante autopsias. Las estadísticas de enfermedades pueden permitirse una indicación de vitalidad que no es menos significativa biológicamente, y es más reveladora que la mortalidad. Representan las condiciones de salud de una población con mucho más sensibilidad que las tasas de defunción. Revelan la prevalencia e incidencia de enfermedad de una población de una manera que es tan útil para el estudiante de sociología como lo es la observación clínica del paciente para el médico.

* * *

El desarrollo de las estadísticas de morbilidad ha sido muy lento, y está aún en su infancia. Su progreso tardío puede atribuirse a tres razones principales. Una se expresa por el axioma de que las estadísticas de cierto tipo no se recogen continuamente a gran escala si no existe demanda suficiente de utilización en cualquier campo práctico. La segunda razón es que la demanda que ha surgido es de estadísticas de morbilidad de tipos especiales y de grupos específicos de

Fuente: Capítulo 4 de *The Challenge of Facts: Selected Public Health Papers of Edgar Sydenstricker* (editado por Richard V. Kasius). Publicado para el Milbank Memorial Fund por PRODIST, Nueva York, 1974.

[1]Conferencia "De Lamar" sobre Higiene pronunciada en la Escuela de Higiene y Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins el 15 de diciembre de 1931.

población; hasta el momento, se ha logrado poca, o ninguna, estandarización de las estadísticas de morbilidad. La tercera razón se basa en cierto sentido en la segunda: la confusión sobre el concepto de morbilidad que resulta de los diferentes usos a los cuales se destinan las estadísticas. Además de esta confusión, los diferentes métodos para recoger datos, las diferentes definiciones de un "caso" de enfermedad, la existencia de factores peculiares que afectan a la precisión de los registros, el factor tiempo implicado, y dificultades similares, han sido los impedimentos para la acumulación de una gran colección de datos homogéneos de morbilidad. En esta ocasión será posible revisar la historia o pronosticar el futuro de las estadísticas de morbilidad, pero se puede tratar de expresar la opinión de que es incierto que jamás necesitaremos (y por tanto no dispondremos de él) de un registro continuo de enfermedad de acuerdo con un procedimiento estandarizado, tal como se ha establecido en cuanto a la natalidad y la mortalidad. Por otro lado, el desarrollo futuro de los datos de morbilidad promete ser de gran utilidad para dos propósitos principales:

1) Como método epidemiológico por el cual los grupos de población pueden observarse continuamente y con precisión para determinar cómo las condiciones actuales de la sociedad humana influyen en la incidencia y propagación de las enfermedades.

2) Como medio para describir periódicamente los problemas de enfermedad en varios grupos y zonas de población bajo una mejor perspectiva que la que pueden ofrecer las estadísticas de mortalidad u otros datos disponibles en un futuro próximo.

Nuestra discusión se concentrará en los inicios de las estadísticas de morbilidad según el segundo propósito, aunque me parece que la mayor oportunidad de desarrollo se encuentra en el primero.

* * *

Aunque existen muchos tipos de estadísticas de morbilidad, sus variantes se pueden clasificar en cinco grupos generales. Me referiré brevemente a cada uno de ellos para presentar con mayor detalle algunos resultados de un estudio de enfermedad.

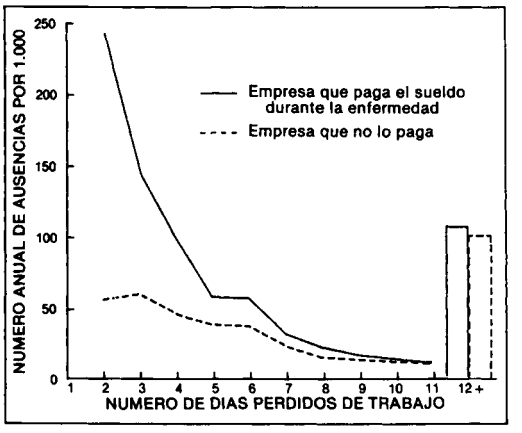
1) *Informes sobre enfermedades transmisibles.* En el sentido estricto, estos no son datos de morbilidad, porque no implican necesariamente un padecimiento. Existen, o *deberían* existir, con el propósito específico de informar sobre aquellas enfermedades para las cuales se han inventado realmente unos métodos razonablemente efectivos de control administrativo. Los informes sobre enfermedades transmisibles son útiles solamente hasta un cierto límite para los estudios epidemiológicos. Como Hedrich y yo hemos mostrado *(1)*, los informes sobre la mayoría de las enfermedades no solo son extremadamente incompletos, sino que también sus deficiencias dependen de la edad.

2) *Registros de hospitales y clínicas.* Estos registros resultan poco útiles para determinar la prevalencia o incidencia de la enfermedad en una población, en términos de tasa bruta o bien la de cualquier enfermedad específica. Si se llevan bien, lo cual es poco frecuente, son valiosos para los estudios clínicos, y su valor puede aumentar a medida que aumenta la tendencia a la hospitalización y se va formando el personal clínico en métodos analíticos.

3) *Registros de enfermedades en empresas industriales, compañías de seguros y escuelas.* Los ejemplos más destacados son la experiencia acumulada sobre enfermedades de los sistemas de seguros europeos, y las ausencias por enfermedad de los trabajadores en empresas industriales de los Estados Unidos. Es esencial tener en cuenta que existen condiciones importantes que afectan al contenido, sentido, y validez de los datos, aunque el concepto de enfermedad es más específico de lo que suele expresarse, debido a las definiciones técnicas y arbitrarias impuestas por motivos administrativos. Una condición es la admisión solamente de personas suficientemente sanas para obtener un empleo. Otra es la exclusión de todos los casos de enfermedades excepto las que incapacitan. Otra es la exclusión de los casos de enfermedad de corta duración por motivos de los reglamentos sobre el "período de espera", es decir, el período de incapacidad por enfermedad que debe transcurrir antes de que el paciente comience a cobrar un subsidio de enfermedad y por lo tanto antes de que comience el registro efectivo de la enfermedad. Así, la tasa anual de enfermedades incapacitantes entre los trabajadores industriales hombres con un período de espera de una semana era de 104 por cada 1.000, mientras que la tasa de los hombres que trabajaban en una empresa importante de servicio público sin período de espera era de 1.044 por cada 1.000 *(2)*. Asimis-

mo, "si el sueldo se pierde por completo cuando un trabajador se ausenta por enfermedad", como ha demostrado Brundage, "el registro muestra por lo general una tasa mucho más baja de ausencias de relativa corta duración que cuando se paga el sueldo completo durante el período de enfermedad" (Figura 1), aunque el fingimiento de enfermedad no resultó ser un factor importante en dos de los establecimientos estudiados *(3)*. El fingimiento de enfermedad debe sin duda considerarse como una condición que afecta a la precisión de las estadísticas basadas en los registros de incapacidad o ausencia. El muchacho que se siente muy mal por dolor de cabeza para quedarse en el colegio, pero que encuentra que le viene bien el aire fresco del campo de béisbol, puede estar o no fingiendo; de todas maneras, con frecuencia se encuentra ayudado por unos padres complacientes. Pero una sugerencia interesante ha sido expresada por Collins *(4)* y aclarada por Downes *(5)*, acerca de que si los registros de enfermedades con respecto a las ausencias escolares incluyeran algún grado de especificidad en cuanto a la naturaleza de la enfermedad, podrían ser utilizados con provecho para complementar los resultados de los exámenes físicos, poco satisfactorios y realizados con relativa poca frecuencia, y de esta forma lograr un método que remita a ciertos niños para diagnóstico y tratamiento.

Figura 1. Frecuencia de ausencias debidas a enfermedad entre los empleados hombres de una empresa que paga el sueldo durante la enfermedad, comparada con la de los empleados hombres de una empresa que no paga el sueldo durante la enfermedad.



4) *Encuestas de enfermedades.* Estas se han realizado, principalmente por la Compañía de Seguros "Metropolitan Life", para averiguar la *prevalencia* de enfermedad en una fecha dada en muestras de poblaciones. El método de estas investigaciones es un sondeo simple de puerta en puerta. Los resultados indican que aproximadamente el 2% de la población, incluyendo a las personas de todas las edades, en casa o trabajando, estan enfermas. La *incidencia* de enfermedad en un período dado se revela por este método, y cuando se analizan los resultados por causa es evidente que la proporción de casos de larga duración y los de tipos crónicos es mucho más alta que la que se muestra en los registros de incidencia.

5) *Registros de la incidencia de enfermedad en una población observada continuamente o de forma frecuente.* Aunque este método se empleó primero a escala considerable en los estudios de una sola enfermedad, la pelagra, por Goldberger, por mí, y por nuestros ayudantes *(6)*, según mis conocimientos, el primer intento de registrar continuamente todas las enfermedades de una población típica a escala apreciable se hizo por el Servicio de la Salud Pública de los Estados Unidos, en Hagerstown, Maryland, en 1921-1924. Idénticos métodos, con algunas adiciones, han sido utilizados subsecuentemente en varios estudios epidemiológicos y de morbilidad. Los dos objetivos principales del estudio de Hagerstown fueron: 1) determinar la tasa anual de enfermedad en una población representativa, y 2) desarrollar un método epidemiológico por el cual las poblaciones humanas se pudieran observar a fin de determinar una incidencia tan completa como fuera posible de varias enfermedades, en cuanto estas se manifestaran bajo las condiciones reales de la vida de la comunidad.

* * *

Antes de presentar algunos resultados de este estudio desde el punto de vista de la morbilidad general, es importante considerar la naturaleza de los datos obtenidos por el método de observaciones frecuentes y continuas utilizado en este estudio, así como en estudios posteriores similares.

La experiencia ha mostrado que el grado de cobertura de un registro de enfermedad depende de tres condiciones como mínimo. Una es su gravedad y su naturaleza; la segunda es la duración del período para el cual se solicita in-

formación; la tercera es la subjetividad propia del registro. Casi todos los adultos recordarán una enfermedad debida a la fiebre tifoidea que han padecido ellos, o alguna persona de su familia, si esta ocurrió hace diez o veinte años; pocos recordarán una enfermedad corta debida a un resfriado común si esta no ocurrió poco tiempo antes de la fecha de la investigación. Las enfermedades leves se observan y recuerdan mucho más completamente cuando han sido experimentadas por el propio informador que cuando las ha sufrido otra persona, incluso de la propia familia.

Se pueden dar algunos ejemplos. La incidencia anual de enfermedades respiratorias en las familias investigadas cada 15 días, era de dos ataques por persona *(7)* mientras que en las familias visitadas en intervalos de seis a ocho semanas la incidencia era de solo aproximadamente 0,7 ataques por persona *(8)*. La tasa anual de enfermedades de las mujeres que informaban sobre sí mismas era del 70% más alta por enfermedades respiratorias, del 130% más alta por enfermedades nerviosas, y del 8% más alta por problemas digestivos que las tasas de las mujeres sobre las cuales informaron otras personas que vivían en la misma casa *(9)*. Por otro lado, las tasas de episodios respiratorios en las familias en las cuales los informadores eran varones adultos eran más altas para ellos mismos que entre las mujeres adultas de las mismas familias, mientras que todas las observaciones objetivas indican una tasa más alta entre las mujeres que entre los hombres *(10)*. Tales experiencias indican la necesidad de tomar en consideración los factores que pueden estar influyendo, los cuales solo se pueden poner de manifiesto mediante la participación en la recolección de los datos.

* * *

Me hubiera gustado mucho ofrecer en esta ocasión nuevos informes sobre varios estudios prácticos de morbilidad que utilizan o implican el registro de enfermedades por el método de observación continua de grupos de población. Desgraciadamente, estos estudios están aún en marcha o se están tabulando los datos. Uno de ellos es la observación de un grupo de población de 5.000 personas en una ciudad de casi 200.000 habitantes, y otro se trata de un grupo de tamaño similar en un distrito rural. Los objetivos de estos estudios no son solo asegurar un registro de las enfermedades para describir la situación de salud de una población típica, en cuanto esta se manifiesta por enfermedades, sino de averiguar hasta qué punto las enfermedades reciben asistencia médica, y la población misma recibe los servicios de las instituciones de salud pública, tanto oficiales como privadas. En estas y otras investigaciones que se están realizando, se están determinado los motivos por los cuales los diferentes tipos de servicios de salud no son utilizados por las familias e individuos, a fin de conocer la actitud del público y evaluar la eficacia de los esfuerzos educativos. Por lo tanto, el método básico de observación continua de una población se está aplicando en estos dos estudios como medio de medir la efectividad, desde un punto de vista importante, de la medicina pública y privada—utilizando el término "medicina" en su más amplio sentido. Un tercer estudio en el cual se empleó este método fue realizado a gran escala en los Estados Unidos para descubrir, con más precisión que nunca, hasta qué punto las familias de diferentes estratos económicos aprovechaban los servicios médicos, hospitalarios y otros, así como los costos reales detallados de estos servicios por cada enfermedad y durante el período de un año. Esta investigación se extendió a comunidades de diferentes tipos y tamaños, y a muchas áreas geográficas del país.

Este método particular del estudio de morbilidad (la observación continua o frecuente de una población) se está adoptando con otros propósitos en los campos de salud pública y economía médica. Esencialmente, es el método de trabajo de campo de los zoólogos, botánicos y analistas de laboratorio aplicados al estudio de las poblaciones humanas que viven en unas condiciones dadas, pero con muchas más posibilidades de una observación precisa y completa que lo que jamás se alcanzaría de los registros rutinarios, obtenidos con otros propósitos. Sin duda se convertirá en un instrumento epidemiológico de mucho valor a medida que la técnica de observar enfermedades específicas se divida y mejore a través de la experiencia. No necesito comentar en este artículo sobre los estudios de afecciones respiratorias realizados en la Universidad Johns Hopkins, los cuales son ejemplos notables de la aplicación de este método. El método epidemiológico no es el tema de nuestro artículo; lo menciono nada más para aclarar el hecho de que el estudio de la morbilidad se está desarrollando

con un enfoque epidemiológico, que es a la vez científico y práctico.

* * *

Como ejemplo de los estudios de morbilidad utilizados para describir la salud de una población, podemos tomar el estudio efectuado en Hagerstown.

El estudio de morbilidad de Hagerstown *(11)* comprendió 16.517 "años de observación", es decir como equivalente de una población de 7.079 personas observadas continuamente durante 28 meses a partir de diciembre de 1921. Las enfermedades se registraron en base a la información dada a los investigadores con experiencia en trabajo de campo, que visitaron a todas las familias cada seis a ocho semanas; los informes se hicieron por parte del informador de cada familia (en general, la esposa), en base a su propia experiencia, o bien a la observación de otros miembros de su familia.

Los resultados del èstudio indican que se obtuvo un registro bastante preciso de enfermedades reales. Menos del 5% de las enfermedades registradas con una duración especificada con precisión duraron un día o menos. Aproximadamente el 40% de las enfermedades no solamente eran incapacitantes, sino que los enfermos tuvieron que guardar cama. Por lo tanto, es evidente que la mayoría de las enfermedades registradas no eran poco importantes, a pesar de que en algunos casos simples síntomas fueron presentados como diagnósticos. Confiamos en que la incidencia de ataques agudos de enfermedades específicas y generalmente reconocibles fuera registrada de una forma satisfactoriamente completa. Por otro lado, la incidencia de ataques leves, como, por ejemplo, de coriza, se registró de forma muy incompleta, según indicaron los datos sobre afecciones respiratorias leves que se obtuvieron posteriormente por métodos más intensivos en otros grupos de población.

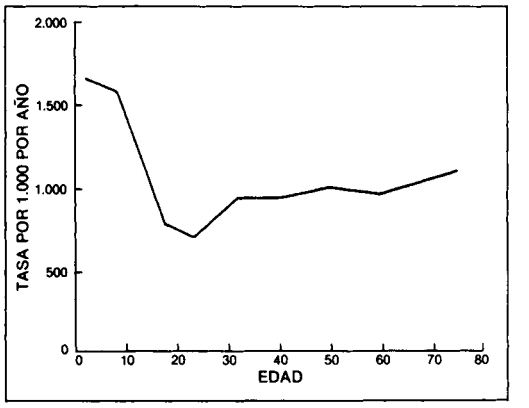
En esta población se registraron 17.847 enfermedades en el período de 28 meses, una tasa anual de 1.081 por cada 1.000 años de vida observados, es decir aproximadamente una enfermedad por cada persona y año. Esta tasa de enfermedad era más de 100 veces la tasa anual de mortalidad de la misma población.

Puede ser que los resultados más interesantes de este primer estudio de morbilidad de una población típica estén relacionados con las variaciones en la incidencia de la enfermedad según la edad. Hasta que se realizó el estudio de Hagerstown, los únicos datos sobre adultos procedían de los registros de "enfermedad" de los sistemas de seguros europeos, las sociedades inglesas de subsidios voluntarios de enfermedad, y algunos fondos de trabajadores industriales en los Estados Unidos. Casi todos estos registros incluyen solamente las ausencias del trabajo debidas a enfermedades que duraron una semana o más, y por supuesto indican un aumento rápido de la tasa según la edad, por reflejar solamente las enfermedades graves. El estudio de Hagerstown demostró que, para un grupo compuesto por personas que se quedan en casa y las que trabajan, la tasa de enfermedad era alta incluso en los adultos más jóvenes, y no aumentó tan rápidamente con la edad. El estudio suministró también, y por primera vez, datos sobre niños y adolescentes, con el sorprendente resultado de que la máxima incidencia de enfermedad se encontró en la infancia, y la mínima en el grupo de edad de 15-24 años, descubrimiento que ha sido confirmado por estudios posteriores utilizando métodos parecidos (Figura 2).

Esta extraordinaria variación por edad en la tasa de enfermedad permite su interpretación desde varios puntos de vista, pero antes de intentarlo, se deben tener presente algunas otras consideraciones generales.

Una es el hecho de que la proporción de personas que padecían ataques frecuentes, es decir cuatro enfermedades o más por cada año, tenía

Figura 2. Incidencia por edad de enfermedad por todas las causas, en Hagerstown, Maryland, observada en un grupo de la población general, desde el 1 de diciembre de 1921 al 31 de marzo de 1924.



su valor máximo (45%) en la infancia (2-9 años) y su valor mínimo (11%) en el grupo de edad de 20-24 años, a partir del cual subía gradualmente a un nivel de aproximadamente 21% a partir de los 35 años de edad. Por lo tanto, la variación por edad de la enfermedad se debía en parte a la distribución por edad de los individuos frecuentemente enfermos. La proporción de personas enfermas una vez al año era aproximadamente la misma en todos los grupos de edad. Por otro lado, la proporción de personas exentas de enfermedad durante el período del estudio tenía su valor mínimo en la infancia (5% a los 3-4 años), aumentaba rápidamente durante la adolescencia hasta un valor máximo de 30% a los 20-24 años, y después bajaba hacia el final de la vida (Figura 3).

Una segunda consideración es la variación por edad en la gravedad de los casos de enfermedad. La gravedad se puede medir de varias formas: por la duración, grado de incapacidad, causa o naturaleza del ataque, o por la letalidad. Para indicar, de forma general, la resistencia de las personas enfermas a la muerte a diferentes edades, es conveniente expresarla en función de la proporción en los diferentes grupos de edad. Las variaciones anticipadas están claramente indicadas; una persona tiene su máxima resistencia a la muerte en la niñez (5-14 años); su mínima resistencia en la infancia (0-4 años) y en los últimos años de su vida natural. Así, la capacidad de *sobrevivir* a una enfermedad varía mucho por la resistencia a los ataques de enfermedades a diferentes edades, sobre todo en la niñez (5-14 años), cuando el individuo medio padece enfermedades frecuentes pero tiene relativamente poca posibilidad de morirse, y en las edades avanzadas, cuando se aumenta no solo su susceptibilidad a la enfermedad, sino también la posibilidad de morirse. Por cierto, esto se debe en parte a las diferencias en la naturaleza de las enfermedades que se contraen a estas edades, y en parte a la capacidad disminuida de resistir a las enfermedades que se manifiestan en morbilidad (Figura 4).

La tercera consideración tiene una importancia fundamental: la causa o naturaleza de la enfermedad a diferentes edades. Solo puedo resumir muy brevemente los datos recogidos en el estudio de Hagerstown y otros estudios posteriores. Se definió más completamente y con más claridad el hecho generalmente conocido de que cada período de la vida se caracteriza por una distribución propia de las causas de enfermedad. En la niñez, las enfermedades que no son respiratorias resultan principalmente de enfermedades transmisibles, enfermedades y afecciones de la piel, oídos, ojos y dientes, así como trastornos nerviosos y digestivos; en la ancianidad, las enfermedades que no son respiratorias son las del grupo de enfermedades y afecciones orgánicas, las de los sistemas circulatorio y nervioso, y de

Figura 3. Proporción de personas con diferentes edades que han padecido un número determinado de enfermedades durante 26 meses.

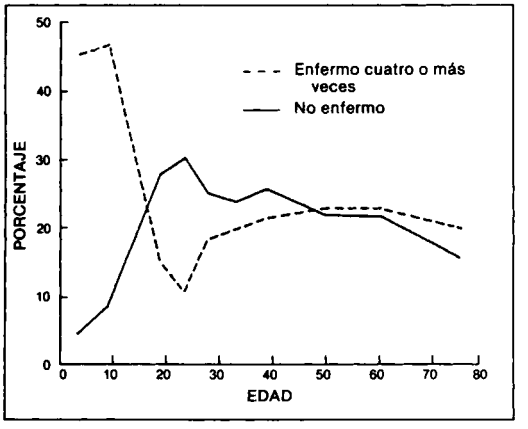
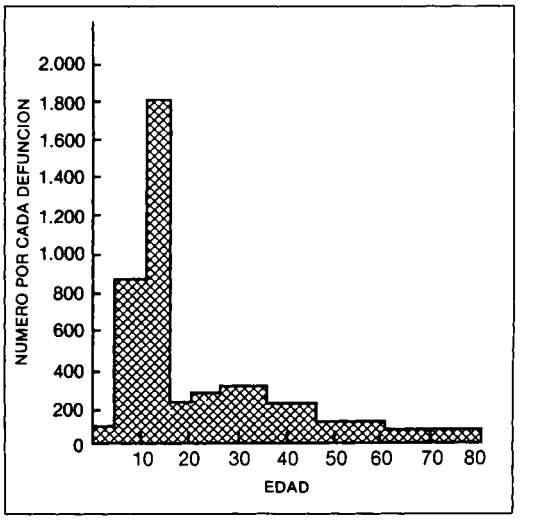


Figura 4. Enfermedades por cada defunción a diferentes edades en la población blanca de Hagerstown, Maryland, desde el 1 de diciembre de 1921 hasta el 31 de marzo de 1924.



los riñones. Las enfermedades que se originan en todas estas causas tienen su nivel mínimo en la adolescencia y entre los adultos jóvenes. La única causa principal que resulta en una tasa más alta de incapacidad en el primer período de la vida de un adulto que en cualquier otra edad es la condición puerperal, y esta, por supuesto, se refiere solamente a las mujeres. Ciertas causas específicas de enfermedades tienen efectivamente su incidencia máxima entre adultos jóvenes, tales como las enfermedades de transmisión sexual, la fiebre tifoidea y la tuberculosis pulmonar, excepto en circunstancias de tensión o riesgo especial. Pero, por lo general, esta es la edad más libre de enfermedades (Figuras 5 y 6).

La importancia predominante de enfermedades y afecciones respiratorias como causas de enfermedad en todas las edades es una realidad impresionante, pero su alto nivel en la niñez, su nivel mínimo en la adolescencia y entre los adultos jóvenes (15-24 años), y su aumento progresivo según avanza la edad, no se había presentado estadísticamente. Las enfermedades respiratorias eran más frecuentes en ambos períodos extremos de la vida que cualquier otro grupo de enfermedades; aunque, con la excepción de las enfermedades infecciosas, circulatorias, y las de los huesos y de los "órganos de locomoción" (lo cual describe de una forma torpe las enfermedades que afectan a ciertos músculos), casi todos los grupos principales de causas de enfermedad tienden a aparecer entre los muy jóvenes y los viejos. En contraste con las molestias orgánicas que empiezan a manifestarse tan claramente hacia la mitad de la vida y que caracterizan a la edad avanzada, existen las infecciones, enfermedades y afecciones que afectan a la piel,

Figura 5. Causas de enfermedad a diferentes edades en un grupo de población blanca, en Hagerstown, Maryland, desde el 1 de diciembre de 1921 hasta el 1 de marzo de 1924. En las enfermedades infecciosas están incluidas las "enfermedades epidémicas, endémicas, e infecciosas", y bajo el título de "orgánicas", las siguientes: enfermedades de los ojos, oídos, sistema circulatorio, dientes, encías, riñones y sistema genitourinario.

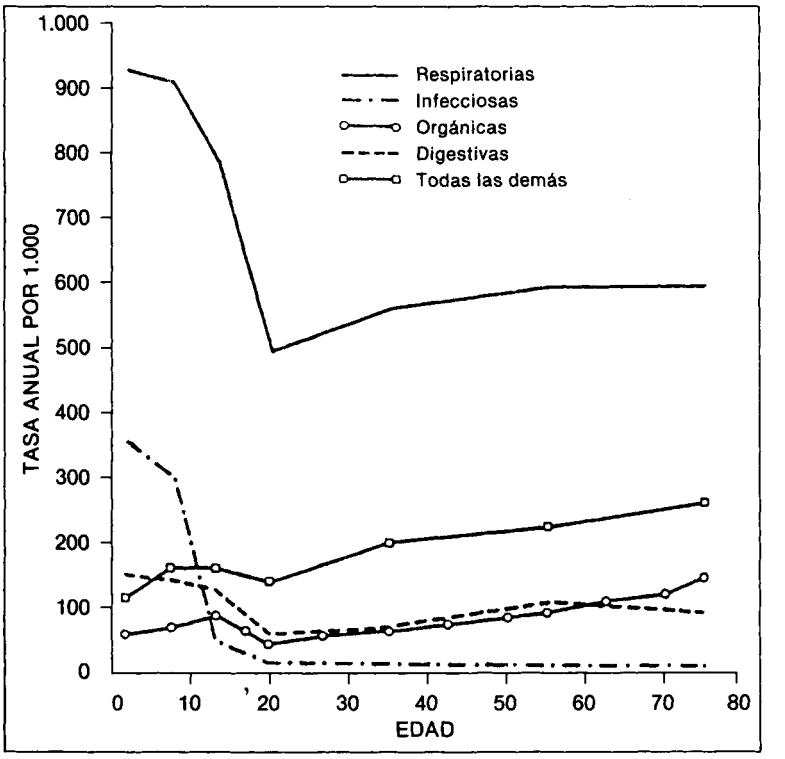
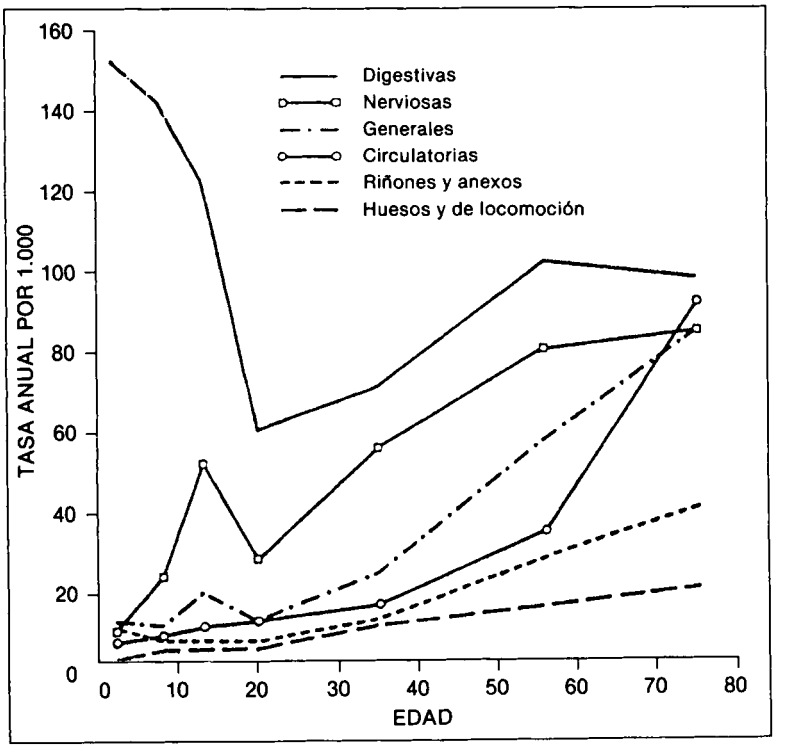


Figura 6. Variaciones, de acuerdo con la edad, de ciertos grupos de enfermedades que fueron las causas principales de enfermedad de un grupo de población blanca en Hagerstown, Maryland, desde el 1 de diciembre de 1921 hasta el 31 de marzo de 1924.



los dientes, ojos y oídos, y que ocurren más frecuentemente en la niñez.

La cuarta consideración se refiere a las tasas diferenciales de enfermedades según la situación económica familiar. Después de tener en cuenta las diferencias en la distribución por edad de personas de diferentes clases económicas, las tasas anuales de enfermedades en Hagerstown eran de 991 por cada 1.000 personas de la clase económica más alta, de 1.068 en la clase media o en "circunstancias moderadas", y de 1.113 en la clase "pobre". Estas diferencias no son de la misma magnitud que las presentadas previamente con respecto a la mortalidad infantil, tuberculosis, o pelagra, por ejemplo. Sin duda, un motivo era que las clases no estaban definidas tan claramente, ya que la clasificación se basó en las impresiones generales del investigador durante dos años de observación, y no en una apreciación exacta de ingresos. No obstante, un análisis más detallado de los datos reveló que la asociación de enfermedad con un nivel económico bajo: 1) aparecía solamente en ciertas causas, y 2) se constató en la vida adulta y no en la niñez o la adolescencia. Una asociación con un nivel económico bajo se constató en las enfermedades respiratorias, el reumatismo, las afecciones y los trastornos nerviosos, y en los accidentes. Las enfermedades infecciosas más comunes, por ejemplo, sarampión, tos ferina y varicela, no hacen distinción de clases económicas. La falta de una asociación con una situación económica favorable, con respecto a las enfermedades y afecciones de los ojos y oídos, así como de los aparatos circulatorios, digestivos y excretorios, puede reflejar el hecho de que tales casos fueron atendidos más frecuentemente por médicos, y por lo tanto, fueron descritos con mayor precisión en la clase económica más alta que en la baja.

* * *

De la gran cantidad de datos interesantes y sugestivos producidos por estudios de morbili-

dad de este tipo, podemos seleccionar un hecho más. Es el siguiente: la visión de conjunto producida por los registros de enfermedades por causa, o, más precisamente, según el *tipo* de morbilidad, contrasta de forma aguda con la que resulta de las estadísticas de mortalidad. Las enfermedades y trastornos respiratorios explican el 60% de las enfermedades, frente al 20% aproximadamente de defunciones; el grupo general de enfermedades "epidémicas, endémicas e infecciosas" explica el 8% de las enfermedades, mientras que se podía atribuir a este grupo solo el 2% aproximadamente de las defunciones; las enfermedades y trastornos digestivos causaron o caracterizaron el 10% de las enfermedades, frente al 6% de la mortalidad total. Por otro lado, el grupo de enfermedades "generales" (que incluye el cáncer), las enfermedades de los sistemas nervioso y circulatorio, y las de los riñones y anexos eran causas de mucho más importancia relativa de mortalidad que de morbilidad. Las enfermedades del corazón y del sistema circulatorio muestran el contraste más agudo; a estas condiciones se puede atribuir el 24% de las defunciones, frente a solo el 2% de las enfermedades. En otras palabras, estas enfermedades se manifiestan en relativamente pocos casos de enfermedad, aunque, seguramente, acortan la vida y la hacen menos eficiente y agradable mientras dura.

* * *

Dudo en expresar la conclusión más obvia de los hechos descubiertos hasta ahora por todos los estudios de morbilidad porque no quiero terminar en un tono que se pueda considerar pesimista. No obstante, tengo confianza en el desafío estimulante de los hechos. Podemos recordar el soliloquio de *Fausto* acerca de la elección de una profesión (escrito hace casi 350 años por Christopher Marlowe), en el cual ponderaba el éxito de la medicina con estas palabras:

"*Summum bonus medicinae sanitas*
El fin de la medicina es la salud de nuestro cuerpo.
¿Por qué, Fausto, no has logrado tú este fin?
¿No están tus títulos colgados como monumentos, por los cuales ciudades enteras han escapado a la peste, y
Mil enfermedades desesperadas han sido curadas?"

Por lo tanto, hoy en día podemos aplicar a la medicina preventiva la prueba proporcionada por las estadísticas de enfermedades. Es cierto que algunas de las plagas y pestes de la época de Marlowe han sido erradicadas en parte del mundo; que muchas más enfermedades se han aminorado con el tratamiento moderno; que millones de personas han escapado a ciertas enfermedades y que han tenido una vida más larga. En efecto, estos éxitos son monumentos a los descubrimientos científicos y al arte desinteresado de la medicina. Y sin embargo, las innegables experiencias de morbilidad del siglo XX son pruebas contundentes de que el objetivo de la medicina preventiva, de conseguir una población sana, está lejos de alcanzarse. Es imposible evitar la conclusión a la cual nos conducen estas estadísticas, que no es otra que la salud pública y el ejercicio de la medicina hasta ahora apenas han iniciado la tarea de *prevenir* las afecciones que se manifiestan en forma de enfermedad real y todo lo que implica la enfermedad.

Referencias

(1) Sydenstricker, Edgar y A. W. Hedrich. Completeness of reporting of measles, whooping cough, and chickenpox at different ages. *Public Health Rep* 26: 1537-1543, 1929.

(2) Brundage, Dean K. The indicence of illness among wage-earning adults. *Journal of Industrial Hygiene* 12:342-347, 1930.

(3) Ibid., p. 340.

(4) Collins, Selwyn D. The place of sickness records in the school health program. *Transactions of the Fifth Annual Meeting of the American Child Hygiene Association,* octubre, 1928.

(5) Downes, Jean. Sickness records in school hygiene. *Am J Public Health* 2:1199-1206, 1930.

(6) Goldberger, J., G. A. Wheller y Edgar Sydenstricker. A study of the relation of diet to pellagra incidence in several textile communities of South Carolina in 1916. *Public Health Rep* 35:648-713, 1920, y publicaciones posteriores.

(7) Townsend, J. G. y Edgar Sydenstricker. Epidemiological study of minor respiratory diseases. *Public Health Rep* 12(2):112, 1927.

(8) Sydenstricker, Edgar. A study of illness in a general population group. *Public Health Rep* 11(39):12, 1926.

(9) Sydenstricker, Edgar. The illness rate among males and females. *Public Health Rep* 2(30):1952, 1927.

(10) Sydenstricker, Edgar. Sex differences in the incidence of certain diseases at different ages. *Public Health Rep* xiii(21):1269-1270, 1928.

(11) Sydenstricker, Edgar. Hagerstown morbidity studies. A study of illness in a typical population group. Reimpresos 1113, 1116, 1134, 1163, 1167, 1172, 1225, 1227, 1294, 1303 y 1312 de *Public Health Rep.*

LA SELECCION POR EDAD DE LA MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS, EN DECADAS SUCESIVAS[1]

Wade Hampton Frost[2, 3]

A medida que subimos por la escala de la edad de la infancia a la niñez, a la vida adulta y a la vejez, la curva de la mortalidad por tuberculosis muestra un movimiento continuo a veces hacia arriba y a veces hacia abajo. Esto es un hecho tan conocido que tendemos a darlo por sentado, descartarlo como característico de la enfermedad y pasar a otros temas. Pero quizás no exista un solo registro estadístico que tenga potencialmente más significado. Cada cambio en la tasa de mortalidad a medida que pasamos de una edad a otra representa un desplazamiento en el equilibrio establecido entre las fuerzas destructivas del bacilo tuberculoso invasor y la suma total de la resistencia del huésped. Si pudiéramos interpretar exactamente estos datos, analizando en detalle cada movimiento hacia arriba o hacia abajo y asignando a cada factor su debida contribución al cambio, estaríamos en el buen camino para conocer la epidemiología de la tuberculosis.

Fuente: *American Journal of Hygiene* 30:91-96, 1939.

[1]Departamento de Epidemiología, Escuela de Higiene y Salud Pública, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, E.U.A.

[2]Este material fue recopilado por el Dr. Frost en 1936 y presentado ante la Sección Sur de la Asociación Americana de Salud Pública. Quedó sin publicar a su muerte en 1938. Debido a las implicaciones fundamentales con respecto a la interpretación de las tasas de mortalidad específicas por edad, y particularmente con respecto a la reacción del huésped humano a la infección por tuberculosis, estas notas se presentan aquí, junto con el cuadro que muestra los datos básicos utilizados en el informe.

[3]La siguiente cita de una carta fechada el 29 de julio de 1935, del Dr. Frost al difunto Dr. Edgar Sydenstricker, se explica por sí misma y se reproduce aquí como documento de interés tanto científico como histórico.

"...Utilizando los datos de Massachusetts que tuvo la bondad de enviarme, ampliados por el cálculo de las tasas correspondientes para 1920 y 1930, he construido los dos cuadros adjuntos, los cuales me han interesado y pueden ser de interés para usted.

"En la Tabla 1, el hecho notable distinto de la disminución constante de la mortalidad en todas las edades, es el avance progresivo del pico de la mortalidad a edades cada vez más avanzadas; en 1880 el pico (o mejor dicho el primer pico) en la vida adulta es a la edad de 20-29 años, mientras que, en 1930, es en el grupo de edad de 50-59 años. El mismo tipo de cambio se muestra, como usted sabe, de forma general, en otras regiones.

"Durante algunos años, he pensado que la alta mortalidad en la fase más avanzada de la vida estaría relacionada con haber *escapado* a una mortalidad excesiva en la vida adulta temprana. He estado considerando la tuberculosis actual como una enfermedad que no tiene una fuerza mortal suficiente para ocasionar una gran mortalidad en la fase de más vigor de la vida de los jóvenes adultos, pero que llega a ser mortal en la edad madura o más tarde, cuando ha disminuido la resistencia vital. Me ha parecido que se estaba aproximando a la selección por edad de la neumonía, mortal principalmente en los extremos de la vida, pero no en las edades más vigorosas.

"En la Tabla 2 he presentado las tasas de mortalidad de otra manera, para mostrar, a través de edades sucesivas, la mortalidad de las "cohortes" de las personas que tenían de 0-9 años en 1880, 1890, 1900, etc. Así, las personas de 0-9 años de edad en 1880 tendrían 10-19 años en 1890, 20-29 años en 1900, y así sucesivamente, hasta que en 1930 estarían en el grupo de edad de 50-59 años. Con esta nueva disposición, la Tabla 2 muestra lo que me debiera haber sido evidente, pero no lo fue, en la Tabla 1, es decir, que en cada *cohorte*, seguida de esta forma, la mortalidad más alta se encontraba a la edad de 20-29 años. Quizás esto se vea con una mayor facilidad en el gráfico adjunto, dibujado con lápiz a grandes rasgos.

"Consideradas desde este punto de vista, las tasas relativamente altas de mortalidad ahora indicadas en los grupos de edades más avanzadas, me parece tener un significado totalmente distinto del que les había atribuido. Pueden interpretarse como el residuo de las tasas mucho más altas, experimentadas por las cohortes (ahora viejas) en los años más tempranos de su vida. En general, la regla parece ser que cuanto más alta sea la mortalidad de cualquier cohorte en su juventud, tanto más alta será en los años posteriores. O bien, que el hecho de haber pasado por un período de alto riesgo de mortalidad no confiere protección, sino un riesgo adicional en la última fase de la vida.

"Los únicos otros datos que he podido estudiar hasta ahora son los de Inglaterra y Gales, 1850-1930, y los del Area de Registro de los Estados Unidos de América de 1900, para los años 1900-1930. Estos datos muestran sustancialmente las mismas relaciones que los de Massachusetts; además, los registros de mujeres muestran casi lo mismo, pero con un pico más marcado en la edad más joven. Quiero reunir datos para realizar posteriormente un estudio algo más ordenado.

"Me parece que todo esto se relaciona con la cuestión planteada en el manuscrito que le mandé hace pocos días; es decir, en qué medida, si es que existe, podemos esperar un aumento de la mortalidad entre los adultos como resultado de la disminución de la infección en los años favorables de la niñez (de 3 a 12 años). También me parece que tiene una relación con la cuestión discutible de si la tuberculosis de la vida adulta es casi totalmente exógena, debido a una infección recientemente adquirida, o en gran parte endógena, resultado manifiesto de la gravedad clínica de una infección que ha permanecido latente durante los años de la niñez cuando la resistencia vital parece estar en su máximo..."

Pero el registro es peculiarmente difícil de leer y comprender, porque de inmediato es evidente que los cambios más notables en la tasa de mortalidad no corresponden a cambios de parecida amplitud razonablemente probables en la tasa de *exposición* a la infección. Por ejemplo, nada de lo que conocemos acerca de los hábitos del género humano y de la distribución del bacilo tuberculoso nos llevaría a suponer que entre los primeros y segundos 5 años de vida, existe, en general, una *disminución* en la exposición a la infección que corresponda a una reducción en la tasa de mortalidad. Y tampoco existe mayor motivo, si es que lo hay, para suponer que el aumento extraordinario en la mortalidad desde la edad de 10 años hasta la de 20, 25 ó 30 años sea paralelo a un aumento correspondiente en la tasa de exposición a la infección específica.

Por lo tanto, estamos obligados a reconocer, como al menos altamente probable, que el factor predominante en el movimiento oscilante de la mortalidad a través de la escala de edades es el cambio en la resistencia humana. Y este es un complejo del cual tenemos muy pocos conocimientos exactos, excepto el simple hecho de que la edad y una exposición anterior no proporcionan inmunidad contra la tuberculosis de la misma manera que la confieren contra muchas infecciones agudas.

No obstante, mi objetivo no es intentar dar una explicación de la selección por edad de la tuberculosis; es solo llamar la atención sobre el cambio aparente en la selección por edad que ha tenido lugar paulatinamente durante los últimos 30 a 60 años e indicar que, cuando se le considera desde un punto de vista diferente, este cambio en la selección por edad resulta ser más aparente que real. La curva específica por edad de la mortalidad por tuberculosis en el sexo masculino y en el Area de Registro de los Estados Unidos de 1900 se muestra para los años 1900 y 1930 en la Figura 1, y para este mismo sexo en Massachusetts en los años 1880, 1910 y 1930, en la Figura 2.

Las tasas de mortalidad por tuberculosis de Massachusetts utilizadas en este artículo se presentan en el Cuadro 1. Se observará que:

1. Para cada edad, la mortalidad es más baja en el último período.

2. En cada período, la selección por edad generalmente es similar: la mortalidad es alta en la infancia, disminuye en la niñez y sube en la adolescencia para alcanzar un nivel más alto en la vida adulta.

3. En el último período (1930), la tasa más alta de mortalidad se presenta en la edad de 50 a 60 años, mientras que anteriormente se presentaba en la edad de 20 a 40 años.

Estos cambios característicos de década en década tanto en los hombres como en las mujeres, pueden demostrarse en los registros de muchas áreas diferentes.

Figura 1. Tasas de mortalidad por tuberculosis —todas las formas— específicas por edad, en hombres, en 1900 y 1930. Area de Registro de los Estados Unidos de 1900.

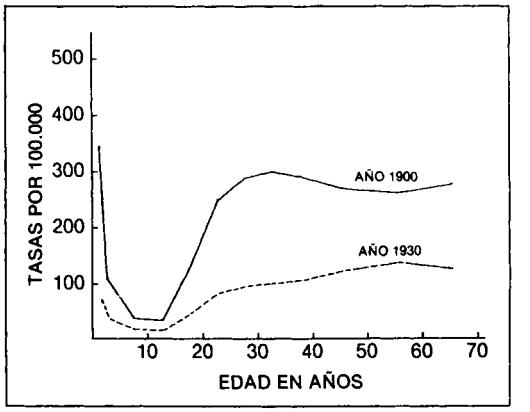
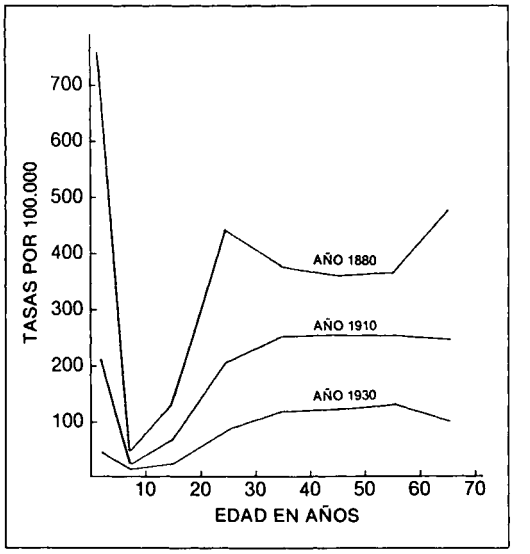


Figura 2. Tasas de mortalidad por tuberculosis —todas las formas— específicas por edad, en hombres, en 1880, 1910 y 1930. Massachusetts.



Cuadro 1. Tasas de mortalidad[a] por tuberculosis—todas las formas—específicas por edad y sexo, por 100.000 habitantes, con las tasas para la cohorte de 1880 subrayadas, Massachusetts, 1880-1930.

Edad	1880	1890	1900	1910	1920	1930
Sexo masculino						
0-4	760	578	309	209	108	41
5-9	43	49	31	21	24	11
10-19	126	115	90	63	49	21
20-29	444	361	288	207	149	81
30-39	378	368	296	253	164	115
40-49	364	336	253	253	175	118
50-59	366	325	267	252	171	127
60-69	475	346	304	246	172	95
70+	672	396	343	163	127	95
Sexo femenino						
0-4	658	595	354	162	101	27
5-9	71	82	49	45	24	13
10-19	265	213	145	92	78	37
20-29	537	393	290	207	167	92
30-39	422	372	260	189	135	73
40-49	307	307	211	153	108	53
50-59	334	234	173	130	83	47
60-69	434	295	172	118	83	56
70+	584	375	296	126	68	40

[a]Se obtuvieron como sigue: Para los años 1910, 1920 y 1930—basadas en las Estadísticas de Mortalidad de los Estados Unidos—muertes por tuberculosis, todas las formas. Para los años 1880, 1890 y 1900, las tasas se calcularon de los datos recopilados por el difunto Dr. Edgar Sydenstricker a partir de los registros estatales. Debido a diferencias en la clasificación de las muertes, fue necesario basar las tasas en las muertes registradas como "tuberculosis de los pulmones" para obtener datos comparables de estos años. La tasa calculada de los registros estatales para "tuberculosis de los pulmones" se ha multiplicado por un factor basado en la proporción de tales muertes producidas en relación con las muertes por todas las formas de tuberculosis. Este factor varía según el año y la edad considerada.

La impresión que se recibe cuando se mira la curva de 1930, es que actualmente un individuo encuentra el mayor riesgo de morir por tuberculosis entre las edades de 50 y 60 años. Pero en realidad este no es el caso; las personas que constituyen el grupo de edad de 50 a 60 años en 1930 han pasado, en los años más tempranos de su vida, por *mayores* riesgos de mortalidad.

Esto se demuestra en las Figuras 3 y 4, las cuales presentan las tasas de mortalidad específicas por edad de uno y otro sexo en Massachusetts en los años 1880 y 1930, y también las de cada edad para la cohorte de 1880, es decir, las del grupo de personas que nacieron entre los años 1871 y 1880. Estos gráficos indican que el grupo de personas que eran niños de 0 a 9 años de edad en 1880 y que ahora tienen de 50 a 60 años (si aún viven), han pasado por riesgos *mayores* en dos períodos más tempranos. También indican que la selección por edad en la cohorte de 1880 es totalmente distinta de la que *aparentemente* indican las tasas de mortalidad específicas por edad de cualquier año.

La Figura 5 muestra de modo similar la mortalidad del sexo masculino a edades sucesivas para las cohortes de (1870), 1880, 1890, 1900 y 1910. Se debe observar que las tasas "terminales" para estas cohortes forman la curva de 1930, y también que en las cohortes sucesivas la selección por edad ha sido uniforme, con una mortalidad más alta en los primeros cinco años y de nuevo entre los 20 y 30 años; a partir de esta edad, empieza a disminuir.

Este hecho fue observado anteriormente por K. F. Andvord *(1)*. Su interpretación fue, en parte, que esta regularidad de la curva por edad proporcionaba una base para ampliar las estimaciones de la mortalidad futura en la mis-

Figura 3. Tasas de mortalidad por tuberculosis —todas las formas— específicas por edad, en hombres, en 1880 y 1930, y para la cohorte de 1880. Massachusetts.

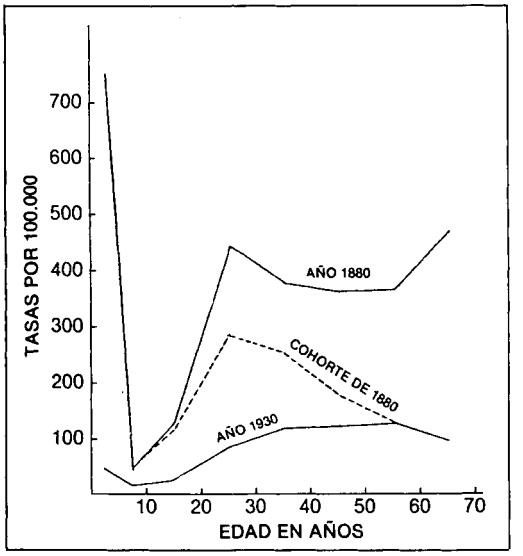
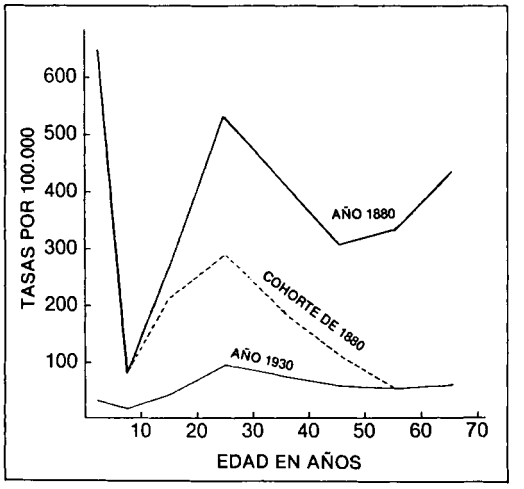


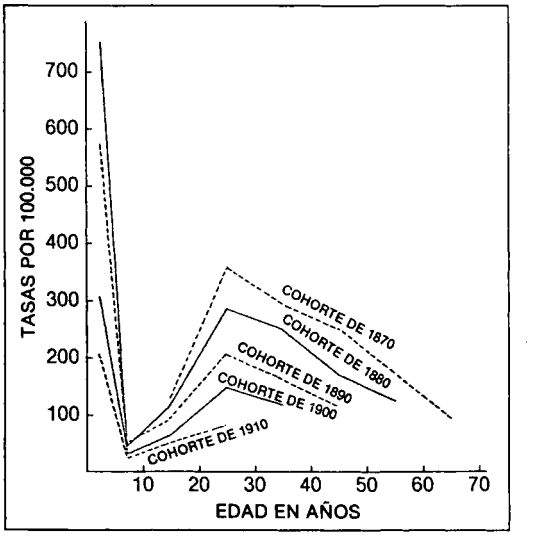
Figura 4. Tasas de mortalidad por tuberculosis —todas las formas— específicas por edad, en mujeres, en 1880 y 1930, y para la cohorte de 1880. Massachusetts.



ma cohorte a edades más avanzadas. Tal interpretación es atractiva y esperanzadora, pero quizás peligrosa.

Sin tratar de interpretar los hechos con detalle, se observan ciertas implicaciones.

Figura 5. Tasas de mortalidad por tuberculosis —todas las formas— específicas por edad, en hombres, para cohortes sucesivas de décadas. Massachusetts.



1. La constancia de selección por edad (mortalidad *relativa* en edades sucesivas) en las cohortes sucesivas sugiere más bien cambios fisiológicos constantes en la resistencia (con la edad) como el factor de control.

2. Si, como podemos suponer, la frecuencia y el grado de exposición a la infección en los primeros años de la vida ha disminuido progresivamente en cada década, no existe ninguna indicación de que esto haya tenido el efecto de exagerar el riesgo de muerte en la vida adulta debido a la falta de oportunidad para adquirir la inmunidad específica en la niñez.

3. El "pico" actual de mortalidad en la *última fase* de la vida no representa un aplazamiento del riesgo máximo hasta un período posterior, sino más bien parece indicar que las altas tasas actuales en la vejez son los residuos de tasas más altas en la vida más temprana.

Referencia

(1) Andvord, K. F. *Norsk Mag f Laegevidenkskhaben,* June. U.S. Mortality Statistics, 1930.

ENLACE DE REGISTROS[1]

Halbert L. Dunn[2]

Cada persona crea un "Libro de la Vida", que comienza con el nacimiento y termina con la muerte, y cuyas páginas están tomadas por los registros de los principales acontecimientos de su vida. Al proceso de montar las páginas de este Libro en un volumen se le ha dado el nombre de "enlace de registros".

El Libro tiene muchas páginas para algunas personas y muy pocas para otras; en el caso de un nacido muerto, tendrá una sola página.

A lo largo del Libro la persona conserva su identidad puesto que excepto por el avance de la edad, se trata de la misma persona. Al pensar en el pasado, la persona recordará las páginas importantes de su Libro—aunque quizá haya olvidado algunas palabras—pero puede que otros tengan que comprobar su identidad: "¿Es, en efecto, Fulano de Tal, que se alistó hoy en el ejército el mismo Fulano de Tal que nació hace 18 años?"

Con frecuencia, hechos importantes que merecen anotarse en el Libro se registran en diferentes lugares, ya que la persona por lo general no se queda en el mismo lugar durante toda su vida. Por eso es difícil armar el Libro. Sin embargo, a veces es necesario examinar simultáneamente todos los registros importantes de un individuo, y tal como nadie leería una novela cuyas páginas no estuvieran ordenadas, es preciso enlazar los diversos acontecimientos importantes de la vida de cada uno.

Las dos páginas más importantes del Libro de la Vida son la primera y la última. Por lo tanto, en el proceso del enlace de registros, a la articulación del hecho de la muerte con el hecho del nacimiento se le ha dado un nombre especial: "balance al momento de la muerte".

IMPORTANCIA DEL MONTAJE DEL LIBRO DE LA VIDA

Son muchos los usos que tienen los registros importantes de cada persona, reunidos como un todo. A veces esa colección es de tanto valor como para que se invierta en reunirla considerable tiempo y dinero. Por lo general, es el individuo mismo el que tiene que realizar el trabajo, porque solo él sabe donde están archivados sus registros. Es mucho más difícil para otra persona o entidad reunir los registros de la vida de un individuo, ya que no existe un índice cruzado que permita encontrarlos todos. Son muchas las personas y entidades para los que es importante poder contar con este tipo de información con facilidad y eficiencia.

IMPORTANCIA PARA EL INDIVIDUO

Tarde o temprano, casi todos tenemos que probar hechos sobre nosotros mismos. Los datos que con más frecuencia se necesitan son relativos al nacimiento, pero a veces, hacen falta otros. Muchos se encuentran en los registros vitales de matrimonio, divorcio, adopción, legitimación, cambio de nombre, muerte y presunta muerte. Pero frecuentemente se necesita información de otros tipos de registros, tales como los de la seguridad social, el alistamiento militar, seguros, pagos de pensiones, permisos profesionales, hospitalizaciones y otros.

A veces hay que demostrar que un individuo es efectivamente aquel al que se refieren los documentos.

Especialmente cuando fallece la persona es difícil para la familia reunir las páginas del libro de su vida, incluso las más importantes. Para que se transfiera un título de propiedad, o para reclamar una herencia hay que suministrar las pruebas pertinentes. Los desaparecidos pueden estar vivos o muertos.

Fuente: *American Journal of Public Health:* 36:1412-1416, 1946.

[1]Versión modificada de un trabajo presentado a una conferencia conjunta del Consejo de Estadísticas Vitales y del Consejo de Salud del Canadá, celebrada en Ottawa, Ontario, Canadá, el 10 de mayo de 1946.

[2]Jefe, Oficina Nacional de Estadísticas Vitales, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América, Washington, D.C.

IMPORTANCIA PARA LOS REGISTRADORES DE REGISTROS VITALES

El registrador tiene más interés que nadie en los Libros de la Vida. Siempre contará con la primera página de cada uno, y quizás tenga también otras páginas importantes bajo su custodia, pero estas estarán en diferentes lugares del archivo, y algunas pueden estar en las oficinas de sus colegas.

La responsabilidad principal del registrador ha consistido en:

1. Obtener una inscripción completa y precisa.
2. Conservar los registros.
3. Extender certificados de los registros.
4. Obtener estadísticas de los registros.

Si el registrador se encargara además de encuadernar en volúmenes los Libros de la Vida se ampliaría la posibilidad de cumplir sus funciones básicas. No es necesario que reúna los registros de un cierto individuo y los encuaderne en un volumen; para todos los fines prácticos, se conseguirá el mismo resultado si establece un Indice de Registros de la Vida que indique *dónde* están archivados todos los registros principales de una persona.

Los registros vitales serían más precisos en razón de las inconsistencias que se detectarían, así como más completos, porque los documentos posteriores demostrarían que registros anteriores que debían haber sido archivados no lo fueron. Además, habría más protección contra el fraude. Por ejemplo, las copias de partidas de nacimiento de personas muertas no se podrían extender para fines fraudulentos. Los trabajos voluminosos de certificación para el gobierno, que frecuentemente se realizan gratis, podrían ser realizados con más eficiencia y menos gastos mediante un sistema de control, y los datos estadísticos tendrían más sentido al estar enlazados con otros tipos de datos.

No pecaríamos de demasiado optimistas al predecir que si los registradores se encargaran de preparar y mantener al día de una manera sistemática y eficaz el Indice de Registros de la Vida de todos los habitantes del país, ellos y sus archivos se convertirían en el punto focal de todos esos registros. Es probable que esto se pueda lograr en muy pocos años, ya que es muy grande la necesidad de un servicio de enlace de registros. Y se debería conseguir a un precio relativamente bajo, porque el mecanismo del trabajo es muy simple y, al prestar este servicio, los registradores se darían cuenta de que estarían cumpliendo sus funciones principales de registro y producción de estadísticas de forma especialmente útil.

IMPORTANCIA PARA LAS INSTITUCIONES DE SALUD, ASISTENCIA SOCIAL Y OTRAS

Muchas instituciones oficiales—nacionales, estatales y municipales—dependen en gran medida, para realizar su trabajo, de la información que ofrecen ciertos capítulos del Indice de Registros de la Vida de muchas personas. Deben solicitar a los individuos que faciliten pruebas de quiénes son, dónde y cuándo nacieron, con quién están casados, si han servido en el ejército, etc. Durante todo este proceso, el funcionario de la institución tiene que pensar en la posibilidad de fraude. "¿Es esta persona efectivamente Fulano de Tal?" "¿Son verdaderos o falsos los datos del registro?"

Después de la muerte de un individuo, es especialmente difícil para el funcionario comprobar los datos registrados sobre ese individuo. Con frecuencia no sabe si el individuo está muerto o no. Por ejemplo, algunas compañías de seguro envían regularmente a las 53 zonas de registro de los Estados Unidos los nombres de las personas con las cuales han perdido el contacto y que se supone que han muerto. Las compañías quieren pagar los beneficios de los seguros cuando proceda y, además, quieren poner al día sus libros.

El conocer el hecho de la muerte, y dónde y cuándo esta ha sucedido, es importante para las instituciones oficiales o privadas que mantienen archivos "activos" sobre un gran número de personas. Por ejemplo, cada año cuesta millones de dólares al Gobierno de los Estados Unidos el mantener millones de registros de personas fallecidas en sus archivos "activos". Cada búsqueda de un registro determinado es más compleja y más costosa porque los archivos contienen registros "muertos", y los costos de espacio se reflejan en el aumento de los gastos de alquiler y mantenimiento.

Otro motivo por el cual las instituciones tienen interés en el enlace de registros es que esto les ayudará a obtener más datos cuantitativos que sean de utilidad para sus actividades particulares. Casi todas las que tratan con individuos producen algunas estadísticas administrativas de

estos individuos, y tales estadísticas tendrían más sentido si se pudieran enlazar con otros datos sobre el mismo individuo, tales como: "¿Qué clase de trabajo tiene?" "¿Cuántos hijos tiene?" "¿Qué tipo de enfermedad padece?" "¿En qué tipo de ambiente social vive?" Las instituciones de salud y asistencia social más que otras, descubrirían que este tipo de análisis estadístico enlazado les ofrecería nuevas perspectivas de información.

ENCUADERNACION DE LOS LIBROS DE LA VIDA EN UN SOLO VOLUMEN

Hay muchas formas de encuadernar los Libros de la Vida en volúmenes. En Europa la mayoría de los sistemas de inscripción lo hacen por medio de un archivo nacional central. Esos sistemas se refuerzan con las consultas constantes de este archivo en el ejercicio de poderes asignado a la policía. En general, los sistemas de este tipo no agradarían en los Estados Unidos.

Hace algunos años, debido a la aprobación de una ley de subsidios familiares, el Canadá se vio obligado a establecer un método económico y eficaz de enlazar todos los registros vitales de un individuo. Para el pago anual de 250 millones de dólares por ese concepto se requerían pruebas fidedignas, y al día, de las edades y del orden de nacimiento de todos los niños menores de 16 años. Se decidió que los métodos habituales de certificación eran demasiado costosos, lentos y susceptibles al fraude. El sistema que se adoptó demostró ser simple y relativamente económico, y funcionó bien desde el principio. El sistema mantiene los registros vitales en su debido lugar, es decir, bajo el control de las instituciones de salud pública y de estadística. En un futuro próximo, probablemente se ampliará para incluir a las personas de edad avanzada.

Los elementos de este sistema son:

1. La Oficina de Estadísticas obtiene copias en microficha de todos los registros vitales: nacimientos, defunciones, matrimonios, divorcios, adopciones, inmigraciones y emigraciones.
2. A continuación prepara una tarjeta perforada estándar de índice de apellidos para todos los registros. Las tarjetas de índice así preparadas se descentralizan duplicándolas, o enviando listas de índice impresas a la provincia de nacimiento, independientemente de la provincia en la cual un registro determinado está archivado. Así se forma para cada provincia un Indice de Registros de la Vida impreso, del tipo de libro mayor, basado en las partidas de nacimiento. Cada tarjeta perforada está presente en este Indice en forma de una sola línea impresa.
3. Los trabajos voluminosos de certificación para el gobierno se realizan mediante un chequeo de este índice en la provincia de nacimiento.
4. Una tarjeta estadística se perfora por la Oficina de Estadísticas al mismo tiempo que se perfora la tarjeta de índice de apellido.
5. La Oficina de Estadísticas codifica y tabula todas las estadísticas vitales, y publica los datos nacionales. Las estadísticas provinciales detalladas se entregan a la provincia para su publicación y utilización.
6. El control de este sistema combinado de registros y estadísticas vitales, tanto federales como provinciales, se realiza a través de un Consejo de Estadísticas Vitales formado por los registradores provinciales, el Director de la Oficina de Estadísticas y los Directores de Estadísticas Vitales y del Censo, de las Divisiones de la Oficina de Estadísticas.
7. El uso de una tarjeta de nacimiento se está promoviendo en todo el país, para que el número de identidad de una persona (su número de tarjeta de nacimiento) se pueda incorporar en todos los registros oficiales y facilitar así la inclusión de nuevos datos en el Indice de Registros de la Vida.

Canadá ha contribuido mucho a la solución del problema en cuanto a los menores de 20 años debido a la ley sobre subsidios familiares. Además del gran avance por parte del Canadá en el enlace de los registros de familias con niños de estas edades, ahora se enfrenta con los problemas que implica la realización de un balance rápido, a escala nacional, ante el hecho de la muerte.

BALANCE AL MOMENTO DE LA MUERTE

Aunque esta sea solo una etapa en todo el proceso de obtener un enlace de registros, es una etapa muy importante. La necesidad de hacer el balance al momento de la muerte es tan importante que cualquiera que sea su costo los beneficios que reportaría justificarían su adopción, partiendo de una base uniforme, a escala nacional.

Los usuarios principales de un sistema nacional de balance al momento de la muerte son las compañías de seguros y las organizaciones e instituciones sociales, tanto gubernamentales como

privadas, que tienen que efectuar un pago cuando fallece un individuo o que tienen obligaciones que se cancelan a su fallecimiento. La demanda conjunta por este tipo de servicio es enorme y se origina en muchas fuentes, porque el hecho de la muerte de un individuo tiene implicaciones para varias organizaciones. Al final se podrían colocar entre 5 y 10 pedidos de "compra" de información frente al Indice de Registros de la Vida de cada individuo para un informe del hecho de la muerte, cuando esta ocurra. Como los fallecimientos de personas de edades más avanzadas implicarían un porcentaje elevado de nacimientos no registrados, quizás sería económico manejar tales registros partiendo de una base de búsqueda sistemática frente a los índices estatales de defunciones.

La generalización de un sistema de enlace de registros para incluir a todas las personas del país depende principalmente de tres factores:

1. *Un índice eficiente de registros de la vida para los registros importantes de un individuo.* El Indice de Registros de la Vida debe estar situado en el estado de nacimiento del individuo y conducir a sus registros vitales, cualquiera que sea el lugar de archivo. Esta contrarreferencia debe ordenarse por el número de la partida de nacimiento, en lugar de por orden alfabético.

2. *Un intercambio rápido y eficaz entre estados, de los hechos esenciales* que es necesario incluir en el Indice de Registros de la Vida. Esto requiere como mínimo el intercambio de datos que identifican y localizan los certificados de matrimonio, divorcio, anulación, adopción, cambio de nombre, legitimación y defunción, siempre que estos se archiven en un estado que no sea el de nacimiento.

3. *La promoción del uso general de la tarjeta de nacimiento.* Esta es la clave para un enlace eficiente de registros. Si las instituciones gubernamentales, tanto federales como estatales, incorporan el número de la partida de nacimiento en sus propios registros, y solicitan que el individuo lo presente antes de obtener sus servicios (servicios que se necesitan), las personas llevarán siempre consigo su tarjeta de nacimiento. Si el número de la partida de nacimiento llega a formar parte de todo tipo de registro, facilitará el envío de datos al Indice de Registros de la Vida. El establecimiento de un sistema a escala nacional de enlace de registros de todos los habitantes del país será un instrumento inestimable para la administración de las instituciones de salud y asistencia social, y al mismo tiempo suministrará datos estadísticos coordinados de gran valor. Con el número de la partida de nacimiento como portada del Libro de la Vida, y la tarjeta de nacimiento como un instrumento para facilitar el envío de datos al Indice de Registros de la Vida, con el tiempo todos los registros de un individuo estarán enlazados. Por último, el número de la partida de nacimiento debería pedirse como un dato del censo nacional, que se realiza cada 10 años. De este modo, la abundante información obtenida por el censo estará enlazada con los registros vitales contenidos en el Indice de Registros de la Vida.

UNA DISCUSION DE LOS CONCEPTOS DE INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN RELACION CON LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LOS TRASTORNOS MENTALES[1]

Morton Kramer[2]

Necesitamos conocer mucho más sobre la epidemiología de los trastornos mentales. La investigación necesariamente será costosa y difícil porque dependerá de una larga observación e implicará varias disciplinas, pero es el camino que tenemos que seguir para avanzar en nuestros conocimientos de la incidencia, duración y prevalencia de los trastornos mentales.

Este artículo brinda una oportunidad de familiarizar a los epidemiólogos con algunas de las características de los datos de morbilidad en los enfermos mentales así como con algunos de los problemas que enfrentan la investigación en este campo. Debido a la naturaleza compleja del problema, la investigación epidemiológica de los trastornos mentales está introduciendo en el campo de la salud pública a profesionales de varias disciplinas tales como psiquiatría, psicología, sociología, antropología y asistencia social psiquiátrica. En la mayoría de los casos, las personas formadas en estas profesiones no han tenido contacto con la filosofía básica del método epidemiológico para el estudio de las enfermedades ni con los métodos estadísticos que se emplean en estos estudios. Por lo tanto, este artículo ofrece también la oportunidad de proporcionar a esos profesionales algunos conocimientos sobre dos índices básicos de la morbilidad utilizados para estudiar cómo se presenta la enfermedad en grupos de población.

DEFINICIONES

Incidencia se define como el número de nuevos casos de una enfermedad que se presentan en un período de tiempo especificado. "Caso nuevo" debe ser cuidadosamente definido como, por ejemplo, el primer ataque o acceso inicial de una enfermedad durante la vida de una persona. La tasa de incidencia se calcula por la razón entre el número de casos nuevos (según la definición) en el intervalo especificado y la población expuesta al riesgo. Esta tasa puede hacerse específica según varios factores como edad, sexo, estado civil, área geográfica y situación socioeconómica.

Prevalencia se define como el número de casos presentes de una enfermedad en un grupo de población y en un intervalo específico de tiempo, es decir, el número de casos que existen al principio de un intervalo más los casos nuevos que se producen durante el intervalo. Como comenta Dorn *(1)*, "la duración del intervalo de observación debe especificarse siempre para que una tasa de prevalencia se interprete correctamente, para que se pueda hablar del número de personas que están enfermas en cualquier momento dado: un día, una semana, un mes, u otro intervalo arbitrario". Las características de los individuos que se consideran como un caso deben definirse cuidadosamente, como por ejemplo todas las personas que tienen una enfermedad "activa" dentro del intervalo del estudio. La tasa de prevalencia se calcula por la razón entre el número de casos en el intervalo especificado y el número de personas que forman el grupo de población objeto del estudio. Las tasas pueden especificarse en función de edad, sexo, área geográfica, situación socioeconómica, etc.

En general, la tasa de prevalencia se determina con más facilidad que la tasa de incidencia, porque se puede estimar por una sola evaluación de los casos de un grupo de población. Esto es

Fuente: *American Journal of Public Health* 47:826-840, 1957.

[1]Presentado en una sesión conjunta de la Conferencia Nacional del Consejo de Trabajo para la Salud y las secciones de Epidemiología y Salud Mental de la Asociación Americana de Salud Pública, con motivo del 84° Congreso Anual celebrado el 15 de noviembre de 1956 en Atlantic City, Nueva Jersey.

[2]Jefe, Departamento de Biometría, Instituto Nacional de Salud Mental, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, E.U.A.

particularmente cierto en enfermedades crónicas, pero no debemos olvidar el hecho de que la tasa de incidencia es la razón epidemiológica básica. La naturaleza fundamental de esta tasa ha sido recalcada por Dorn *(1)*, Doull *(2)*, Sartwell y Merrell *(3)*, y otros. Al comentar las enfermedades infecciosas, Doull constata que "en términos generales y asumiendo que no hay restricciones en la exposición, la incidencia depende del equilibrio que existe entre la resistencia de la población y la patogenicidad del microorganismo. A este equilibrio se le puede llamar la fuerza de la morbilidad". La analogía entre este concepto y los que han sido propuestos en relación con la incidencia de los trastornos mentales en la población es evidente. La incidencia de los trastornos mentales parece depender del equilibrio que existe entre la resistencia de la población y los esfuerzos y tensiones (biológicos, culturales, psicológicos) que producen trastorno mental. Doull añade que "... la prevalencia es más compleja. Es la resultante de la fuerza de la morbilidad y los factores que determinan si el intervalo entre el comienzo y el final será largo o corto, y si la enfermedad será aguda o crónica".

En términos más formales, la incidencia mide la tasa (el ritmo) con la cual se añaden nuevos casos a la población de personas enfermas y—junto con la tasa de disminución, es decir la tasa con la cual la enfermedad es "detenida", "curada", o con la cual los individuos afectados desaparecen de la población por fallecimiento—determina el tamaño y composición de la población enferma. Por lo tanto, la tasa de prevalencia de una enfermedad es función de la tasa de incidencia y la duración de la enfermedad.

EJEMPLOS HIPOTETICOS

Esos conceptos pueden ilustrarse con tres ejemplos hipotéticos que tratan las variables incidencia, duración y prevalencia. Estos ejemplos muestran el efecto de diversas suposiciones, sobre la duración de la enfermedad, en la tasa de prevalencia resultante de una población estacionaria con una tasa de incidencia anual constante de una enfermedad específica.

Supongamos que hay tres comunidades con una población estacionaria de 100.000 personas cada una, que jamás han padecido de trastorno mental. De pronto, en 1940, 1.000 individuos se vuelven psicóticos por primera vez en las comunidades A y B, y 2.000 en la comunidad C. Además, para simplificar el problema, supongamos también que todos se han vuelto psicóticos el 1 de enero, que todos fueron hospitalizados inmediatamente dicho día y que solo padecían un tipo de trastorno mental. Desde entonces, el 1 de enero de cada año, 1.000 nuevos casos con el mismo tipo de trastorno aparecen en A y B, y 2.000 en C. Supongamos, además, que los individuos abandonan el hospital con una tasa determinada y que la salida del hospital es equivalente a la curación de la enfermedad, es decir, el intervalo entre la fecha de ingreso y la fecha de alta es equivalente a la duración de la enfermedad. El Cuadro 1 muestra la prevalencia en cada comunidad al 1 de enero de cada año bajo las siguientes suposiciones respecto a la duración de la enfermedad en cada cohorte[3] de nuevos casos:

Suposición 1, en la comunidad A. Por cada cohorte de 1.000 nuevos casos, 100 personas se curan al año.

Suposición 2, en la comunidad B. Por cada cohorte de 1.000 nuevos casos, el 10% de los que siguen enfermos al principio de cada año se curan al año siguiente.

Suposición 3, en la comunidad C. Por cada cohorte de 2.000 nuevos casos, el 40% de los que siguen enfermos al principio de cada año se curan al año siguiente.

Aunque la incidencia anual, es decir, el número de personas que desarrollan un trastorno mental por primera vez en cada año, es igual en las comunidades A y B, la tasa de prevalencia al 1 de enero de cada año difiere considerablemente después de los dos primeros años. Por ejemplo, el 1 de enero de 1950, en la comunidad A, la prevalencia llega a estacionarse en 5.500 pacientes con una tasa de prevalencia de 5.500 por 100.000, es decir el 5,5%. Por otro lado, en la comunidad B, la prevalencia se incrementó uniformemente en 6.859, es decir el 6,9% en la misma fecha. Se deduce que esta tasa se estabilizará en 10.000 por 100.000, es decir el 10%, aproximadamente en el año 2007. En la comunidad C, donde la tasa anual de incidencia es de 2.000 por 100.000, es decir el 2%, dos veces la tasa de los ejemplos anteriores, la prevalencia

[3]Una cohorte es un grupo de personas cada una de las cuales tiene una misma característica común.

alcanza 4.981 casos por 100.000 personas al 1 de enero de 1950. En esta población, la prevalencia eventualmente podría llegar a ser menor que en los otros dos ejemplos, estabilizándose en 5.000 por cada 100.000, es decir el 5%, aproximadamente en el año 1956.

Estos ejemplos muestran que, aunque la prevalencia de una enfermedad difiera entre comunidades, no se puede deducir que la comunidad con mayor prevalencia tenga también la mayor incidencia. En efecto, la comunidad con mayor incidencia tenía la prevalencia menor. Puesto que la tasa de prevalencia es función de la incidencia anual y la duración de la enfermedad, debe quedar claro que la interpretación de las diferencias en prevalencia entre comunidades depende del conocimiento de estos dos factores.

Las consideraciones anteriores explican no solamente cómo las diferencias en las tasas de prevalencia para una sola enfermedad evolucionan entre comunidades, sino también cómo evolucionan las diferencias entre las tasas de prevalencia para enfermedades distintas dentro de la

Cuadro 1. Ejemplo de formas de evolución de tres situaciones hipotéticas de prevalencia en tres comunidades diferentes bajo varias suposiciones de incidencia y duración de la enfermedad.

Comunidad A. Suposiciones: 1.000 nuevos casos cada año, cada uno de los cuales ocurre el 1 de enero de cada año determinado; 100 pacientes se curan anualmente en cada cohorte de nuevos casos. La tasa de prevalencia se estabiliza en 5.500 casos al 1 de enero de 1949.

Cohorte del año	Pacientes hospitalizados al 1 de enero de cada año especificado										
	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950
1940	1.000	900	800	700	600	500	400	300	200	100	0
1941		1.000	900	600	700	600	500	400	300	200	100
1942			1.000	900	800	700	600	500	400	300	200
1943				1.000	900	600	700	600	500	400	300
1944					1.000	900	800	700	600	500	400
1945						1.000	900	800	700	600	500
1946							1.000	900	800	700	600
1947								1.000	900	800	700
1948									1.000	900	800
1949										1.000	900
1950											1.000
Total	1.000	1.900	2.700	3.400	4.000	4.500	4.900	5.200	5.400	5.500	5.500

Comunidad B. Suposiciones: 1.000 nuevos casos cada año, cada uno de los cuales ocurre el 1 de enero de cada año determinado; el 10% de los enfermos al principio del año se curan durante el año. La tasa de prevalencia se estabiliza en 10.000 casos al 1 de enero de 2007.

Cohorte del año	Pacientes hospitalizados al 1 de enero de cada año especificado										
	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950
1940	1.000	900	810	729	656	590	531	478	430	387	348
1941		1.000	900	810	729	656	590	531	478	430	387
1942			1.000	900	810	729	656	590	531	478	430
1943				1.000	900	810	729	656	590	531	478
1944					1.000	900	810	729	656	590	531
1945						1.000	900	810	729	656	590
1946							1.000	900	810	729	656
1947								1.000	900	810	729
1948									1.000	900	810
1949										1.000	900
1950											1.000
Total	1.000	1.900	2.710	3.439	4.095	4.685	5.216	5.694	6.124	6.511	6.859

Cuadro 1. ***(Continuación.)***

Comunidad C. Suposiciones: 2.000 nuevos casos cada año, cada uno de los cuales ocurre el 1 de enero de cada año determinado; el 40% de los enfermos al principio del año se curan durante el año. La tasa de prevalencia se estabiliza en 5.000 casos al 1 de enero de 1956.

Cohorte del año	Pacientes hospitalizados al 1 de enero de cada año especificado										
	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950
1940	2.000	1.200	720	432	259	155	93	56	34	20	12
1941		2.000	1.200	720	432	259	155	93	56	34	20
1942			2.000	1.200	720	432	259	155	93	56	34
1943				2.000	1.200	720	432	259	155	93	56
1944					2.000	1.200	720	432	259	155	93
1945						2.000	1.200	720	432	259	155
1946							2.000	1.200	720	432	259
1947								2.000	1.200	720	432
1948									2.000	1.200	720
1949										2.000	1.200
1950											2.000
Total	2.000	3.200	3.920	4.352	4.611	4.766	4.859	4.915	4.949	4.969	4.981

misma comunidad. Así, si la enfermedad A tiene una tasa de prevalencia mayor que la de la enfermedad B, la diferencia puede explicarse como sigue: 1) mayor incidencia de la enfermedad A, asociada con una duración mayor, igual, o incluso más corta de la enfermedad A que de la enfermedad B; 2) incidencia igual para las enfermedades A y B, asociada con una duración mayor de la enfermedad A que de la B; 3) menor incidencia de la enfermedad A, con una duración desproporcionadamente mayor de la enfermedad A que de la B.

ACLARACIONES

Los principios anteriores pueden aclararse considerando los índices que se han usado para medir la incidencia y la prevalencia de trastornos mentales que requieren el ingreso en hospitales para el cuidado y tratamiento prolongado del trastorno mental. Un índice de la incidencia de estos trastornos mentales es la tasa de primeros ingresos, definida como el número de personas ingresadas por primera vez en hospitales mentales para cuidados prolongados por 100.000 habitantes. Un índice de prevalencia de estos trastornos es el número de personas que residen en los hospitales para cuidados prolongados al finalizar un año, por 100.000 habitantes. Estos índices pueden especificarse por edad, sexo, etc.

Ambos índices tienen limitaciones que se comentan ampliamente en otros artículos *(4-6)*. Es preciso aclarar que la fecha de primer ingreso en un hospital mental no tiene que coincidir necesariamente con la fecha del ataque inicial del trastorno mental. En efecto, a medida que se establecen nuevos centros comunitarios de tratamiento, se incrementa el número de psiquiatras dedicados a la medicina privada, y se van introduciendo métodos de tratamiento que pueden ser utilizados por los médicos generales para mantener en la comunidad a personas con trastornos mentales (como, por ejemplo, los medicamentos sedantes), puede transcurrir un tiempo considerable entre la fecha del comienzo de la enfermedad en una persona y la fecha en la cual puede resultar necesario ingresarla en un hospital mental. Además, el número de pacientes internados en estos hospitales en un día cualquiera no representa el total del número de personas de una comunidad que tienen incapacidad psiquiátrica. No obstante, existen ciertos tipos de datos sobre psicóticos hospitalizados que no existen para los enfermos no hospitalizados. Por ejemplo, el intervalo de tiempo que transcurre entre la fecha de ingreso del paciente en el hospital y la fecha de su vuelta a la comunidad o su muerte en el hospital, proporciona una medida de la duración de la incapacidad asociada con ciertos trastornos psiquiátricos que

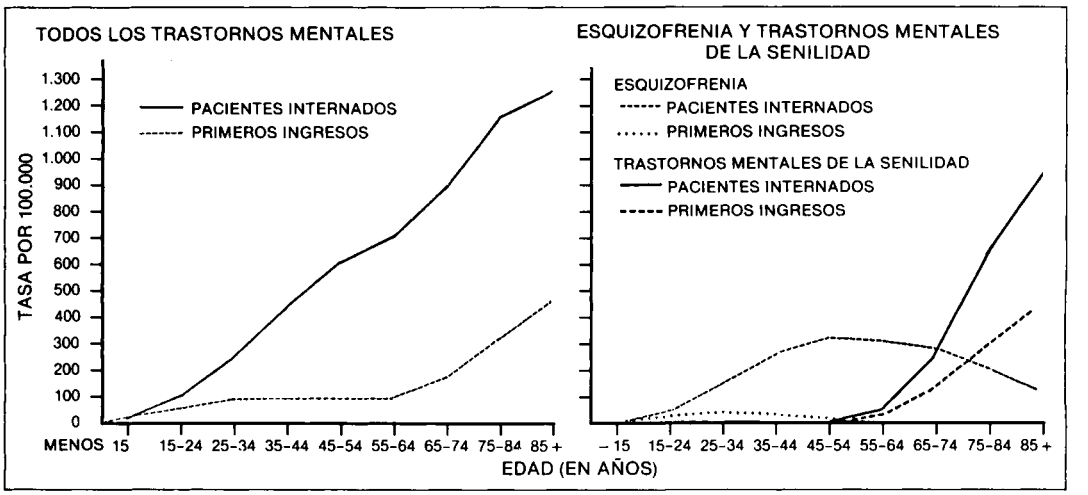
requieren hospitalización, y permite demostrar cómo la duración diferencial de hospitalización produce diferencias entre las tasas de pacientes internados y la de primeros ingresos.

Ahora consideramos las diferencias entre las tasas de primeros ingresos y las de pacientes internados por todo tipo de trastornos mentales, esquizofrenia y enfermedades mentales de la senilidad (psicosis arterioscleróticas cerebrales y seniles en conjunto) (Figura 1).

La curva de pacientes internados por todo tipo de trastornos se incrementa continuamente con la edad, desde 14,1 por 100.000 en el grupo de edad de menos de 15 años hasta 1.272 en el grupo de 85 años y más. La curva de primeros ingresos tiene un nivel mucho más bajo y una forma distinta. Esta curva sube desde un punto mínimo de 10 por 100.000 con menos de 15 años hasta aproximadamente 84 por 100.000 en el grupo de 25 a 34 años, y se estabiliza en un nivel de 90 por 100.000 en los grupos de 35 a 44, 45 a 54 y 55 a 64 años; después se incrementa rápidamente hasta un máximo de 467 en el grupo de 85 años y más. Debido a los muchos trastornos considerados y las variaciones de edad al momento del ingreso de los pacientes con estos trastornos (véase, por ejemplo, la referencia *5,* pág 4), es difícil analizar la tasa total de pacientes internados. Es interesante observar las diferencias entre las tasas de pacientes internados y las tasas de primeros ingresos en dos grupos importantes de pacientes, los esquizofrénicos y los pacientes con enfermedades mentales de la senilidad.

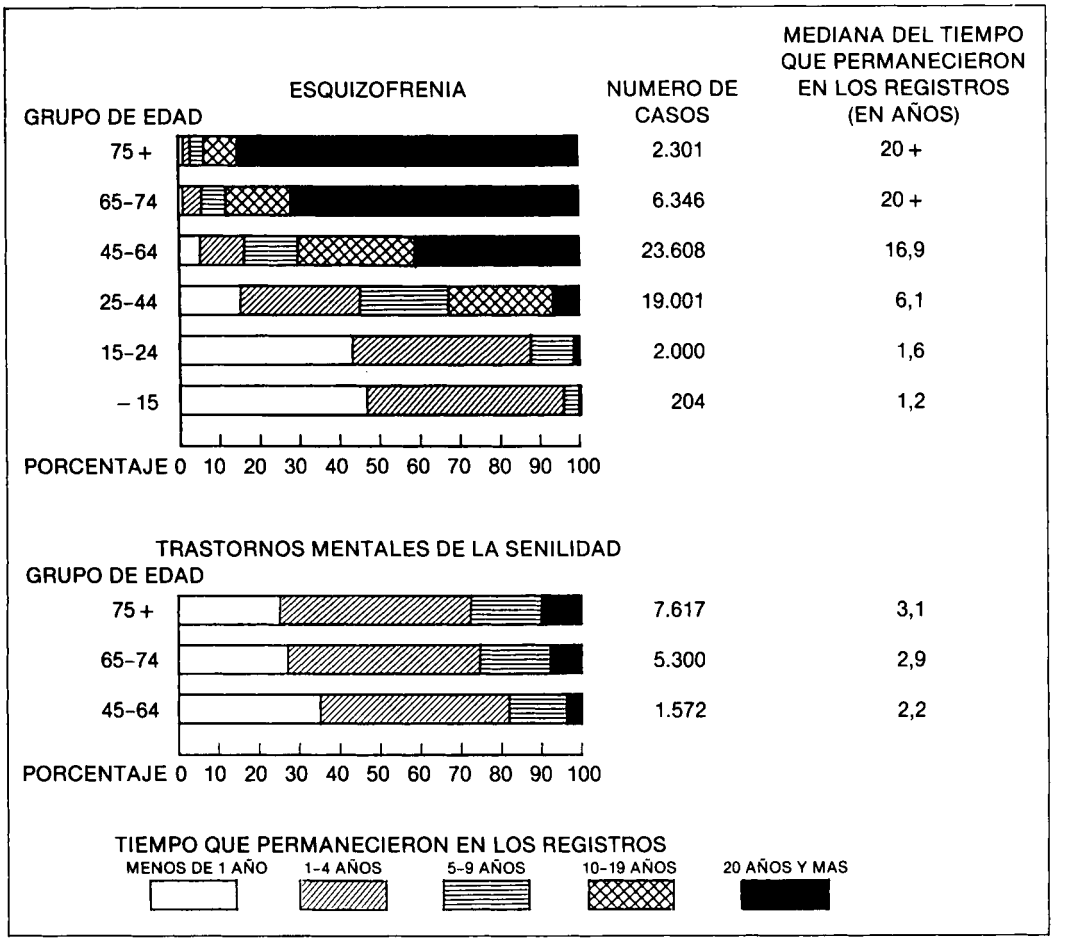
La tasa de primeros ingresos para los esquizofrénicos sube desde un mínimo de 2 por 100.000 en el grupo de edad de menos de 15 años hasta un máximo de 41 en el grupo de 25 a 34 años y baja constantemente según avanza la edad. La tasa de pacientes internados sube de manera continua hasta un máximo de 318 por 100.000 en el grupo de 45 a 54 años, baja después hasta cerca de 285 en el grupo de 65 a 74 años, y a continuación hasta 140 en el grupo de 85 años y más. La alta tasa de pacientes internados en los grupos de edad avanzada resulta de la acumulación de casos en el hospital. Es decir, los esquizofrénicos internados en los grupos de edad de 45 años y más principalmente son pacientes que han envejecido en el hospital, y no son nuevos ingresos. Esto se muestra en la Figura 2, que representa la distribución de esquizofrénicos en los hospitales civiles estatales de Nueva York al 31 de marzo de 1955, por edad y por duración de la hospitalización, medida por el intervalo entre la fecha de ingreso y el 31 de

Figura 1. Tasas de primer ingreso y de pacientes internados, específicas por edad, por 100.000 habitantes de la población civil, hospitales estatales para enfermedades mentales. Todos los trastornos mentales y trastornos mentales seleccionados, ambos sexos, Estados Unidos, 1952.[a]



[a] Fuente: *Patients in Mental Institutions,* 1952, Part V. Instituto Nacional de Salud Mental, Servicio de Salud Pública.

Figura 2. Distribución porcentual por tiempo registrado y tiempo medio registrado de pacientes internados en los hospitales civiles del Estado de Nueva York para enfermedades mentales. Ambos sexos, por edad y diagnóstico seleccionado, 31 de marzo de 1955.[a]



[a] Fuente: Datos inéditos pedidos a los estados considerados zona modelo de notificación. Recolectados para el censo de 1955 sobre enfermos mentales, Instituto Nacional de Salud Mental, Servicio de Salud Pública.

marzo de 1955.[4] La proporción de hospitalizaciones por largos períodos de tiempo se incrementa en forma notoria según avanza la edad del paciente. Así, el 44% de los pacientes de 15 a 24 años fueron hospitalizados durante menos de un año. Este valor se reduce al 0,4% para los pacientes de 75 años y más. En este grupo, 85% fue hospitalizado durante 20 años o más.

Las tasas de primeros ingresos y de pacientes internados con trastornos mentales de la senilidad representan un fenómeno distinto. Ambas tasas suben rápidamente con la edad. No obstante, las altas tasas de pacientes internados se explican sobre todo por la alta tasa de ingresos antes que por una larga duración de la hospitalización. Esto es evidente en la Figura 2, que además muestra la duración de la hospitalización de pacientes internados con enfermedades mentales de la senilidad. Como se tratará después, una alta tasa de defunción con posteriori-

[4] Este intervalo en realidad representa el período de tiempo durante el cual el paciente ha estado registrado en el hospital desde el último ingreso. Aunque algunos datos parecidos a los presentados por el Estado de Nueva York existen sobre los pacientes hospitalizados en 16 de los 17 estados considerados zona modelo de notificación, la representación en forma de cuadros del conjunto de la información no se ha completado aún.

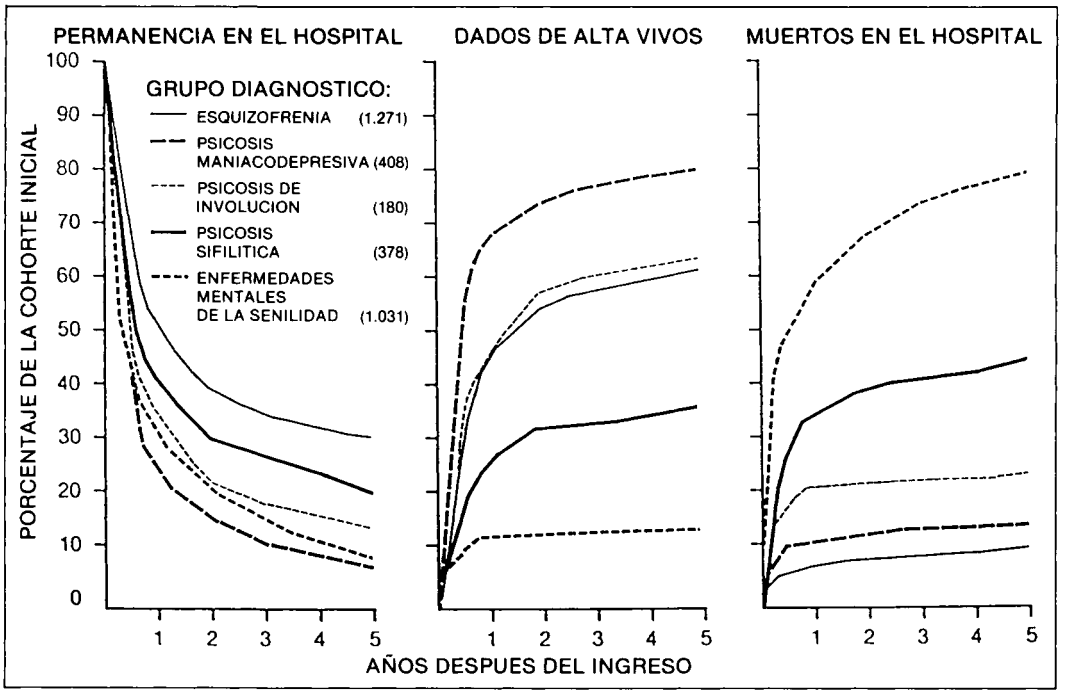
dad al ingreso es la causa de la corta duración de la hospitalización de pacientes en esta categoría de enfermedad.

Es preciso observar que la población de pacientes internados es una población residual. Es una mezcla heterogénea de los restos de varias cohortes de pacientes ingresados durante largos períodos de tiempo (realmente, desde la fecha de inauguración del hospital hasta el presente), y se reduce por altas y muertes con tasas diferenciales específicas por edad, sexo, diagnóstico y una variedad de otros factores que influyen en el movimiento de pacientes a lo largo de la historia del hospital.

Evidencias más claras sobre las diferencias de duración de la hospitalización y la forma de explicar las diferencias entre las distribuciones de diagnósticos por primeros ingresos y por pacientes internados se pueden obtener exclusivamente de los estudios que se siguen en los grupos de primeros ingresos para determinar la proporción de pacientes que quedan hospitalizados, están fuera del hospital, o han muerto, en períodos específicos de tiempo con posterioridad al ingreso. Un ejemplo de tales estudios es el que se hizo con los pacientes ingresados por primera vez en el hospital estatal de Warren durante el período 1916-1950 *(5)*. Se investigaron cohortes de pacientes específicas por edad, sexo y diagnóstico desde la fecha del ingreso hasta la fecha de la primera alta significativa del hospital, entendida como la fecha de primera salida a la comunidad por alta efectiva o para la asistencia por convalecencia, o por defunción en el hospital, lo que sucedió antes. Un ejemplo, para cinco categorías de diagnóstico (esquizofrenia, psicosismaniacodepresiva, psicosis involutiva, psicosis sifilítica y enfermedades mentales de la senilidad), de las curvas de hospitalización, alta y defunción de pacientes ingresados durante el período 1936-1945 se muestra en la Figura 3.

Los esquizofrénicos tienen las probabilidades más altas de hospitalización prolongada. Por ejemplo, después de un año del ingreso, el 49% quedó hospitalizado, valor que se redujo al 29% cinco años después del ingreso. El porcentaje

Figura 3. Porcentaje de primeros ingresos que permanecen en el hospital, dados de alta vivos y muertos dentro de períodos específicos con posterioridad al ingreso en el hospital estatal de Warren, Pennsylvania, 1936–1945. Diagnósticos seleccionados, todas las edades, ambos sexos.

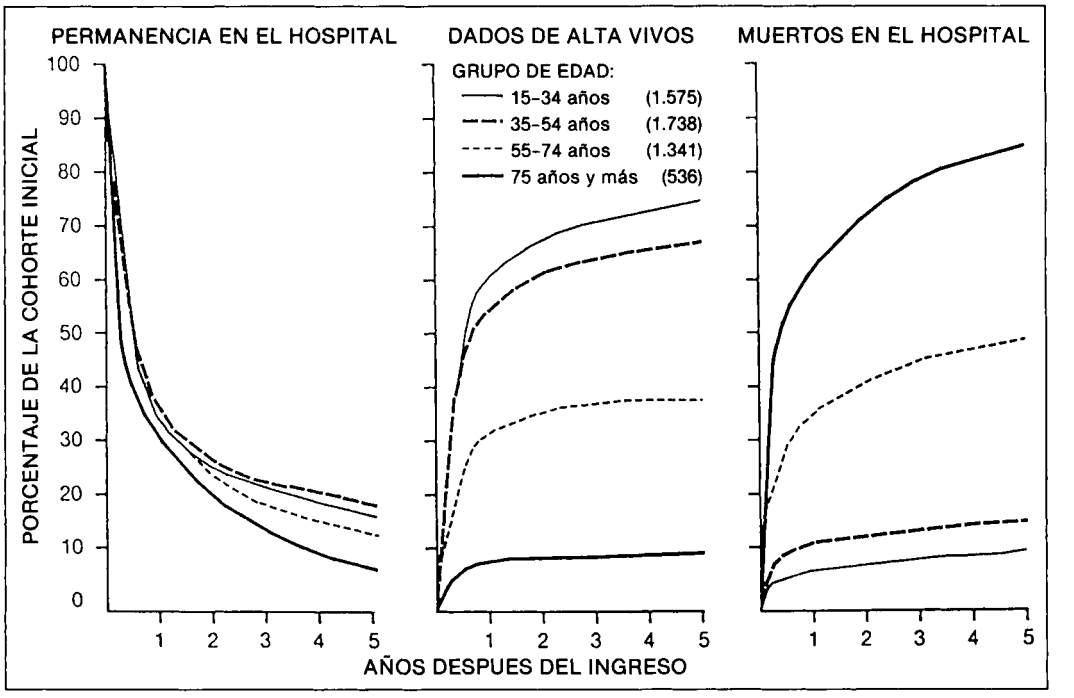


de pacientes con enfermedades mentales de la senilidad que quedaban hospitalizados un año después del ingreso era del 31%, reduciéndose al 8% cinco años después del ingreso. Las diferencias entre las probabilidades de quedar ingresado son un reflejo de las tasas diferenciales de las altas. Las probabilidades más elevadas de alta se encuentran entre los pacientes con psicosis maniacodepresiva y enfermedades mentales de la senilidad, y las más bajas entre los esquizofrénicos. No obstante, en la categoría maniacodepresiva una proporción muy elevada de las altas sale con vida del hospital, y es muy baja la proporción de muertes en el hospital, mientras que para los pacientes con enfermedades de la senilidad la situación es la contraria. En los esquizofrénicos, aunque tienen una tasa de salida relativamente elevada (el 45% es dado de alta después de un año del ingreso y el 61% al cabo de los cinco años), la tasa de alta total es la más baja debido a que la tasa de defunción es relativamente baja.

Si comparamos la distribución porcentual de los diagnósticos en el momento del ingreso, entre las primeras admisiones en las cinco categorías diagnósticas (véase la Figura 3), con la distribución correspondiente de los pacientes hospitalizados sin interrupción durante cinco años, encontraremos algunas diferencias importantes. Los esquizofrénicos constituyen el 39% de este grupo en el momento del ingreso y el 65% de los que fueron hospitalizados permanentemente durante cinco años, mientras que los porcentajes correspondientes para las enfermedades mentales de la senilidad son 31 y 14%, respectivamente.

Se pueden demostrar diferencias similares observando el destino de los pacientes en relación con su edad al primer ingreso. Los pacientes más jóvenes tienen las tasas de salida más altas y las más bajas de defunción; por el contrario, los pacientes más viejos tienen las tasas más bajas de salida y las más altas de defunción (Figura 4). Las variaciones en las tasas de salida y de defunción tienen cierto interés, pero no se comentarán en este artículo *(6)*.

Figura 4. Porcentaje de primeros ingresos que permanecen en el hospital, dados de alta vivos y muertos dentro de períodos específicos con posterioridad al ingreso en el hospital estatal de Warren, Pennsylvania, 1936-1945. Todos los trastornos mentales, edades de ingreso seleccionados, ambos sexos.



Lo anterior es solamente una explicación parcial de las causas de las diferencias en la composición de las poblaciones de primeros ingresos y de pacientes internados, porque, después del alta, algunos pacientes ingresarán de nuevo. En efecto, la composición de la población de un hospital mental es una resultante de factores médicos, sociales, ambientales, económicos y administrativos que han dado lugar a las tasas pasadas y presentes de primeros ingresos, de alta, defunción en el hospital, y de reingreso. Es necesario conocer estas tasas durante años para una comprensión completa de la dinámica de la población de estos hospitales.

Las tendencias temporales en la incidencia y prevalencia de una enfermedad también pueden estar influidas por programas de prevención y control. Uno de los objetivos principales de la salud pública es prevenir, si es posible, la incidencia de la enfermedad, y poner en práctica tratamientos para reducir su duración, o extenderla prolongando la vida. El efecto de tales programas se muestra en los cambios de las tasas de primeros ingresos y de pacientes internados por psicosis sifilítica en los hospitales estatales de los Estados Unidos en el período 1939-1952 (Cuadro 2). Se observa un pequeño incremento en la tasa total de pacientes internados durante un período en el cual se ha reducido en un 73% la tasa de primeros ingresos. Esta reducción en las tasas de primeros ingresos produce una reducción de la tasa de pacientes internados solamente en los grupos de edad inferiores a 45 años. El contrapunto fue un incremento de pacientes de edad más avanzada, en particular 65 años y más, como resultado de los programas de tratamientos específicos que han reducido las altas tasas de mortalidad anteriormente asociadas con este trastorno.

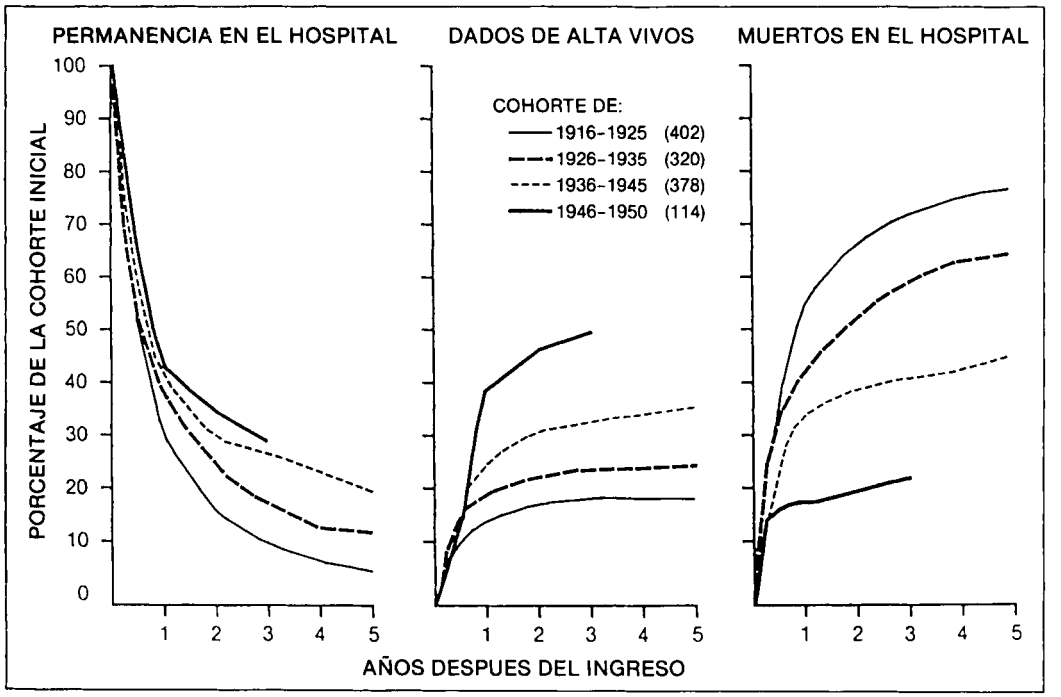
Más evidencia se puede obtener del estudio del hospital estatal de Warren que demuestra un cambio importante en las posibilidades de alta y de defunción de los psicóticos sifilíticos que ingresaron por primera vez durante el período 1916-1950 (Figura 5). Se ha incrementado constantemente la proporción de los pacientes hospitalizados. Esto es el resultado de una reducción importante de la proporción de pacientes que murieron sin que se incrementara en la misma proporción el alta de pacientes. Si se compara la cohorte de 1916-1925 con la de 1946-1950 después de un año del ingreso, el porcen-

Cuadro 2. Tasas de primeros ingresos y de pacientes internados, específicas por edad, con psicosis sifilítica, Estados Unidos, 1939 y 1952.

	Primer ingreso			Pacientes internados		
Edad	1939	1952	Cambio en el porcentaje	1939	1952	Cambio en el porcentaje
Total (15 años y más)			Tasas por 100.000 habitantes[a]			
Bruta	8,0	2,1	–73,8	25,9	26,0	+ 0,4
Ajustada por edad[b]	8,6	2,3	–73,3	28,0	28,7	+ 2,5
15-24	1,0	0,4	–60,0	2,2	1,8	–18,2
25-34	6,7	0,8	–88,1	14,2	5,4	–62,0
35-44	14,1	2,7	–80,9	41,2	25,4	–38,3
45-54	13,1	4,4	–66,4	51,2	64,1	+25,2
55-64	11,0	4,1	–62,7	45,3	57,6	+27,2
65 y más	4,7	2,5	–46,8	18,7	37,1	+98,4
			Número de pacientes			
Total (15 años y más)	7.781	2.532	–67,5	25.276	31.484	+24,6
15-24	231	71	–69,3	533	346	–35,1
25-34	1.409	183	–87,0	3.013	1.259	–58,2
35-44	2.567	594	–76,9	7.485	5.573	–25,5
45-54	2.010	786	–60,9	7.857	11.492	+46,3
55-64	1.150	568	–50,6	4.753	7.997	+68,3
65 y más	414	330	–20,3	1.635	4.817	+194,6

[a]Tasas por 100.000 habitantes en julio de 1939, Series P45, No. 5, y 1952, Series P25, No. 121.
[b]Ajustada a la distribución por edad de la población de los Estados Unidos al 1 de julio de 1952.

Figura 5. Porcentaje de primeros ingresos que permanecen en el hospital, dados de alta vivos y muertos dentro de períodos específicos con posterioridad al ingreso en el hospital estatal de Warren, Pennsylvania, 1916–1950. Psicosis sifilítica, todas las edades, ambos sexos.



taje de altas subió desde el 14 hasta el 39%, y el de defunciones bajó desde el 56 hasta el 18%. Esto produjo el incremento del porcentaje de pacientes hospitalizados de 30 a 43%.

DISCUSION

Los ejemplos anteriores se han citado para resaltar las diferencias entre dos índices de morbilidad utilizados comúnmente, y para demostrar que los principios que describen la dinámica de otras enfermedades en grupos de población también son aplicables a los trastornos mentales. Como la prevalencia es una función de la incidencia y de la duración de una enfermedad, no se pueden comparar las tasas de prevalencia entre varios grupos de población, clases sociales, grupos de edad, raza o sexo, hasta que se conozca el papel de las variables básicas (incidencia y duración) en la creación de una situación de prevalencia determinada.

No quiero dar la impresión de que la tasa de prevalencia no es un índice útil. Como han comentado Sartwell y Merrell *(3)*, "el tipo de índice de morbilidad que se elige en el estudio de una enfermedad dependerá del tipo de información deseada; así, a veces el administrador de establecimientos de salud tendrá interés exclusivamente en la prevalencia de los casos graves de una enfermedad para estimar el número de camas necesarias, y otras el médico de salud pública puede necesitar conocer en qué grupo de población se detectarán más casos de una enfermedad, si se realiza un tamizaje. Sin embargo, el epidemiólogo necesitará siempre una descripción lo más completa posible de la distribución y evolución de la enfermedad en grupos específicos de la población para llegar a comprender su etiología, su patogénesis y su control".

El objetivo de las investigaciones epidemiológicas de los trastornos mentales es descubrir asociaciones que puedan conducir a determinar los factores (biológicos, psicológicos, familiares, socioambientales) que producen estos trastornos y que causan la incapacidad. Estas asociaciones se determinan por estudios de la tasa de evolución de una enfermedad en varios grupos de

población y en varios segmentos de estas poblaciones, y la duración diferencial de enfermedad y de mortalidad de los individuos afectados. A continuación, se deben comprobar las relaciones etiológicas por medio de investigaciones clínicas o experimentales más profundas.

Si queremos conocer más sobre la función que cumplen las variables socioambientales en la producción de trastornos mentales, tenemos que ampliar nuestros conocimientos de la incidencia de estos trastornos en varios grupos de población. Igualmente, si queremos entender la influencia que tienen estas variables en el desarrollo de trastornos mentales específicos, también tendremos que estudiar las variaciones en las tasas de remisión, de recaída y de mortalidad. Si solo se efectúan estudios de prevalencia, estas cuestiones básicas quedan sin resolver.

Estos puntos se aclaran teniendo en cuenta dos estudios realizados recientemente sobre trastornos mentales, que han investigado la relación entre posición social y cultural y trastornos mentales, y determinado los índices de morbilidad a partir de datos de prevalencia. El primero de estos proyectos es un estudio de la estructura social y trastornos psiquiátricos efectuado en New Haven, Connecticut, por Hollingshead, Redlich *et al. (7, 8)* y el segundo, un estudio de trastornos mentales en la población huterita en los Estados Unidos y el Canadá efectuado por Eaton y Weil *(9)*.

El proyecto de New Haven se diseñó "para determinar si existe o no relación entre la estructura de clases de nuestra sociedad y las enfermedades mentales". Se comprobaron cinco hipótesis, de las cuales las dos primeras son pertinentes en este estudio: 1) "la prevalencia de los tratornos psiquiátricos tratados se relaciona significativamente con la posición de un individuo en la estructura de clases de su sociedad"; 2) "los tipos de trastornos psiquiátricos se relacionan significativamente con su posición en la estructuración de prestigio social".

Los datos básicos utilizados para comprobar estas hipótesis se obtuvieron de un censo psiquiátrico en la región de New Haven. El 1 de diciembre de 1950 había 1.963 personas bajo tratamiento: el 66,8% estaba en un hospital del estado; el 4,2% en un hospital para veteranos; el 1,9% en un hospital privado; el 8,1% bajo tratamiento en una clínica, y el 19% bajo tratamiento por psiquiatras privados. Además, las personas censadas se subclasificaron en cinco clases sociales según la residencia, ocupación y educación. La clase I estaba formada por los individuos de la posición socioeconómica más alta y la clase V por los de la más baja. La comparación de la distribución de personas bajo tratamiento psiquiátrico en función de las clases sociales con una distribución similar para una muestra de población "normal" demostró una fuerte relación inversa entre la clase social y la prevalencia de los trastornos mentales tratados. Había diferencias importantes en las proporciones según las clases y tipos de tratamiento. Tomando los casos extremos, de las clases I y II combinadas, el 63% estaba bajo atención de psiquiatras privados y el 14% en hospitales del estado, mientras que en la clase V los porcentajes eran del 3 y del 85%, respectivamente. Las diferencias eran estadísticamente significativas.

Un punto que se debe tener en cuenta en la interpretación de índices como los utilizados en este estudio, es que la proporción de población con un tipo particular de trastorno mental que está bajo un tipo específico de tratamiento en un día cualquiera es una función de la tasa con la cual los individuos afectados empiezan tal tipo de tratamiento, y el período de tiempo durante el cual los individuos están bajo tal tratamiento. Nuestros datos anteriores sobre las diferencias entre las composiciones diagnósticas de los pacientes ingresados por primera vez en hospitales mentales y las de los pacientes internados pueden utilizarse para aclarar este punto. A pesar de que la tasa de primeros ingresos (es decir, la tasa de los que empiezan tratamiento hospitalario) para un trastorno es elevada, si la tasa de alta hospitalaria es también elevada (es decir, el promedio de estancia en el hospital es corto), los pacientes con este trastorno pueden constituir una proporción relativamente pequeña de la población bajo tratamiento en un día cualquiera. Por otra parte, un trastorno con una tasa de ingreso relativamente baja puede constituir una proporción elevada de pacientes bajo tratamiento, debido a la duración relativamente prolongada de la estancia. Así, el hecho de que exista una relación inversa entre clases sociales y prevalencia de los trastornos mentales tratados no significa necesariamente que exista una relación similar entre la tasa con la cual las personas empiezan el tratamiento y la clase social. Tampoco significa necesariamente que exista una relación similar entre clases sociales y la tasa con la cual evoluciona el trastorno mental (inciden-

cia). El número de personas con un tipo particular de trastorno mental que están bajo un tipo de tratamiento específico en un día dado, no es solamente una resultante de la incidencia de un trastorno, sino también de la disponibilidad de varios tipos de tratamiento psiquiátrico y una serie de factores médicos, sociales, económicos, ambientales, personales, familiares, educacionales, legales y administrativos, los cuales determinan quién recibe tratamiento, dónde, y cuánto durará la estancia bajo tratamiento. Por lo tanto, se necesitan muchas investigaciones adicionales para determinar cuánto de la diferencia observada en la prevalencia del trastorno mental entre varias clases de la población se debe a las diferencias de: a) incidencia (la tasa con la cual ocurren los trastornos), b) la tasa con la cual los individuos empiezan el tratamiento y c) cuánto tiempo permanecen bajo cuidados en los centros de tratamiento.

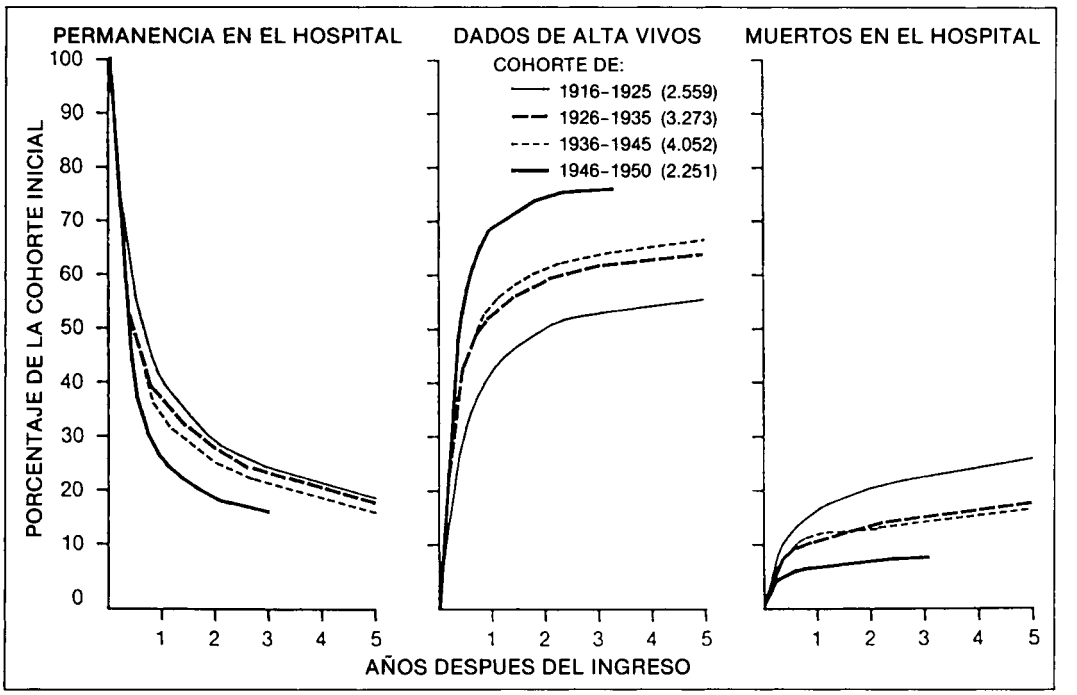
El estudio de la población huterita investigó la incidencia de trastornos mentales en una secta religiosa con una mayor implantación en Dakota del Norte, Montana y Manitoba. Este grupo estaba considerado como uno en el cual prácticamente no existía la enfermedad mental. Un equipo formado por sociólogos y un psiquiatra estudió un número importante de pueblos de huteritas para obtener datos de todos los casos de trastorno mental conocidos y examinar a las personas notificadas como posibles casos de trastorno mental. Este estudio no consiguió apoyar la impresión de que los huteritas estaban prácticamente libres de enfermedades mentales graves. El índice de morbilidad usado en el análisis de los datos fue la tasa de prevalencia en toda la vida, definida como la razón entre todos los casos de trastornos mentales activos y recuperados que estaban con vida al final del período de investigación respecto al total de la población. Así, en una población de 8.542 huteritas controlados al 31 de agosto de 1951, 199 personas (23,3 por 1.000) habían estado afectadas por un trastorno mental en algún período de su vida, y seguían con vida en dicha fecha. De los casos encontrados 53 eran psicóticos, que producían una tasa de prevalencia en toda la vida del 6,2 por 1.000 de estos trastornos. Estas tasas se presentan también en forma específica por edad, sexo y tipo de trastorno mental.

En efecto, este índice muestra la proporción de una población que vive en una fecha dada y que tiene en su historial un ataque de trastorno mental. No cabe duda de que es inapropiado utilizar este índice si el objetivo del estudio es determinar la influencia cultural en la tasa de incidencia de trastornos mentales. La proporción de una población sobreviviente a una fecha dada con un historial de enfermedad es una función de la tasa de incidencia, de la mortalidad de las personas que han tenido la enfermedad, y de la mortalidad de la población no afectada. El hecho de que la prevalencia en toda la vida pudiera diferir entre dos o más grupos culturales no significa que la incidencia tuviera que diferir. En efecto, la incidencia puede ser igual, mientras que la duración de la vida después del ataque puede ser diferente. Por ejemplo, pueden existir dos culturas primitivas, A y B, con una tasa igual de incidencia de trastorno mental. La actitud de la cultura A respecto a los enfermos mentales es protectora, y se hace todo lo posible para prolongar sus vidas, mientras que la actitud de la cultura B es justamente la opuesta. Por lo tanto, en A el intervalo entre el comienzo de la enfermedad y la muerte sería considerablemente más largo que en B, y como resultado la prevalencia en toda la vida en A sería más alta que en B.

La mortalidad es un factor que no puede ser ignorado en los estudios epidemiológicos de los trastornos mentales. Aunque se conoce poco acerca de la mortalidad de pacientes psiquiátricos que nunca han sido hospitalizados, o de aquellos que han sido dados de alta de un hospital, se sabe que las tasas de mortalidad entre los pacientes mentales hospitalizados excede en gran parte las tasas de mortalidad de personas comparables por edad y sexo entre la población en general *(10)*. Hay también hechos llamativos en las tendencias de la mortalidad de los pacientes con menos de 65 años en el momento de la hospitalización. Por ejemplo, veamos los cambios en la mortalidad de pacientes ingresados en el hospital estatal de Warren en el período 1916-1950 (Figura 6). Entre los pacientes de este grupo de edad ingresados por primera vez en 1916-1925, el 17% murió en el hospital al año siguiente de su ingreso, y el 23% dentro de los tres años. Entre los pacientes ingresados en el período 1946-1950, los porcentajes correspondientes disminuyeron al 6 y 8%, respectivamente. Los datos anteriores se refieren a la experiencia con pacientes ingresados por primera vez.

Para obtener una imagen completa de la mortalidad, es decir, para determinar qué propor-

Figura 6. Porcentaje de primeros ingresos que permanecen en el hospital, dados de alta vivos y muertos dentro de períodos específicos con posterioridad al ingreso en el hospital estatal de Warren, Pennsylvania, 1916–1950. Todos los trastornos mentales, menores de 65 años, ambos sexos.



ción de pacientes ingresados por primera vez murió, por ejemplo, dentro de los tres años siguientes al primer ingreso, incluyendo a los pacientes que murieron en el hospital y los que murieron después del alta, las defunciones entre los pacientes dados de alta tendrían también que determinarse y añadirse a los que murieron en el hospital. Si se hace una estimación conservadora del número de tales defunciones y se añaden estas al número de los que murieron en el hospital, se puede constatar que, de 100 pacientes ingresados por primera vez con menos de 65 años en el período 1916-1925, aproximadamente el 63% estaría con vida tres años después de la hospitalización, y el 27% habría muerto. Entre 100 pacientes ingresados por primera vez en el período 1946-1950, el 90% estaría con vida tres años después del primer ingreso, y el 10% habría muerto.

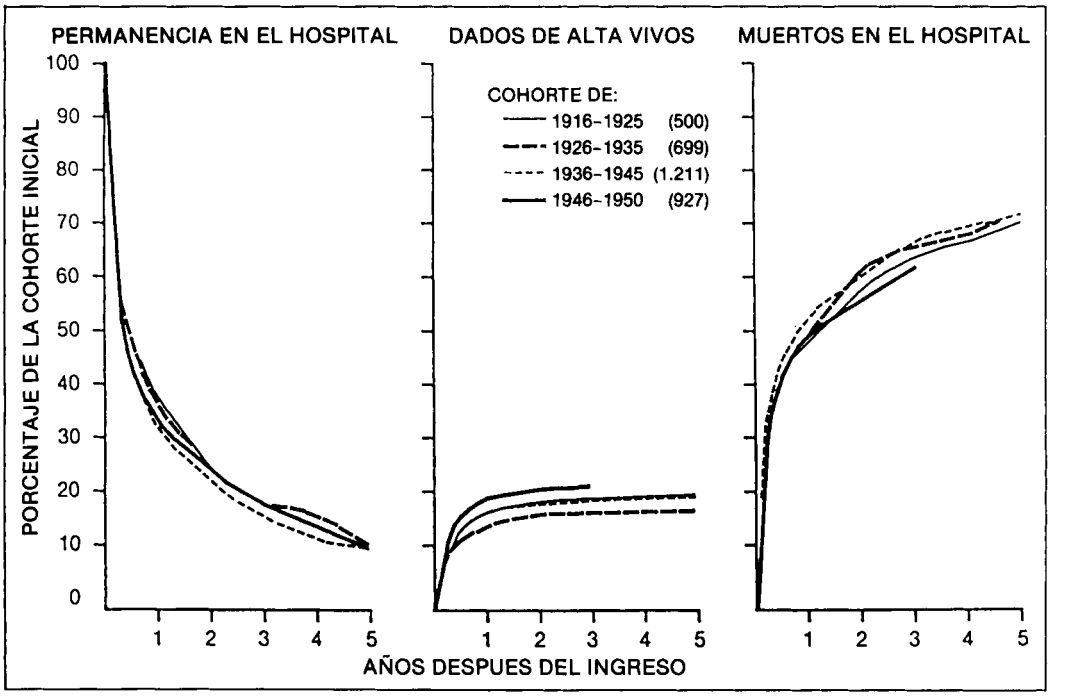
Como se puede ver en la Figura 7, la mortalidad que sigue al ingreso de pacientes con 65 años y más es mucho más alta, con cerca de un 50% de defunciones un año después del ingreso, y al menos un 60% dentro de los tres años. Estas curvas han sufrido pocos cambios con el transcurso de los años.

Por lo tanto, debe quedar claro que se necesitan datos sobre las tendencias de supervivencia así como de las tasas de incidencia, para explicar las variaciones en las tasas de prevalencia de vida de trastornos mentales entre grupos de población.

CONCLUSION

Nuestro conocimiento de la epidemiología de los trastornos mentales debe ampliarse más allá de lo que se ha conseguido por medio de los estudios de las poblaciones de hospitales mentales y los estudios de la prevalencia de casos tratados o la verdadera (es decir, casos tratados y casos sin tratamiento) de los trastornos mentales. Para lograr esto, es esencial resolver varias cuestiones básicas, con el fin de que se puedan obtener datos comparables de diferentes grupos de población. La primera es llegar a un acuerdo sobre lo que constituye un caso de trastorno mental de tipo específico. La segunda es mejorar la estandarización de métodos para la determi-

Figura 7. Porcentaje de primeros ingresos que permanecen en el hospital, dados de alta vivos y muertos dentro de períodos específicos con posterioridad al ingreso en el hospital estatal de Warren, Pennsylvania, 1916–1950. Todos los trastornos mentales, 65 años y más, ambos sexos.



nación de casos en la población en general, y la estandarización de métodos para su clasificación. La tercera es crear métodos para medir la duración de una enfermedad, es decir, el intervalo entre el comienzo de la enfermedad y períodos de remisión, y para caracterizar el estado psicológico, el grado de incapacidad psiquiátrica, adaptación social y familiar, y la condición física en los varios intervalos que siguen al inicio de la enfermedad. La cuarta es evaluar el efecto del tratamiento sobre tales índices. Para resolver estos importantes problemas de investigación, el epidemiólogo y el estadístico necesitan la ayuda del psiquiatra, psicólogo y sociólogo.

Con estas herramientas obtenidas de tales investigaciones, será posible determinar las tasas diferenciales a las que los miembros de varios grupos de población desarrollan trastornos mentales específicos, atraviesan varias fases de incapacidad, alcanzan varias fases de recuperación o mueren. Solamente por medio de estos estudios avanzaremos en nuestros conocimientos de la incidencia, duración y prevalencia de los trastornos mentales.

Referencias

(1) Dorn, H. Methods of measuring incidence and prevalence of disease. *Am J Public Health* 41:271-278, 1951.

(2) Doull, J. A., R. S. Guinto *et al.* The incidence of leprosy in Córdova and Talisay, Cebu, P. I. *Int J Lepr* Vol. 10, 1942.

(3) Sartwell, P. E. y M. Merrell. Influence of the dynamic character of chronic disease on the interpretation of morbidity rates. *Am J Public Health* 42:579-584, 1952.

(4) Proceedings of the Conferences of Mental Hospital Administrators and Statisticians (1) First Conference, February, 1951. PHS Pub. No. 295, 1952; (2) Second Conference, February, 1952. PHS Pub. No. 266, 1953; (3) Third Conference, April, 1953. PHS Pub. No. 348, 1954. Washington, D.C., Government Printing Office.

(5) Kramer, M, H. Goldstein, R. H. Israel y N. A. Johnson. *Disposition of First Admission to a State Mental Hospital; Experience of the Warren State Hospital During the Period 1916-1950.* Public Health Monograph No. 32. Washington, D.C., Government Printing Office, 1955.

(6) Kramer, M., H. Goldstein, R. H. Israel y N. A. Johnson. *Application of Life Table Methodology to the Study of Mental Hospital Populations.* Psychiatric Research Rep No. 5 of the American Psychiatric Association, 1956, págs. 49-76.

(7) Hollingshead, A. B. y F. C. Redlich. Social stratification and psychiatric disorders. *Am Sociol Rev* 18:163-169, 1953.

(8) Redlich, F. C., A. B. Hollingshead *et al.* Social structure and psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 109:729-733, 1953.

(9) Eaton, J. W. y R. J. Weil. *Culture and Mental Disorders.* Glencoe, Illinois, Free Press, 1955.

(10) Malzberg, B. *Mortality Among Patients with Mental Disease.* Utica, Nueva York, State Hospital Press, 1934.

NUTRICION, CRECIMIENTO Y DESARROLLO NEUROINTEGRATIVO: UN ESTUDIO EXPERIMENTAL Y ECOLOGICO[1]

Joaquín Cravioto,[2] Elsa R. DeLicardie[2] y Herbert G. Birch[3]

DEDICATORIA

Esta monografía está dedicada a la memoria de R.A.F. Dean, cuyo indomable espíritu no permitió que su mala salud interfiriera en el estudio de la malnutrición y su importancia en el desarrollo de incapacidades en los niños.

En esta monografía presentamos los resultados de un estudio experimental y ecológico que trata de la estimación de algunos efectos que la malnutrición infantil puede tener en el funcionamiento neurointegrativo. En particular, nos hemos concentrado en la asociación entre la malnutrición temprana en la infancia y la organización intersensorial de los niños durante los años escolares. El estudio de estas relaciones procede de una preocupación por la posibilidad de que un aporte inadecuado de alimentos, en especial en la medida que representa malnutrición proteiconoenergética, afecta no solo la estatura y el peso, sino también la capacidad de aprendizaje. Si efectivamente fuera así, entonces el significado de las consecuencias observables y dramáticas de la malnutrición en la estatura física puede que no sea más que una señal visible del proceso incapacitante no visible pero quizás mucho más importante funcionalmente...

Fuente: *Pediatrics* 38(2):319, 334-359, 368-372, 1966.

[1]Este trabajo fue subvencionado en parte por donaciones de la Association for the Aid of Crippled Children de Nueva York, la Nutrition Foundation, Inc., el Milbank Memorial Fund, y el William Waterman Fund for the Combat of Dietary Diseases. La información sobre el funcionamiento intersensorial se acopió durante el tiempo en que el Dr. Joaquín Cravioto fuera comisionado oficialmente como Director Asociado del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), por la Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.

[2]Grupo de Investigación de la relación entre nutrición y desarrollo mental, Departamento de Nutrición II, Hospital Infantil de México, México D.F., México.

[3]Departamento de Pediatría, Centro para el estudio del desarrollo del comportamiento normal y aberrante (NICHD) (HD-00719), Colegio de Medicina Albert Einstein, Universidad Yeshiva, Nueva York, E.U.A.

EL PRESENTE ESTUDIO

Características generales

Una investigación de los efectos de la desnutrición en los primeros años de la vida en el desarrollo del funcionamiento neurointegrativo de niños en edad escolar solo puede realizarse de forma definitiva mediante un prolongado estudio prospectivo de niños de riesgo y de testigos debidamente seleccionados. Actualmente estamos realizando tal investigación. No obstante, debido a que los resultados de un prolongado estudio prospectivo solo estarían disponibles después de un largo período, se decidió que cierta cantidad de información pertinente podía obtenerse por medio de un cuidadoso estudio transversal retrospectivo de la organización neurointegrativa en niños en edad escolar. Esta monografía es el resultado de tal estudio.

Para explorar los efectos de la malnutrición en el desarrollo neurointegrativo, se decidió llevar a cabo un estudio transversal del funcionamiento intersensorial de la población total de niños de escuela primaria de un pueblo en el cual, según indicaba una información previa detallada, existía un nivel significativo de prevalencia de malnutrición grave, aguda o prolongada durante la infancia y los años preescolares. Para los fines de la investigación, la malnutrición se definió retrospectivamente en base a la altura por edad de todos los niños comprendidos entre 6 y 11 años. Cuando un niño mostró una disminución significativa de estatura con respecto a sus compañeros de la misma edad en la población total de niños del pueblo, se suponía una mayor probabilidad de que hubiera estado so-

metido a riesgo de malnutrición en los primeros años de su vida. Partiendo de esta base, un grupo de niños que representaban el 25% más bajo de la distribución por altura, en cada grupo de edad, se identificó y caracterizó como el grupo con la mayor probabilidad de haber estado sometido a riesgo de malnutrición en los primeros años de vida. El funcionamiento de este grupo se comparó con el de los niños del pueblo que formaban el 25% más alto por edad, y por lo tanto, suponiendo que los demás factores permanecieran constantes, representan el grupo con la menor probabilidad de haber experimentado anteriormente un grado significativo de malnutrición. De esta forma, se identificaron dos grupos de niños con antecedentes étnicos comunes, que representaban el 25% superior e inferior, respectivamente, en relación con la altura de los individuos de los grupos de edad estudiados.

Evidentemente, deben controlarse al menos tres variables cuando se utiliza la relación entre altura y edad como índice de riesgo previo de malnutrición. El primero se relaciona con la estatura de los padres, y por lo tanto con los factores familiares que afectan a la estatura. Debido al hecho de que la estatura en la edad escolar puede reflejar no solamente la historia nutricional del individuo, sino también la herencia de sus padres, para el diseño del estudio se hizo necesario obtener información antropométrica acerca de los padres, así como de los niños, para controlar esta variable.

La segunda consideración es el hecho de que la estatura baja durante los años estudiados puede representar un retraso de la maduración general, en el curso del cual tanto la altura como el funcionamiento intersensorial pueden ser anormales. Para controlar esta posibilidad, fue necesario estudiar una segunda muestra de niños de las mismas edades que mostraban diferencias equivalentes de estatura, pero que tenían poca o ninguna probabilidad de haber estado jamás sometidos a riesgo de malnutrición.

Finalmente, ya que la capacidad integrativa no deja de estar afectada por influencias ambientales, se tuvo que obtener información comparativa acerca de la situación social, económica y educacional de las familias de los niños estudiados. Los detalles de los procedimientos utilizados para obtener estos datos historiales sobre los niños objeto del estudio se presentarán posteriormente.

El indicador de desarrollo neurointegrativo seleccionado para el estudio fue la organización intersensorial. Esto se hizo por dos motivos. Primero, porque se había acumulado una colección importante de datos proveniente tanto del campo de la psicología comparativa *(1, 2)* como de la fisiología evolutiva *(3)*, la cual sugiere que la aparición de capacidades complejas de adaptación tiene como razón fundamental el desarrollo creciente de la coordinación e interdependencia entre los sistemas sensoriales por separado. Sherrington *(4)*, en su consideración sobre este proceso, llegó a argumentar que "los más ingenuos hubieran esperado que siguiendo el curso de la evolución se nos deberían haber desarrollado más variedad de órganos sensoriales para una percepción más amplia del mundo. ...El método más bien ha consistido en establecer un contacto más estrecho entre los llamados 'cinco', mediante el sistema nervioso... Se ha desarrollado una cámara de compensación... Lo que ha representado el desarrollo del sistema nervioso, a este respecto, no son sentidos nuevos, sino una mejor coordinación entre los antiguos". Además, varios estudios *(5, 6)* indican que los mecanismos básicos implicados en el aprendizaje primario (es decir, la formación de reflejos condicionados) son probablemente el efectivo establecimiento y la forma de la organización intersensorial.

La segunda razón para el uso de la competencia intersensorial como indicador del desarrollo neurointegrativo se basa en el hecho de que Birch y Lefford *(7)* han demostrado que la adaptación de interrelaciones intersensoriales mejora en función, claramente definida, del desarrollo creciente en niños normales de 6 a 12 años de edad. En escolares de edades comparables con las de los niños de nuestro estudio, se descubrió que las interrelaciones entre tres sistemas sensoriales (táctil, visual y cinético) mejoraban de forma específica con la edad, y se obtuvieron curvas de desarrollo tan regulares como las del crecimiento del esqueleto.

Diseño del estudio

El diseño del estudio se basó en la opinión favorable de la viabilidad de realizar un estudio comparativo de funcionamiento neurointegrativo de escolares, en los cuales los extremos de diferencia en estatura en la edad escolar se utilizarían como un índice de suficiencia nutricio-

nal preescolar. Dado que la estatura por sí misma puede utilizarse, con la misma facilidad, como un indicador de maduración o constitución, como antecedente de malnutrición previa, la estatura en sí misma tuvo que ser controlada mediante el estudio de una muestra comparativa de niños de diferentes alturas, pero entre los cuales era poco probable que los más bajos hubieran padecido un problema nutricional. Por lo tanto, se decidió duplicar el estudio rural con una muestra urbana de escolares de clases sociales altas[4] con poca probabilidad de haber estado sometidos a riesgo nutricional y cuyas diferencias de estatura no tendrían relación con la malnutrición primaria o secundaria. El estudio de la comunidad rural fue ecológico en su organización, y se pretendió relacionar el crecimiento así como el desarrollo intersensorial con las características sociales, económicas, educacionales y físicas de las familias de las cuales procedían los niños. En relación con esto, los resultados obtenidos del estudio del grupo urbano podrían considerarse no solamente respecto al problema de la estatura, sino también como un instrumento para determinar las relaciones entre crecimiento y funcionamiento de un grupo rural socialmente diferente, mediante su comparación con un grupo urbano social y económicamente homogéneo en el cual las diferencias de estatura existen, pero no pueden asociarse con las condiciones de nutrición, salud o situación social.

METODO Y PROCEDIMIENTO

Descripción de la comunidad rural

Aspectos generales de la comunidad

Todos los escolares de la muestra rural vivían en el pueblo de Magdalena, Milpas Altas. Esta comunidad, de habitantes que pertenecen al grupo lingüístico cakchiquel, está situada en el Departamento de Sacatepéquez en la zona central de la República de Guatemala. El pueblo está situado a 6.780 pies sobre el nivel del mar y a 22 millas de la capital. El clima se caracteriza por dos estaciones bien definidas, la seca y la de lluvias fuertes, las cuales se llaman popularmente "verano" e "invierno".

La población comprendía 333 familias que totalizaban 1.620 personas, de las cuales 323 tenían menos de 5 años. El 81,6% de la población se autoidentificaba como indígena.

La tasa bruta de mortalidad era de 43 por 1.000 durante el período 1901-1905 y ha ido disminuyendo progresivamente hasta llegar a 15,3 en 1958-1962. La tasa de mortalidad infantil (las defunciones de niños menores de un año de edad por 1.000 nacidos vivos) generalmente ha sido constante desde hace más de 50 años, aunque con importantes variaciones anuales. Las cifras correspondientes a los períodos 1906-1910 y 1961-1962 fueron 121 y 138, respectivamente. Durante los años 1948-1962, el número de muertes en el grupo de edad de 6 a 12 años fue el 2,8% del total de defunciones. La diarrea fue la causa principal registrada, seguida por el sarampión, "lombrices" e "hidropesía" *(8)*. La tasa de natalidad ha permanecido estacionaria, con aproximadamente 44 nacimientos por 1.000 durante los últimos 15 años.

Producción y comercio

Los aldeanos son pequeños agricultores, cuyos cultivos principales son el maíz y los frijoles, algunas verduras tales como la col y la lechuga, y vegetales como las zanahorias y los pimientos verdes, que se siembran en pequeñas huertas familiares. En plantaciones separadas se cultivan flores con fines comerciales. Existen intercambios comerciales entre el pueblo y la capital, así como con Antigua, la principal ciudad del Departamento.

Costumbres alimentarias

El análisis de tres sondeos dietéticos efectuados durante los meses de mayo, junio y noviembre de 1963, y una comparación con los datos obtenidos del mismo pueblo en 1950 por Flores y Reh *(9)*, revelaron un pequeño aumento en el consumo de derivados de leche, verduras, plátanos, granos, raíces, y grasas, y una reducción en el consumo de maíz y frutas. No obstante, la dieta actual continúa siendo pobre en proteínas y no es mucho más adecuada que la de hace 13 años. El Cuadro 1 muestra la baja calidad nutricional de la dieta actual, así como su falta de mejoras *(10)*.

Migración

Aproximadamente el 10% de las familias realizan una emigración transitoria anual a la re-

[4]Los autores agradecen a la administración de la Escuela Americana en Guatemala por haber permitido el estudio de sus escolares.

Cuadro 1. Contribución energética de proteínas, grasas e hidratos de carbono consumidos en Magdalena, Milpas Altas, en los años 1950 y 1963.

Procedencia	Porcentajes de contribución al valor energético total en el período de dieta estudiado			
	Mayo de 1950	Mayo de 1963	Junio de 1963	Noviembre de 1963
Proteínas	12	12	12	12
Grasas	8	11	10	10
Hidratos de carbono	80	77	78	78

gión de la costa durante la cosecha del café. La familia completa deja el pueblo por un período de 1 a 4 semanas. La emigración real, es decir la salida permanente del pueblo, es tan poco frecuente que se puede afirmar con seguridad que prácticamente no existe. Lo mismo puede decirse de la inmigración.

Transportes

Hay autobuses diarios desde y hasta la capital, y dos veces por semana un servicio de autobús con Antigua (cabeza administrativa y política del Departamento de Sacatepéquez).

Medida de la estatura

La estatura de todos los niños de 6 a 11 años fue medida por dos pediatras previamente instruidos en procedimientos estandarizados, y comparados uno frente al otro mediante una serie de ejercicios hasta que lograron repetir las medidas sin variar más de 0,4 cm *(11)*. Todas las medidas se efectuaron mediante un mural rígido y un simple contrapeso conectado al bloque cabezal. Se ayudó al niño a mantenerse derecho, con sus talones, nalgas y hombros tangencialmente contra la tabla mural. La posición del niño, con los talones juntos y los pies formando un ángulo de 45° se aseguró dibujando sus contornos en la base del aparato y colocando a cada niño sobre estos dibujos. Las estaturas de los padres se obtuvieron de la misma forma.

A continuación, todas las medidas se ordenaron de mayor a menor. Los cuartiles se calcularon para cada edad y sexo. Todos los niños que entraron en los cuartiles de mayor y menor altura se seleccionaron para ser investigados con respecto al desarrollo intersensorial. El número, edad y sexo de los niños incluidos en la muestra rural se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Distribución por edad y sexo de los niños rurales estudiados.

Edad (años)	Niños	Niñas	Total
6	6	13	19
7	21	10	31
8	11	9	20
9	16	11	27
10	16	9	25
11	9	12	21
Total	79	64	143

Ambiente socioeconómico del niño

Por medio de entrevistas individuales con los padres, observación de costumbres, evaluación detallada de las condiciones sanitarias y de vivienda, realización de un censo, y mediante estudios antropológicos paralelos, se obtuvo una impresión del historial social, cultural, familiar y económico... Los campos generales evaluados incluyeron los siguientes:

a) La familia: una lista de las personas que forman el hogar y la familia, su estado civil, edad, el grado de relación con el niño, su autoidentificación en un grupo étnico, las lenguas habladas dentro y fuera del hogar con los adultos y los niños.

b) Los factores que pudieran afectar a la salud, tales como las condiciones sanitarias domésticas, higiene personal, presencia de animales venenosos y vectores de enfermedad, hacinamiento de adultos y niños, y presencia de animales domésticos en el hogar conviviendo junto con las personas.

c) Historial educacional: educación escolar y capacidad para leer y escribir de los padres, y

uso de medios de comunicación tales como libros, radio y periódicos.

d) Ocupaciones y pasatiempos: se determinaron las fuentes de ingresos de cada miembro del hogar y su contribución a los gastos familiares de comestibles y otras cosas, el uso del tiempo libre, las organizaciones a las cuales pertenecían, y la conexión con organizaciones y prácticas religiosas.

e) Disponibilidad de comestibles en la familia: comestibles producidos por la familia, las técnicas de producción, la disposición de los comestibles producidos, el porcentaje de productos vendidos, utilizados como comida para animales, dejados para sembrar, y desperdiciados por motivos de almacenaje inadecuado; se evaluaron los tipos y cantidades de comestibles que compraban.

Para suministrar información de fondo, se efectuaron tres investigaciones dietéticas en una muestra de 57 familias, con el propósito principal de evaluar la pauta de consumo de alimentos y la suficiencia de la dieta en comparación con las cifras disponibles normales de hacía 13 años.

Los niños de la ciudad

El grupo de testigos de niños en edad escolar se formó exclusivamente con los estudiantes de un colegio privado, cuyos alumnos procedían de familias de la clase media superior y la clase alta. Los ingresos familiares eran uniformemente altos y la educación de todos los padres estaba por encima del nivel de educación secundaria. Números, edad y sexo de los niños de la ciudad se presentan en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Distribución por edad y sexo de los niños urbanos de la clase social alta estudiados.

Edad (años)	Niños	Niñas	Total
6	10	10	20
7	15	5	20
8	9	11	20
9	10	10	20
10	9	11	20
11	10	10	20
Total	63	57	120

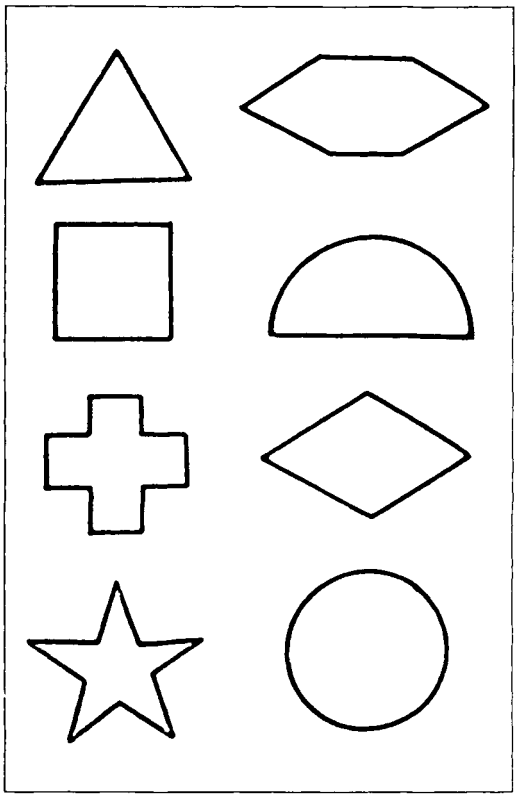
Procedimientos del ensayo de organización intersensorial

El método utilizado para estudiar la integración intersensorial fue el desarrollado y descrito por Birch y Lefford *(7)*. Las relaciones de equivalencia entre las modalidades sensoriales visuales, táctiles y cinestésicas se examinaron mediante el reconocimiento de formas geométricas. El término "táctil" se utiliza aquí para el estímulo sensorial complejo obtenido por exploración manual activa de un objeto de ensayo. Tal exploración implica las sensaciones táctiles, cinestésicas y de movimiento superficial que proceden de los dedos y las manos de los sujetos obtenidas por la manipulación de un objeto. En este estudio, el sentido cinestésico se refiere a los estímulos sensoriales obtenidos por el movimiento pasivo del brazo. En la investigación actual, tal movimiento implicó estímulos sensoriales desde las articulaciones de la muñeca, el codo y el hombro, y desde la musculatura del brazo y el hombro, como componentes principales.

Para estudiar la equivalencia intersensorial mediante la percepción de figuras geométricas se utilizó una técnica de comparación pareada. Una figura presentada a un sistema sensorial (estándar) se comparó con las figuras presentadas a otro sistema sensorial (variable). De este modo, un estándar presentado visualmente se comparó con una serie de figuras presentadas de forma táctil o cinestésica. De forma similar, un estándar presentado de forma táctil se comparó con una serie de figuras presentadas cinestésicamente. En base a tal examen, se podía determinar la existencia de equivalencias y no equivalencias de modalidad cruzada entre los sistemas sensoriales: visual y táctil, visual y cinestésico, y táctil y cinestésico.

Para el ensayo se utilizaron como estímulos ocho bloques seleccionados del "Seguin Form Board". Las figuras empleadas fueron: triángulo, hexágono, cuadrado, semicírculo, cruz, diamante, estrella y círculo. Estas figuras se representan en la Figura 1. Los mismos bloques servían de estímulos visuales y táctiles. Como estímulo visual, el bloque se puso en la mesa directamente delante del niño. Para el estímulo táctil, la mano del sujeto, situada detrás de una pantalla opaca, fue colocada sobre un bloque por el investigador. Entonces, el sujeto exploró activamente la forma con su mano, fuera de su campo visual. El estímulo cinestésico se suministró colocando el brazo preferido del sujeto detrás de una pan-

Figura 1. Figuras geométricas utilizadas para probar la integración intersensorial.



talla y moviéndolo pasivamente fuera de su campo visual, de forma que siguiera una trayectoria que correspondiera a la figura geométrica. Esto se realizó colocando un punzón en la mano del sujeto, en la posición normal para escribir. El investigador tomó el punzón por encima del lugar por el cual lo tenía cogido el sujeto y a continuación movió el punzón junto con la mano alrededor de la trayectoria, describiendo la figura geométrica marcada en un bloque de linóleo. El tamaño de los bloques de linóleo era de 4" por 5" [aproximadamente 10 cm por 13 cm], y el contorno marcado, que tenía una profundidad de 1/8" [unos 3 mm] formaba una trayectoria por la cual se podía mover el punzón. El contorno del trazo tenía las mismas dimensiones y forma que los bloques utilizados para la estimulación visual y táctil.

Para todas las modalidades sensoriales, las figuras se presentaron siempre de tal modo que el eje longitudinal era paralelo al plano frontal del sujeto. En la prueba cinestésica, el movimiento siempre comenzó en el punto más alto de la figura y continuó en la dirección de las agujas del reloj para la mano derecha, y en el sentido contrario para la izquierda. En el curso del movimiento de la mano se hizo una breve pausa (de aproximadamente un segundo) en cada punto del trazo en el cual cambiaba la dirección. En cada prueba cinestésica, la mano del niño completó un solo circuito empezando en el punto más alto y volviendo a él.

Se exploraron tres interacciones de modalidad cruzada para determinar las equivalencias intersensoriales: la interacción visual y táctil, la interacción visual y cinestésica, y la interacción táctil y cinestésica. Los estímulos se presentaron por parejas para su comparación, el primer miembro del par para una modalidad sensorial y el segundo miembro del par para otra modalidad sensorial. En una serie determinada de presentaciones, el primer miembro de la pareja se mantuvo constante, como un estándar frente al cual se compararon sucesivamente varios segundos miembros. Al final de una serie completa de pruebas, se introdujo un nuevo estímulo estándar con el cual se compararon las diferentes figuras presentadas en la otra modalidad. En la investigación de cada niño, este proceso se repitió hasta que las ocho figuras hubieran servido de estándar.

El orden de presentación se indica en el Cuadro 4, donde los encabezamientos de las columnas representan las presentaciones visuales o táctiles de los estímulos estándares. Los estímulos indicados en las columnas representan las figuras sucesivas que los niños tuvieron que emparejar con el estándar. Cuando la modalidad representada en el encabezamiento de la columna era visual, la modalidad usada en las comparaciones era táctil o cinestésica. Cuando la modalidad representada en el encabezamiento era táctil, la de comparación era cinestésica. Por lo tanto, en la columna 1, un triángulo que se presentaba en forma visual se compararía sucesivamente con la presentación táctil de un cuadrado, un círculo, un diamante, etc. Cuando las comparaciones pareadas de la primera columna se completaron, se presentaron las parejas de la segunda columna, y así sucesivamente. Los segundos miembros (estímulos variables) de las parejas aparecen en orden aleatorio preorganizado desde una columna hasta la siguiente. La figura que representaba el estímulo estándar se presentó dos veces entre los estímulos variables.

Cuadro 4. Orden de presentación de estímulos estándares y variables para la prueba de funcionamiento intersensorial.

	Estímulos estándares[a]							
	TRI	*HEX*	*CUA*	*SC*	*CRZ*	*DIA*	*EST*	*CIR*
	cu	es	es	cr	hx	di	tr	cr
	ci	hx	tr	sc	di	cr	di	ci
	di	cr	cu	tr	cr	hx	sc	sc
Estímulos	es	hx	di	ei	tr	ci	cu	hx
variables	tr	ci	hx	sc	cu	hx	es	es
	sc	cu	sc	es	ci	di	hx	ci
	hx	di	cu	di	cr	tr	cr	cu
	tr	hx	ci	cu	es	cu	es	tr
	cr	tr	cr	hx	sc	es	ci	di

[a]TRI = tr = triángulo; HEX = hx = hexágono; CUA = cu = cuadrado; SC = sc = semicírculo; CRZ = cr = cruz; DIA = di = diamante; EST = es = estrella; CIR = ci = círculo.

El orden descrito de presentación se siguió en las comparaciones visual-táctica, visual-cinestésica y táctil-cinestésica.

Las combinaciones de estos diferentes factores produjeron tres series de juicios comparativos. Se presentaron al niño en el siguiente orden: serie visual-cinestésica, serie visual-táctil y serie táctil-cinestésica. Todos los sujetos fueron examinados individualmente en una habitación tranquila, en la cual cada niño se encontraba solo con el investigador. Para que el niño se familiarizara con las figuras, antes de comenzar las valoraciones se le presentó la prueba "Seguin Form Board". La tabla de figuras se presentó con la cruz en la esquina superior izquierda, vista desde la posición del sujeto. A la vista del sujeto, las 10 piezas se apilaron en tres grupos en la parte superior de la tabla de forma estándar. Se le ordenó al sujeto que pusiera los bloques en el sitio correcto. En efecto, esta tarea representó una serie de comparación visual-visual; la forma del bloque y la forma de la depresión en la tabla Seguin fueron pareadas visualmente por el niño. El investigador anotaba el número y tipo de errores cometidos. No se computó el tiempo.

Inmediatamente después de esta prueba preliminar, se puso una pantalla sobre la mesa con la siguiente explicación: "En este próximo juego voy a enseñarte una figura, como este círculo. A continuación, voy a mover tu mano alrededor, de esta forma". Se demostró el proceso moviendo el brazo sobre un triángulo, un cuadrado y un círculo. "Tú tienes que decirme si la figura trazada por tu mano es la misma que la figura que ves delante de ti. Para hacer más interesante el juego, no voy a dejarte ver la figura que va a trazar tu mano. Voy a tener tu mano detrás de esta pantalla. Tú no vas a mirar. Lo haremos de la siguiente forma".

Entonces, se mostró el ejercicio con la mano detrás de la pantalla, utilizando el círculo como el estándar de ensayo visual, y el cuadrado, el triángulo y el círculo para la prueba cinestésica.

Cuando el investigador se había asegurado de que el sujeto había entendido en qué consistía la prueba, comenzó con las series visual-cinestésicas. Se preguntó al niño una valoración de "igual" o "distinto" para cada presentación de pareja comparada. Si el sujeto parecía tener dudas, se le pidió que la adivinara. No se repitió ninguna prueba, ni se hicieron afirmaciones o correcciones durante el período de prueba.

Las instrucciones para la serie visual-táctil eran esencialmente iguales a las de la serie visual-cinestésica, salvo pequeños cambios necesarios para adaptar la fraseología a los estímulos táctiles. En esta serie se pusieron los bloques en la mano del niño, detrás de la pantalla y fuera de su campo visual. Estos se compararon con el estímulo visual estándar, que era un bloque situado en la mesa delante del niño y dentro de su campo visual. Se obtuvo un juicio de "igual" o "distinto".

Para la serie táctil-cinestésica las instrucciones eran también las mismas, salvo pequeños cambios apropiados a la situación. No obstante, en esta serie se eliminó la visión poniéndole al niño unas gafas oscuras. Los estándares de esta serie eran los estímulos táctiles. Se le presentaron en

la mano a la cual no se le estaba aplicando un estímulo cinestésico. Como en la serie anterior, después de la comparación se obtuvo un juicio de "igual" o "distinto" a continuación de cada prueba.

Las valoraciones se calificaron como verdaderas o falsas. Se distinguieron dos tipos de error: un error cometido cuando figuras diferentes presentadas por modalidades cruzadas se valoraron como iguales, y un error cuando figuras idénticas se valoraron como distintas.

RESULTADOS

El desarrollo intersensorial integrativo en los niños rurales

El desarrollo intersensorial integrativo según la edad de todos los niños de la muestra rural se resume en los Cuadros 5 y 6 y en las Figuras 2 y 3. Las puntuaciones presentadas reflejan una disminución con la edad de ambos tipos de error que podían ser cometidos durante el proceso de valoración sobre si los pares de figuras geométricas, cada miembro de los cuales se presentó a un diferente sistema sensorial, eran idénticos o diferentes. Los datos presentados en el Cuadro 5 y la Figura 2 representan los cambios por edad en la capacidad de valorar como iguales figuras idénticas presentadas por modalidades cruzadas. En estos casos, ya que las figuras que eran objetivamente equivalentes se valoraron como no equivalentes, a estos errores se les denominó errores de no equivalencia.

Los datos presentados en el Cuadro 6 y la Figura 3 reflejan errores que se cometieron cuando figuras objetivamente distintas se valoraron como idénticas, cuando estas se presentaron por modalidades sensoriales cruzadas. Ya que, en este caso, figuras que eran objetivamente

Cuadro 5. Media y margen de errores cometidos por la muestra rural de niños estudiados en el reconocimiento de identidad entre figuras idénticas presentadas a través de modalidades.

Edad (años)	Modalidades sensoriales ensayadas					
	Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica	
	Media	Margen	Media	Margen	Media	Margen
6	5	0-15	1,06	0-8	3,67	0-13
7	3	0-10	0,28	0-2	2,0	0-8
8	1,51	0-7	0,25	0-4	1,5	0-6
9	1,28	0-7	0	0	1,0	0-4
10	1,64	0-4	0	0	1,44	0-6
11	0,66	0-4	0	0	0,76	0-3

Cuadro 6. Media y margen de errores cometidos por la muestra rural de niños estudiados en el reconocimiento de falta de identidad entre figuras desiguales presentadas a través de modalidades.

Edad (años)	Modalidades sensoriales ensayadas					
	Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica	
	Media	Margen	Media	Margen	Media	Margen
6	20	1-53	13,1	1-56	15,6	0-56
7	6	0-30	2,5	0-6	4,5	0-31
8	7,3	0-54	2,0	0-6	3,7	0-31
9	1,9	0-6	1,2	0-5	0,76	0-4
10	1,36	0-9	0,96	0-5	1,24	0-4
11	1,36	0-4	1,14	0-4	0,85	0-4

Figura 2. Errores medios en el juicio intersensorial de figuras geométricas idénticas por el grupo rural de niños con diferentes edades.

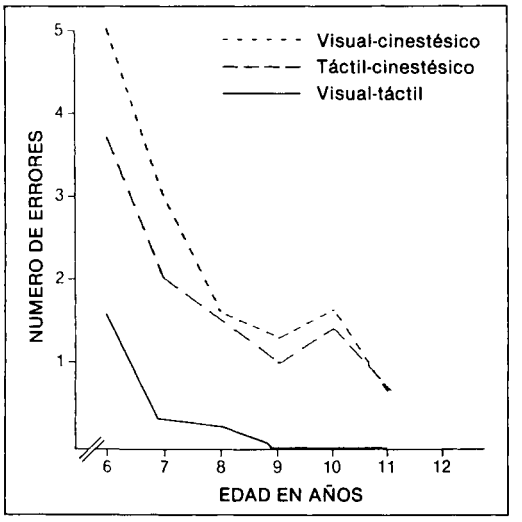
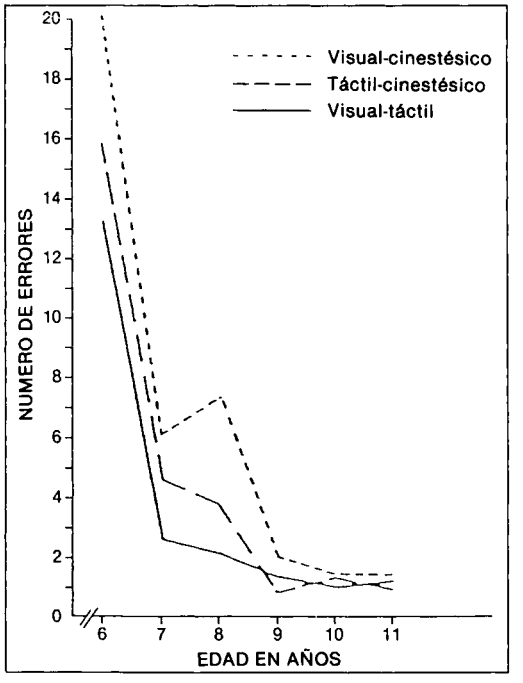


Figura 3. Errores medios en el juicio intersensorial de figuras geométricas diferentes por el grupo rural de niños con diferentes edades.



no equivalentes se valoraron como equivalentes, estos tipos de errores se clasificaron como errores de equivalencia.

Como se puede ver en estos cuadros y figuras, cada par de relaciones intersensoriales mejoró con la edad y adoptó la forma de una curva logarítmica de crecimiento. Como en el caso de los escolares suburbanos de Nueva York estudiados por Birch y Lefford *(7)*, los diferentes pareamientos de interrelaciones sensoriales no se desarrollaron en el mismo grado ni con la misma tasa. En los niños rurales de Guatemala, así como en los niños de Nueva York, la integración visual-táctil estaba organizada mucho más efectivamente en todas las edades que las interrelaciones integrativas visual-cinestésica o táctil-cinestésica. La curva de error de la integración visual-táctil alcanzó una asíntota entre el séptimo y el octavo año, y, pasada esta edad, esta prueba se realizaba sin errores. En contraste, ni el rendimiento integrativo visual-cinestésico ni el táctil-cinestésico alcanzaron un nivel de competencia libre de errores dentro del margen de edades estudiadas.

Como se puede ver en las Figuras 2 y 3, ambos grupos mostraron patrones de mejoras con la edad que se aproximaban a la forma de una función de crecimiento, el valor teórico de la cual puede expresarse por la fórmula $Y = Ke^{cx}$ (en la cual Y es el número de los errores cometidos, x es la edad de los sujetos, en años, e es la base del sistema de logaritmos naturales, y K y c son constantes empíricas determinadas por los datos). En dos casos, estas fórmulas no produjeron curvas idóneas, y los datos se asimilaron a una línea recta. El Cuadro 7 presenta las ecuaciones empíricas del desarrollo de integración intersensorial con la edad en ambos grupos de niños rurales. Como se puede ver en las Figuras 4 a 9 y en el Cuadro 7, las curvas de ambos grupos son notablemente similares, y se diferencian sobre todo por el valor de las constantes. Además, como se observa en los gráficos, las curvas teóricas calculadas de crecimiento y los resultados empíricos están estrechamente correlacionados.

La relación entre el desarrollo intersensorial integrativo y la estatura de los niños rurales

El crecimiento físico logrado en cada nivel de edad de los cuartiles de niños más bajos y 25% de los más altos del estudio rural se resumen en el Cuadro 8. Se puede observar que en la comuni-

Cuadro 7. Ecuaciones empíricas de la disminución de errores según la edad, calculadas en base al rendimiento de dos grupos de niños rurales con diferencias extremas de estatura.

Modalidades sensoriales	Cuartil de estatura	Juicio de figuras idénticas	Juicio de figuras diferentes
Visual-cinestésica	Inferior	$\hat{Y} = 53{,}9e^{-0{,}381x}$	$\hat{Y} = 30{,}34 + 2{,}55x$[a]
	Superior	$\hat{Y} = 26{,}84e^{-0{,}384x}$	$\hat{Y} = 124{,}3c^{-0{,}430x}$
Visual-táctil	Inferior	$\hat{Y} = 38{,}99e^{0{,}630x}$	$\hat{Y} = 20{,}68 + 1{,}79x$[a]
	Superior	$\hat{Y} = 960{,}2e^{1{,}151x}$	$\hat{Y} = 12{,}51c^{-0{,}230x}$
Táctil-cinestésica	Inferior	$\hat{Y} = 29{,}63e^{0{,}325x}$	$\hat{Y} = 241{,}1e^{-0{,}526x}$
	Superior	$\hat{Y} = 10{,}53e^{-0{,}270x}$	$\hat{Y} = 14{,}3c^{-0{,}614x}$

[a]Puesto que la mejor adaptación a estas curvas era una línea recta, se asimilaron a la ecuación $Y = a + bx$.

Figura 4. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración visual-cinestésica en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras idénticas).

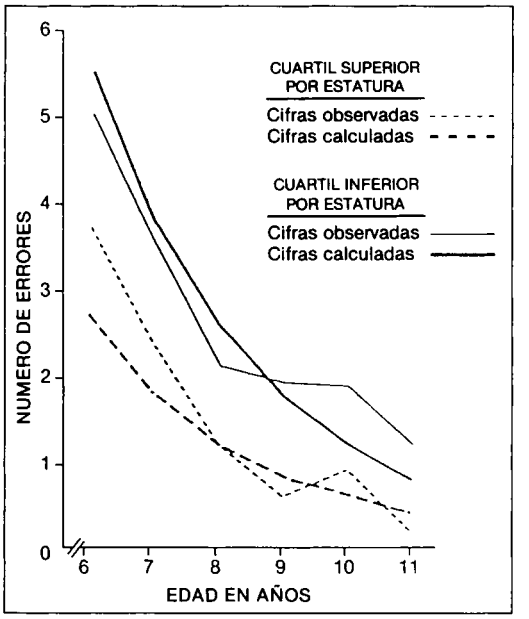
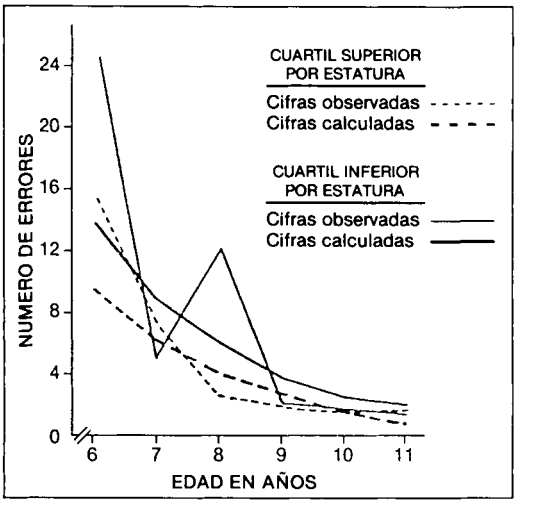


Figura 5. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración visual-cinestésica en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras diferentes).



dad rural, por cada año de edad, los niños del cuartil más alto y los del más bajo representan los extremos en el crecimiento físico. La diferencia media de altura a través de las edades era de 11 cm, y las diferencias más marcadas se manifestaban en los grupos de edad más avanzada.

Cuando se contrastan los rendimientos intersensoriales de los niños del cuartil superior de crecimiento con los de los niños del cuartil inferior, se encuentran diferencias de competencia intersensorial integrativa en las tres combinaciones de integración intersensorial que se estudiaron. Estas diferencias son particularmente claras sobre toda la gama de edades en los errores de no equivalencia que se cometieron cuando los niños se equivocaron en figuras idénticas presentadas mediante dos modalidades (Figuras 4, 6 y 8 y Cuadro 9).

Las diferencias en el número de errores de equivalencia cometidos por los niños de ambos grupos de edad, cuando valoraron figuras no idénticas, también tendían a favorecer al grupo de niños más altos (Figuras 5, 7 y 9 y Cuadro 10). Esta diferencia era más marcada en los ren-

Figura 6. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración táctil-cinestésica en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras idénticas).

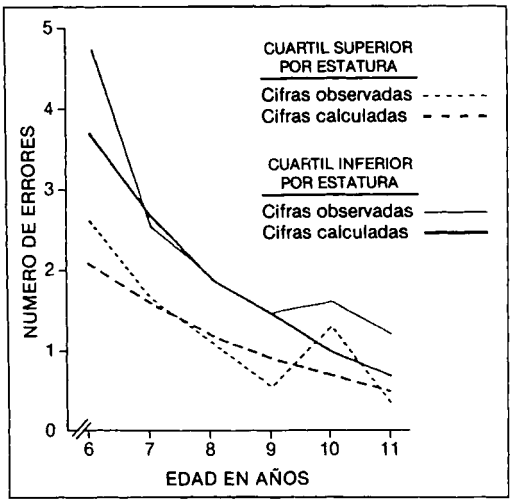
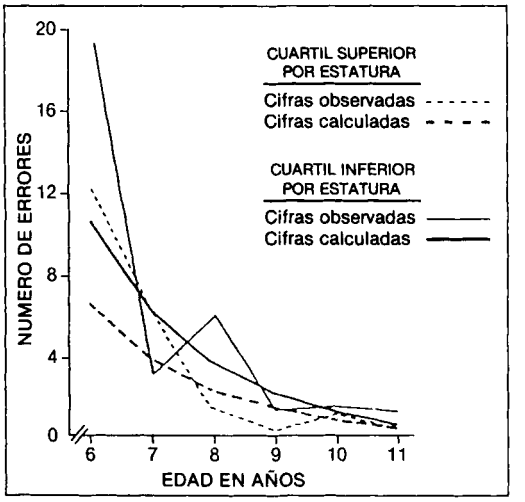


Figura 7. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración táctil-cinestésica en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras diferentes).



dimientos de los grupos de niños más jóvenes, de 6 años. Las Figuras 10-12 presentan los datos sobre el porcentaje acumulativo de los niños de 6 años de ambos grupos de estatura que cometieron errores de equivalencia; estos datos indican claramente el retraso en el desarrollo de competencia intersensorial de los niños de estatura más baja durante su primer año escolar.

Figura 8. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración visual-táctil en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras idénticas).

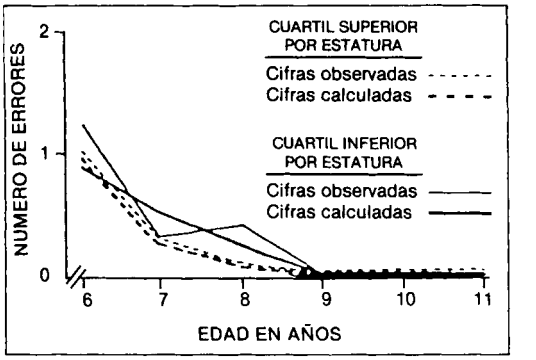
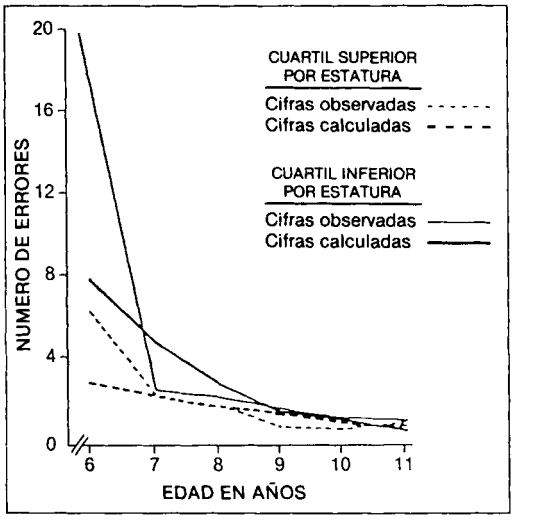


Figura 9. Curvas evolutivas empíricas y teóricas de la integración visual-táctil en dos grupos de niños rurales por estaturas extremas (juicio de figuras diferentes).



Considerando los errores, es evidente que las diferencias entre los grupos pueden evaluarse mejor antes de que los rendimientos alcancen un nivel máximo común. Ya que la integración visual-táctil tiende a alcanzar su asíntota muy pronto, solo los niños más jóvenes demostraron diferencias en este campo integrativo que están relacionadas con las diferencias de estatura. El niño más bajo del grupo de 6 años de edad tenía un promedio de errores de 1,12 para no equivalencia, y de 19,8 para equivalencia. En contraste,

Cuadro 8. Término medio y margen de altura en centímetros de los niños escolares rurales en los extremos de diferencia de estatura.

Edad (años)	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
Cuartil inferior por estatura	98	106	108	113	114	119
Margen	96-99,5	101-108	99-110	107-116,5	109-116,5	113-123
Cuartil superior por estatura	107	113	119	124	127	134
Margen	105-113	111,5-118	116-122	122-126	124-133	131-138

Cuadro 9. Errores cometidos en el reconocimiento de figuras idénticas por los niños rurales de estatura alta y baja.

Edad (Años)	Visual-cinestésico Cuartil por estatura				Visual-táctil Cuartil por estatura				Táctil-cinestésico Cuartil por estatura			
	Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior	
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media
6	9	5 (0-15)[a]	10	3,7 (0-9)	9	1,12 (0-6)	10	1,0 (0-8)	9	4,75 (0-13)	10	2,6 (0-8)
7	17	3,53 (0-40)	14	2,35 (0-5)	17	0,29 (0-2)	14	0,28 (0-2)	17	2,53 (0-8)	14	1,64 (0-3)
8	10	2,1 (0-7)	10	1,2 (0-3)	10	0,40	10	0,10	10	1,90 (0-4)	10	1,10 (0-3)
9	16	1,93 (0-7)	11	0,63 (0-3)	16	0	11	0	16	1,46 (0-4)	11	0,54 (0-3)
10	11	1,90 (0-4)	14	0,92 (0-4)	11	0	14	0	11	1,63 (0-5)	14	1,28 (0-6)
11	10	1,20 (0-4)	11	0,18 (0-1)	10	0	11	0	10	1,20 (0-3)	11	0,36 (0-2)

[a]Las cifras entre paréntesis indican el margen de errores. La edad se da en años cumplidos.
N = Número de niños.

el grupo de niños más altos tenía promedios de errores de 1,0 y 6,4 respectivamente. Con un año más de edad, se acercaba a la asíntota de la función, y las diferencias de errores entre los dos grupos se aproximaba a cero.

El cuadro del desarrollo posterior de las integraciones visual-cinestésica y táctil-cinestésica es bastante diferente. En ambas integraciones intersensoriales siguieron existiendo diferencias significativas de valoraciones correctas, con respecto a los errores de no equivalencia, en todos los grupos, con excepción de los grupos de niños de más edad. No solo se mantenían las diferencias medias, sino que la variabilidad de rendimiento entre individuos también tendía a ser mayor en los niños con estatura más baja.

Desarrollo intersensorial en los escolares urbanos de clase alta

Los cuartiles superiores e inferiores de la clase social alta también representaron extremos del crecimiento alcanzado (Cuadro 11). La diferencia media en la altura a través de las edades entre los niños urbanos más altos y más bajos era de 15,5 cm, valor absolutamente superior al obtenido entre los cuartiles superiores e inferiores de la población rural estudiada. Además, como se puede observar mediante una comparación de los datos del Cuadro 11 con los del Cuadro 8, los niños más bajos de la ciudad tenían alturas comparables con las del grupo más alto de la muestra rural.

Cuadro 10. Errores cometidos en el reconocimiento de figuras diferentes por los niños rurales de estatura alta y baja.

Edad (años)	Visual-cinestésico Cuartil por estatura				Visual-táctil Cuartil por estatura				Táctil-cinestésico Cuartil por estatura			
	Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior	
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media
6	9	24,50 (3-52)[a]	10	15,60 (1-53)	9	19,8 (3-56)	10	6,4 (1-21)	9	19,25 (0-56)	10	12,10 (2-26)
7	17	4,88 (0-14)	14	7,00 (0-30)	17	2,58 (0-6)	14	2,35 (0-4)	17	3,0 (0-11)	14	6,07 (1-31)
8	10	12,20 (0-54)	10	2,40 (0-7)	10	2,3 (0-6)	10	1,9 (0-5)	10	6,0 (0-37)	10	1,40 (0-4)
9	16	2,00 (0-4)	11	1,72 (0-6)	16	1,66 (0-5)	11	0,81 (0-3)	16	1,26 (0-4)	11	0,27 (0-1)
10	11	2,81 (0-4)	14	1,50 (0-4)	11	1,27 (0-5)	14	0,71 (0-5)	11	1,45 (0-2)	14	1,07 (0-4)
11	10	1,30 (0-3)	11	1,36 (0-4)	10	1,20 (0-4)	11	1,09 (0-3)	10	1,30 (0-4)	11	0,45 (0-2)

[a]Las cifras entre paréntesis indican el margen de errores. La edad se da en años cumplidos.
N = Número de niños.

Figura 10. Proporciones de niños rurales con 6 años de edad, de estatura alta y baja, que cometieron errores de equivalencia en el juicio visual-táctil.

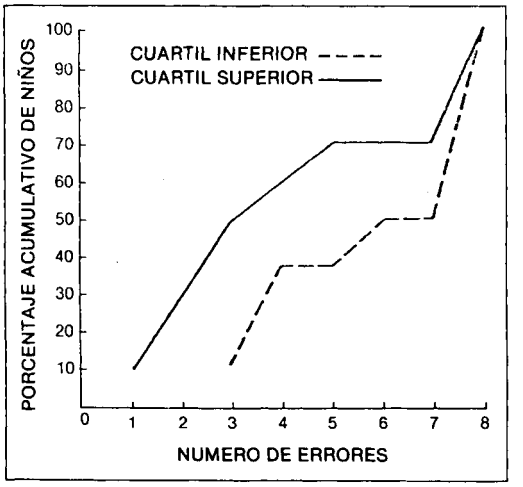
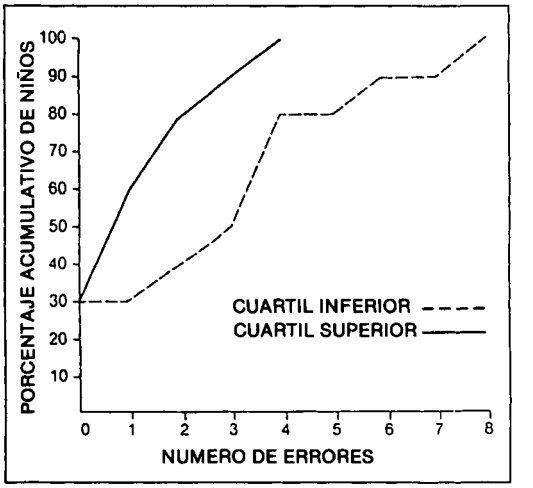
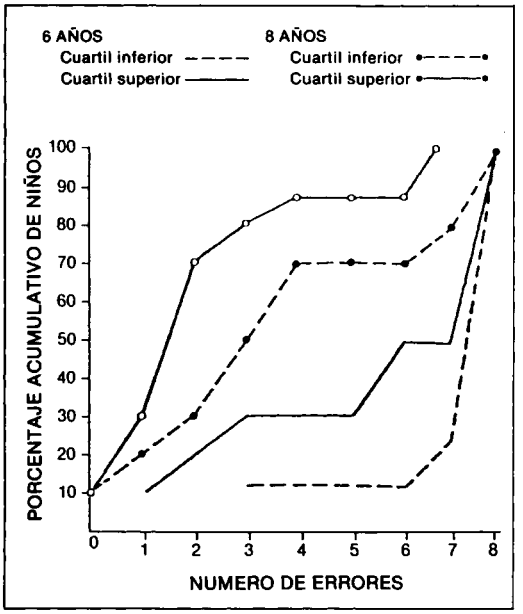


Figura 11. Proporciones de niños rurales con 8 años de edad, de estatura alta y baja, que cometieron errores de equivalencia en el juicio táctil-cinestésico.



Los Cuadros 12 y 13 presentan los errores cometidos por los escolares urbanos a diferentes edades en los ejercicios intersensoriales. Como se observa en estos datos y en las Figuras 13 y 14, la forma general de las curvas que representan los rendimientos específicos por edad se parece a la de los niños rurales, y se diferencia principalmente en que los niños urbanos de la clase social alta están más adelantados con respecto a sus capacidades intersensoriales integrativas. Esta relación se manifiesta claramente en las Figuras 13 y 14, en las cuales se presentan los rendimientos de los grupos totales de niños rurales y urbanos en cuanto a la integración visual-cinestésica y táctil-cinestésica. El curso de crecimiento es idéntico en ambos grupos, y una

Figura 12. Proporciones de niños rurales con 6 y 8 años de edad, de estatura alta y baja, que cometieron errores de equivalencia en el juicio visual-cinestésico.



simple modificación de las constantes resultaría claramente en la superposición de las curvas de errores específicas por edad.

Los Cuadros 14 y 15 presentan las diferencias en la capacidad intersensorial integrativa entre ambos grupos extremos de altura de la muestra urbana de la clase social alta. Ni con respecto a los errores de equivalencia o no equivalencia, ni a cualquier pareja de modalidades sensoriales, la diferencia en altura no se reflejó en las diferencias en la capacidad de integración intersensorial. Por lo tanto, parecía que las diferencias de altura en sí misma, cuando se presentaron en los niños que no corrían el riesgo de carencia nutricional, no resultaron en tasas diferentes de desarrollo intersensorial o en niveles diferentes de competencia intersensorial que se alcanzaban a una edad determinada. Esta falta de diferencia se presenta en la Figura 15, en la cual se dibujan los resultados de errores visuales-cinestésicos por edad de los dos extremos de altura del grupo urbano de la clase social alta. Un solapamiento similar entre ambos grupos de altura se obtuvo en las otras integraciones intersensoriales estudiadas.

Cuadro 11. Media y margen de estatura en centímetros de los grupos de escolares urbanos de clase social alta examinados de organización intersensorial.

Edad (años)	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
Cuartil inferior por estatura	111	115	121	130	130	135
Margen	106-115,5	110-118	119-123	125,5-133	127-132	132,5-137,5
Cuartil superior por estatura	126	130	137	141	147	156
Margen	124,5-129	128,5-135	132,5-141	137-147	145-150	155-157

Cuadro 12. Media y margen de errores cometidos en el reconocimiento de figuras idénticas por una muestra de escolares urbanos de clase social alta.

Edad (años)	Modalidades sensoriales examinadas					
	Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica	
	Media	Margen	Media	Margen	Media	Margen
6	2	0-6	0,7	0-3	1,6	0-5
7	0,8	0-4	0	0	1,1	0-3
8	1,1	0-3	0,1	0-1	0,5	0-2
9	1,3	0-3	0,2	0-1	0,7	0-3
10	1,1	0-3	0,1	0-1	1,5	0-4
11	0,4	0-2	0	0	0	0-3

Cuadro 13. Media y margen de errores cometidos en el reconocimiento de figuras diferentes por una muestra de escolares urbanos de clase social alta.

Edad (años)	Modalidades sensoriales examinadas					
	Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica	
	Media	Margen	Media	Margen	Media	Margen
6	1,7	0-5	0,7	0-3	1,1	0-2
7	0,9	0-3	1,2	0-4	0,7	0-2
8	3,0	0-7	1,2	0-5	0,5	0-3
9	1,9	0-5	0,5	0-2	0,8	0-3
10	1,3	0-3	0,9	0-4	1,0	0-3
11	0,7	0-4	0,4	0-4	0,3	0-2

Figura 13. Comparación de las curvas de errores específicas por edad de la organización intersensorial visual-cinestésica de niños rurales y niños urbanos de clase social alta (juicio de figuras idénticas).

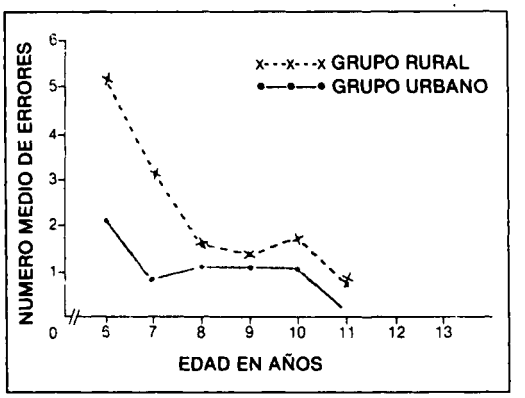
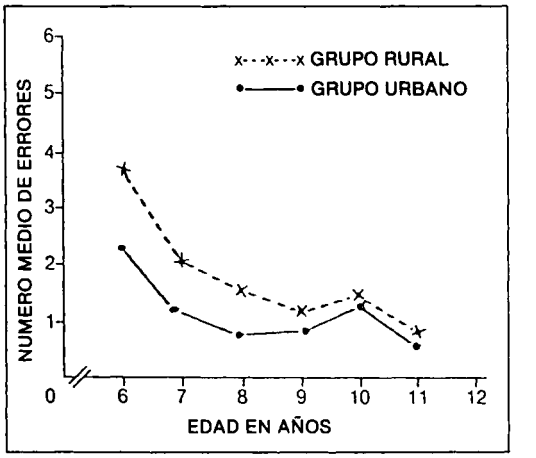


Figura 14. Comparación de las curvas de errores específicas por edad de la organización intersensorial táctil-cinestésica de niños rurales y niños urbanos de clase social alta (juicio de figuras idénticas).



Antecedentes básicos que afectan al crecimiento y desarrollo de la integración intersensorial

Se hicieron dos tipos de análisis de la información de los antecedentes familiares y ambientales disponibles. El primero de estos trataba de la identificación de los factores que contribuían al crecimiento alcanzado. En base a la información recogida, fue posible analizar la relación entre la estatura a una edad determinada y la de los padres, la situación económica de la familia, las condiciones de vivienda y el nivel educacional de los padres. Cada uno de estos factores se considerará en su momento.

Las estaturas medias de los padres, madres y niños de la muestra rural se presentan en el Cuadro 16. Existe una tendencia a que los padres de los niños más altos sean más altos que los padres de los niños del cuartil inferior, con una diferencia media en la estatura paterna a todas las edades de 4,3 cm. No obstante, esta diferencia no logró satisfacer un criterio aceptable de significado estadístico. Las estaturas medias de las madres de los niños rurales de los cuartiles de altura superior e inferior tampoco eran significativamente diferentes entre sí. Por lo tanto, la estatura de los padres del grupo no parecía tener una relación significativa con la de los niños. La estatura de los padres de los niños de la clase social alta de la muestra urbana parecía relacionarse de forma más significativa con la estatura del niño. La diferencia media en la estatura paterna a todas las edades era de 8,8

Cuadro 14. Errores cometidos en el reconocimiento de figuras idénticas por dos grupos de estatura de niños urbanos de clase social alta.

Edad (años)	Visual-cinestésico Cuartil por estatura				Visual-táctil Cuartil por estatura				Táctil-cinestésico Cuartil por estatura			
	Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior	
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media
6	5	2 (0-06)[a]	5	2 (1-4)	5	1,0 (0-3)	5	0,4 (0-2)	5	1,8 (0-5)	5	1,4 (0-3)
7	5	1,6 (0-4)	5	0 (0)	5	0 (0)	5	0 (0)	5	1,4 (0-3)	5	0,8 (0-2)
8	5	1,8 (0-3)	5	0,4 (0-2)	5	0,2 (0-1)	5	0 (0)	5	1 (0-2)	5	(0) (0)
9	5	1,8 (1-3)	5	0,8 (0-2)	5	0,4 (0-1)	5	0 (0)	5	1 (0-3)	5	0,4 (0-2)
10	5	1,6 (0-6)	5	0,6 (0-1)	5	0 (0)	5	0,2 (0-1)	5	2 (0-4)	5	1 (0-4)
11	5	0,4 (0-2)	5	0,4 (0-1)	5	0 (0)	5	0 (0)	5	1 (0-3)	5	0,6 (0-2)

[a]Las cifras entre paréntesis indican el margen de errores. La edad se da en años cumplidos.
N = Número de niños.

Cuadro 15. Errores cometidos en el reconocimiento de figuras diferentes por dos grupos de estatura de niños urbanos de clase social alta.

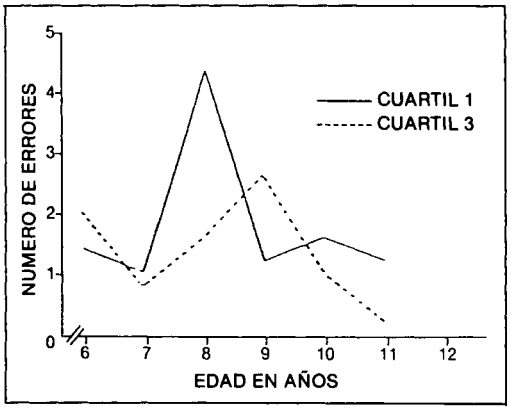
Edad (años)	Visual-cinestésico Cuartil por estatura				Visual-táctil Cuartil por estatura				Táctil-cinestésico Cuartil por estatura			
	Inferior		Superior		Inferior		Superior		Inferior		Superior	
	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media	N	Media
6	5	1,4 (0-4)[a]	5	2 (0-5)	5	0,6 (0-2)	5	0,8 (0-3)	5	0,8 (0-2)	5	1,4 (0-2)
7	5	1 (0-2)	5	0,8 (0-3)	5	0,8 (0-3)	5	1,6 (0-4)	5	0,8 (0-2)	5	0,6 (0-1)
8	5	4,4 (2-7)	5	1,6 (0-5)	5	2 (0-5)	5	0,4 (0-1)	5	0,8 (0-3)	5	0,2 (0-1)
9	5	1,2 (0-2)	5	2,6 (2-5)	5	0 (0)	5	1 (1-2)	5	0,4 (0-2)	5	1,2 (0-3)
10	5	1,6 (1-3)	5	1 (0-3)	5	1 (0-4)	5	0,8 (0-3)	5	1 (0-2)	5	1 (0-3)
11	5	1,2 (0-4)	5	0,2 (0-1)	5	0,8 (0-4)	5	0 (0)	5	0,4 (0-2)	5	0,2 (0-1)

[a]Las cifras entre paréntesis indican el margen de errores. La edad se da en años cumplidos.
N = Número de niños.

cm, y es estadísticamente significativa ($p<0,05$, una cola). No obstante, la estatura materna no mostró una relación sistemática con la estatura de los niños (Cuadro 17).

Los Cuadros 18 y 19 presentan la relación entre la estatura de los niños rurales y los ingresos familiares, y el porcentaje del total de gastos anuales dedicado a la alimentación. Estos cuadros muestran que, dentro de esa comunidad rural, ni la renta per cápita ni la proporción de gastos totales dedicada a la alimentación tenía una relación sistemática con la estatura de los niños.

Figura 15. Rendimiento visual-cinestésico por edad de niños de estatura alta y baja de un grupo urbano de clase social alta (juicio de figuras diferentes). El cuartil 1 representa a los niños más bajos, y el cuartil 3 a los niños más altos.



La relación entre la estatura y las condiciones de vivienda se resume en el Cuadro 20. Este muestra una tendencia a que los niños más bajos procedan de familias cuyas condiciones de vivienda eran algo superiores. Sin embargo, la diferencia no es significativa con un nivel de significación de 0,05.

La relación entre la estatura del niño rural y la higiene personal, la limpieza de él y de sus padres se muestra en los Cuadros 21-23. Los resultados no apoyaron la hipótesis de que las condiciones de higiene y aseo personal en este pueblo, o de los padres o del niño, tuvieran cualquier relación sistemática con la estatura del niño durante los años escolares.

La única asociación positiva importante que se encontró entre los antecedentes y la estatura del niño se refiere a la estatura del niño y el nivel educacional de la madre (Cuadro 24). Cuando el nivel educacional de la madre era inferior a la media de la muestra de las madres estudiadas, existía una mayor probabilidad de que su hijo tuviera una estatura baja. A la inversa, si su nivel educacional estaba por encima de la media de la población, existía una fuerte probabilidad de que su hijo se encontrara entre el grupo más alto de la población. Es interesante que no se obtuviera ninguna asociación significativa entre el nivel educacional del padre y la estatura del niño (Cuadro 25).

Cuadro 16. Altura media en centímetros de dos grupos de escolares rurales y de sus padres.

Edad (años) cumplidos	*6*		*7*		*8*		*9*		*10*		*11*	
Altura media	CI[a]	CS[b]	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS
Niños	98	107	106	113	108	119	113	124	114	127	119	134
Padres	151	155	154	155	153	157	151	160	154	156	151	157
Madres	143	145	143	144	141	143	143	143	144	145	144	147

[a]CI = Cuartil inferior por estatura.
[b]CS = Cuartil superior por estatura.

Cuadro 17. Altura media en centímetros de dos grupos de niños urbanos de clase social alta y de sus padres.

Edad (años) cumplidos	*6*		*7*		*8*		*9*		*10*		*11*	
Altura media	CI[a]	CS[b]	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS
Niños	111	126	115	130	121	137	130	141	130	147	135	156
Padres	163	176	163	163	162	175	168	174	161	178	171	175
Madres	158	158	150	159	152	157	154	156	156	153	153	160

[a]CI = Cuartil inferior por estatura.
[b]CS = Cuartil superior por estatura.

Cuadro 18. Media anual de la renta per cápita de dos grupos de familias rurales con escolares que muestran diferencias extremas de estatura.

Edad de los niños (años)	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
Cuartil inferior por estatura	79,2[a]	85,2	101,7	132,6	107,5	116,9
Cuartil superior por estatura	121,0	100,8	98,7	101,5	92,5	92,3

[a]Ingresos en dólares estadounidenses.

Cuadro 19. Porcentaje medio de los gastos totales dedicados a alimentos por dos grupos de familias rurales con escolares que muestran diferencias extremas de estatura.

Edad de los niños (años)	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
Familias con niños en el cuartil inferior por estatura	66,0[a]	61,7	60,2	60,9	64,0	56,9
Familias con niños en el cuartil superior por estatura	56,9	60,8	61,2	61,8	65,3	62,0

[a]Porcentaje gastado en alimentos.

Cuadro 20. Relación entre la estatura y las condiciones de vivienda de los niños rurales.

Condiciones de vivienda	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Mayor que el valor medio de la totalidad del grupo	40	29
Menor que el valor medio de la totalidad del grupo	32	37

Diferencia no significativa con un nivel de significación de 0,05 (prueba del chi cuadrado).

Cuadro 21. Relación entre la estatura y las condiciones de higiene personal de los niños rurales.

Higiene personal de los niños	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Por encima de la media de la totalidad del grupo	34	34
Por debajo de la media de la totalidad del grupo	38	31

Diferencia no significativa con un nivel de significación de 0,05 (prueba del chi cuadrado).

Ya que se había encontrado que la estatura del padre del grupo urbano se relacionaba con la estatura del niño, se decidió examinar si la estatura del padre contribuía de forma significativa al rendimiento intersensorial del niño. Para realizar este análisis se agruparon los padres según que sus estaturas estuvieran por encima o por debajo de la media de la muestra, y se dibujó la relación entre la posición de grupo de los padres y el rendimiento intersensorial de los niños (Figuras 16 y 17). No se descubrió ninguna asociación significativa entre la estatura de los padres y el nivel de competencia intersensorial logrado por el niño.

Comentario

Dos hechos se destacan claramente de los resultados presentados. En los niños rurales, una diferencia en la estatura se relaciona con una diferencia en la capacidad intersensorial integrativa. En la muestra urbana de la clase social alta, las diferencias en estatura no se asocian con diferencias en la competencia intersensorial

Cuadro 22. Relación entre la estatura de los niños rurales y las condiciones de higiene personal de sus madres.

Higiene personal de las madres	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Por encima de la media de la totalidad del grupo	36	32
Por debajo de la media de la totalidad del grupo	34	34

Diferencia no significativa con un nivel de significación de 0,05 (prueba del chi cuadrado).

Cuadro 23. Relación entre la estatura de los niños rurales y las condiciones de higiene personal de sus padres.

Higiene personal de los padres	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Por encima de la media de la totalidad del grupo	34	31
Por debajo de la media de la totalidad del grupo	34	31

Cuadro 24. Relación entre la estatura de los niños rurales y el nivel educacional de las madres.

Nivel educacional de las madres	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Por encima de la media de la totalidad del grupo	28	41
Por debajo de la media de la totalidad del grupo	41	26

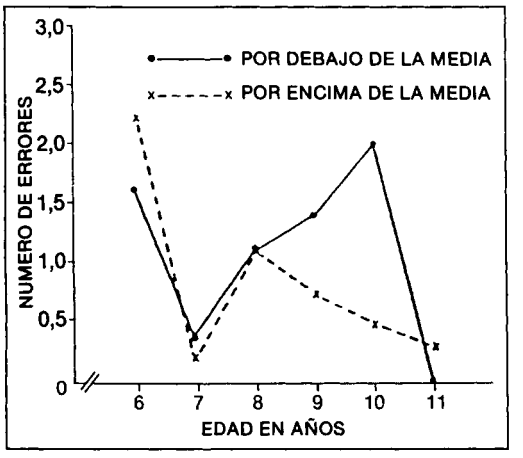
$chi^2 = 5{,}78$.
$p < 0{,}02$.

Cuadro 25. Relación entre la estatura de los niños rurales y el nivel educacional de los padres.

Nivel educacional de los padres	Niños en el cuartil inferior por estatura	Niños en el cuartil superior por estatura
Por encima de la media de la totalidad del grupo	38	28
Por debajo de la media de la totalidad del grupo	31	25

Diferencia no significativa con un nivel de significación de 0,05 (prueba del chi cuadrado).

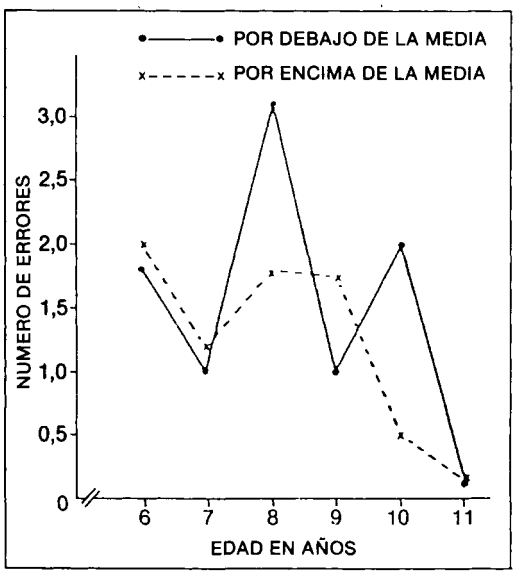
Figura 16. Organización intersensorial visual-cinestésica por edad de niños urbanos clasificados según que la estatura del padre estuviera por encima o por debajo del valor medio del grupo total de padres (juicio de figuras idénticas).



integrativa. Por lo tanto, la estatura en sí no puede considerarse como un determinante de organización intersensorial integrativa, a menos que tal diferencia en estatura se produjera en condiciones en las cuales el diferencial de estatura se desarrollara por causas que afectaran a la organización intersensorial integrativa.

Lo más probable es que las diferencias en el crecimiento de los niños rurales estuvieran originadas por el hecho de no haber recibido cantidades y tipos apropiados de alimentos (malnutrición primaria), o hayan sido el resultado de enfermedades infecciosas o parasitarias, las cuales influyeron de modo secundario sobre el estado de nutrición del individuo o de forma directa, incrementando el catabolismo de los tejidos sin aumento compensatorio de alimentación *(12)*, o de forma indirecta, por anorexia o costumbre social, de acuerdo con la cual una gran reducción del consumo de alimentos se considera terapéutica en niños preescolares du-

Figura 17. Organización intersensorial visual-cinestésica por edad de niños urbanos clasificados según que la estatura del padre estuviera por encima o por debajo del valor medio del grupo total de padres (juicio de figuras diferentes).

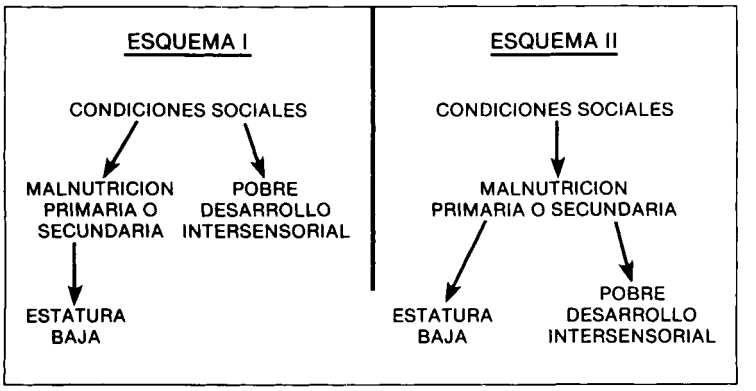


rante la enfermedad y convalecencia *(13)*. Cuando las diferencias en estatura de un grupo no proceden de tal trasfondo de riesgos, es más probable que la baja estatura refleje diferencias familiares de estatura, y, por lo tanto, no se asocie con trastornos de crecimiento que provienen de la malnutrición. Tal opinión está apoyada por la fuerte relación entre la estatura paterna y la del hijo en el grupo urbano de clase social alta, así como la presencia de una débil asociación en la población rural.

Una cuestión que necesita una consideración detallada es la de si la insuficiencia en el rendimiento intersensorial integrativo de los niños rurales representa un reflejo de la malnutrición, o si una pobre integración, así como diferencias de crecimiento, se asocian con diferencias subculturales más generales, las cuales, de forma subyacente, pueden haber contribuido independientemente a las diferencias en el crecimiento y el funcionamiento intersensorial. Estas dos alternativas se pueden analizar con más facilidad si se consideran en forma de diagrama como dos esquemas consecuenciales (Figura 18). En el esquema I la hipótesis es que la malnutrición y la insuficiencia intersensorial tienen orígenes independientes en un contexto de empobrecimiento social. No tienen relación directa la una con la otra, pero están asociadas indirectamente en virtud de un antecedente común. En el esquema II, la secuencia causal hipotética es distinta, y preconiza la idea de que las condiciones sociales conllevan a la malnutrición, la cual, en su momento, tiene las consecuencias de estatura baja y pobre desarrollo intersensorial integrativo. Por lo tanto, en un caso, el proceso inmediatamente subyacente a las deficiencias tanto en estatura como en capacidad neurointegrativa se considera como la malnutrición (esquema II); en el otro, las condiciones sociales que representan un ambiente empobrecido conducen por sí mismas a un pobre funcionamiento intersensorial (esquema I).

La evidencia disponible no permite rechazar

Figura 18. Relaciones hipotéticas entre las condiciones sociales, malnutrición primaria y secundaria, estatura baja y pobre desarrollo intersensorial.



cualquiera de estas dos hipótesis. No obstante, es posible examinar algunas de las inferencias que proceden de cada posición y explorarlas respecto a los datos disponibles. La primera inferencia del esquema I es que el empobrecimiento social, según cabe presumir, incluyendo oportunidades inadecuadas de aprendizaje, contribuye independientemente a un pobre desarrollo intersensorial. Si efectivamente fuera así, se hubiera esperado encontrar una asociación significativa entre la estatura baja y una variedad de factores sociales implicados que contribuyen a un pobre crecimiento psicológico. Por lo tanto, se podría anticipar, que si el esquema I fuera correcto, la baja estatura y el pobre rendimiento intersensorial habrían tenido una asociación significativa con los bajos ingresos familiares, las pobres condiciones de vivienda, la proporción de los ingresos gastada en alimentos, las condiciones sanitarias personales, y así sucesivamente. Por lo tanto, era muy sorprendente encontrar en los datos del presente estudio: 1) ninguna asociación significativa entre la función neurointegrativa y la situación económica, las condiciones de vivienda, la proporción de ingresos totales, ni tampoco con los gastos totales dedicados a la alimentación; 2) una débil correlación inversa con la educación del padre, y 3) ninguna correlación con las condiciones de la higiene personal. La única asociación significativa con un factor de antecedentes sociales era la correlación con el nivel educacional de la madre.

La relación positiva entre la educación de la madre y la insuficiencia intersensorial debe considerarse en asociación con la distribución de responsabilidad dentro de la familia, en particular con la participación de la madre en el cuidado y la salud del niño. Es importante recordar, a este respecto, que en esta sociedad rural, tal como en muchas otras de América Latina, la proximidad del niño con la madre durante los primeros años de su vida no se limita al contacto físico, sino que las reglas y prácticas de la salud y el cuidado en el hogar pertenecen al mundo de las mujeres. Por lo tanto, hay una fuerte posibilidad de que las mujeres mejor educadas confiarían menos en los métodos tradicionales de alimentación y cuidados infantiles, los cuales son una causa directa de una aportación reducida de sustancias nutritivas en la salud y enfermedad, sobre todo en los primeros años de vida.

Aunque estos descubrimientos no pueden llevarnos a rechazar de forma absoluta la posibilidad indicada en el esquema I, seguramente proporcionan evidencias sugestivas de que no es una diferencia en los antecedentes sociales generales en sí los que están interfiriendo en el crecimiento físico y el desarrollo intersensorial del niño. Cuando se consideran estos descubrimientos junto con la gran colección de datos que implican a la malnutrición en la insuficiencia de crecimiento, y con los informes de los trastornos de la conducta más generales después de la malnutrición, parece probable que la malnutrición sea una de las variables que intervienen entre el contexto social, y el pobre crecimiento físico así como la insuficiencia intersensorial. Evidentemente, se puede dar una respuesta definida mediante estudios longitudinales orientados prospectivamente, en los cuales sería posible controlar independientemente las condiciones ambientales y las de nutrición inadecuada. Tales estudios proporcionarían evidencias directas y no necesitarían depender de cualquier índice inferencial de la malnutrición precoz, tal como pudiera ser la estatura. En la actualidad tal estudio está en vías de realizarse, y se espera que en el próximo decenio proporcione ensayos más directos de los esquemas alternativos.

Si, en base a la sugestiva evidencia disponible, se acepta como hipótesis de trabajo la posibilidad de que la malnutrición interfiere con la insuficiencia intersensorial, la próxima cuestión que se debe considerar es el tipo de mecanismos posibles que subyacen en la interferencia. Son evidentes tres posibilidades principales: 1) falta de comprensión de la tarea; 2) pérdida sensorial; 3) fallo para desarrollar la integración entre las modalidades sensoriales por separado. Cada una se considerará separadamente.

Falta de comprensión de la tarea

Los niños pueden cometer errores simplemente porque quizás no entienden las instrucciones verbales dadas por el examinador. La confusión entre factores lingüísticos y otras funciones cognoscitivas es una causa frecuente de errores, en particular cuando se solicita un juicio del niño. Para evitar esta fuente de error se realizó un ensayo previo durante el cual se corrigieron los errores debidos a una falta de comprensión de la tarea. Ya que los temas tratados en el ensayo previo eran idénticos a algunos de los usados durante la prueba verdadera, y que

las instrucciones también eran idénticas, se puede deducir con seguridad que los errores cometidos en el enjuiciamiento de las figuras presentadas intermodalmente no procedían de una falta de comprensión del ejercicio.

En ciertas condiciones, los individuos que no eran capaces de distinguir en base a sus conocimientos tendían a tomar decisiones por suposición. Para eliminar esta posibilidad, se efectuó un análisis comparativo cuando se estaban enjuiciando figuras idénticas y desiguales. Puesto que los juicios sobre parejas no idénticas se solicitaron con más frecuencia, si estos estuvieron basados en suposición aleatoria o sistemática, en base a la frecuencia de los ejercicios presentados, se hubiera esperado que los niños cometieran tres veces y media el número de errores en los juicios sobre figuras no idénticas que en los de figuras idénticas. No obstante, los resultados no se correspondían con tal modelo de expectativa casual. En el Cuadro 26 se comparan ambas series de juicios en términos de porcentajes del máximo número posible de errores. En la gran mayoría de los casos, las cifras porcentuales tienden a ser mayores para los juicios sobre figuras idénticas, lo cual significa la improbabilidad de que los patrones de respuestas reflejaran la simple suposición aleatoria.

Origen de error intrasensorial

Evidentemente, los errores en el juicio intersensorial pueden proceder de insuficiencias en el funcionamiento intrasensorial. Así pues, un error cometido en el curso de un juicio visual-táctil podría producirse tanto por la incompetencia de una u otra vía sensorial como fuente de información, como por una incapacidad de integrar la información que procede simultáneamente de cada una de las modalidades por separado. Un análisis de los datos en términos de modelos de juicio hace posible rechazar tal explicación intrasensorial de fallo.

Debido a que todos los sujetos se habían sometido a una prueba preliminar "Seguin Form Board" utilizando las mismas figuras que posteriormente se juzgaron a través de las modalidades sensoriales, y todos habían realizado aquella prueba con un nivel de precisión del 100%, habían cogido las piezas sin vacilar y las habían colocado sin manejarlas torpemente, se podría concluir que el funcionamiento intrasensorial dentro del sistema visual estuviera lo suficientemente desarrollado para permitir una discriminación efectiva de las figuras por los niños de todos los niveles de edad estudiados. A continuación, se puede analizar la efectividad del funcionamiento en los sistemas táctil y cinestésico, mediante un análisis indirecto de los patrones de juicio.

Debe recordarse que, para cualquier comparación dada entre dos figuras geométricas, se pidió al niño que dictaminara bajo tres condiciones intersensoriales: visual-táctil, visual-cinestésica, y táctil cinestésica. Evidentemente, un juicio bajo una o todas estas condiciones podría ser correcto o incorrecto. Por lo tanto, para cualquier apareamiento podrían obtenerse ocho patrones de respuesta bajo las tres condiciones intersensoriales. Si se clasifican las respuestas en

Cuadro 26. Razón de errores observados al máximo número posible de errores, expresada como porcentaje (niños rurales).

	Modalidades intersectoriales											
	Errores de no-equivalencia cuartiles por estatura						Errores de equivalencia cuartiles por estatura					
	Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica		Visual-cinestésica		Visual-táctil		Táctil-cinestésica	
Edad (años)	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
6	31,2	23,1	7,0	6,2	29,7	19,2	41,9	27,8	35,4	11,4	34,4	21,6
7	22,1	14,7	1,8	1,8	15,8	10,2	8,7	12,5	4,6	4,2	5,3	10,8
8	13,1	7,5	2,5	0,6	11,9	6,9	21,7	4,3	4,1	3,4	10,7	2,5
9	12,1	3,9	0	0	9,1	3,4	3,6	3,1	3,0	1,4	2,2	0,5
10	11,9	5,8	0	0	10,2	8,0	3,2	2,7	2,3	1,3	2,6	1,9
11	7,5	1,1	0	0	7,5	2,2	2,3	2,4	2,1	1,9	2,3	0,8

la secuencia visual-cinestésica (V-C), visual-táctil (V-T) y táctil-cinestésica (T-C), y + significa correcta y – incorrecta, entonces los ocho patrones posibles son los siguientes:

Patrón	V-C	V-T	T-C
I	+	+	+
II	+	–	+
III	+	+	–
IV	–	+	+
V	+	–	–
VI	–	+	–
VII	–	–	+
VIII	–	–	–

Los tres signos positivos en el patrón I indican que los niños juzgaron correctamente en todas las condiciones intersensoriales. Cuando se presentó este patrón de respuestas, se podía concluir que tanto el proceso intrasensorial como el intersensorial funcionaban con completa efectividad. El patrón II, + – +, sucedió cuando las respuestas visual-cinestésicas eran correctas, pero la respuesta visual-táctil no lo era. La presencia de este patrón indicó que el niño tenía un funcionamiento adecuado del proceso intrasensorial táctil y cinestésico. Como la suficiencia intrasensorial visual ya se había demostrado de forma independiente, la respuesta visual-táctil incorrecta debe interpretarse como debida a una insuficiencia en la interacción intersensorial visual-táctil. De modo similar, para el patrón III, + + –, se puede deducir que el funcionamiento intrasensorial táctil y cinestésico era adecuado, ya que cada una de estas modalidades podía relacionarse efectivamente con la visual. Por lo tanto, la respuesta incorrecta táctil-cinestésica de este patrón indicaría una insuficiencia de coordinación entre las modalidades sensoriales táctil y cinestésica. En el patrón IV, – + +, la respuesta visual-cinestésica era incorrecta. Se puede deducir de este modelo de respuesta que el niño tenía una adecuada función visual, táctil y cinestésica a un nivel intrasensorial, ya que, de otro modo, las respuestas visual-táctil y táctil-cinestésica no habrían sido correctas. Por lo tanto, resulta que la respuesta visual-cinestésica incorrecta se debía a una insuficiencia en la integración de información entre las modalidades sensoriales visual y cinestésica. De este modo, si se hubieran presentado respuestas con alta frecuencia en los patrones I-IV, sería evidente que los factores intrasensoriales no serían el origen de las respuestas incorrectas.

Los Cuadros 27 y 28 presentan la frecuencia media de los diferentes patrones de respuesta obtenidos de los niños rurales de estatura alta y baja. Su evolución con la edad se resume en las Figuras 19 y 20. Como se puede observar en los cuadros, la gran mayoría de las respuestas, tanto de los niños altos como de los bajos, coinciden con los patrones I a IV. En consecuencia, se puede aceptar como establecida la suficiencia intrasensorial en cada una de las modalidades sensoriales, y dirigir la atención hacia el análisis de los posibles mecanismos por los cuales la malnutrición podría influir en el desarrollo de la organización intersensorial.

Cuadro 27. Frecuencia media de ocurrencia de varios patrones de respuesta en dos grupos de niños rurales con estaturas extremas (juicio de figuras idénticas).

Patrón V-C, V-T T-C		Edad en años											
		6		*7*		*8*		*9*		*10*		*11*	
		CI[a]	CS[b]	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS
I	+ + +	4,22	5,5	6,29	6,14	6,3	7,1	6,31	7,63	6,81	7,21	7,3	7,81
II	+ – +	0,0	0,3	0,05	0,07	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
III	+ + –	0,55	0,6	0,58	0,28	0,5	0,3	0,43	0,27	0,36	0,42	0,4	0,18
IV	– + +	1,00	0,9	0,82	0,57	0,9	0,3	0,50	0,09	0,54	0,21	0,0	0,0
V	+ – –	0,0	0,0	0,05	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
VI	– + –	0,77	0,70	0,64	0,35	0,3	0,3	0,25	0,0	0,27	0,14	0,0	0,0
VII	– – +	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0
VIII	– – –	0,44	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

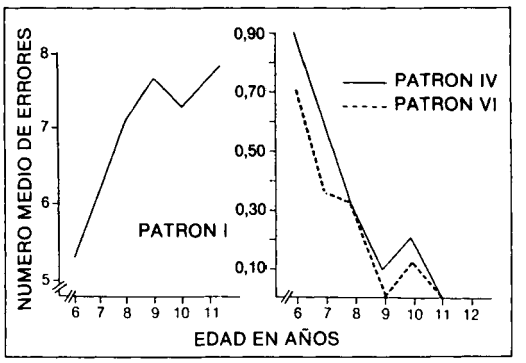
[a]CI = Cuartil inferior por estatura.
[b]CS = Cuartil superior por estatura.

Cuadro 28. Frecuencia media de ocurrencia de varios patrones de respuesta en dos grupos de niños rurales con estaturas extremas (juicio de figuras diferentes).

Patrón *V-C, V-T* T-C		Edad en años											
		6		*7*		*8*		*9*		*10*		*11*	
		CI[a]	CS[b]	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS	CI	CS
I	+ + +	22,33	34,6	51,35	43,64	44,1	51,8	49,62	53,18	52,27	53,07	55,4	52,90
II	+ − +	1,33	2,0	0,82	0,64	1,0	0,9	0,62	0,54	0,81	0,35	0,6	0,63
III	+ + −	1,11	2,4	1,17	1,64	0,7	0,5	0,43	0,0	0,81	0,78	0,7	0,36
IV	− + +	7,22	5,6	2,82	2,14	4,6	1,3	0,75	1,63	0,72	1,07	1,0	0,81
V	+ − −	2,22	6,0	0,58	0,42	0,3	0,3	0,12	0,09	0,27	0,14	0,2	0,09
VI	− + −	1,88	6,3	1,76	2,42	4,4	0,8	0,31	0,09	0,63	0,35	0,1	0,09
VII	− − +	2,55	6,0	0,23	0,35	0,2	0,2	0,37	0,18	0,18	0,14	0,1	0,18
VIII	− − −	10,77	3,1	1,00	0,71	0,5	0,3	0,43	0,0	0,09	0,07	0,2	0,27

[a]CI = Cuartil inferior por estatura.
[b]CS = Cuartil superior por estatura.

Figura 19. Patrones de juicio de todos los pareamientos intersensoriales obtenidos al juzgar figuras idénticas a diferentes edades.



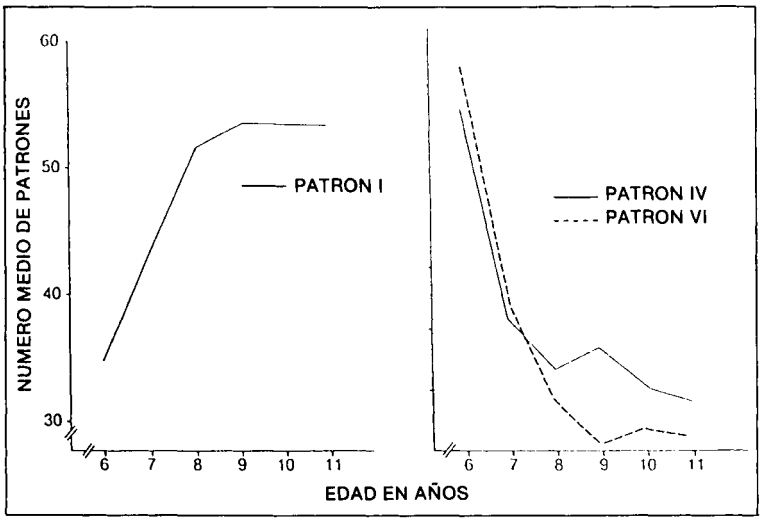
Sin duda, la malnutrición podría actuar de dos maneras: una procede de una interferencia directa con el desarrollo del sistema nervioso central, y la otra de una serie de efectos indirectos. Consideraremos primero la segunda posibilidad.

Hay tres efectos indirectos posibles que son inmediatamente evidentes:

1) *Pérdida de tiempo de aprendizaje.* Ya que el niño era menos sensible a su ambiente cuando padecía de malnutrición, en cualquier caso tuvo menos tiempo para aprender, y había perdido un cierto número de meses de experiencia. Por lo tanto, partiendo de la base más simple, se esperaría que el niño mostrara algún período de retraso evolutivo.

2) *Interferencia con el aprendizaje durante períodos críticos de desarrollo.* El aprendizaje no es de ningún modo un proceso simplemente acumulativo. Existe una colección importante de datos que indica que la interferencia en el proceso de aprendizaje en momentos específicos puede ocasionar trastornos funcionales profundos y significativos a largo plazo. Tales trastornos no son meramente una función del período de tiempo durante el cual el organismo está privado de la oportunidad de aprender. Antes bien, lo que parece ser importante es la correlación entre la oportunidad experimental y una etapa dada del desarrollo (los llamados períodos críticos del aprendizaje) *(14-16).* Los períodos críticos en el aprendizaje humano no se han establecido de forma definitiva, pero examinando las consecuencias asociadas con la malnutrición a diferentes edades, es posible deducir algunas hipótesis potencialmente útiles. El informe ...de Cravioto y Robles *(17)* puede ser importante para la relación entre la época de la vida en la cual se desarrolla la malnutrición y el aprendizaje; ellos demostraron que, en contraste con los pacientes de mayor edad, los lactantes menores de seis meses de edad que se estaban recuperando de kwashiorkor no recuperaron su déficit de edad mental durante este período. En los niños mayores (entre 15 y 41 meses de edad), la tasa de recuperación del déficit mental inicial también variaba en relación directa con la edad cronológica en el momento de la admisión. De modo similar, los descubrimientos de Barrera-Moncada *(18)* en los niños, y los de Keys *et al. (19)* en los adultos, indican una fuerte asociación entre la persistencia de los efectos posteriores en

Figura 20. Patrones de juicio de todos los pareamientos intersensoriales obtenidos al juzgar figuras diferentes a diferentes edades.



el rendimiento mental y los períodos de comienzo y duración de la malnutrición.

3) *Cambios de motivación y personalidad.* Se debe reconocer que la respuesta de la madre al lactante es en grado considerable una función de las propias características de reactividad del niño *(20, 21)*. Uno de los primeros efectos de la malnutrición es la reducción de la respuesta del niño a los estímulos y la aparición de diferentes grados de apatía. En su momento, el comportamiento apático puede operar para reducir el valor del niño como estímulo y disminuir la sensibilidad del adulto hacia él. De este modo, la apatía puede provocar la apatía, y contribuir así a un patrón acumulativo de interacción reducida adulto-niño. Si esto sucede, puede tener consecuencias para la estimulación, el aprendizaje, la maduración y las relaciones interpersonales, y el resultado final es un retraso significativo en el rendimiento en las tareas de aprendizaje cada vez más complejas.

Consideremos ahora la posibilidad de que la malnutrición pueda afectar directamente a la evolución de la organización intersensorial modificando el crecimiento y la maduración bioquímica del cerebro. Se debe recordar que el aumento de citoplasia celular con extensión de axones y dendritas (uno de los procesos asociados con el crecimiento del cerebro humano al nacimiento), es en gran medida un proceso de síntesis de proteínas. Mediante la investigación microspectográfica de las fibras nerviosas regeneradoras, se ha estimado que la sustancia proteínica aumenta más de 2.000 veces mientras el neuroblasto apolar madura en la joven célula del cuerno anterior de la médula espinal. Quizás una manera más fácil de comprender la magnitud de este proceso es simplemente recordar que en el nacimiento el cerebro humano aumenta su peso con una tasa de 1 a 2 mg por minuto.

Lowry *(22)* y Platt *(23)* han documentado cambios en la estructura del sistema nervioso central alimentando animales con dietas altamente inadecuadas. McCance y otros investigadores *(24-28)* han mostrado alteraciones macroscópicas en el contenido de agua y otros electrólitos *(28)* en la sustancia cerebral, y Flexner *(29)* y sus colegas han presentado evidencias de que la intervención en la síntesis de proteínas en el cerebro produce pérdida de trastornos *[sic]* en los ratones *(29)*. Ambrosius *(30)* y otros informaron que los niños con malnutrición grave muestran una distorsión de la relación normal entre el peso del cerebro y el peso total del cuerpo. Interpretaron sus descubrimientos como indicación de detención del crecimiento del sistema nervioso central. Bien pudiera ser que la llamada periodicidad crítica en la conducta represente la sensibilidad del sistema nervioso cuando está en una fase determinada de organización bioquímica. Si fuera así, la insuficiencia nutricional pudiera interferir con la clasificación en fases y

la cronología de evolución del cerebro y del comportamiento.

No obstante, independientemente del mecanismo mediante el cual se interfiere en la organización intersensorial, existe poca duda respecto al hecho de que hay evidencia de desarrollo neurointegrativo retrasado en aquellos niños con riesgo nutricional que han crecido pobremente. Por lo tanto, es importante considerar el significado potencial de este tipo de falta de desarrollo en un proceso tan primario como la organización intersensorial para un funcionamiento psicológico más complejo. En conexión con esto, es interesante considerar dos características del aprendizaje: la formación de los reflejos condicionados y la adquisición de aptitudes académicas.

En la mayoría de las situaciones de condicionamiento, lo que se exige es la integración entre dos estímulos, cada uno de los cuales pertenece a una modalidad sensorial diferente. De este modo, en el condicionamiento salival clásico, o en el condicionamiento producido por la privación de una pierna, un estímulo gustativo o táctil se une con un estímulo auditivo o visual. Por lo tanto, el proceso de condicionamiento, cuando es efectivo, implica el establecimiento de equivalencias íntimas entre estímulos inicialmente no equivalentes en diferentes modalidades sensoriales. Si las interrelaciones entre las modalidades sensoriales están insuficientemente establecidas, existe la posibilidad de que el condicionamiento esté diferido en su aparición o que el apareamiento de estímulos no sea efectivo para producir reflejos condicionados. Por lo tanto, la falta de producción de la integración intersensorial en los momentos normales específicos por edad puede contribuir a un aprendizaje primario inadecuado para el nivel de edad dado.

Existen pruebas de que el retraso en el desarrollo de ciertas variedades de integraciones intersensoriales tienen una alta correlación con el retraso para aprender a leer. Así, Birch y Belmont *(31, 32)*, en sus estudios sobre la incapacidad para leer de niños británicos, y Kahn *(33)*, en su estudio de escolares estadounidenses, han mostrado que el retraso en la lectura se asocia fuertemente con la insuficiencia en la integración auditivo-visual. También hay evidencia que indica la dependencia de control visual-motor para copiar dibujos con la adecuada integración visual-cinestésica. En una serie de investigaciones de niños preescolares y escolares, Birch y Lefford *(34)* encontraron que la habilidad en la integración visual-cinestésica tiene una alta y significativa correlación con la reproducción de dibujos por niños normales. Si se reconoce, con Baldwin *(35)*, que tal control visual-motor es esencial para aprender a escribir, la inadecuación en la organización intersensorial puede interferir con una segunda técnica educacional primaria: el aprender a escribir.

Por lo tanto, las insuficiencias de desarrollo intersensorial pueden exponer al niño al riesgo de no establecer una base ordinaria normal de condicionamientos durante los años preescolares y al riesgo de no beneficiarse de la experiencia educacional durante los años escolares.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la Emperatriz de Wug, Lydia Rosales, Clara Luz Quintanilla, Candelaria Ramírez, Zoila Maza, Bertha García, Martha Yolanda de Meneses y Sonia Meléndez por su colaboración en la recolección de los datos, y al Dr. Carlos Espinosa, Guadalupe Fernández, María Elena González y Josefina González por su ayuda en el análisis estadístico.

Referencias

(1) Maier, N.R.F. y T. C. Schneirla. *Principles of Animal Behavior.* Nueva York, McGraw-Hill, 1935.

(2) Birch, H. G. Comparative psychology. En: F. Marcuse (ed.), *Areas of Psychology.* Nueva York, Harper, 1954.

(3) Voronin, L. G. y V. I. Guselnikov. On the phylogenesis of internal mechanisms of the analytic and synthetic activity of the brain. *Pavlov J Higher Nerv Act* 13:193, 1963.

(4) Sherrington, C. S. *Man on his Nature.* Londres, Cambridge University Press, 1951, págs. 287-289.

(5) Birch, H. G. y M. E. Bitterman. Reinforcement and learning: The process of sensory integration. *Psychol Rev* 56:292, 1949.

(6) Birch, H. G. y M. E. Bitterman. Sensory integration and cognitive theory. *Psychol Rev* 58:355, 1951.

(7) Birch, H. G. y A. Lefford. Two strategies for studying perception in "Brain-damaged" children. En: H. G. Birch (ed.), *Brain Damage in Children: Biological and Social Aspects.* Baltimore, Williams and Wilkins, pág. 46, 1964.

(8) Luna-Jaspe, H., L. Vega y J. Cravioto. Evolution of death and disease in a rural village during the past 87 years. Manuscrito inédito.

(9) Flores, M. y E. Reh. *Estudios de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. I-Magdalena Milpas Altas.* Suplementos No. 2 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, Publicaciones Científicas del Instituto

de Nutrición de Centro América y Panamá, 1955, pág. 90.

(10) García, B., Y. Girón de Meneses y J. Cravioto. "Operación Nimiquipalg". II-Variación del consumo de alimentos en una área rural de Guatemala durante los últimos trece años. *Guatemala Pediátrica* 4:50, 1964.

(11) Vega, L., J. J. Urrutia y J. Cravioto. Estandarización de las mediciones de peso y talla en niños escolares. *Guatemala Pediatrica* 4:84, 1964.

(12) Wilson, D., R. Bressani y N. S. Scrimshaw. Infection and nutritional status. I. The effect of chicken pox on nitrogen metabolism in children. *Am J Clin Nutr* 9:154, 1961.

(13) Cravioto, J. Consideraciones epidemiológicas y bases para la formulación de un programa de prevención de la desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 15:925, 1958.

(14) Bowlby, J. Critical phases in the development of social responses in man and other animals. En: J. M. Tanner (ed.), *Prospects in Psychiatric Research.* Oxford, Inglaterra, Blackwell, 1952.

(15) Scott, J. P. Critical periods in behavioral development. *Science* 138:949, 1962.

(16) Scott, J. P. Critical periods. *Monogr Soc Res Child Dev* 28:1963.

(17) Cravioto, J. y B. Robles. Evolution of adaptive and motor behavior during rehabilitation from kwashiorkor. *Am J Orthopsychiatry* 35:449, 1965.

(18) Barrera-Moncada, G. *Estudios sobre alteraciones del crecimiento y del desarrollo psicológico del síndrome pluricarencial (kwashiorkor).* Caracas, Editora Grafos, 1963.

(19) Keys, A., J. Brozek, A. Henschel, O. Mickelson y H. L. Taylor. *The Biology of Human Starvation.* Vol. II. Minnesota, University of Minnesota Press, 1950.

(20) Diller, L. y H. G. Birch. Psychological evaluation of children with cerebral damage. En: H. G. Birch (ed.), *Brain Damage in Children: Biological and Social Aspects.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1964.

(21) Eisenberg, L. Behavioral manifestations of cerebral damage. En: H. G. Birch (ed.), *Brain Damage in Children: Biological and Social Aspects.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1964.

(22) Lowry, R. S., W. G. Pond, R. H. Barnes, L. Krook y J. K. Loosli. Influence of caloric level and protein quality on the manifestations of protein deficiency in the young pig. *J Nutr* 78:245, 1962.

(23) Platt, B. S., C.R.C. Heard y R.J.C. Steward. Experimental protein-calorie deficiency. Capítulo 21. En: Munro y Allison (ed.), *Mammalian Protein Metabolism.* Nueva York, Academic Press, Inc., 1964.

(24) McCance, R. A. Food, growth and time. *Lancet* 2:621, 1962.

(25) Widdowson, E. M. y R. A. McCance. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc Rev Soc S B* 158:329, 1963.

(26) Pratt, C.W.M. y R. A. McCance. Severe undernutrition in growing and adult animals. 6.–Changes in the long bones during the rehabilitation of cockerels. *Br J Nutr* 15:121, 1961.

(27) McCance, R. A. Some effects of undernutrition. *J Pediatr* 65:1008, 1964.

(28) Widdowson, E. M., J.W.T. Dickerson y R. A. McCance. Severe undernutrition in growing and adult animals. 4.–The impact of severe undernutrition on the chemical composition of the soft tissues of the pig. *Br J Nutr* 14:457, 1960.

(29) Flexner, L. B. Protein synthesis and memory in mice. *Proc Natl Acad Sci.* En prensa.

(30) Ambrosius, K. D. El comportamiento del peso de algunos órganos en niños con desnutrición de tercer grado. *Bol Med Hosp Infant Mex* 28:47, 1961.

(31) Birch, H. G. y L. Belmont. Auditory-visual integration in normal and retarded readers. *Am J Orthopsychiatry* 34:852-861, 1964.

(32) Birch, H. G. y L. Belmont. Auditory-visual integration, intelligence and reading ability in school children. *Percept Mot Skills* 20:295-305, 1965.

(33) Kahn, D. A developmental study of the relationship between auditory-visual integration and reading achievement in boys. Tesis doctoral. Teachers College, Columbia University, 1965.

(34) Birch, H. G. y A. Lefford. Intersensory organization and voluntary motor control. Manuscrito inédito.

(35) Baldwin, J. M. *Mental Development in the Child and the Race.* Nueva York, The McMillan Co., 1897.

CARACTERISTICAS DE LA MORTALIDAD URBANA

Ruth Rice Puffer y G. Wynne Griffith

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION INTERAMERICANA DE MORTALIDAD

El colaborador principal responsable del trabajo sobre el terreno en cada una de las ciudades tuvo a su cargo un pequeño grupo compuesto de uno o más médicos, enfermeras de salud pública o trabajadoras sociales y una secretaria. Su misión consistía en seleccionar las defunciones que debían ser incluidas en la Investigación, llenar para cada una de ellas el cuestionario estándar aprobado[1] y enviar los formularios a la oficina central para su revisión y para la asignación de la causa básica de defunción. Además de esto, se estimuló a cada uno de los colaboradores principales a utilizar en diversas formas los datos recogidos por su equipo, como por ejemplo, mediante la presentación de los resultados a grupos de profesionales locales y la publicación de esos resultados en revistas nacionales. Los métodos y procedimientos, que fueron seguidos consistentemente a través de toda la Investigación, se describen en este capítulo.

Selección de defunciones

En las 12 ciudades el registro de las defunciones, por lo menos en lo que respecta a los adultos, está casi completo. Se usa siempre el modelo internacional de certificado médico de causa de defunción, excepto en la Ciudad de Guatemala donde cierta proporción de defunciones son certificadas por oficiales del cuerpo de policía, quienes usan un formulario especial para este fin. Además de la certificación médica, los formularios utilizados en todas las ciudades incluyen el nombre, edad, sexo, lugar y fecha de fallecimiento, así como el sitio de residencia; además, en todas ellas excepto una, se incluye también el estado civil del difunto. Los formularios usados en algunas ciudades contienen también otros datos tales como la ocupación, fecha y lugar de nacimiento, si se practicó o no la autopsia, duración de la residencia en la última dirección y nacionalidad o raza.

Después de haberse obtenido la cooperación de las autoridades del registro en cada ciudad, a intervalos regulares a lo largo del período del estudio, fue reunida para su escrutinio la colección completa de certificados de todas las defunciones que habían ocurrido en la ciudad en el período anterior. La duración de este intervalo varió de una semana a un mes, según las circunstancias locales. En 10 ciudades, la selección de las defunciones a ser estudiadas pudo hacerse rápidamente, gracias a la existencia de una oficina central a través de la cual pasaban rutinariamente todos los certificados; pero en la Ciudad de Guatemala y en Lima hubo que visitar más de una oficina de registro en cada ocasión. Para asegurar que todos los certificados archivados durante los intervalos de muestreo estuviesen disponibles para su examen, se hicieron anotaciones cada vez con el fin de comprobar, por ejemplo, que no hubiera alteración en el orden de sucesión de los números de registro.

Se consideraba una defunción elegible y se aceptaba para su inclusión en la Investigación siempre que, con arreglo a la información en el certificado de defunción, se cumplieran dos condiciones: primero, que la edad en el momento de la defunción no fuese menor de 15 ni mayor de 74 años, y segundo, que la ciudad en cuestión fuese su lugar habitual de residencia. Si este último dato no aparecía en el certificado, la muerte era considerada provisionalmente elegible para su inclusión, pero susceptible de ser eliminada más tarde dado caso de averiguarse que el difunto habitaba normalmente en otro domicilio. Las defunciones de personas sin residencia fija quedaban sujetas a la misma condición, representando este último grupo el 5% de las defunciones finalmente aceptadas para su inclusión en la Investigación.

El objetivo consistía en investigar 2.000 muer-

Fuente: Puffer, Ruth Rice y G. Wynne Griffith. *Características de la mortalidad urbana—Informe de la Investigación Interamericana de Mortalidad.* Washington, D.C., Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica No. 151, 1968. Capítulos II y XV.

[1] No se incluye en esta publicación.

tes en cada ciudad durante cada uno de los dos años consecutivos que constituían el período de estudio. En cuatro ciudades—Cali, Ciudad de Guatemala, La Plata y Ribeirão Prêto—todas las muertes elegibles fueron investigadas, pues no se esperaba que su número excediese el de la meta fijada. Por el contrario, puesto que había razones para suponer que en las otras ocho ciudades el número de defunciones en el grupo de 15-74 años de edad habría de exceder de 2.000 por año, los certificados de defunción relacionados con defunciones susceptibles de ser elegidas fueron sujetos a muestreo sistemático mediante el uso de un factor constante de muestreo decidido con anticipación y basado en las estadísticas de mortalidad existentes para cada ciudad. En Bogotá, 2 de cada 5 defunciones elegibles fueron seleccionadas sistemáticamente; en Bristol, 3 de cada 4; en Caracas y en Lima, 1 de cada 2; en San Francisco, 1 de cada 3; en Santiago, 1 de cada 5, y en São Paulo, 1 de cada 6. En la Ciudad de México el factor de muestreo, que había sido fijado originalmente en 1 de cada 7, tuvo que ser cambiado a 1 de cada 5 cuando se llegó a saber en las primeras etapas del estudio que la proporción de muertes entre los no residentes era mayor de lo que se había creído originalmente. El factor de muestreo promedio fue de 1 por cada 5,42 para todo el período de estudio.

A cada defunción elegible se le asignó un número de serie y se realizó una visita a la casa del difunto. Siempre que fue posible, se verificó la edad de este último y se obtuvieron los antecedentes de su residencia. Cuando las indagaciones revelaban que el difunto no era elegible para estudio, ya fuera por razón de su edad o por la de su lugar normal de residencia, la muerte era excluida. Por lo común, la determinación de la residencia del difunto no ocasionó ninguna dificultad. La duración de la residencia fue, por supuesto, uno de los criterios empleados, encontrándose a este respecto que, de las muertes incluidas en el estudio—en las que la duración de la residencia fuera registrada correctamente—el 96% de los fallecidos había vivido en la ciudad en cuestión por lo menos dos años antes de morir, y el 85% de los casos un mínimo de 10 años. Si la duración de la residencia había sido breve, o bien cuando el período preciso no pudo ser determinado, la intención aparente del difunto fue tomada en consideración. El origen principal del sesgo a evitar estuvo constituido por aquellas personas que habían ido a determinada ciudad en busca de tratamiento médico y que habían muerto mientras residían temporalmente en ella con parientes o amigos. Se tuvo especial cuidado en excluir tales defunciones. Por último, en los casos en que el paciente había venido de fuera de la ciudad a hospitalizarse por un período prolongado en una institución de la misma, fue considerado como residente solo en aquellos casos en que hubiera sido hospitalizado de modo continuo por espacio de un año por lo menos.

Las defunciones de los residentes de una ciudad que habían ocurrido fuera de los límites de la misma fueron rutinariamente localizadas solamente en Bristol y en San Francisco, donde las prácticas de registro existentes permitían su investigación. En las otras ciudades, sin embargo, la mortalidad pudo haberse subestimado, debido al número de sus residentes que murieron fuera de ellas; sin embargo, se pensó que el error era pequeño puesto que todas esas ciudades constituían centros importantes con servicios hospitalarios. (En el caso de las instituciones especializadas, tales como los hospitales para trastornos mentales y para tuberculosis, los cuales aceptaban pacientes procedentes de la ciudad, pero que se hallaban localizadas fuera de los límites de ella, se hicieron arreglos para identificar las defunciones de los residentes de dicha ciudad que ocurrían en tales instituciones, de suerte que esas muertes pudieron ser incluidas sobre las mismas bases que las defunciones ocurridas dentro de los límites urbanos.)

En aquellas ciudades en que fuera necesario emplear el muestreo, se hicieron varios cotejos con objeto de verificar que las defunciones fueran representativas. Con tal fin fue comparada la distribución de las defunciones en la muestra para un mes determinado, con la distribución de todas las muertes para ese mismo mes, en función de tres características: edad, sexo y sector de la ciudad declarado como residencia habitual del difunto. Los resultados fueron consistentemente satisfactorios en siete de un grupo de ocho ciudades. En Bogotá, el primer cotejo demostró que el método de muestreo era inadecuado, dando lugar a una inflación del número. El universo del cual habían sido extraídas las muestras deficientes fue reconstruido, y el número requerido de defunciones que era necesario obtener para reducir la muestra a su tamaño correcto fue determinado por medio del empleo

de números al azar. Después de este ajuste, el grupo entero resultó ser representativo en cuanto a edad, sexo y sector de residencia en la ciudad.

En Caracas, donde las defunciones fueron seleccionadas semanalmente, se tomó, durante las seis primeras semanas del estudio (de enero a mediados de febrero de 1962), una muestra más pequeña que en las semanas subsiguientes, al objeto de permitir a los investigadores locales un corto período para adaptarse a su trabajo. El período de estudio fue, por lo tanto, extendido a las primeras seis semanas de 1964, a fin de completar el número de muestras requerido para obtener la relación proporcional del muestreo en su totalidad.

En São Paulo, y debido a ciertos problemas de personal, no se seleccionaron muestras para estudio durante los meses de abril, mayo y junio de 1962. Para compensar esta omisión, se duplicó el tamaño de las muestras durante los mismos meses de 1963.

Además de los cotejos de rutina—de los cuales tres se habían llevado a cabo en cada una de las ocho ciudades durante el período de estudio—los colaboradores principales o bien la oficina central se ocuparon también de comparar el material completo de los dos años en relación con Bogotá, Caracas, San Francisco y Santiago, obteniéndose resultados igualmente satisfactorios.

La revisión de los cuestionarios a nivel central dio lugar a su vez a otro tipo de verificación—menos directo y en ocasiones enteramente incidental—en relación con la exactitud del muestreo empleado. Por ejemplo, en un grupo de cuestionarios de San Francisco sobre las defunciones que habían ocurrido en mayo de 1964, se incluían seis debidas a un incendio en un edificio público. Se averiguó que un total de 16 personas había muerto como consecuencia de dicho incendio, de las cuales 15, entre 15-74 años de edad, eran residentes de la ciudad. Esto correspondía al factor de muestreo de 1 de cada 3 que había sido adoptado para San Francisco. Fue posible hacer otros cotejos gracias al hecho de que, en cualquier ciudad, el número de defunciones correspondientes a determinada característica debía ser aproximadamente el mismo en el material de los 12 primeros meses que en el de los 12 meses restantes del período de estudio. Por ejemplo, cuando el número de viudos comprendido en las muestras procedentes de cada uno de los dos años tomados separadamente fue sometido a comparación, en ninguna ciudad difirió el número correspondiente al primer año y al segundo en una proporción mayor que la que hubiera ocurrido como consecuencia de las fluctuaciones debidas al azar.

Indagaciones en el terreno

En el curso de la visita domiciliaria, la enfermera de salud pública o la trabajadora social no solo confirmó la edad y la residencia en el momento de la defunción, sino que también recabó datos acerca del lugar del nacimiento, antecedentes de las residencias y de las ocupaciones desempeñadas por el difunto, así como las fechas y lugares en los cuales había recibido atención médica, tanto recientemente como en épocas anteriores. Estos últimos datos servían de punto de partida a los médicos investigadores para reunir toda la información clínica disponible que permitiese establecer la causa de la defunción. Se localizaron también los registros hospitalarios y se registraron los hallazgos sobre las operaciones o autopsias, anotándose junto con los resultados de estudios adicionales tales como exámenes de laboratorio, radiológicos o electrocardiográficos.

También se entrevistaron médicos que hubieran tratado al paciente. Cuando la visita domiciliaria no resultó fructífera para la enfermera o la trabajadora social, el médico encargado de la entrevista disponía de otra alternativa, que era consultar al médico que había firmado el certificado de defunción; pero si la defunción había ocurrido en un hospital, el departamento de registros era por lo común el mejor sitio para comenzar las indagaciones.

No fue de sorprender que el grado de éxito de esos esfuerzos variara de ciudad a ciudad, con arreglo a la naturaleza y la diversidad de los obstáculos que había que vencer. La visitadora domiciliaria se enfrentaba con muchos problemas y con frecuencia era necesario hacer varias visitas para poder encontrar un familiar en el domicilio. La regla general era que, de ser necesario, se efectuarían tres intentos por lo menos con el objeto de entrevistar a los probables informantes. En Caracas, a pesar de que las defunciones que debían ser investigadas eran escogidas en el curso de la semana que seguía a la fecha de su registro, con frecuencia la primera visita domiciliaria terminaba en fracaso debido a que la familia ya se había mudado a otra direc-

ción siguiendo una vieja costumbre. Algunas veces un vecino conocía la nueva dirección, pero a menudo no había ni rastros de los familiares a pesar de la búsqueda persistente. En los sectores más pobres de algunas ciudades las casas fueron numeradas un tanto al azar y, en consecuencia, nada tenía de extraño encontrar casas con más de un número en la puerta, algunos de los cuales habían sido agregados por los enumeradores censales o por las brigadas de rociamiento contra los mosquitos. Por lo tanto, la tenacidad de las visitadoras domiciliarias merece el más alto elogio.

La naturaleza de los problemas con los que tropezaba el médico encargado de las entrevistas dependía de las circunstancias en el momento de la muerte, es decir, si el difunto había sido o no un paciente en un hospital. Si no lo había sido, todo esfuerzo era necesario para localizar y entrevistar al médico que se había hecho cargo del paciente. Las únicas excepciones eran aquellos casos en que, gracias a la autopsia, se podía establecer con certeza la causa de defunción. A veces el localizar al médico y obtener una entrevista resultaba difícil y en ocasiones imposible, como en el caso de que el médico hubiese partido de viaje al extranjero. Por regla general, el médico podía proporcionar informes escritos sobre los resultados de laboratorio, radiológicos y patológicos, cuando se habían hecho dichas investigaciones; pero los médicos de práctica privada que se esmeraban en llevar buenas anotaciones clínicas fueron la excepción, habiendo algunos también que no conservaban ningún dato. A veces, el médico encargado de la entrevista tuvo la impresión durante esta que los datos clínicos no eran fidedignos, haciéndolo constar así al llenar el cuestionario. Los registros de pacientes que se sabía habían estado en un hospital, o incluso que habían muerto en él, estaban a veces extraviados, y aun cuando los registros de muchos hospitales en varias ciudades eran de alta calidad, en otros se encontró que eran deficientes. En una ciudad se dio el caso de que se emprendiera una reorganización inmediata del sistema de registro cuando el colaborador principal se quejó de no poder localizar los expedientes correspondientes a algunas de las primeras defunciones seleccionadas para el estudio.

Una vez reunidos los datos médicos y de otra índole, el colaborador principal hizo un resumen de los hallazgos y expresó su opinión acerca de la causa de la defunción. Dos copias de los cuestionarios ya completados, junto con una fotocopia del certificado original de defunción, fueron enviados entonces a la Sede de la Organización Panamericana de la Salud en Washington. En un principio se concedió un plazo de tres meses después de acabado el período de estudio para completar y enviar los cuestionarios a la oficina central. Este lapso de tiempo resultó adecuado en términos generales, pero en todas las ciudades ocurrieron demoras de una u otra clase, siendo las más frecuentes las relacionadas con los informes sobre las observaciones histológicas. Los últimos cuestionarios fueron recibidos en la Sede a comienzos de septiembre de 1965, o sea 11 meses después de haberse terminado el período de estudio en todas las ciudades. No hubo pérdida de cuestionarios.

Procedimientos de revisión a nivel central

El objetivo fundamental de la revisión a nivel central fue el de la asignación de las causas de defunción de una manera uniforme para todas las ciudades, y para este fin el primer paso consistió en dividir los cuestionarios en dos grupos según si debieran ser referidos o no a los médicos árbitros. En ambos casos, sin embargo, todos los cuestionarios fueron examinados minuciosamente por un médico, y cuando un punto requería ser aclarado o ampliado, se pedía esta información al colaborador principal. La mayor parte de esta tarea fue llevada a cabo por dos miembros del personal[2] quienes, en las primeras fases, uniformaron su interpretación de criterios para referir los cuestionarios.

Cada cuestionario clasificable en uno de los tres tipos descritos a continuación alcanzó la cifra de 21.021, o sea el 48,5% del total, y fue estudiado por los dos médicos árbitros: el Dr. Darío Curiel y el Dr. Percy Stocks, quiene tenían gran experiencia por ser directores de centros internacionales para la clasificación de enfermedades—el Dr. Curiel, del Centro Latinoamericano en Caracas, y el Dr. Stocks, del Centro de la OMS en Londres. Para asignar la causa básica de defunción, los médicos árbitros tomaron en cuenta toda la información que complementaba al certificado de defunción y se apegaron todo lo posible a los principios seguidos en las reglas para la codificación de las causas de defunción,

[2]La Dra. Gertrud Weiss Szilard y el Dr. G. Wynne Griffith, asistidos durante cierto tiempo por el Dr. Carlos Ferrero.

de acuerdo con la *Clasificación Internacional de Enfermedades*. Por ejemplo, la "mención" de un estado mórbido da por hecho que incluye una declaración bien fundamentada de su existencia, contenida en un registro de hospital o de autopsia. Ciertas reglas adicionales fueron desarrolladas por los árbitros durante el estudio piloto, después después de haber revisado separadamente 275 cuestionarios y de haber examinado conjuntamente las discrepancias encontradas. Con el objeto de familiarizarse más con el material, los médicos árbitros examinaron también todos los cuestionarios iniciales procedentes de varias ciudades, o sea sin su selección previa, y esto les dio una segunda oportunidad para consultarse sobre sus decisiones. Desde ese momento en adelante, sin embargo, los árbitros trabajaron de manera completamente independiente con objeto de evitar la posibilidad de influenciarse mutuamente en sus dictámenes.

Los tres grupos de cuestionarios con los que los médicos árbitros trabajaron a lo largo de toda la Investigación fueron los siguientes:

1. Aquellos en los cuales la causa de defunción parecía ser una afección relacionada con el corazón y el aparato circulatorio (categorías 022, 023, 330-334, 400-468 y 754, de la *Clasificación Internacional de Enfermedades).*
2. Aquellos en los cuales más de una causa de defunción parecía estar relacionada en la evolución mortal de los eventos.
3. Aquellos en los cuales la causa de defunción parecía ser una afección mal definida (categorías 780-795).

No hubo dificultad en decidir cuáles cuestionarios debían ser examinados por los árbitros, pues en los casos de duda la regla invariable fue referírselos.

Los cuestionarios relacionados con defunciones en las cuales la causa no se prestaba a dudas no fueron referidos a los médicos árbitros (a menos que la defunción fuera debida a una afección cardiovascular). Estos cuestionarios incluían defunciones debidas a causas violentas, neoplasmas malignos, causas maternas y enfermedades infecciosas específicas como la tuberculosis, así como defunciones por otras causas pero que presentaban un cuadro clínico bien definido. La causa básica de defunción en el caso de estos cuestionarios fue asignada en la oficina central por los médicos revisores, y los números de la categoría que les correspondía fueron añadidos después por codificadores expertos según las reglas de la *Clasificación Internacional de Enfermedades*. Para asegurar uniformidad, estos codificadores también efectuaron la asignación de los números correspondientes a la causa de defunción establecida en los certificados originales que acompañaban a todos los cuestionarios.

Conforme a esto, para defunciones en cada ciudad existían por lo menos dos asignaciones de causa de defunción expresadas en términos de clave de cuatro dígitos de la *Clasificación Internacional de Enfermedades*. Una era la causa de defunción de acuerdo con el certificado de defunción, establecida por codificadores expertos; la otra era la causa de defunción según la asignación final, seleccionada ya sea por los médicos árbitros o por los médicos revisores, y realizada independientemente. Además, en todas las ciudades con excepción de dos, se disponía de la codificación original del certificado de defunción hecho en la ciudad correspondiente. En el caso de los cuestionarios de Cali y de la Ciudad de Guatemala, faltaba esta última codificación debido al hecho de que la inclusión de la codificación local hubiera causado una tardanza inaceptable. En todas las ciudades la codificación de los certificados de defunción practicada en la oficina central podía ser comparada con la codificación por causas determinadas en la asignación final, a la luz de la información reunida por los entrevistadores sobre el terreno; al mismo tiempo, era posible hacer otra comparación útil en relación con 10 de las ciudades: la de la codificación local con la que se hacía en la oficina central usando los mismos certificados de defunción.[3]

[3]Debe mencionarse aquí otro uso a que dio lugar esta codificación doble de los certificados de defunción. Los certificados procedentes de Bristol habían sido codificados tanto en la oficina del "General Register" en Londres como por los codificadores del Centro Nacional de Estadísticas de Salud en Washington. Estas dos codificaciones fueron comparadas entre sí con objeto de ver si las reglas para la selección de la causa básica de defunción habían sido interpretadas de modo semejante en ambos países. Se encontró un alto grado de concordancia, pues las codificaciones llevadas hasta el cuarto dígito fueron idénticas en el 94,5% de 3.213 codificaciones dobles. Para varias causas importantes de defunción, tales como diabetes, cáncer del pulmón, enfermedad arterioscleróticа del corazón y bronquitis, los escasos desacuerdos no hubieran tenido un efecto significante sobre las tasas de mortalidad basadas en los certificados. Sin embargo, fueron relativamente más frecuentes los desacuerdos causados por la interpretación de datos ambiguos existentes en los certificados de defunción cuando involucraban causas externas. Las pau-

El empleo de "ponderación" ("pesos") en la asignación de causas de defunción

El diseño de este estudio tiene una modalidad especial ya que se empleó un "sistema de ponderación" ("sistema de pesos"), ideado por el Dr. Percy Stocks, para la asignación final de las causas de defunción. En el plan original desarrollado por el Grupo de Trabajo en abril de 1961, el método de asignación de la causa básica de defunción por los médicos árbitros recibió considerable atención. Aun cuando hubiera sido más sencillo que una sola persona asignara la causa básica de defunción, esta consideración no pareció conveniente debido a que pudiera verse incapacitada en un determinado momento para terminar en su totalidad la serie de certificados, en cuyo caso el trabajo ya realizado hubiera tenido que ser repetido por el árbitro que lo reemplazase. Con dos árbitros, si uno no pudiera terminar la serie, sería posible continuar el trabajo basándose en las decisiones del otro. El disponer de más de dos árbitros, aunque teóricamente deseable, no resultó práctico en términos de tiempo y costo. Afortunadamente, tanto el Dr. Darío Curiel como el Dr. Stocks, quienes en 1961 aceptaron emprender la tarea, pudieron completar la enorme obra de revisar más de 20.000 cuestionarios durante los años de 1962-1965.

Fueron necesarias ciertas providencias para combinar las decisiones separadas de los dos árbitros. Un método comúnmente usado fue el de aceptar decisiones en las que ambos coincidieran, discutiendo los árbitros solo los desacuerdos, con la presencia o no de un tercer experto. Este método, que ha sido aplicado a diferentes problemas tales como la interpretación de radiografías, con frecuencia ha demostrado ser insatisfactorio, debido a que el resultado final depende en última instancia del poder de persuación y de la tenacidad de los individuos correspondientes.

En lo que respecta al presente estudio, que tiene que ver con quizás miles de defunciones en las cuales los árbitros podrían no coincidir exactamente, la resolución de estas diferencias mediante discusión fue eliminada a causa del costo. El método de llegar a una decisión por la ponderación estadística de las dos opiniones fue considerada más práctica y económica y al mismo tiempo mejor adaptada para el problema de la selección de la causa básica de defunción. Se reconoció que la selección de una sola causa de defunción podía no ser siempre factible, o aun apropiada, cuando varios procesos patológicos, potencialmente mortales, se encontraran coexistiendo, particularmente en aquellos casos en los que las pruebas disponibles con respecto a las causas terminales fueran ambiguas. Las opiniones de los árbitros serían, por consiguiente, de dos clases. En ciertas defunciones, el árbitro no tendría duda alguna de su selección; en otras, sin embargo, podría vacilar al hacer una selección definitiva de entre varias alternativas, prefiriendo expresar su opinión sobre determinada causa como la más probable y sobre una segunda como la menos probable. El sistema de ponderación tomaría en cuenta ambas causas, es decir, la más probable y la menos probable, y sin embargo haría una distinción entre ellas. Con este fin, cada árbitro asignaría una ponderación de 3 a la causa cuando no tuviese duda alguna; si no estaba en condiciones de seleccionar una sola causa, el árbitro asignaría una ponderación de 2 a la causa que él considerara como más probable y una ponderación de 1 a la menos probable.

En cualquier cuestionario determinado, los dos árbitros podrían haber coincidido en una sola causa, en cuyo caso cada árbitro habría asignado la ponderación de 3 a la misma causa, resultando así una ponderación total de 6; en el caso extremo, si los árbitros hubieran diferido en la selección de las dos causas, la más probable y la menos probable, daría como resultado el que a una muerte determinada se le asignaran cuatro causas separadas. Hay también un número de posibilidades intermedias: por ejemplo, aquellos casos en los que ambos árbitros asignaran una ponderación de 2 a la misma y más probable causa, lo cual resultaría en una ponderación total de 4 para dicha causa, pero al mismo tiempo escogieran dos causas menos probables diferentes, en cuyo caso cada una de estas recibiría una ponderación de 1.

En los casos en los que los árbitros no examinaron los cuestionarios, se trataba de solo una causa de defunción y a esta se le asignó siempre una ponderación de 6. Para las defunciones co-

tas para tratar dichas causas aparentemente diferían, de modo que las tasas de mortalidad debidas a accidentes (excepto los de vehículos de motor) y a suicidios, hubieran variado en un 10% o más dependiendo de la oficina donde se codificaron los certificados.

rrespondientes a una ciudad determinada en un grupo establecido de edad, o a cualquier otro grupo bajo consideración, la totalidad de las ponderaciones asignadas a cada causa, sumadas y divididas por 6, daban el "número ponderado" de defunciones por dicha causa en el mencionado grupo.

El funcionamiento de este sistema de ponderación es en sí mismo de considerable interés y se encuentra extensamente evaluado en el Capítulo XVI.[4] En este punto, sin embargo, pudiera resultar oportuno destacar dos consecuencias del sistema. La primera es que, en relación con una causa determinada (por ejemplo, las defunciones asignadas a tuberculosis en hombres de determinada ciudad), las muertes ponderadas no son necesariamente un número entero, aun cuando la suma de todas las muertes ponderadas debidas a todas las causas mencionadas en la asignación final en los cuestionarios respectivos sería, por supuesto, un número entero e igual al número de defunciones en el grupo en cuestión. Siempre se han usado muertes ponderadas por causas (llevadas hasta una cifra decimal) para calcular las tasas de mortalidad. Sin embargo, en el texto, y por razón de simplicidad en la presentación, las defunciones ponderadas, distribuidas por causas, se muestran generalmente redondeadas al entero más próximo. Redondear al número entero más cercano da lugar a ligeras inconsistencias en algunos de los totales.

La segunda consecuencia del sistema de ponderación es que el número de defunciones ponderadas debidas a una causa determinada no es siempre el mismo que el número de cuestionarios en los cuales dicha causa fue mencionada en la asignación final. Por consiguiente, cuando fue necesario relacionar defunciones por causa definida con algún atributo unitario, por ejemplo, el estado civil o la ocupación, se tuvo que adoptar uno de los dos procedimientos siguientes, dependiendo su selección de la causa bajo consideración. El primer procedimiento consistió en considerar todas las defunciones con una ponderación específica como pertenecientes a una causa determinada y como si se tratara solo de esa causa. Esto resultó ser apropiado para aquellas causas que, en la práctica, por lo general habían sido asignadas separadamente (es decir, con una ponderación de 6) o asignadas como la causa más probable en la opinión conjunta de los médicos árbitros (con ponderaciones de 4 ó 5). Sin embargo, al considerar aquellas causas que con frecuencia fueron asignadas como las menos probables (con ponderaciones de 3, 2 ó 1), los atributos tenían, a su vez, que ser sometido a ponderación como las causas mismas, con objeto de evitar distorsión. Este procedimiento se explica en el apéndice 5.[5] En cuanto al problema de qué decisión tomar en el análisis de casos que implicaban atributos unitarios, la necesidad de presentar los datos de manera clara y simple tenía que ser sopesada contra el riesgo de aparente inconsistencia, pero también influyó en la decisión la manera como funcionaba el sistema de ponderación en relación con la causa en consideración.

Estimación de las poblaciones expuestas al riesgo

En cada una de las 12 ciudades se había practicado un censo recientemente, variando las fechas entre el 1 de abril de 1960 (San Francisco) y el 15 de julio de 1964 (Bogotá y Cali). Se obtuvieron enumeraciones completas, basadas en el último censo y desglosadas por edad y sexo, en todas las ciudades, excepto en la Ciudad de Guatemala, en donde los datos actualmente disponibles abarcan una muestra del 5% de la población de la ciudad, según el censo nacional de abril de 1964. Mediante el empleo de la enumeración más reciente y del censo precedente, se hizo para cada ciudad y en el punto medio del período de estudio una estimación de la población, por sexo y edad, con base en el crecimiento logarítmico. Estas tasas se presentan en el apéndice 6.[6] En el censo de 1960 de los Estados Unidos de América, la población fue enumerada con arreglo al lugar de residencia habitual de las personas. Sin embargo, todos los demás censos eran enumeraciones de *facto*, y las tasas basadas en esos denominadores pueden, por esta razón, tender a subestimar la mortalidad de los residentes de las ciudades en una proporción igual al número de personas, no residentes normales en el área, incluidas en el censo. En algunas ciudades, se sabe que el efecto que resulta

[4]No se incluye en esta publicación.

[5]No se incluye en esta publicación.

[6]No se incluye en esta publicación.

del error en las tasas de mortalidad es insignificante y en todos los casos es con toda seguridad menor que los efectos de errores procedentes de otras fuentes a los cuales está sujeta toda enumeración censal.

Puesto que el período de estudio comprendió dos años, la población efectiva sujeta al riesgo, para fines de computación de tasas anuales, fue dos veces mayor que la población estimada en el punto medio del período de estudio en estas ciudades (Cali, Ciudad de Guatemala, La Plata y Ribeirão Prêto), donde se incluyó la totalidad de las defunciones de los residentes. En las otras ocho ciudades tuvo que tomarse en cuenta el hecho de que solamente una muestra de las defunciones fue escogida para el estudio. Las poblaciones efectivas de cada ciudad, por sexo y edad (apéndice 7),[7] fueron usadas como denominadores y las defunciones ocurridas en el período de dos años como numeradores, de lo cual resultaron las tasas anuales de mortalidad en las que se basa este estudio.

Población estándar

Cuando las estructuras de las poblaciones desglosadas por sexo y edad difieren ampliamente, como fue el caso de las 12 ciudades, las mejores comparaciones de mortalidad se hacen usando grupos separados por edad y sexo. Este procedimiento fue el seguido en aquellos casos en los que el número de defunciones era suficientemente grande como para dar tasas razonablemente estables. Sin embargo, para muchas de las comparaciones más detalladas, se puede llegar más fácilmente a conclusiones partiendo de la experiencia consolidada del grupo de los 60 años de edad, expresado en términos de tasas ajustadas por edad. Estas tasas de mortalidad ajustadas por edad han sido calculadas por el método directo, o sea, mediante la aplicación de las tasas específicas por edad en cada ciudad a una población estándar (apéndice 8),[8] obtenidas mediante la suma de la población de las ciudades en seis grupos de 10 años de edad, basada en los censos más recientes. Los resultados del censo de la Ciudad de Guatemala para 1964 no estuvieron disponibles sino hasta más tarde y por lo tanto no pudieron ser incluidos.

Se tuvo en cuenta las limitaciones de las tasas ajustadas por edad. Mientras que tales tasas tienen la ventaja de poder ser comprendidas más fácilmente que una serie de tasas específicas por edad, son, según lo señalara Hill *(1)*, una cifra ficticia desprovista de todo significado intrínseco, pero útil al fin y al cabo porque permite hacer comparaciones en forma resumida entre lugares... libres de la distorsión que surge de las diferencias debidas al sexo y la edad.

Los datos básicos se proporcionan en los cuadros de los apéndices,[9] de suerte que pueden hacerse las comparaciones basadas en otros métodos de "estandarización", tales como los resumidos por Kitagawa *(2)*, si así se desea.

Interpretaciones estadísticas

Aun cuando en cada una de las fases de la Investigación se han hecho esfuerzos a fin de garantizar que los datos usados sean lo más exactos posible, muchas de las diferencias observadas en la mortalidad deben ser interpretadas con cautela. Los cálculos de población usados como denominadores para las tasas específicas por edad son, hata donde puede determinarse, los mejores de que se dispone, pero pueden también estar sujetos a error. El examen de los datos del censo para una ciudad, por ejemplo, reveló que la edad exacta no era siempre bien conocida. Las cifras de defunciones en función de causas han sido derivadas gracias al empleo de un proceso complicado, del cual todos los errores conocidos fueron igualmente eliminados; pero sería presuntuoso afirmar que los numeradores de las tasas de mortalidad, al igual que los denominadores, están exentos de todo error. Las variaciones debidas al azar pueden alcanzar serias proporciones cuando las tasas están basadas en un número pequeño de defunciones. Al aplicar pruebas de significación estadística para juzgar las diferencias observadas en las tasas de mortalidad, el procedimiento sugerido por Haenszel *(3)* ha resultado útil. Los términos "significativo" y "altamente significativo" implican que los niveles de probabilidad de 0,05 y de 0,01 han sido respectivamente alcanzados. Al realizar muchos centenares de comparaciones, se debe esperar que un cierto número emerja como estadísticamente significativo a un nivel determinado de

[7]No se incluye en esta publicación.
[8]No se incluye en esta publicación.
[9]No se incluye en esta publicación.

probabilidad. Por esta razón, las interpretaciones deben hacerse también con prudencia. Como resultará evidente, sin embargo, las diferencias en la mortalidad reveladas por la Investigación fueron con frecuencia tan grandes que ni las variaciones debidas al azar, ni los errores inherentes al material, podían ser razonablemente admitidos como la causa de ellas.

CAMBIOS EN LAS ASIGNACIONES DE CAUSAS: RESUMEN[10]

Las defunciones excluidas de un determinado grupo importante de causas, como resultado de la adquisición de informes detallados de la enfermedad mortal, por regla general tendieron a quedar compensadas por las defunciones agregadas al grupo. De este modo, el efecto resultante del empleo de la información disponible, clínica y de laboratorio, sobre las tasas de mortalidad—además de la información en el certificado de defunción—resultó pequeño por regla general. En lo que respecta a las 12 ciudades en conjunto, el grupo de las enfermedades infecciosas y parasitarias fue aumentado en un 5%, y la tuberculosis, que es la causa más importante dentro del grupo, en un 6%. El cambio, en sentido ascendente, en defunciones por tumores malignos fue similarmente de un 5%. Las enfermedades del sistema cardiovascular decrecieron en un 1%, las del aparato respiratorio en un 13%, y las del aparato digestivo en un 6%. Un número relativamente más grande de defunciones fue agregado a las causas maternas (el 35%), pero las defunciones debidas a accidentes y violencias fueron superiores en solo un 2% como resultado de la Investigación.

En la mayor parte de las ciudades, las tasas oficiales de mortalidad debida a los grandes grupos de causas son probablemente índices aceptables de los problemas de salud. Sin embargo, para fines epidemiológicos su valor es más limitado puesto que—aun cuando sean pequeñas las diferencias en las cifras entre la clasificación original y la asignación final—los cambios entre las dos asignaciones implicaron relativamente muchas defunciones. El número de exclusiones de defunciones originalmente clasificadas en un grupo, junto con el número de adiciones, por regla general tendió a ser mayor en relación con el número de asignaciones finales. El Cuadro 1 muestra el porcentaje de exceso o de déficit en el número de defunciones clasificadas originalmente en cada gran grupo, en relación con el número finalmente asignado. Para cada uno de los grandes grupos, la segunda columna en el cuadro muestra el número de cambios implicados por 100 asignaciones finales, es decir, el número de defunciones que estaban en el grupo ya sea en la clasificación original o en la asignación final, pero no en ambas. Por grandes grupos de causas, estos cambios fueron numerosos a pesar de ser relativamente pequeña la diferencia neta de aumento o disminución.

De los siete grupos principales mostrados, el que fue más subestimado en la clasificación original fue el de causas maternas (26%). Las enfermedades del aparato respiratorio no solo se encontraban sobreestimadas con el porcentaje más alto (15), sino que además dieron lugar al mayor número de cambios individuales. Por cada 100 defunciones asignadas finalmente al grupo, hubo 68 defunciones que estuvieron en el grupo en solo una clasificación, ya fuera la original o la final. El número de cambios dentro del grupo de "otras causas" no es comparable con el de otros grupos, puesto que los cambios en el primero implicaron transferencias a, o desde, las divisiones aisladas del grupo y no exclusivamente entre los grandes grupos.

En cuanto a cada una de las divisiones comprendidas en los grandes grupos, ocurrieron muchos más cambios como resultado del empleo de la información adicional, con una tendencia menor a la compensación. Por ejemplo, los grandes aumentos en formas específicas de enfermedades cardiovasculares (tales como la enfermedad cardiaca hipertensiva y enfermedad reumática del corazón) y en las de tumores malignos (tales como los del cuello uterino) han sido previamente discutidos. Evidentemente, las tasas de mortalidad por causas definidas fueron sensiblemente afectadas en muchas ciudades, y los números totales de defunciones implicados en los cambios fueron considerables.

Los datos presentados en este capítulo serán analizados en un informe posterior en relación con la edad, sexo, autopsia, atención médica recibida por el difunto y procedimientos diagnósticos empleados. La relación entre la muerte súbita y las causas también necesita ser estudiada con respecto a estos factores. Por ejemplo, en

[10]Capítulo XV de la obra citada en la fuente, preparado por la Srta. Mary H. Burke.

Cuadro 1. Número de defunciones con un cambio en la clasificación entre la clasificación original y la asignación final por 100 asignaciones finales en ocho grupos de enfermedades, de 15-74 años de edad, en cada ciudad, 1962-1964.

Ciudad	Enfermedades infecciosas y parasitarias		Tumores malignos		Enfermedades cardiovasculares		Enfermedades del aparato respiratorio		Enfermedades del aparato digestivo		Causas maternas		Accidentes y violencia		Otras causas	
	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]	Exceso o déficit	Total cambios[a]
12 ciudades	–4,8	37,1	–4,3	11,9	0,7	27,0	15,1	68,0	6,3	42,9	–25,7	33,8	–2,3	11,7	0,7	96,1
Bogotá	–1,6	36,3	–3,3	9,8	3,6	30,5	8,5	67,5	–2,5	39,1	–37,3	39,5	–7,7	14,5	7,7	98,1
Bristol	–30,8	70,7	–6,7	9,4	5,6	15,0	3,4	40,4	–7,4	32,1	–50,0	50,0	–0,1	5,3	–9,2	78,9
Cali	2,6	42,1	–4,9	14,8	–0,6	39,5	0,5	88,9	3,4	57,7	–20,4	37,1	–0,6	12,0	10,3	123,5
Caracas	–1,9	42,4	–2,5	9,5	4,8	23,8	10,9	63,8	–0,9	49,8	–26,9	29,9	–2,6	7,3	–3,4	72,2
Guatemala (Cd.)	–12,2	54,3	–14,4	31,4	–11,7	53,5	86,5	163,7	103,4	159,9	–32,6	40,1	1,0	7,4	–28,0	97,4
La Plata	–19,9	47,0	–3,2	5,9	–0,8	24,4	–3,7	57,5	7,4	26,2	–33,0	33,0	–0,6	9,9	23,3	107,7
Lima	–2,0	18,0	–2,1	10,7	–7,4	26,9	37,0	65,9	2,6	29,1	–28,2	32,3	–0,6	7,8	10,7	87,1
México (Cd.)	–8,0	46,7	–6,4	15,6	–8,3	39,7	18,0	75,3	–1,7	32,5	–31,6	38,7	–17,0	44,3	21,5	96,0
Ribeirão Prêto	4,1	26,6	–8,0	13,7	–3,6	33,8	28,1	67,9	–0,4	53,8	–9,1	20,0	–3,6	11,9	7,0	97,9
San Francisco	–17,8	55,2	–5,1	7,9	6,2	17,9	33,6	72,0	–10,4	26,0	–	–	–1,3	12,4	–18,9	89,8
Santiago	0,4	37,9	0,1	15,9	–1,7	29,2	13,8	64,0	0,0	23,0	–6,5	19,9	–2,2	17,0	–3,3	101,3
São Paulo	–14,5	35,8	–0,5	9,5	4,7	32,9	2,1	73,9	–3,9	42,0	–33,9	48,8	–7,6	12,9	1,6	94,8

[a]Exclusiones y adiciones.

relación a la enfermedad arteriosclerótica del corazón, los cambios entre la clasificación original y la asignación final son más numerosos a medida que aumenta la edad y especialmente en las mujeres. Es esencial el estudio más a fondo del material.

Solo un número limitado de estudios han tratado de evaluar el grado de confianza que puede concederse a la certificación médica de la causa de defunción. En general, han consistido de análisis de defunciones en que se practicó la autopsia o de personas hospitalizadas durante la enfermedad final. La información reunida en esta Investigación debería proveer una visión más amplia en relación con el grado de confianza de la certificación médica bajo diferentes circunstancias. Es difícil la comparación con los datos de otros estudios, especialmente a causa de las diferencias en su diseño, en la selección de las poblaciones, en los criterios y en la metodología empleados.

Moriyama y otros *(4)* estudiaron una muestra de defunciones ocurridas en el Estado de Pensilvania en 1956, interrogando a los médicos que habían firmado los certificados de defunción sobre los métodos diagnósticos en los cuales se basaban para realizar la clasificación médica, su avalúo sobre el grado de veracidad de los diagnósticos inscritos y la necesidad de revisión de la certificación médica. A base de la evidencia diagnóstica, las defunciones en la muestra fueron divididas en cuatro grupos, a saber: 1) el certificado proporcionó el diagnóstico más probable; 2) había otro diagnóstico igualmente probable; 3) se prefirió otro diagnóstico, y 4) se careció de información diagnóstica.

En el Cuadro 2 se muestra, para determinadas causas, la concordancia con el certificado de defunción (usando las categorías 1 y 2 anteriores para señalar la concordancia). También se presenta en el cuadro la concordancia entre la clasificación original y la asignación final encontrada en San Francisco, Bristol, así como en los datos en conjunto de las 10 ciudades latinoamericanas. Los criterios para definir la concordancia variaron efectivamente, pero las similaridades por causa son aparentes.

Se ha preparado un informe sobre la exactitud de la certificación de la defunción en Inglaterra y Gales *(5)*. En 75 hospitales, médicos clínicos que habían estado en estrecho contacto con los casos completaron un certificado de defunción especial para cada defunción. El clínico también indicó si la causa de defunción declarada era "razonablemente cierta", "probable" o "incierta". Después de la autopsia, el anatomapatólogo también completó un certificado de defunción, tomando en cuenta los hallazgos clínicos y anatomopatológicos. Ambos certificados fueron después codificados en la Oficina del Registro General. Se consideró que había concordancia entre ambos si la misma categoría de cuatro dígitos de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* fue codificada en ambos certificados. Bajo esta norma estricta, hubo concordancia solo en el 45% de las 9.501 defunciones estudiadas. Sin embargo, por grandes grupos de causas, la concordancia fue mucho mayor y correspondió a la de otros estudios. Se encontró, además, que la exactitud de la certificación médica decrecía con la edad, pero no la exactitud de las tasas de mortalidad por causas, debido a que los errores frecuentemente se compensan entre sí. En el Cuadro 3 se compara el efecto neto de los cambios producidos por la autopsia sobre las estadísticas de mortalidad por grandes grupos de causas con los de esta Investigación.

En un estudio reciente *(6)* sobre defunciones en Baltimore, Maryland, se hicieron tentativas para medir la calidad de la certificación médica en relación con la enfermedad arteriosclerótica del corazón. Se seleccionó una muestra estratificada (1.857 defunciones) entre todas las defunciones, por causas no traumáticas entre los residentes de 20-64 años de edad y se obtuvo información detallada para las defunciones ocurridas en la ciudad de Baltimore. De los 478 certificados de defunción que citaban enfermedad arteriosclerótica del corazón como la causa básica, 26 fueron excluidos después de la revisión. De estos, 19 fueron reasignados a enfermedades cerebrovasculares y 7 a otras causas. La evidencia diagnóstica consistió en los resultados de autopsia, antecedentes de enfermedad arteriosclerótica del corazón o muerte repentina. De las 488 defunciones atribuidas finalmente a enfermedad arteriosclerótica del corazón, se habían practicado autopsias en 126, los electrocardiogramas se consideraron anormales en 63, había antecedentes de enfermedad arteriosclerótica del corazón en 213, ocurrió la muerte súbita y no existían los antecedentes anteriores en 55 y, finalmente, hubo 31 defunciones sin evidencia diagnóstica. De esas 488 defunciones, 452, o sea el 93%, habían sido clasificadas originalmente a la misma categoría en base al certificado de defun-

Cuadro 2. Porcentaje de concordancia en la asignación de la causa según la información de los certificados de defunción en el estudio de una muestra de defunciones en Pensilvania, 1956, y en la Investigación Interamericana de Mortalidad, 1962-1964.

Causa de defunción	Muestra de Pensilvania[a]		Investigación Interamericana de Mortalidad					
			San Francisco		Bristol		10 ciudades latinoamericanas	
	Total certificados de defunción	Diagnóstico más probable (porcentaje)	Certificados de defunción	Porcentaje de concordancia	Certificados de defunción	Porcentaje de concordancia	Certificados de defunción	Porcentaje de concordancia
Total	2.122	78,7	3.865	71,4	4.262	78,4	34.521	64,0
Tuberculosis (001-019)	27	85,2	39	92,3	21	81,9	1.961	89,3
Tumores malignos (140-205)	443	85,8	809	89,1	1.043	88,4	6.572	77,4
Estómago e intestino grueso (151, 153)	120	83,3	125	95,8	174	88,4	1.556	84,9
Recto (154)	26	88,5	33	91,5	62	87,1	132	88,2
Vías biliares e hígado (115)	13	92,3	11	100,0	2	50,0	86	64,3
Páncreas (157)	16	68,8	46	90,7	36	91,7	214	79,9
Laringe (161)	4	100,0	7	97,1	8	75,0	99	87,9
Tráquea, bronquios y pulmón (163)	54	87,0	157	97,2	207	97,3	649	89,0
Mama (170)	32	93,8	72	95,8	123	98,4	429	99,0
Utero (171-174)	28	96,4	37	98,6	34	91,2	810	95,5
Organos genitales del varón (177-179)	21	90,5	26	88,5	32	84,4	125	82,6
Organos urinarios (180, 181)	16	100,0	37	93,8	46	91,1	211	89,5
Linfosarcoma y linfoma (200-203, 205)	15	100,0	46	89,1	33	90,0	237	89,9
Leucemia (204)	13	100,0	28	96,4	25	88,0	229	88,7
Diabetes mellitus (260)	61	86,9	52	62,7	36	71,7	999	74,5
Enfermedades cardiovasculorrenales principales	1.406	78,2	1.748[b]	71,3	2.072[b]	76,9	10.155[b]	64,0
Lesiones vasculares que afectan al sistema nervioso central (330-334)	254	85,0	279	77,1	507	90,0	2.774	86,0
Fiebre reumática y enfermedad reumática del corazón (400-416)	41	82,9	46	87,4	88	85,5	664	80,0
Enfermedad arterioscleRótica del corazón (420)	692	78,6	1.138	82,7	957	89,6	2.740	81,3
Otras enfermedades del corazón excepto hipertensión (421, 422, 430-434)	167	66,5	72	32,4	193	33,4	1.829	43,2
Enfermedades hipertensivas (440-447)	150	76,0	213[c]	63,5	327[c]	51,3	2.146[c]	50,5
Influenza y neumonía (480-493)	31	64,5	97	41,0	165	35,7	1.139	49,3

[a]Moriyama y otros *(4)*.
[b]Enfermedades cardiovasculares solamente.
[c]Enfermedades hipertensivas y otras del aparato circulatorio.

Cuadro 3. Aumento de defunciones asignadas a causas seleccionadas como resultado de autopsias en Inglaterra y Gales[a] y de revisión de información adicional, en Bristol y San Francisco, 1962-1964.

Causa de defunción	Inglaterra y Gales			Bristol			San Francisco		
	Defunciones asignadas			Defunciones asignadas			Defunciones asignadas		
	Antes de la autopsia	Después de la autopsia	Porcentaje de cambio	Del certificado de defunción	En revisión final	Porcentaje de cambio	Del certificado de defunción	En revisión final	Porcentaje de cambio
Tuberculosis (001-019)	58	95	63,8	21	32	52,4	39	50	28,2
Sífilis (020-027)	31	31	–	8	10	25,0	9	13	44,4
Tumores malignos (140-205)	2.283	2.378	4,2	1.043	1.118	7,2	809	853	5,4
Estómago (151)	253	234	–7,5	115	129	12,2	52	60	15,4
Intestino grueso y recto (153, 154)	288	264	–8,3	121	127	5,0	106	113	6,6
Vías biliares e hígado (155)	28	69	146,4	2	4	100,0	11	14	27,3
Tráquea, bronquios y pulmón (162, 163)	450	534	18,7	267	294	10,1	157	171	8,9
Linfosarcoma y linfoma (200-203, 205)	136	166	22,1	33	42	27,3	46	46	–
Leucenia (204)	153	147	–3,9	25	23	–8,0	28	30	7,1
Diabetes mellitus (260)	94	69	–26,6	36	46	27,8	52	62	19,2
Lesiones vasculares que afectan al sistema nervioso central (330-334)	1.096	886	–19,2	507	526	3,7	279	312	11,8
Fiebre reumática y enfermedad reumática del corazón (400-416)	179	236	31,8	88	97	10,2	46	59	28,3
Enfermedad arterioesclerótica del corazón (420)	995	1.065	7,0	957	986	3,0	1.138	1.001	–12,0
Enfermedades cardiacas hipertensivas (440-443)	103	160	55,3	140	125	–10,7	87	76	–12,6
Otras enfermedades hipertensivas y circulatorias (441-468)	455	504	10,8	187	120	–35,8	126	144	14,3
Influenza y neumonía	504	399	–20,8	165	71	–57,0	97	54	–44,3
Bronquitis (500-502)	217	324	49,3	294	369	25,5	15	30	100,0
Ulcera del estómago y duodeno (540, 541)	210	257	22,4	40	41	2,5	35	40	14,3

[a]Heasman y Lipworth *(5)*.

ción. Fueron clasificadas originalmente a diabetes 22 defunciones y unas cuantas a otras enfermedades. La clase de evidencia diagnóstica aceptada en este estudio puede ser el motivo del grado más alto de concordancia que en la presente Investigación.

Los efectos de obtener información adicional tanto clínica como de laboratorio, en relación con la enfermedad mortal, variaron de magnitud en las ciudades incluidas en este estudio. Es evidente que la certificación médica puede ser mejorada en todas las ciudades y que también convendría desarrollar un sistema que permita relacionar los informes y así asegurar la utilización de toda la información disponible de hospitales y de autopsia.

Referencias

(1) Hill, A. B. *Principles of Medical Statistics,* 2ª ed. Londres, The Lancet Limited, 1939.

(2) Kitagawa, E. M. Standardized comparisons in population research. *Demography* 1:296-315, 1964.

(3) Haenszel, W., D. B. Loveland y M. G. Sirken. Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. *J Natl Cancer Inst* 28:947-1001, 1962.

(4) Moriyama, I. M., W. S. Baum, W. M. Haenszel y B. F. Mattison. Inquiry into diagnostic evidence supporting medical certifications of death. *Am J Public Health* 48:1376-1387, 1958.

(5) Heasman, M. A. y L. Lipworth. *Accuracy of Certification of Cause of Death.* General Register Office, Studies on Medical Population Subjects, No. 20. Londres, H.M.S.O., 1966.

(6) Kuller, L., A. Lilienfeld y R. Fisher. Quality of death certificate diagnosis of arteriosclerotic heart disease. *Public Health Rep* 82:339-346, 1967.

UN INDICE UNICO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Daniel F. Sullivan[1]

Un tema de interés permanente para el Centro Nacional de Estadísticas de Salud es el desarrollo y la evaluación de nuevos índices de salud que sean apropiados para diversos fines específicos. Evidentemente, un solo índice no puede reflejar todos los hechos de salud, pero hay pocas dudas sobre la conveniencia de contar con un índice que mida no solo algunos aspectos relativos a las enfermedades no mortales sino también la mortalidad. Ya ha sido publicada *(1)* una base lógica para utilizar las tasas de mortalidad y las de incapacidad como componentes de tal índice.

Chiang *(2)* ha inventado un método para combinar las tasas de mortalidad y de morbilidad en un solo índice, y ha desarrollado modelos matemáticos de la frecuencia, la duración y la mortalidad de una enfermedad. Moriyama *(3)* ha señalado los criterios necesarios para obtener un índice de salud y, teniéndolos en cuenta, ha revisado algunas aproximaciones propuestas en la bibliografía. En un artículo reciente *(4)* apareció una descripción y una evaluación de los conceptos de incapacidad y de las medidas que se están considerando como base del componente de morbilidad de un índice de mortalidad-morbilidad.

En este artículo se describe otro método para combinar las tasas de defunciones con las tasas de enfermedad, así como algunos resultados ilustrativos. Uno de los objetivos principales de estos estudios es el desarrollo de una medida sumaria que refleje los cambios en el tiempo del estado de salud de la población del país. Los conocimientos de estos métodos, y en algunos casos de los datos que emplean, todavía son insuficientes para permitir una evaluación minuciosa de los enfoques alternativos para la elaboración de tales índices. Los resultados de estos estudios y medidas se han ido presentando a medida que el Centro los conoce para estimular la consideración de estas cuestiones y para impulsar en lo posible otros estudios por parte de aquellas personas que están en condiciones de efectuar investigaciones afines.

Algunos valores preliminares del índice basados en los métodos presentados en este artículo fueron publicados para los años fiscales 1958-1966 *(5)*. Las estimaciones en este artículo son también preliminares. Aunque se refieren a un solo año, suministran información inédita sobre personas de raza blanca y otras razas, y diferencias entre los sexos. Estas estimaciones se consideran más precisas que cálculos anteriores de tales valores.

Resultados

Los dos índices afines descritos en este artículo, que se basan en un modelo de tabla de vida, son: a) la expectativa de vida libre de incapacidad y b) la expectativa de incapacidad. Cualquiera de estas dos medidas puede calcularse tomando varias definiciones de incapacidad; se presentan y comparan los valores de cada índice, basados en dos definiciones alternativas de incapacidad.

Los métodos utilizan una modificación relativamente sencilla del modelo convencional de tabla de vida para calcular la duración esperada de ciertas condiciones definidas que son de interés en la población viva. Se han utilizado métodos parecidos para calcular los valores esperados de condiciones tales como participación de la población laboral y matrícula escolar *(6, 7)*. En esas aplicaciones, las tasas actuales de mortalidad, resumidas en los valores de la tabla de vida, fueron combinadas con las tasas basadas en encuestas sobre sucesos entre la población viva para producir medidas de valor potencial que no se podían obtener de otra manera. El cálculo de una medida sumaria del estado de salud por un método parecido fue propuesto en un artículo de Sanders *(8)*, pero no se han desarrollado todavía las medidas de salud más complejas sugeridas en su propuesta.

Las expectativas de vida y de incapacidad pre-

Fuente: *Public Health Reports* 86(4):347-354, 1971.

[1]Estadístico, Oficina de Análisis de Estadísticas de Salud, Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Administración de Servicios de Salud y de Salud Mental, Rockville, Maryland, E.U.A.

sentadas en este artículo son valores hipotéticos tomados de la tabla de vida de períodos. Se trata de valores que ocurrirían si una cohorte de nacimiento de tamaño fijo experimentara, durante toda su vida, las más recientes tasas de mortalidad e incapacidad específicas por edad utilizadas en los cálculos de la tabla de vida. Como las tasas específicas por edad pueden cambiar considerablemente durante el período de vida de cualquier cohorte real de nacimiento, las expectativas basadas en una tabla de vida de períodos pueden no reflejar con exactitud la experiencia vital de niños nacidos en cualquier período específico de tiempo. Por lo tanto, estas medidas deben servir principalmente como un índice para comparar la experiencia de mortalidad y morbilidad de distintos grupos de población, y no se deben interpretar como proyecciones o predicciones. En otra sección se describen los métodos para calcular estas medidas.

Las tablas de vida modificadas suministran valores de expectativa de vida que omiten el tiempo perdido por incapacidad. En una versión de estas tablas, la incapacidad se definió de forma general como un confinamiento en una institución de salud, incapacitación prolongada sin confinamiento, y períodos cortos de incapacidad de una persona para ejercer sus actividades normales (Cuadro 1). Una versión alternativa elimina solo la duración de vida de los períodos de incapacidad en cama (Cuadro 2). En este artículo, incapacidad en cama incluye cualquier período pasado en hospitales u otras instalaciones de salud, así como los días pasados en cama sin internamiento, siempre que represente más de la mitad de las horas de luz del día. Cualquiera que sea la definición que se utilice, la eliminación de los períodos de incapacidad tiene un efecto importante en la expectativa de vida. Posiblemente es más llamativo el promedio de tiempo perdido por incapacidad entre los miembros de la población hipotética de una tabla de vida.

Cuadro 1. Expectativas de vida, y expectativas aproximadas de vida libre de incapacidad, y de incapacidad, para personas de raza blanca y de otras razas, por sexo, al nacimiento y a los 65 años, de la población civil, residente en los Estados Unidos, a mediados de la década del 60.

Raza y sexo	Expectativa		
	Vida (tablas de vida abreviadas, EUA 1965)	Vida libre de incapacidad	Incapacidad
	Años al nacimiento		
Todas las personas	70,2	64,9	5,3
Hombres	66,8	61,6	5,2
Mujeres	73,7	68,4	5,3
Raza blanca	71,0	65,8	5,2
Hombres	67,6	62,5	5,1
Mujeres	74,7	69,4	5,3
Cualquier otra raza	64,1	58,2	5,9
Hombres	61,1	55,1	6,0
Mujeres	67,4	61,4	6,0
	Años a la edad de 65		
Todas las personas	14,6	11,3	3,3
Hombres	12,9	9,4	3,5
Mujeres	16,2	13,1	3,1
Raza blanca	14,6	11,5	3,1
Hombres	12,9	9,5	3,4
Mujeres	16,3	13,3	3,0
Cualquier otra raza	14,0	9,3	4,7
Hombres	12,6	7,5	5,1
Mujeres	15,5	11,2	4,3

Cuadro 2. Expectativas de vida, y expectativas aproximadas de vida libre de incapacidad en cama y de incapacidad en cama, para personas de raza blanca y las demás razas, por sexo, al nacimiento y a los 65 años, de la población civil, residente en los Estados Unidos, a mediados de la década del 60.

Raza y sexo	Expectativa		
	Vida (tablas de vida abreviadas, EUA 1965)	Vida libre de incapacidad	Incapacidad
	Años al nacimiento		
Todas las personas	70,2	68,2	2,0
Hombres	66,8	65,2	1,6
Mujeres	73,7	71,4	2,3
Raza blanca	71,0	69,1	1,9
Hombres	67,6	66,1	1,5
Mujeres	74,7	72,4	2,3
Cualquier otra raza	64,1	62,3	1,8
Hombres	61,1	59,5	1,6
Mujeres	67,4	65,2	2,2
	Años a la edad de 65		
Todas las personas	14,6	13,5	1,1
Hombres	12,9	12,1	,8
Mujeres	16,2	14,9	1,3
Raza blanca	14,6	13,6	1,0
Hombres	12,9	12,1	,8
Mujeres	16,3	15,0	1,3
Cualquier otra raza	14,0	13,0	1,0
Hombres	12,6	11,7	,9
Mujeres	15,5	14,3	1,2

Aunque la expectativa de vida convencional en los Estados Unidos actualmente excede los 70 años, la expectativa de vida libre de incapacidad no llega a los 65 años (Cuadro 1). La diferencia entre estos dos valores es la expectativa de incapacidad, es decir, aproximadamente 5 años. Las enfermedades de los ancianos contribuyen de forma importante, como lo indica la expectativa de más de 3 años de incapacidad a los 65 años, pero este no es el único determinante. Los grupos de edad más joven explican la diferencia de 2 años entre la expectativa de incapacidad al nacimiento y a los 65 años.[2]

Usando una definición menos amplia de incapacidad, y descontando solo la duración durante toda la vida de los días de incapacidad en cama, se producen cambios en las magnitudes de estos valores, pero los resultados siguen siendo válidos. La expectativa de vida libre de incapacidad en cama es de aproximadamente 68 años al nacimiento, y la expectativa de incapacidad en cama es de aproximadamente 2 años (Cuadro 2). De nuevo, el efecto acumulativo relativamente importante de la incapacidad en cama entre las personas más jóvenes puede ser detectado comparando la expectativa de 2 años de incapacidad en cama al nacimiento con la expectativa correspondiente de poco más de un año a la edad de 65 años.[3]

Aunque las personas que sobreviven hasta los 65 años tienen una expectativa de vida de casi 15 años más, sus perspectivas están algo limitadas por el hecho de que en estos 15 años pueden estar incluidos más de 3 años de incapacidad y más de un año de incapacidad en cama.

[2]Nota del traductor: Afirmación, esta última, que es obviamente incorrecta, pero que se mantiene por ser del autor.

[3]Nota del traductor: De nuevo, la incorrección expresada en la nota anterior.

Diferencias por sexo. Las diferencias por sexo en las expectativas de vida libre de incapacidad y libre de incapacidad en cama se determinan principalmente por las diferencias de sexo importantes y conocidas que existen en las expectativas convencionales de vida. Usando una cualquiera de estas tres medidas, las expectativas para los hombres son mucho más cortas que para las mujeres, tanto al nacimiento como a los 65 años (Cuadros 1 y 2; Figura 1). Los hombres, tanto de raza blanca como de cualquier otra, tienen perspectivas desfavorables en términos de expectativas de vida cuando se les compara con las mujeres correspondientes.

No obstante, cuando se tienen en cuenta las expectativas de incapacidad y de incapacidad en cama, la mayoría de las características diferenciales del sexo favorecen a los hombres (Cuadros 1 y 2; Figura 2). Entre los grupos de raza blanca tanto como los de otras razas, los hombres tienen expectativas más bajas de incapacidad en cama que las mujeres, tanto al nacimiento como a los 65 años. De los datos presentados en este artículo, solamente las expectativas de incapacidad a los 65 años favorecen constantemente a las mujeres.

Las características diferenciales de sexo se deben interpretar con mucho cuidado. En las encuestas que produjeron los datos para estas estimaciones se utilizaron diferentes definiciones para determinar la existencia de incapacidad crónica entre hombres y entre mujeres. La naturaleza de estas diferencias y las consecuencias posibles ya han sido comentadas ampliamente *(4, 9)*. En este artículo, parece suficiente tener en cuenta estas diferencias y señalar que afectarán a las expectativas de incapacidad, pero no de incapacidad en cama. Las expectativas de in-

Figura 1. Expectativas aproximadas de vida libre de incapacidad y de incapacidad en cama para las personas de raza blanca y de otras razas, por sexo, Estados Unidos, a mediados de la década del 60.

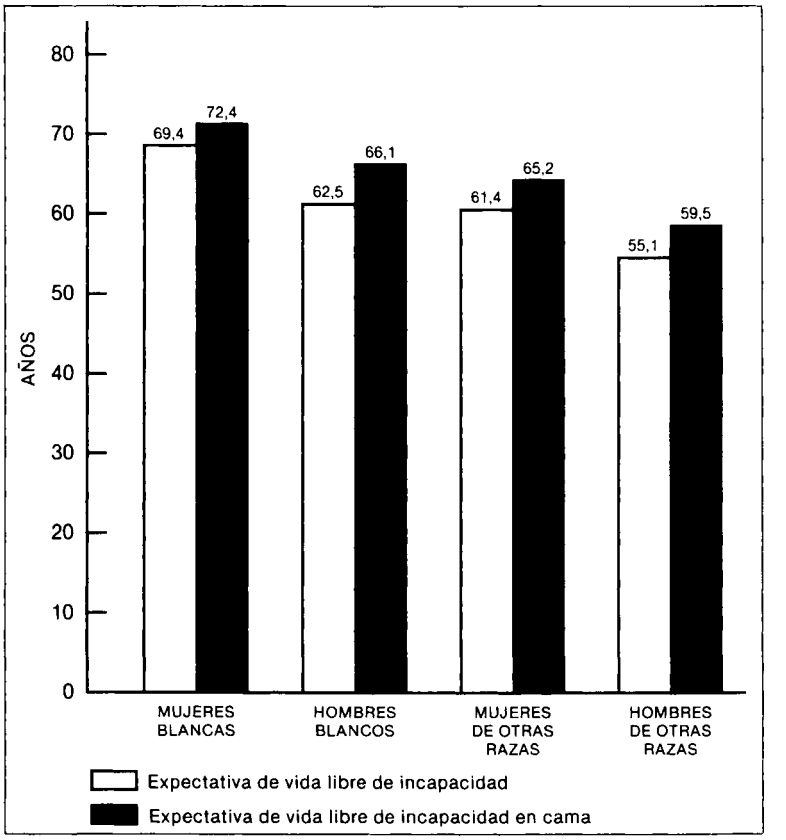
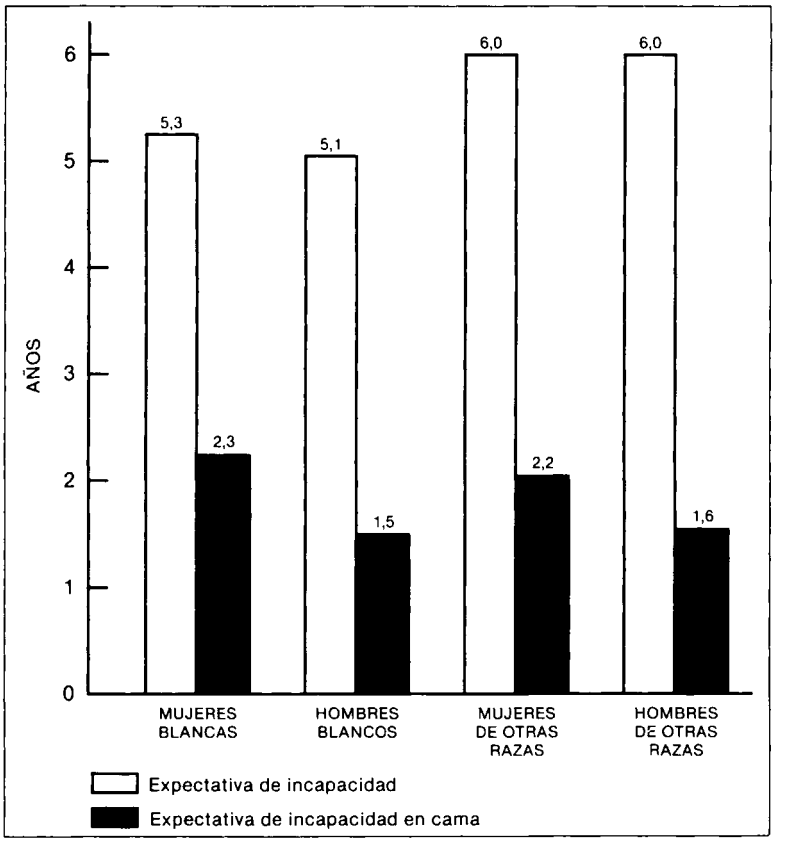


Figura 2. Expectativas aproximadas de incapacidad e incapacidad en cama de las personas de raza blanca y de otras razas, por sexo, Estados Unidos, a mediados de la década del 60.



capacidad en cama favorecen a los hombres, tanto al nacimiento como a los 65 años. El embarazo explica algunas pero no todas las expectativas de incapacidad en cama entre las mujeres más jóvenes. Por lo tanto, parece razonable concluir que la incapacidad en cama, al menos, impone en toda la vida una carga mayor a las mujeres.

La raza blanca comparada con otras razas. Las diferencias entre personas de raza blanca y de otras razas con respecto a las expectativas de vida libre de incapacidad y de incapacidad en cama son también principalmente el resultado de las diferencias en las expectativas convencionales de vida. Por cada una de estas medidas, las expectativas al nacimiento de personas de otras razas son considerablemente inferiores a las de personas de raza blanca, y se observan diferencias similares entre hombres y mujeres (Cuadros 1 y 2).

A la edad de 65 años, las diferencias entre las personas de raza blanca y de otras razas son numéricamente mucho más pequeñas para cada una de estas expectativas, aunque siguen favoreciendo a las personas de raza blanca. La diferencia es ligeramente de más de medio año para la expectativa de vida y la expectativa de vida libre de incapacidad en cama. Pero es de más de 2 años para la expectativa de vida libre de incapacidad.

Las diferencias entre las personas de raza blanca y de otras razas en la expectativa de incapacidad y la expectativa de incapacidad en cama corresponden a las diferencias en las expectativas de vida. Las diferencias entre las personas de raza blanca y las de otras razas en la expectativa de incapacidad en cama, tanto al nacimiento así como a los 65 años, son insignificantes. Por lo tanto, las diferencias en la expectativa de vida

libre de incapacidad en cama son casi iguales a las diferencias en la expectativa convencional de vida.

No obstante, hay diferencias importantes en las expectativas de incapacidad entre los blancos y las personas de otras razas. Al nacer, los blancos tienen una expectativa de incapacidad medio año menor, aproximadamente, que las otras razas. Esta diferencia llega a ser de un año y medio a los 65 años. Al nacer, la diferencia en la expectativa de incapacidad (0,7 años) es un componente relativamente pequeño de la diferencia en la expectativa de vida libre de incapacidad (7,6 años). No obstante, a los 65 años la diferencia en la expectativa de incapacidad (1,6 años) es el componente dominante de la diferencia en la expectativa de vida libre de incapacidad (2,2 años), generando una diferencia entre blancos y otras razas mucho mayor que la que se apreciaría por la expectativa de vida convencional.

Así, no es solo menor la expectativa de vida para los blancos, sino que la duración esperada de incapacidad de todo tipo es mayor, tanto en cifras absolutas como en valores relativos a la duración de la vida. De igual forma, cuando se compara la incapacidad en cama, no se observan diferencias importantes entre los blancos y las otras razas.

El estudio de los datos de incapacidad utilizando estos métodos confirma que las diferencias entre los blancos y las otras razas en cuanto a la expectativa de incapacidad se deben principalmente a las diferencias en la prevalencia de incapacidad de larga duración que no es ni incapacidad en cama ni atención institucional. Estos episodios representan la experiencia de aquellas personas que no pudieron llevar a cabo sus actividades, tales como su trabajo, trabajo en el hogar, o asistir a la escuela.

Métodos

Los datos necesarios para calcular estos índices son una tabla abreviada de vida, y una serie de tasas actuales específicas por edad de los días de incapacidad aplicables al grupo de población estudiado.

Cálculo de los índices. El método de calcular las expectativas de vida libre de incapacidad se muestra en el Cuadro 3. Los cálculos comienzan con la población estacionaria de la tabla de vida (la columna L_x). Estos valores se pueden interpretar como el número de años de vida vividos en intervalos sucesivos de edad por una cohorte de nacimientos que experimenta durante su vida las tasas de mortalidad específicas por edad del año estudiado. Dentro de cada intervalo de edad, el número de años vividos se multiplica por el promedio de personas que están libres de incapacidad en el año. Este factor (I_x) se calcula de las tasas corrientes de incapacidad por la fórmula:

$$I_x = 1 - \frac{w_x}{365}$$

en donde W_x es el número de días de incapacidad por persona y por año en el intervalo que comienza con la edad x.

Cuadro 3. Cálculo de la expectativa aproximada de vida libre de incapacidad ($\mathring{e}_x$ †) en hombres de raza blanca de la población civil residente en los Estados Unidos a mediados de la década del 60.

Grupo de edad	Edad exacta inicial x	Tablas de vida abreviadas de 1965[a]		Factor de ponderación incapacidad	Valores de tabla de vida ponderados por incapacidad[c]		
		l_x	L_x	I_x[b]	L_x†	T_x†	$\mathring{e}_x$†
Menos de 15	0	100.000	1.457.411	0,967	1.409.316	6.252.782	62,5
15-44	15	96.767	2.830.657	,964	2.728.753	4.843.466	50,1
45-64	45	90.639	1.623.962	,915	1.485.925	2.114.713	23,3
65-74	65	65.901	532.960	,802	427.434	628.788	9,5
75 y más	75	39.665	318.095	,633	201,354	201,354	5,1

[a]Referencia *(10)*.

[b]Para cada grupo de edad, el factor de ponderación es $I_x = 1 - \frac{W_x}{365}$ en donde W_x es el número total de días de incapacidad por persona y por año en el grupo de edad en cuestión.

[c]El símbolo † se utiliza en este artículo para distinguir entre los valores ponderados de tabla de vida y los valores correspondientes escritos de forma convencional.

El resultado de estos cálculos es la serie $L_x\dagger$, interpretados como los años libres de incapacidad en el intervalo dado de vida. Los valores de $T_x\dagger$, y $\mathring{e}_x\dagger$ se calculan de forma convencional *(10)*. (El símbolo † se utiliza en este artículo para distinguir estos valores ponderados de tabla de vida de los valores correspondientes de los convencionales).

Cuando la expectativa de vida libre de incapacidad $\mathring{e}_x\dagger$, se ha obtenido para una edad dada x, la expectativa de incapacidad correspondiente se puede calcular como sigue:

$$\mathring{e}_x - \mathring{e}_x\dagger$$

en donde $\mathring{e}_x$ es la expectativa de vida convencional. Esta expectativa de incapacidad puede ser interpretada como el número de años de incapacidad que un miembro de la cohorte de la tabla de vida experimentaría si las tasas corrientes específicas por edad de mortalidad e incapacidad prevalecieran durante toda la vida de la cohorte.

Medidas de incapacidad. Las tasas de incapacidad (W_x) necesarias en la anterior fórmula general pueden estar basadas en cualquier definición operativa de incapacidad para la cual existan los datos adecuados. Se puede utilizar, por ejemplo, cualquiera de las variables de incapacidad medidas en la Encuesta Nacional de Salud (National Health Inteview Survey), tales como los días de actividad restringida, días de incapacidad en cama, o días de hospitalización *(11)*. En la práctica, la elección normalmente está limitada por la disponibilidad de datos y la necesidad de utilizar una medida que sea significativa y técnicamente adecuada para los objetivos del estudio.

En este artículo, los resultados están presentados y contrastados utilizando dos definiciones alternativas de incapacidad. Estas definiciones fueron seleccionadas porque eran aplicables a la mayor parte de los miembros de la población, y suministraban medidas comprensivas del impacto de la enfermedad y la lesión en la sociedad. Los datos de incapacidad utilizados se obtuvieron casi exclusivamente de los estudios efectuados por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud.

Las medidas de incapacidad utilizadas se basan en el concepto de volumen total de incapacidad, que se define y comenta con mayor detalle en otro artículo *(4)*. Este concepto fue desarrollado para incorporar dentro de una sola cifra la duración de la incapacidad (tanto a largo como a corto plazo) experimentada por los miembros de una población durante un año dado. El volumen total de las estimaciones de incapacidad utilizadas fue calculado como la suma por estimación de tres componentes:

1. Días de atención de salud en instituciones para largas estancias, obtenidos asignando 365 días de incapacidad por residente al promedio estimado anual de residentes en estas instituciones.
2. Días de incapacidad para efectuar actividades mayores de los miembros de la población civil no hospitalizada. Estos datos fueron obtenidos asignando 365 días de incapacidad por persona al promedio estimado anual de personas que tenían una condición crónica y que, en general, no podían llevar a cabo sus actividades normales, tales como trabajo habitual, labores de la casa, o asistencia al colegio.
3. Días de actividad restringida (no incluidos en otro lugar), tomados de las estimaciones anuales de los miembros de la población civil no incluidos en las categorías anteriores. Un día de actividad restringida es aquel en el que la persona corta su actividad habitual debido a enfermedad o lesión.

Las medidas de incapacidad en cama se basan en conceptos de incapacidad menos amplios. Todos los días de incapacidad en cama se incluyen en el volumen total de incapacidad, pero los días de incapacidad no son necesariamente días de incapacidad en cama. A efectos de cálculo, el volumen de incapacidad en cama es la suma por estimación de dos componentes:

1. Días de hospitalización. Se obtienen como se ha descrito previamente.
2. Días de incapacidad en cama de la población civil no hospitalizada. Estos incluyen todos los clasificados como días de cuidados en los servicios generales de hospitales para estancia corta, tanto si la persona estuvo o no en cama durante todo el día en cuestión. Los días de incapacidad fuera de instalaciones hospitalarias se cuentan como días de incapacidad en cama solo cuando se conoce que una persona estuvo en cama durante más de la mitad de las horas de luz del día.

El volumen total de incapacidad estimada, en el cual se basan las expectativas de incapacidad, incluye y supera con exceso las estimaciones correspondientes de incapacidad en cama. Así, la

expectativa aproximada de incapacidad durante la vida es de 5,3 años al nacimiento, mientras que la expectativa correspondiente de incapacidad en cama es solo de 2 años (Cuadros 1 y 2).

El valor de 5,3 años es tanto mayor por cuanto que las estimaciones del volumen total de días de incapacidad incluye dos categorías importantes que no se habían tenido en cuenta en la estimación del volumen de los días de incapacidad en cama. Estas dos categorías son: a) días inhábiles para llevar a cabo actividades importantes, excluyendo los días de incapacidad en cama, y b) días de actividad restringida, excluyendo los días de incapacidad en cama.

Las estimaciones de los componentes de las medidas de incapacidad fueron obtenidas de los datos recogidos por los estudios del Centro Nacional de Estadísticas de Salud, complementados con algunos datos del Censo de 1960 en los Estados Unidos. Como no fue posible individualizar cada componente para el mismo año, los datos mostrados aquí están identificados como de "a mediados de los años 60", para indicar que son estimaciones resumidas basadas en datos de años diferentes. No obstante, se considera que los resultados son aproximaciones razonablemente precisas aplicables a los Estados Unidos en la mitad de la década. Las definiciones de los términos utilizados en este artículo, y una descripción completa de los procedimientos utilizados para estimar el volumen total de incapacidad, se publicarán próximamente *(4)*.

Discusión

El objetivo de este índice de mortalidad-morbilidad es medir la modificación en el tiempo del estado de salud de todo el país. Las razones para utilizar las tasas de mortalidad y las de incapacidad como componentes de un solo índice que pueda servir para este propósito se han expuesto en otro lugar *(1)*. Si se desea tal combinación de las tasas de defunciones y de incapacidad, las técnicas descritas tienen ciertas ventajas.

El uso del modelo de tablas de vida proporciona una solución al problema de ponderar relativamente las defunciones y los períodos de incapacidad cuando se intenta medir ambos fenómenos por un solo índice. El modelo es un instrumento conceptual conocido, usado convencionalmente para ponderar diversos esquemas de tasas de mortalidad y compararlos. Su elaboración de manera que permita comparar también las tasas de incapacidad, puede provocar menos críticas que las que provocaría otra ecuación arbitraria para comparar una defunción con una incapacidad de duración específica.

Los datos de este artículo solo permiten comparaciones de personas de raza blanca con las de otras razas y entre sexos, pero las diferencias observadas en la expectativa de incapacidad son lo suficientemente grandes como para indicar que la medida es sensible a las características diferenciales de incapacidad que son probables en las poblaciones actuales. Como incluso diferencias ínfimas en esta medida representan diferencias de meses en el promedio acumulativo de incapacidad en los grupos comparados, la medida parece ser un reflejo significativo del impacto de la enfermedad y de la incapacidad en la población viva.

Aunque las diferencias observadas en la expectativa de incapacidad son bastante grandes en términos absolutos, su contribución es relativamente pequeña a las diferencias citadas aquí en la expectativa de vida libre de incapacidad al nacimiento. Este hecho puede hacer parecer que la mortalidad domina las comparaciones basadas en el índice. Donde existen grandes diferencias en las expectativas convencionales de vida, como entre sexos o entre las personas de raza blanca y otras razas en los Estados Unidos serán evidentemente un componente principal de las diferencias en las expectativas de vida libre de incapacidad. Pero las tasas de incapacidad también entran en el cálculo de la expectativa de vida libre de incapacidad, y pueden incrementar o disminuir la diferencia entre las poblaciones para las cuales se calculó este índice. En el caso de que dos poblaciones se aproximen en la expectativa convencional de vida, podrían seguir difiriendo sustancialmente en la expectativa de incapacidad, y esta diferencia se reflejaría en sus expectativas de vida libre de incapacidad.

En este sentido, el componente de incapacidad se considera como el componente más importante para efectuar comparaciones a medida que disminuyen las diferencias de mortalidad. Esta tendencia a intensificar el papel de la incapacidad en comparaciones del estado de salud entre poblaciones con niveles similares de mortalidad parece razonablemente análogo a la ponderación relativa que se asigna con frecuencia a los riesgos de defunción e incapacidad cuando se valora la importancia de un problema de salud.

La desventaja principal, y probablemente per-

manente, de estos índices son los grandes requerimientos que exigen de los datos disponibles. Tanto las tablas convencionales de vida como los datos sobre incapacidad de una población, deben estar disponibles para calcular estas medidas. A nivel nacional, se pueden obtener los datos necesarios solamente para la población total y sobre algunas categorías importantes de la población. La falta de datos puede imposibilitar la aplicación de los índices en los estados o en comunidades locales en un futuro previsible.

Además de los datos que hacen falta, existen otros aspectos problemáticos de estas medidas. Los problemas de interpretar las características diferenciales de sexo en la incapacidad resultan de los criterios de incapacidad utilizados y han sido previamente comentados. También son necesarios nuevos estudios para determinar la sensibilidad de las medidas de incapacidad con el paso del tiempo. Estos problemas y otras limitaciones de los índices han sido comentados más ampliamente en otro lugar *(4)*.

Referencias

(1) Sullivan, D. F. Conceptual problems in developing an index of health. PHS Publication No. 1000, Series 2, No. 17. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., May 1966.

(2) Chiang, C. L. An index of health: mathematical models. PHS Publication No. 1000, Series 2, No. 5. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., May 1965.

(3) Moriyama, I. M. Problems in the measurement of health status. *Indicators of social change*. En: E. B. Sheldon y W. E. Moore (eds.), Russell Sage Foundation, Nueva York, 1968, cap. 11, pp. 573-600.

(4) Sullivan, D. F. Disability data components for an index of health. PHS Publication No. 1000, Series 2, No. 42. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. In press.

(5) Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los E.U.A. *Toward a Social Report*. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1969, pp. 3-4.

(6) Wolfbein, S. L. The length of working life. *Population Studies* 3:286-294, 1949.

(7) Stockwell, E. G. y C. B. Nam. Illustrative tables of school life. *J Amer Statist Assoc* 58:1113-1124, 1963.

(8) Sanders, B. S. Measuring community health levels. *Am J Public Health* 54:1063-1070, 1964.

(9) Haber, L. D. Identifying the disabled: concepts and methods in the measurement of disability. *Soc Security Bull* 30:17-34, 1967.

(10) Centro Nacional de Estadísticas de Salud. *Vital Statistics of the United States, 1965. Vol. II, pt A. Mortality*. U. S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1967.

(11) Centro Nacional de Estadísticas de Salud. *Health Survey Procedure*. PHS Publication No. 1000, Series 1, No. 2. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., May 1964.

AÑOS DE VIDA POTENCIAL PERDIDOS ENTRE LAS EDADES DE 1 Y 70 AÑOS: UN INDICADOR DE MORTALIDAD PREMATURA PARA LA PLANIFICACION DE LA SALUD[1]

J. M. Romeder[2] y J. R. McWhinnie[2]

El indicador de años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años (AVPP) se propone con el objetivo principal de clasificar las causas principales de mortalidad prematura. Esta propuesta está basada en una revisión de los indicadores e índices de mortalidad existentes, y en la historia del concepto de los años de vida potencial perdidos. El método de cálculo, junto con la tasa correspondiente y la tasa ajustada por edad, se discuten y presentan con aplicaciones a los datos e interpretación en el Canadá. Se discuten varios aspectos metodológicos, en particular la comparación con métodos más sofisticados, basados en las tablas de vida, que no parecen alterar la clasificación de las causas principales de defunción prematura. Este indicador se sitúa bien en la categoría de indicadores sociales y puede ayudar a los planificadores de salud a definir prioridades para la prevención de defunciones prematuras. Los estudios epidemiológicos también podrían aprovechar este indicador de mortalidad prematura. La simplicidad del cálculo y la facilidad de comprensión deben facilitar su uso.

INTRODUCCION

Este artículo está dirigido a la cuestión básica de "¿Cómo comparar la importancia de las causas principales de defunción?" El indicador de "años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años" es un concepto que ha sido discutido por algunos autores en los últimos 30 años utilizando varios métodos de cálculo. Este indicador es un intento de incorporar los aspectos tanto teóricos como prácticos previamente discutidos por otros en el campo del análisis de la mortalidad, con el objetivo principal de ayudar a los planificadores de salud en la definición de las prioridades, particularmente en relación con la prevención. Evidentemente la muerte prematura o a destiempo constituye solo un aspecto de todos los problemas de salud, y otras dimensiones, como la morbilidad y la discapacidad, deben considerarse si se quiere tener una visión más amplia de los principales problemas de salud. No obstante, en muchas jurisdicciones faltan datos de rutina sobre estos otros aspectos.[3]

Los objetivos de este artículo son: revisar los indicadores e índices de mortalidad existentes o propuestos, demostrar cómo calcular los "años de vida potencial perdidos" entre las edades de 1 y 70 años[4] con las tasas respectivas, discutir enfoques metodológicos alternativos y sus supuestos básicos, y finalmente presentar algunos datos y su interpretación en el Canadá.

REVISION DE LOS INDICADORES E INDICES DE MORTALIDAD

La mayoría de los indicadores e índices de mortalidad han sido propuestos para comparar la mortalidad en diversas zonas geográficas, grupos ocupacionales o para diferentes edades. El concepto de años de vida potencial perdidos, sin embargo, se originó con el objetivo principal de comparar la importancia relativa de las dife-

Fuente: *International Journal of Epidemiology* 6(2):143-151, 1977. © Oxford University Press, 1977.

[1]Este estudio fue presentado por primera vez a la Asociación de Salud Pública del Canadá en junio de 1974; existe una versión más detallada en francés y en inglés.

[2]División de Planificación de la Salud a Largo Plazo, Departamento de Salud y Bienestar Nacional, Jeanne Mance Building, Ottawa, Canadá.

[3]En Canadá, tales datos son obtenidos con regularidad por la Encuesta de Salud del Canadá, planificada desde los primeros meses de 1974 *(1)*, y que proporcionará los primeros datos anuales para 1978.

[4]El indicador de "años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años" se llamará indicador AVPP en este artículo.

rentes causas de defunción para una población en particular.

Una excelente revisión de los indicadores de mortalidad fue hecha en 1943 por Woolsey *(2)*, quien describió métodos directos e indirectos para estandarizar las tasas de mortalidad, obteniendo índices que fueron llamados "razones estandarizadas de mortalidad". La tasa de mortalidad de la tabla de vida, promovida por Brownlee *(3)*, fue revisada y se mencionó el interesante debate que siguió en 1922 en Inglaterra sobre "el valor de las tablas de vida en investigaciones estadísticas" *(4)*. La cuestión de "población estándar" fue discutida, seguida por "El método de tasas de mortalidad promedio equivalente" *(5)*, que tiene en cuenta la mortalidad antes de los 65 años solamente. El último índice revisado por Woolsey, el "índice relativo de mortalidad", da una importancia decreciente a los grupos de más edad, siendo un promedio ponderado de razones de tasas específicas por edad (razones entre tasas específicas por edad dadas y tasas estandarizadas específicas por edad), ponderando igualmente de acuerdo con las proporciones de poblaciones de cada grupo de edad.

En 1951, Yerushalmy *(6)* revisó los índices de mortalidad y propuso un nuevo "índice de mortalidad", similar al índice relativo de mortalidad, en el cual se ponderan las duraciones relativas de los intervalos de edad (como por ejemplo, cinco años para grupos de edad de cinco años). Su crítica principal sobre el uso de tasas ajustadas por edades para comparar las mortalidades entre los grupos fue que "esto impone primas y penalizaciones relativamente altas en cambios proporcionalmente menores en las edades más avanzadas". Un indicador similar, llamado "indicador objetivo de mortalidad", fue propuesto en el mismo año por Kohn *(7)*, con ponderaciones iguales a las inversas de la edad a la cual ocurre la muerte, y que constituyen "ponderaciones objetivas" constantes para todos los países y períodos. La mayoría de los índices de mortalidad previamente propuestos han sido revisados con posterioridad en varios artículos *(8-14)* que presentan además nuevas aplicaciones y extensiones metodológicas.

Concepto de años de vida potencial perdidos

El concepto parece haber sido introducido por primera vez por Dempsey *(15)* en 1947, con el fin de comparar la mortalidad por tuberculosis con la debida a enfermedades del corazón y cáncer. Por cada defunción, ella calculó los años de vida que quedaban hasta llegar a la esperanza de vida prevalente. En 1948, Dickinson y Welker *(16)*, en un artículo titulado "¿Cuál es la causa principal de muerte?" propusieron "años de vida perdidos" y "años de trabajo perdidos", diferenciándose del método de Dempsey en la utilización de la esperanza de vida a diversas edades en lugar de la esperanza de vida al nacer. Esto resolvió una de las críticas de Greville *(17)* al método de Dempsey.

En 1950, Haenszel *(18)* comparó cinco medidas distintas de años de vida perdidos con las tasas estandarizadas correspondientes y demostró que la clasificación de las distintas causas de defunción no variaba, utilizando o no los valores de las tablas de vida. Como resultado, recomendó el método simple de utilizar la diferencia entre la edad al momento de la muerte y la de 75 años, elegida como límite superior. Este método fue empleado por Doughty *(19)* en 1951 con un límite superior de edad de 70 años. En el mismo año, Martin *(20)* propuso que el uso de los valores de la esperanza de vida se limitara a los primeros 70 años de la vida.

En 1953, Logan y Benjamin *(21)* revisaron el tema para demostrar cambios en las tendencias de mortalidad desde 1848-1872 hasta 1952 y propusieron dos nuevas variaciones en el concepto de años de vida perdidos, cuyo justo valor pudo apreciarse recientemente en un libro escrito por Benjamin en 1970 *(22)*. Otra propuesta fue hecha por Stocks *(23)* en 1953 para "años futuros de trabajo perdidos".

En Inglaterra y Escocia, el Departamento de Censos y Estudios de la Población publica con regularidad las tasas de los años de vida perdidos por 10.000 habitantes con edades entre 15 y 64 años y el total hasta los 85 años.

CALCULO, TASA Y ESTANDARIZACION

Método de cálculo de AVPP[5]

El método de calcular AVPP para una causa en particular o un grupo de causas consiste en sumar el número de defunciones a cada edad

[5] AVPP se refiere a los años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años, calculados como se indica aquí.

(entre 1 y 70 años) y multiplicarlo por los años de vida que quedan hasta los 70 años.

Suponiendo que: d_i = el número de defunciones entre las edades i e $i+1$ años

a_i = los años de vida que quedan hasta los 70 años cuando la muerte ocurre entre las edades de i e $i+1 = 70-(i=0,5)$

asumiendo una distribución uniforme de defunciones dentro de los grupos de edad, en donde i representa la edad del último cumpleaños.

Así, AVPP viene dado por:

$$AVPP = \sum_{i=1}^{69} a_i d_i = \sum_{i=1}^{69} (70 - i - 0,5)\, d_i \qquad (2,1)$$

Se observa que AVPP no es más que una función de la edad media al momento de la muerte, para las defunciones entre 1 y 70 años.

Un ejemplo del cálculo de AVPP para la enfermedad isquémica del corazón se muestra en el Cuadro 1, tomando las defunciones por grupos de cinco años (con la excepción del grupo de uno hasta cuatro años de edad) y los valores correspondientes de a_i. Este método más corto para calcular AVPP es preferido como una buena aproximación de la fórmula (2,1). Cuando se hacen ambos cálculos para varias causas de defunción, los resultados difieren en menos de un 2% para cualquier causa única.

Se debe observar que los AVPP por diferentes causas de muerte tienen la propiedad aditiva.

Si A y B son dos causas de defunción, entonces:

$$AVPP(A+B) = AVPP(A) + AVPP(B) \qquad (2,2)$$

Cuadro 1. Cálculo de años de vida potencial perdidos (AVPP), entre 1 y 70 años, tasa y tasa ajustada por edad, Ontario: enfermedad isquémica del corazón, 1974.

	AVPP y tasa			AVPP estandarizados y tasas (según la estructura de edad del Canadá)	
Edades	a_i	d_i	$a_i d_i$		
1–4	67,0	0	0	1,08	0
5–9	62,5	0	0	1,02	0
10–14	57,5	1	57,5	1,03	59,2
15–19	52,5	1	52,5	1,05	55,1
20–24	47,5	3	142,5	1,03	146,8
25–29	42,5	9	382,5	,97	371,0
30–34	37,5	26	975	,96	936,0
35–39	32,5	89	2.892,5	,96	2.776,8
40–44	27,5	198	5.445	,95	5.172,8
45–49	22,5	489	11.002,5	,94	10.342,4
50–54	17,5	772	13.510	,95	12.834,5
55–59	12,5	1.015	12.687,5	1,00	12.687,5
60–64	7,5	1.419	10.642,5	1,00	10.642,5
65–69	2,5	1.630	4.075	1,01	4.155,8
Total (1–70)		5.652	61.865,0		60.140,4
Tasa de AVPP		$\frac{61.685}{3.791,600} \times 1.000$ = 16,3 por 1.000		$\frac{60.140,4}{3.791.600} \times 1.000$ = 15,9 por 1.000	

N = 3.971.600 representa la población de hombres de Ontario entre las edades de 1 y 70 años en 1974.

N_1 = 10.531.000 representa la población de hombres del Canadá entre las edades de 1 y 70 años en 1974.

Nota: la tasa correspondiente de AVPP en el Canadá en 1974 es 15,1 por 1.000.

Esto facilita el agrupamiento o reagrupamiento de las causas de defunción sin rehacer los cálculos.

Tasa de AVPP

Si se quiere comparar AVPP de dos poblaciones de tamaño diferente, se debe utilizar una tasa. Una forma sencilla es expresar la tasa de AVPP por 1.000 habitantes (Cuadro 1), como se hace frecuentemente para las tasas de defunción. De aquí:

$$\text{Tasa de AVPP} = \sum_{i=1}^{69} a_i d_i \times \frac{1.000}{N} \qquad (2,3)$$

en donde N = número de personas entre 1 y 70 años de edad en la población.

Otro método de calcular la tasa de AVPP es utilizar el total de años de vida potencial (TAVP) de las personas de edades entre 1 y 70 años como denominador *(24)*. AVPP se calcula sumando el número de personas con una cierta edad multiplicado por el número de años que les quedan hasta los 70 años. Esta segunda tasa

$$\frac{\text{AVPP}}{\text{TAVP}}$$

indica la proporción de años de vida potencial existentes que son perdidos durante un año. No obstante, en este artículo se presenta la tasa por 1.000 habitantes, que es la más sencilla.

Tasa de AVPP estandarizada o ajustada por edad

Cuando se compara la mortalidad por causas específicas entre dos o más poblaciones diferentes por lo general se expresa usando las tasas estandarizadas de defunción para eliminar el efecto de diferentes estructuras de edad entre poblaciones diferentes.

La tasa propuesta, de AVPP ajustada por edad, corresponde al método directo de estandarización *(2, 14, 22)* y está dada por:

Tasa de AVPP ajustada por edad =

$$\sum_{i=1}^{69} a_i \left(\frac{di}{Pi}\right)\left(\frac{Pir}{Nr}\right) \times 1.000 \qquad (2,4)$$

en donde

P_i = número de personas de edad *i* en la población real

P_{ir} = número de personas de edad *i* en la población de referencia

N_r = número de personas entre las edades de 1 y 70 años en la población de referencia

La fórmula 2,3 puede escribirse:

$$\sum_{i=1}^{69} a_i \left(\frac{di}{Pi}\right)\left(\frac{Pi}{N}\right) \times 1.000$$

y la fórmula 2,4 se obtiene entonces simplemente sustituyendo $\frac{Pi}{N}$ (la proporción de personas en el grupo de edad (i, i + 1) en la población real) por la correspondiente proporción $\frac{Pir}{Nr}$ en la población de referencia.

Por lo tanto, la tasa de AVPP ajustada por edad corresponde al número de años de vida potencial que se perderían en la población real si esta tuviera la misma estructura de edad que la de la población de referencia. El Cuadro 1 presenta el valor de la tasa de AVPP estandarizada o ajustada por edad para enfermedad isquémica del corazón en el sexo masculino en Ontario, usando la población del sexo masculino del Canadá como población de referencia para 1974. La comparación de la tasa ajustada por edad y la tasa bruta de Ontario con la tasa correspondiente del Canadá indica que la diferencia entre la tasa bruta de Ontario y la tasa del Canadá se debe parcialmente a una estructura poblacional de mayor edad en Ontario.

CONSIDERACIONES METODOLOGICAS

El método de la tabla de vida es una técnica demográfica muy útil, que permite el cálculo de esperanzas de vida y que ha sido aplicada con éxito por numerosos bioestadísticos en varias investigaciones relacionadas con la mortalidad o la supervivencia *(25, 26)*. Las autoridades de salud pública han utilizado con frecuencia la esperanza de vida al nacer como un indicador general de progreso. De forma parecida al indicador AVPP, la esperanza de vida pondera altamente las defunciones infantiles o prematuras, pero estas ponderaciones no se aprecian fácilmente. Se comentarán tres métodos de tablas

de vida y se compararán con el método AVPP que no necesita los valores de la tabla de vida.

Tres métodos de tabla de vida

El método 1 puede describirse como *esperanza de vida con mortalidad cero por una causa* que implica el cálculo de una tabla de vida asumiendo la eliminación completa de una causa en particular. La hipotética esperanza de vida resultante puede compararse con la esperanza de vida real para indicar la importancia relativa de la causa. Es necesario señalar que hay un efecto no aditivo eliminando varias causas de defunción. Esto significa que la ganancia en la esperanza de vida que resulta de la eliminación de dos causas es mayor que la suma de las ganancias que resultan de su eliminación por separado.

El método 2 se describe como *años de vida perdidos utilizando la esperanza de vida como límite de edad,* y requiere simplemente sustraer la edad en el momento de la muerte de la esperanza de vida al nacer, o bien a la edad en que ocurre la muerte. El uso de la esperanza de vida a la edad de la muerte da una cierta ponderación a todas las defunciones, incluso las que suceden a edades muy avanzadas. Otro refinamiento sería el uso de las esperanzas de vida tomadas de una tabla de vida especial calculada bajo la suposición de mortalidad cero para la causa en cuestión. Esta corrección para la suposición de mortalidad cero también se define como el *efecto de riesgos en competición,* lo que implica que un individuo que muera por una causa a una cierta edad hubiera estado expuesto a riesgos de morir por otras causas a una edad más avanzada, si no hubiera muerto por esa causa.

El método 3 implica el *uso de los valores de esperanza de vida con un límite fijo de edad* tal que solo tiene en cuenta los años de vida por debajo de una cierta edad determinada. Si los 65 años fueran seleccionados como límite de edad, un individuo muerto a los 40 años perdería el promedio de años que hubiera vivido hasta los 65 años tomado de una tabla actual de vida. Por lo tanto, se puede calcular "la disminución, en años, en la esperanza de vida (restringida a un cierto límite) causada por varias enfermedades".

Comparación con el método AVPP

El método AVPP corresponde al método de cálculo muy simple indicado en el apartado anterior, pero aquí se pueden utilizar como límites edades diferentes a 1 y 70 años, por lo cual se puede comparar mejor con el método 3 antes citado. El Cuadro 2 compara el método AVPP con el método 3 corregido para incorporar el efecto de los riesgos en competición, y muestra los resultados correspondientes para todas las causas de defunción agrupadas en 10 categorías.

Los cálculos se refieren al año 1967, en el cual

Cuadro 2. AVPP[a] y AVPP corregida, debido a la mortalidad antes de los 70 años de edad por otras causas (riesgos de competición), Canadá, hombres, 1967, diez grupos de causas.

CIE[b]	Causas	AVPP[a] (1-70)	%	AVPP corregida (1-70)	%
I	Enfermedades infecciosas	10.200	1,29	9.235,1	1,26
II	Tumores	124.290	15,69	114.916,1	15,67
III y IV	Alérgicas, endocrinas y sangre	14.310	1,81	12.980,9	1,77
VI	Sistema nervioso	41.517	5,24	37.928,7	5,17
VII	Aparato circulatorio	192.554,5	24,30	182.229,6	24,85
VIII	Aparato respiratorio	33.139,5	4,18	30.259,5	4,13
IX	Aparato digestivo	29.962,5	3,78	27.108,2	3,70
X	Aparato genito-urinario	8.784	1,11	7.953,7	1,08
XVII	Accidentes	308.147	38,89	283.457,5	38,66
V, XII, XIII, XIV, XV, XIV, XI	Todas las demás	29.429,5	3,71	27.125,7	3,70
	Total	792.334	100	733.194,9	100

[a]Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años.
[b]Clasificación Internacional de Enfermedades (capítulos).

se disponía en el Canadá de tablas de vida abreviadas que suponían la eliminación total de cada uno de los 10 grupos de causas de defunción (27). El número de AVPP corregido fue calculado como sigue, para todos los años de vida perdidos hasta los 70 años. Una persona que acababa de cumplir los 40 años al morir de cáncer no se consideró que había perdido 30 años de vida, sino un número menor correspondiente al promedio del número de años que podría haber vivido hasta la edad de 70, según la tabla de vida que asumía la exclusión del cáncer. Como se puede ver en el Cuadro 2, la distribución porcentual de AVPP no cambió más del 3% para una causa cualquiera como resultado de esta corrección, lo cual muestra el efecto despreciable de la corrección por riesgos en competición. No obstante, si alguien se interesa en algo más que la simple clasificación de las causas principales de fallecimiento prematuro (tales como el análisis costo-beneficio o la esperanza de vida libre de discapacidad), el cálculo de las modificaciones de tablas de vida puede ser conveniente.

¿Por qué AVPP, y por qué entre las edades de 1 a 70 años?

De acuerdo con la discusión anterior, el método 3 y el método AVPP son los preferidos porque ambos se concentran en las defunciones prematuras definidas por un límite de edad. De estos dos métodos, AVPP tiene la ventaja de su simplicidad y por lo tanto es más fácil de entender y utilizar.

Habiendo reconocido la necesidad de una elección arbitraria de un límite de edad, es necesario conocer la sensibilidad del método al límite de edad elegido. El Cuadro 3 indica la distribución, en porcentajes, de los años de vida potencial perdidos antes de las edades de 65, 70 y 75 años según cinco causas principales.

Cuando se elige un límite de edad por encima de los 70 años, habrá que considerar que la determinación de la causa básica de defunción se complica, particularmente en las personas de edad muy avanzada. Por otra parte, la edad de 65 años, propuesta por varios autores, parece demasiado baja, porque una proporción importante de personas están todavía activas a esta edad.

Reconociendo la dependencia de los años de vida potencial perdidos en la elección del límite de edad, hay que ser flexible en la utilización de las clasificaciones correspondientes para definir prioridades, pero también hay que tener en cuenta que todas estas clasificaciones son totalmente distintas de las basadas en el número de defunciones (Cuadro 4).

En relación con la exclusión de las defunciones de los niños menores de un año de edad del cálculo de AVPP, hay que tener en cuenta dos consideraciones. Primero, que la mayoría de los casos de mortalidad de los niños menores de un año de edad se deben a causas específicas de este período de la vida, y a menudo tienen una etiología distinta de las defunciones a otra edad. Segundo, cada defunción de niños menores de un año de edad resultará en una pérdida

Cuadro 3. Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 año y 65, 70, 75 años: porcentajes por cinco causas principales, Canadá, hombres, 1974.

Causa	Hasta los 65 años[a]	Hasta los 70 años	Hasta los 75 años
Todas las causas	100,0	100,0	100,0
Accidentes de vehículos de motor	25,2	18,2	17,2
Enfermedad isquémica del corazón	12,2	15,1	21,0
Otros accidentes	18,2	12,6	13,0
Suicidio	8,6	6,4	6,3
Tumores malignos del aparato digestivo	2,5	4,3	4,3

[a]El cálculo de los años de vida potencial perdidos hasta 65 años se distingue del cálculo hasta 70 años en dos aspectos; solamente se consideran las defunciones que ocurren hasta los 65 años, y el número de años perdidos por una muerte a los $\underline{x}$ años es $(65-\underline{x})$. Se aplican diferencias similares a los 75 años.

Cuadro 4. AVPP[a] y defunciones entre las edades de 1 y 70 años, por causas principales,[b] Canadá, 1974.

Causa[b]	AVPP (1-70)		Defunciones (1-70)	
	Total	%	%	Total
Todas las causas	1,312.675	100	100	77.440
Accidentes de vehículos de motor (AE138)	239.283,5	18,2	8,0	5.864
Enfermedad isquémica del corazón (A83)	198.327,5	15,1	26,2	19.205
Otros accidentes (AE139-146)	165.264,5	12,6	6,5	4.795
Suicidio (AE147)	84.195	6,4	3,7	2.716
Cáncer del aparato digestivo (146-49, 58A)	56.667	4,3	7,1	5.186
Enfermedades respiratorias (A89-96)	50.264	3,8	4,7	3.425
Cáncer del aparato respiratorio (A50, 51, 58B)	48.079,5	3,7	6,1	4.444
Enfermedades cerebrovasculares (A85)	45.418	3,5	5,5	4.068
Cirrosis del hígado (A102)	34.954	2,7	3,0	2.204
Cáncer de la mama (A54)	30.919,5	2,4	2,9	2.108
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos (A72-79)	29.634	2,3	1,5	1.119

[a]Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años.
[b]Causas responsables de más del 2% del total de AVPP, con la codificación de la lista A de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 8ª revisión (CIE-8).

de casi 70 años, dando una ponderación doble que la de los fallecimientos entre 30 y 40 años. Esto parece ser una sobreestimación del valor aceptado por la sociedad por tal pérdida a la vista del hecho de que una "defunción muy prematura se reemplaza con frecuencia" *(28)* por otro nacimiento. Por lo tanto, desde el punto de vista de los criterios sociales, la mortalidad de niños menores de un año de edad es menos perturbadora que la mortalidad de niños con más edad y la de los adultos.

APLICACION A LOS DATOS DEL CANADA Y SU INTERPRETACION

Distribución de AVPP en el Canadá

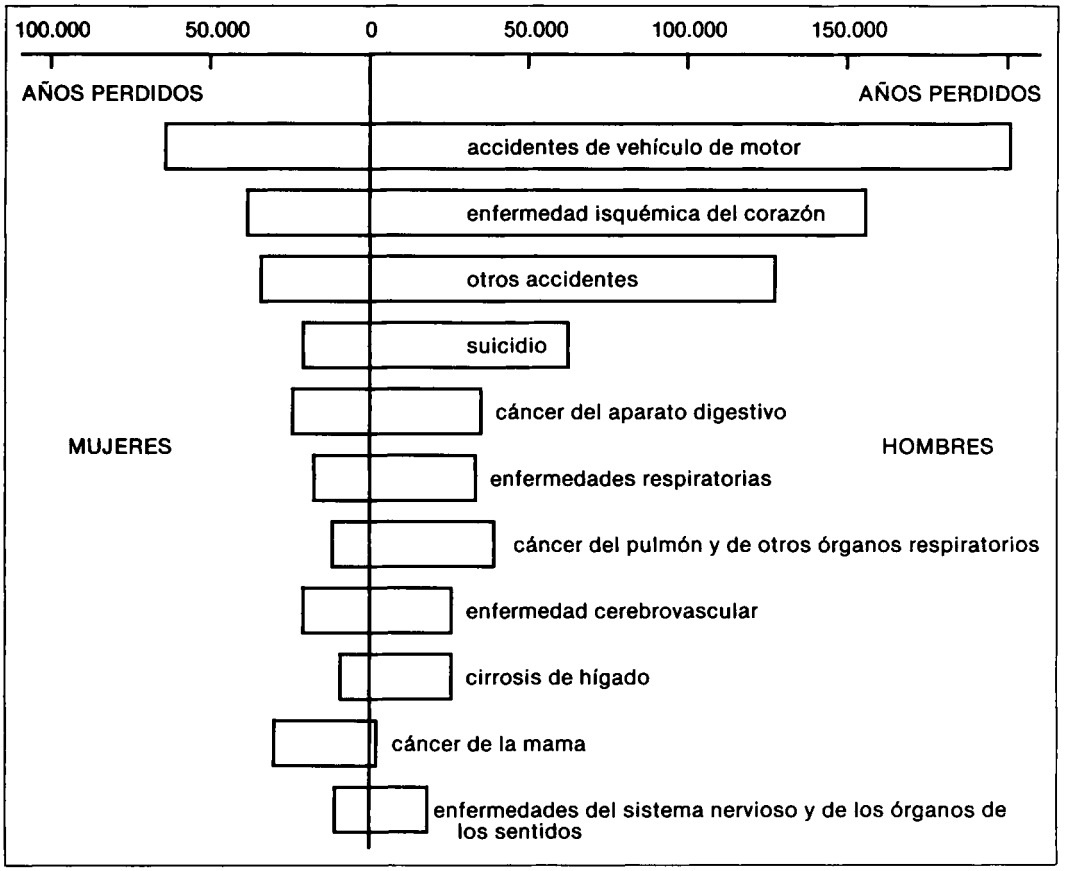
La Figura 1 indica la distribución de AVPP entre las causas principales por cada sexo individualmente. Se puede ver que los años de vida perdidos por los hombres son más de dos veces los perdidos por las mujeres. Esto se refleja por la diferencia de casi siete años entre ambos sexos en la esperanza de vida a la edad de un año (69,8 para hombres y 76,6 para mujeres en 1971). Las tres categorías principales son: accidentes de vehículos de motor, enfermedad isquémica del corazón y otros accidentes. Se debe observar que la clasificación de las causas depende de como están agrupadas. Por ejemplo, si todos los cánceres fueran agrupados juntos, tendrían una posición muy alta en lugar de estar ampliamente distribuidos.

El Cuadro 4 indica el número de defunciones entre las edades de 1 y 70 años según causa, y el porcentaje correspondiente de contribución que puede ser comparado con la contribución de AVPP por cada causa.

Comparaciones geográficas

El Cuadro 5 muestra la distribución de AVPP por cinco causas principales en las provincias del Canadá, así como las correspondientes tasas brutas y ajustadas por edad. Con respecto a los accidentes de vehículos de motor, la tasa de AVPP ajustada por edad obtenida en Manitoba u

Figura 1. Distribución de años de vida potencial perdidos (AVPP) entre las edades de 1 y 70 años, por causas principales y por sexo, Canadá, 1974.



Ontario podría servir como meta a alcanzar por otras provincias tales como Nueva Brunswick.

La Columbia Británica, que es una de las provincias más desarrolladas económicamente, tiene la tasa más alta de AVPP. Una parte de esta alta tasa de mortalidad prematura se atribuye a la alta tasa de mortalidad debida a los accidentes de vehículos de motor, y al hecho de que la Columbia Británica tiene el índice más alto de consumo de alcohol.

Un ejemplo sorprendente del efecto de la estructura de edad es la tasa de enfermedad isquémica del corazón en Newfoundland, que aparece mucho más baja que la tasa del Canadá, pero la estandarización muestra que es ligeramente más alta. Esto se debe a que Newfoundland tiene en general una población más joven que la media del Canadá, y porque las tasas de incidencia de enfermedad isquémica del corazón es más alta en edades medias y avanzadas.

CONCLUSION

Después de una extensa revisión de la literatura, de la consideración de cuestiones básicas, suposiciones y experimentación con diferentes técnicas, se llega a la conclusión de que el indicador de años de vida potencial perdidos (AVPP) entre las edades de 1 y 70 años podría ser uilizado de varias maneras. La simplicidad del cálculo y la facilidad de comprensión debiera facilitar su utilización, pero deben tenerse en cuenta algunas consideraciones teóricas.

El indicador de años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años tiene por objeto esencialmente dar una visión amplia de la importancia relativa de las causas más importantes de mortalidad prematura, dejando aparte la mortalidad antes de la edad de un año como una entidad separada. El indicador AVPP se ha ideado principalmente para planificadores de

Cuadro 5. Tasas[a] de AVPP[b] y distribución porcentual por cuatro causas principales, Canadá y provincias,[c] 1974.

Provincias	Todas las causas	%	Accidentes de vehículos de motor	%	Enfermedad isquémica del corazón	%	Otros accidentes	%	Suicidios	%
Canadá	62,8	100	11,5	18,2	9,5	15,1	7,9	12,6	4,0	6,4
Columbia Británica	70,8		14,6		7,8		12,4		5,2	
	71,1	100	15,1	20,7	7,6	11,1	12,7	17,6	5,2	7,3
Alberta	63,3		12,8		7,0		9,8		5,5	
	64,6	100	12,7	20,2	7,5	11,1	9,8	15,5	5,6	8,7
Saskatchewan	64,2		13,6		6,7		9,9		3,9	
	63,5	100	13,8	21,2	6,1	10,4	10,0	15,4	4,2	6,0
Manitoba	62,9		8,1		9,1		10,2		4,5	
	61,9	100	8,2	12,9	8,7	14,4	10,3	16,2	4,6	7,2
Ontario	57,7		8,5		10,2		6,2		4,1	
	57,2	100	8,7	14,8	10,0	17,7	6,2	10,7	4,1	7,2
Quebec	64,9		13,0		10,4		6,5		3,4	
	65,3	100	12,7	20,0	10,6	16,0	6,5	10,1	3,3	5,2
Nueva Brunswick	67,7		16,1		9,6		9,5		3,1	
	68,6	100	15,4	23,7	10,2	14,2	9,5	14,0	3,1	4,6
Nueva Scotia	67,1		13,9		11,0		8,9		3,6	
	67,1	100	13,7	20,7	10,9	16,4	9,0	13,3	3,8	5,4
Newfoundland	53,8		11,2		7,7		8,5		0,3[d]	
	57,6	100	10,4	20,8	9,6	14,3	7,8	15,8	0,3	0,5

[a]Debajo de cada tasa bruta por cada 1.000 habitantes entre las edades de 1 y 70 años, la tasa ajustada por edad se indica en bastardilla, según la población del Canadá en 1974.
[b]Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años.
[c]Solamente las provincias con más de 500.000 habitantes (excluida Isla Prince Edward).
[d]Importancia cuestionable (menos de 50 defunciones).

salud que quieren definir prioridades y programas para la prevención de las defunciones prematuras. También podría ser útil para evaluar prioridades en las actividades de investigación en salud.

Los indicadores sociales se consideran útiles para los intereses generales del gobierno en materia de política social, así como para la información pública. El indicador de AVPP resume la mayor parte de la mortalidad prematura, teniendo en cuenta el número de defunciones y la edad al momento de la muerte, e incorporando la actual estructura de edad de la población considerada. Además, la separación de AVPP por causas es muy simple, ya que es aditiva por causa.

Lo que es más importante, AVPP da una expresión estadística simple de la cruel realidad de las defunciones en edades jóvenes. Debido al impacto en la sociedad de las defunciones prematuras, los años de vida potencial perdidos entre las edades de 1 y 70 años parece ser un indicador social de importancia especial.

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias a G. B. Hill y a W. F. Taylor por sus sugerencias y aportaciones en la elaboración de este artículo. Algunos otros colegas nos proporcionaron comentarios útiles, particularmente N. Collishaw, B. L. Ouellet, W. Saveland y S. D. Walter.

Referencias

(1) Romeder, J. M. The need for a continuing national health survey in Canada. Nota inédita. Departamento de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, 1973.

(2) Woolsey, T. D. Adjusted death rates and other indices of mortality. Capítulo IV de: *Techniques of Vital Statistics.* Reimpreso de Caps. I-IV de: *Vital Statistics Rates in the United States 1900-1940,* por F. E. Linder y P. Grove, Oficina Nacional de Estadísticas Vitales, US Government Printing Office, Washington, D.C., 1959 (original 1943).

(3) Brownlee, J. *The Use of Death-Rates as a Measure of Hygiene Conditions.* Medical Research Council, Special Report Series, No. 60, H.M. Stationery Office, Londres, 1922.

(4) Greenwood, M. *et. al.* Discussion on the value of life-tables in statistical research. *J R Stat Soc* 85:537, 1922.

(5) Yule, U. D. On some points relating to vital statistics, more especially statistics of occupational mortality. *J R Stat Soc* 97:1, 1934.

(6) Yerushalmy, J. A mortality index for use in place of the age-adjusted death rate. *Am J Public Health* 41:No. 8, 907, 1951.

(7) Kohn, R. An objective mortality indicator. *Can J Public Health* 42:375, 1951.

(8) Liddell, F.D.K. The measurement of occupational mortality. *Br J Ind Med* 17:228, 1960.

(9) Chiang, C. L. Standard error of the age-adjusted death rate, US Dept. of HEW. *Vital Statistics—Special Reports, Selected Studies,* Vol. 47, No. 9, 275, 1961.

(10) Kilpatrick, S. J. Occupational mortality indices. *Population Studies,* 1962. pág. 175.

(11) Kilpatrick, S. J. Mortality comparisons in socioeconomic groups. *Applied Statistics* 12(2):65, 1963.

(12) Kitagawa, E. M. Theoretical considerations in the selection of a mortality index, and some empirical comparisons. *Hum Biol* 38:3, 293, 1966.

(13) Elveback, L. R. Discussion of 'Indixes of mortality and tests of their statistical significance'. *Hum Biol* 38:3, 322-324, 1966.

(14) Hill, G. B. The use of vital statistics and demographic information in the measurement of health and health care needs. Capítulo 2 de: *Methods of Health Care Evaluation,* Sackett y Baskin (eds.), McMaster University, 1971.

(15) Dempsey, M. Decline in tuberculosis; the death rate fails to tell the entire story. *Am Rev Tuberc* 86:157, 1947.

(16) Dickinson, F. G. y E. L. Welker. What is the leading cause of death? Two new measures. Bureau of Medical Economic Research, American Medical Association, *Bulletin* 64, Chicago, 1948.

(17) Greville, T.N.E. Comments on Mary Dempsey's article on Decline in Tuberculosis: the death rate fails to tell the entire story. *Am Rev Tuberc* 87:417, 1948.

(18) Haenszel, W. A standardized rate for mortality defined in units of lost years of life. *Am J Public Health* 40:17, 1950.

(19) Doughty, J. H. Mortality in terms of lost years of life. *Can J Public Health* 42:134, 1951.

(20) Martin, W. J. Life table mortality as a measure of hygiene. *The Medical Officer,* 151, 1951.

(21) Logan, W. P. y B. Benjamin. Loss of expected years of life—a perspective view of changes between 1848-1872 and 1952. *Monthly Bulletin of the Ministry of Health and Public Health Laboratory,* Inglaterra, Vol. 12, 244, 1953.

(22). Benjamin, B. y H. W. Haycocks. *The Analysis of Mortality and other Actuarial-Statistics.* Londres, Cambridge University Press, 1970.

(23) Stocks, P. Cancer and the community. *Br Med J* 847, 1953.

(24) Romeder, J-M. y J. R. McWinnie. *Health Field Indicators for Policy Planning, Canada and Provinces, Part I: Mortality and Hospitalization.* Departamento de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, 1974.

(25) Dublin, L. I. y A. J. Lotka. Uses of the life table in vital statistics. *Am J Public Health* 27:481, 1937.

(26) Chiang, C. L. Introduction to stochastic processes in biostatistics (Capítulo 9, The life table and its construction). Nueva York, John Willey, 1968.

(27) Gnanasekaran, K. S. Background paper for the 1972-2001 population projections. Documento inédito. Statistics Canada, 1973.

(28) Lery, A. y J. Vallin. Un enfant qui meurt en basâge est souvent 'remplacé'. *Economie et Statistique, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques,* 63:27, 1975.

UN ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DEL TIFUS ENDEMICO (LA ENFERMEDAD DE BRILL) EN EL SURESTE DE LOS ESTADOS UNIDOS, CON ESPECIAL REFERENCIA A SU MODO DE TRANSMISION

Kenneth F. Maxcy[1]

Al principio de este siglo la opinión general era que el tifus exantemático había desaparecido de los Estados Unidos excepto un caso ocasional importado de Europa o de México.[2]

En 1910, el Dr. Nathan E. Brill *(1-3)*, de Nueva York, llamó la atención sobre una enfermedad parecida al tifus que aparecía de forma endémica en esta ciudad. Vaciló en identificarla como tifus debido a su evolución generalmente leve y su aparición en circunstancias diferentes de las que por lo general se asocian con esta enfermedad, y por eso creyó que se trataba de una nueva entidad clínica, "una enfermedad infecciosa de etiología desconocida". Desde entonces, los casos de este tipo se conocen en los Estados Unidos como de enfermedad de Brill.

En 1912, Anderson y Goldberger *(4)*, que habían informado previamente sobre la transmisión experimental del tifus mexicano (tabardillo) a los monos, lograron de modo similar inocular a un mono Rhesus con la sangre de un caso de la enfermedad de Brill de Nueva York. Descubrieron que, como en el tabardillo, una infección hizo inmunes a los monos contra inoculaciones subsiguientes del mismo paso de virus. Además, los monos previamente infectados con el tifus mexicano resultaron después que eran inmunes a la enfermedad de Brill, y viceversa. De estas observaciones llegaron a la conclusión de que la enfermedad de Brill era, de hecho, idéntica al tifus exantemático, y esta conclusión parece haber sido aceptada de forma rápida y general.

Durante uno o dos años siguientes, debido al estímulo de estas publicaciones, se presentó en la literatura médica un número considerable de informes sobre la aparición de casos similares a los descritos por Brill. Además de estos casos, y desde aquel momento, se han continuado notificando cada año al Cirujano General del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos casos de tifus clínico desde varias regiones de los Estados Unidos, pero sobre todo desde el litoral atlántico y desde los estados cercanos a la frontera mexicana.

Una cierta proporción de estos han sido importados, o atribuibles a infecciones recientemente importadas de orígenes foráneos. Cuando este ha sido el cuadro epidemiológico tenía la forma generalmente asociada al tifus tal como se le conocía en el Viejo Mundo. Por ejemplo, en las ocasiones más bien numerosas en las que el tifus se introdujo desde México durante los últimos 10 años *(5-9)* la enfermedad ha sido virulenta, la mortalidad alta, y los casos se han producido en personas que evidentemente padecían pediculosis o en las que estaban en contacto con ellas.

Por otra parte, un gran número de casos espo-

Fuente: *Public Health Reports* 41(52):2967-2995, 1926.

[1]Ex Cirujano Adjunto, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América.

[2]August Hirsch, en su "Patología Geográfica e Histórica" (publicada por la Sociedad New Sydenham de Londres, en 1883), afirma:

"La era real del tifus en los Estados Unidos y Canadá comienza con el período en el que la inmigración desde Irlanda tuvo lugar a gran escala. Por tanto, explicamos el hecho de que los puertos de la costa este de América del Norte habían sido los focos de la enfermedad, y que el mayor contingente de enfermos provenía de los mismos inmigrantes, o de sus compatriotas con los cuales habían estado en contacto. Por otra parte, es notable que una búsqueda más minuciosa entre los numerosos registros epidemiológicos en la literatura de los Estados Unidos no logró descubrir ni un solo comentario sobre la aparición del tifus en el Valle del Mississippi o en los estados del oeste, de tal forma que la mayor parte del continente parecía gozar de una inmunidad absoluta a la enfermedad, y no parecía que se formaran centros endémicos de tifus en ninguna parte del territorio completo, a pesar de las importaciones en gran escala.

Además de los irlandeses, los inmigrantes de otros países de Europa fueron de vez en cuando responsables de pequeños brotes en las ciudades del este de los Estados Unidos.

De igual manera el centro endémico de tifus (tabardillo) en México a veces proporcionaba a los estados del suroeste inmigrantes infectados, que provocaban pequeños brotes".

rádicos de tifus leve no se pudieron asociar con la importación reciente, y aparecieron en circunstancias que sugirieron fuertemente un origen local de la infección. Con respecto a este llamado tifus endémico, Brill observó originalmente que la epidemiología presentaba aspectos diferentes a los que se asignan generalmente al tifus. Señaló que los casos aparecieron esporádicamente, sin conexión entre ellos, que nunca o casi nunca ocasionaron nuevos casos entre las personas en contacto con el enfermo, que no se produjeron brotes localizados, y por último, que su distribución estacional difería con la del tifus. Posteriormente, aceptando la identidad del virus con la del tifus, como indicó el trabajo de Anderson y Goldberger, Brill *(10)* llegó a plantear la cuestión de si algún otro vector que no fuera el piojo podría estar implicado en la transmisión. La misma cuestión fue planteada por Allan *(11)* como resultado de sus observaciones de una serie de casos que se presentaron en Charlotte, Carolina del Norte.

En 1922, mientras estaba destacado como epidemiólogo interino estatal en la Junta Estatal de Salud de Alabama, el autor tuvo la oportunidad de observar con Havens *(12)* un número de casos que fueron identificados clínicamente como la forma endémica del tifus descrita por Brill, y que dio una reacción de Weil-Felix positiva. Como en estos casos se plantea la misma cuestión con respecto al modo de transmisión, se emprendió un estudio epidemiológico bajo las instrucciones del Cirujano General en cooperación con las autoridades locales de salud, el cual ha continuado hasta el presente. La oportunidad de estudio ha sido especialmente favorable, dado que en esta región de los Estados Unidos ha habido poca inmigración tanto de Europa como de México, y la aparición de casos en las ciudades más pequeñas permitía excluir con más seguridad la posibilidad de una nueva introducción constante del virus desde lugares exóticos y la asociación entre los casos, si es que existía.

PRUEBAS DE LA PREVALENCIA EN EL SURESTE DE LOS ESTADOS UNIDOS

Aparte del grupo de casos que aparecieron en Alabama y en Savannah, Georgia, el cual constituye la base de este artículo, hay pruebas de la existencia de tifus leve en otras ciudades de Carolina del Norte y del Sur, de Georgia y de Florida.

El primer informe de esta región del país fue el de Paullin en 1913 *(13)*, el cual describió la evolución clínica de seis casos que observó en Atlanta, Georgia.

En 1914, Newell y Allan *(14)* notificaron cuatro casos de Charlotte, Carolina del Norte. En un informe posterior, Allan *(11)* informó con detalle de 24 casos que se habían producido en aquella ciudad, que no se podían asociar al contacto con personas llegadas recientemente o incluso entre dos casos cualesquiera.

En 1925, el Dr. William A. Smith, presidente de la Junta Municipal de Salud y Asistencia de Charleston, Carolina del Sur, informó al autor en una comunicación personal que en esta ciudad se producían de vez en cuando casos de la enfermedad de Brill; que hacía dos o tres años se había registrado en un intervalo de tiempo muy corto un número importante (aproximadamente 15) de casos. Un examen rápido de los registros de 1923-1925 de uno de los hospitales municipales reveló tres casos clínicos típicos. En 1925 el Dr. H. Clay Foster presentó un historial clínico típico de un caso con una reacción de Weil-Felix positiva en una mujer aparentemente infectada en Beaufort, Carolina del Sur. En el mismo año el Dr. T. P. Waring, de Savannah, realizó un diagnóstico clínico similar en una niña llevada a su consulta desde Estill, Carolina del Sur.

Desde el informe de Paullin *(13)* la aparición de casos ha continuado en Atlanta. Por ejemplo, el departamento de salud de la ciudad fue notificado de un caso de tifus en 1920, de ocho casos en 1922, y de seis casos en 1923. El Dr. T. F. Sellers me informa que, entre agosto de 1923 y noviembre de 1925, en el laboratorio estatal, 11 muestras de sangre tomadas de enfermos que residían en Atlanta habían resultado positivas por la reacción de Weil-Felix. Sydenstricker *(15)* notificó seis casos que llegaron a su consulta en el hospital universitario de Augusta, y el Dr. E. B. Murphey (1925, comunicación personal), de esta ciudad, informó que se han producido allí entre uno y cinco casos cada año desde 1915, cuando se reconoció por primera vez la enfermedad, y que recuerda haber visto casos similares que se remontan a 1906. También se obtuvo información a través del departamento estatal de salud sobre casos de tifus leve que se habían producido durante 1924 y 1925 en Waynesboro, Millen, Lagrange, West Point, Gainesville, y Albany, Georgia.

Durante algunos años se notificaron casos ocasionales de tifus en Jacksonville, Florida: tres casos en 1924, dos en 1925 y 10 en 1926 (hasta diciembre). También se ha registrado la enfermedad en Tampa, Dunedin, Jensen, St. Petersburg, Callahan y Lakeland, Florida.

DATOS DISPONIBLES PARA EL ESTUDIO ACTUAL

Los casos que forman la base de este artículo son 1) los registrados en el Estado de Alabama de 1922 a 1925, 2) los registrados en la ciudad de Savannah de 1923 a 1925.

Se hizo un esfuerzo especial por parte del autor y sus colegas de la Junta Estatal de Salud de Alabama para asegurar una información completa sobre la aparición de la enfermedad en este estado. Se dio alguna publicidad al tema, por medio de los oficiales médicos de salud del condado que trabajaban a tiempo completo y que tenían jurisdicción sobre el 50% de la población, mediante documentos presentados ante la sociedad médica del estado, y mediante la prensa. Por lo tanto, se considera que, en la medida en la que se reconocía la enfermedad, se obtuvieron datos relativamente completos sobre su aparición. Esto es particularmente cierto en la ciudad de Montgomery, en la que gracias a la cooperación de los médicos locales la enfermedad se estudió de forma intensiva.

Durante el período de observación, se registraron en Alabama 104 casos de tifus clínico, 64 de los cuales se confirmaron mediante la reacción de Weil-Felix realizada en los laboratorios estatales; 44 de estos casos, 28 de los cuales se confirmaron por la reacción de Weil-Felix, se encontraron en Montgomery. Se hizo un historial clínico epidemiológico para cada caso. De los 44 casos de Montgomery, 28 se investigaron personalmente por el autor; siete se investigaron por el Dr. C. H. Leach, epidemiólogo estatal interino, y dos por el Dr. L. C. Havens, director de los laboratorios estatales. El historial de los otros siete se rellenó mediante los datos suministrados por el médico que los atendía. De los 60 casos distribuidos por otras ciudades del estado, solo siete fueron investigados personalmente por el autor, uno por el Dr. Leach, y uno por el Dr. Havens, y la información sobre los otros 51 casos se obtuvo del oficial médico local de salud o del médico que los atendía.

En Savannah, la profesión médica se percató de la enfermedad de Brill por medio del informe de un caso presentado ante la sociedad médica local por el Dr. Lawrence Lee en 1915. Comenzando en 1923, un estudio epidemiológico de la enfermedad se llevó a cabo por el autor en colaboración con el Dr. Victor C. Bassett, oficial médico de salud de la ciudad. El asunto llamó la atención de la sociedad médica, y la cooperación de los médicos de la ciudad.

Del total de los 93 casos registrados, 32 han sido confirmados mediante la reacción de Weil-Felix. No se mantuvo un historial, como en los casos de Alabama, pero se hizo una tentativa para asegurar ciertos datos sobre cada caso; es decir, su identificación incluyendo lugar de residencia y lugar de trabajo, ocupación, viajes recientes, fecha de inicio de la enfermedad, evolución clínica, contacto con casos anteriores, casos secundarios, presencia de piojos u otros parásitos. La mayoría de los casos fueron atendidos durante la fase aguda de la enfermedad personalmente por el Dr. Bassett. Cuando esto no se hizo, los datos deseados fueron obtenidos mediante una visita personal al enfermo después de su convalecencia, o del médico que le atendía, o bien una combinación de ambos. El autor acompañó al Dr. Bassett durante muchas de estas visitas.

Se ha aceptado de forma tentativa que la enfermedad que estamos tratando en el sureste de los Estados Unidos es el tifus, debido a:

1) Su identificación clínica con la enfermedad de Brill *(16)*.

2) La reacción de Weil-Felix.

3) El trabajo de Anderson y Goldberger *(4)*, que identificó el virus de la enfermedad de Brill con el del tabardillo mexicano.

4) La transmisión de la enfermedad a los monos Rhesus y a los cobayos de casos de Savannah y Montgomery lograda por el autor, y el carácter de la reacción en estos animales (informe inédito). Están en vías de realizarse otros estudios de la actividad de este virus en animales experimentales y su relación con el virus europeo.

No obstante, dado que se pueda dudar de la identificación de esta enfermedad con el tifus, se puede decir que al menos los casos que se refieren aquí constituyen un grupo clínico tan claro y tan homólogo como el sarampión; que se parecen al tifus exantemático mucho más que a cualquier otra infección específica reconocida, y que hasta ahora no se han diferenciado de tal enfermedad. Así es que es en este sentido en el cual se utiliza la designación de "tifus endémico" en este artículo.

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

a) *Distribución en Alabama.* El Cuadro 1 presenta la distribución de los casos de Alabama

Cuadro 1. Distribución de casos de tifus endémicos en Alabama durante cuatro años de observación.

Ciudad	Población en 1920	1922	1923	1924	1925	Total	Confirmados por Weil-Felix
Birmingham	178.806	1	3	2	1	7	4
Montgomery	43.464	6	6	8	24	44	28
Mobile	60.777	2	–	2	17	21	12
Atmore	1.775	–	–	–	1	1	1
Brewton	2.682	–	–	1	–	1	1
Red Level	385	–	–	–	1	1	1
Andalusia	4.023	–	1	–	5	6	6
Opp	1.556	–	–	–	1	1	1
Troy	5.696	–	2	2	2	6	2
Sampson	1.646	–	1	1	2	4	2
Hartford	1.561	–	1	–	–	1	1
Dothan	10.034	–	–	–	6	6	1
Henland	1.252	2	–	–	2	4	1
Kinston	163	–	–	–	1	1	1
Total	–	11	14	16	63	104	62

por ciudades en cada uno de los cuatro años de observación. La mayoría de estos casos aparecieron en las ciudades grandes—Birmingham, Mobile y Montgomery—y el resto en las ciudades pequeñas. Hasta ahora no se ha notificado ningún caso de los distritos rurales aislados, aunque tres de los casos de Covington County durante el pasado año vivían en granjas.[3]

La enfermedad parece estar limitada casi por completo, si no completamente, a la parte sur del estado. La ciudad de Birmingham tiene una población tres veces mayor que la de Mobile y cuatro veces mayor que la de Montgomery, y sin embargo ha registrado solo siete casos comparados con 21 Mobile y 44 Montgomery. Puesto que la enfermedad ha llamado la atención de la profesión médica de Birmingham, y que la notificación de enfermedades transmisibles es tan buena en esta ciudad como en las otras, se considera improbable que la diferencia en la incidencia pueda atribuirse a casos no descubiertos. Además, una encuesta diligente entre los médicos y oficiales médicos de salud que trabajaban en aquella parte del estado que se encuentra al norte de Birmingham no ha logrado revelar un solo caso durante el período de cuatro años.

La aparición intermitente de casos en las pequeñas ciudades es notable. Por ejemplo, en Troy, ciudad de 5.696 habitantes, el caso T2 se enfermó el 18 de noviembre de 1923, el caso T5 el 25 de marzo, y el caso T6 el 26 de marzo de 1924. Por lo que se pudo averiguar, no se presentó ningún otro caso en esta ciudad hasta noviembre de 1925, un año y medio más tarde, cuando la enfermedad fue contraída por una mujer que vivía en la casa contigua a la que había habitado el caso T3. En Sampson, con una población de 1.646 habitantes, hubo un caso en 1923; después de un período de 14 meses, se produjo otro. En Headland, con una población de 1.252, había 2 casos en 1922, y no se identificó ni registró ningún otro hasta 1925. La misma característica se manifiesta en la distribución temporal de los casos de Montgomery, indicados en el Cuadro 2. A veces transcurrió un período de 3 a 6 meses antes de que se registrara un nuevo caso.

Por lo tanto, de acuerdo con los datos disponibles, la enfermedad en Alabama no tiene una distribución uniforme. Aparece en ciertas ciudades de la parte sur del estado. Su aparición es dispersa respecto al lugar y al tiempo.

b) *Edad.* El número de casos no es suficientemente grande para permitir un análisis detallado de la distribución por edad en comparación con la de tifus en el Viejo Mundo. No obstante, por medio de referencias a las edades de los casos

[3]El Dr. H. P. Rankin, oficial médico de salud del condado, informó que durante 1906, en el Condado de Coffee, colindante con Covington, se habían diagnosticado 15 casos de la enfermedad de Brill. Estos casos se encontraban ampliamente distribuidos en las áreas rurales del condado y el parecer no había asociación entre ellos.

Cuadro 2. Distribución estacional de casos.

	Año	En.	Feb.	Mar.	Abr.	Mayo	Jun.	Jul.	Ag.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
Savannah,	1923	–	–	–	–	–	–	7	8	6	11	5	1	38
Georgia	1924	–	–	1	–	2	1	1	–	4	2	2	1	14
	1925	2	–	1	3	3	0	9	7	1	8	4	3	41
		2	–	2	3	5	1	17	15	11	21	11	5	93
Montgomery,	1922	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1	3	1	6
Alabama	1923	1	1	–	–	–	–	–	–	1	–	2	1	6
	1924	–	–	–	1	–	–	–	3	–	–	2	2	8
	1925	–	1	1	1	1	1	3	5	7	2	1	1	24
		1	2	1	2	1	2	3	8	8	3	8	5	44
Otras ciudades	1922	–	–	–	–	–	–	4	1	–	–	–	–	5
y pueblos de	1923	–	1	–	–	–	–	–	–	2	1	2	2	8
Alabama	1924	–	–	2	–	–	1	–	2	–	1	1	1	8
	1925	2	–	–	–	3	2	5	7	4	4	6	6	39
		2	1	2	–	3	3	9	10	–	6	9	9	00
Total		5	3	5	5	9	6	29	33	25	30	28	19	197

de Montgomery y Savannah indicadas en los Cuadros 3 y 4 se observará que solo tres de los 137 casos registrados fueron de niños menores de 10 años de edad. En los primeros 255 casos registrados por Brill, el más joven tenía 10 años de edad, y había relativamente pocos casos con menos de 20 años.

La levedad del tifus en los niños es un fenómeno muy conocido por los observadores europeos. Por consiguiente, la mayor dificultad de identificación clínica puede explicar en parte la baja incidencia registrada en este grupo de edad. También es posible que tengan algo que ver las diferencias en cuanto a la exposición.

Cuadro 3. Casos de enfermedad de Brill en Montgomery, Alabama, 1922-1925.

Caso No.	Raza	Sexo	Edad	Ocupación	Fecha de inicio de la enfermedad	Weil-Felix día después del inicio	Resultado de la reacción	Observaciones
1	B	M	28	Camarero de cafetería	5/6/22	5°	Neg.	
						8°	Pos. 1-800	
2	B	F	35	Ama de casa	8/10/22	14°	Pos. 1-640	
3	B	M	50	Propietario planta embotelladora	12/11/22	25°	Pos. 1-320	
4	B	F	38	Ama de casa	20/11/22	16°	Pos. 1-160	Esposa del No. 3
5	B	M	35	Empleado en una sala de billar y casa de comidas	25/11/22	15°	Pos. 1-1.280	
6	B	F	60	Ama de casa	19/12/22	8°	Neg. 1-80	
7	B	M	38	Gerente de una tienda de ropa	7/1/23	8°	Neg.	
8	B	M	35	Empleado de almacén	15/2/23	6°	Neg. 1-80	
11	B	M	34	Maquinista	22/9/23	5°	Neg. 1-20	
						14°	Pos. 1-2.560	
12	B	F	45	Ama de casa	1/12/23	14°	Pos. 1-1.280	Esposa del No. 77
13	B	M	22	Empleado de una zapatería	30/11/23	9°	Pos. 1-320	
14	B	M	26	Empleado de ferrocarriles	10/12/23	19°	Pos. 1-1.280	
50	B	F	34	Ama de casa	28/4/24	10°	Pos. 1-160	
51	B	M	15	Empleado de una tienda de comestibles al por mayor	6/8/24	5°	Neg.	
						14°	Pos. 1-5.000	

Cuadro 3. ***(Continuación.)***

Caso No.	Raza	Sexo	Edad	Ocupación	Fecha de inicio de la enfermedad	Weil-Felix día después del inicio	Resultado de la reacción	Observaciones
52	B	M	45	Empleado, tienda de drogas y semillas	9/8/24	10°	Pos. 1-160	
53	B	M	54	Propietario, tienda de confección	24/8/24	–	–	Contacto con No. 52
57	B	M	41	Gerente, ferretería al por mayor	9/11/24	6°	Pos. 1-160	
58	B	F	38	Vendedora, tienda de ropa interior	16/11/24	5°	Neg.	Cobayos
						17°	Neg.	Positivo
59	B	F	11	Colegiala	6/12/24	13°	Pos. 1-320	
60	B	F	36	Ama de casa	7/12/24	8°	Neg.	
61	B	M	52	Propietario, tienda de muebles	20/3/25	11°	Pos. 1-320	
62	B	M	38	Sheriff	28/2/25	7°	Neg. 1-20	
63	B	M	22	Empleado, farmacia	19/4/25	11°	Pos. 1-320	
64	B	F	24	Ama de casa	15/5/25	10°	Neg.	Clínicamente típico
65	B	F	20	Taquillera de cine	13/6/25	8°	Neg. 1-80	
66	B	M	25	Vendedor de zapatos	7/7/25	10°	Neg.	
67	B	M	37	Carnicero, mercado	28/7/25	9°	Pos. 1-320	
68	B	M	45	Juez	28/7/75	11°	Pos.	
69	B	M	46	Médico	8/8/25	–	–	
70	B	M	56	Propietario, tienda de muebles	12/8/25	–	–	
71	B	M	17	Empleado, tienda de comestibles	13/8/25	12°	Pos. 1-160	
72	B	M	43	Abogado	17/8/25	7°	Neg.	
						14°		
73	B	F	45	Empleado, grandes almacenes	23/8/25	8°	Pos.	
74	B	M	32	Gerente, almacén de harinas al por mayor	12/9/25	14°	Pos. 1-640	
75	B	F	17	Colegiala	17/9/25	7°	Pos. 1-160	
76	B	F	30	Ama de casa	9/9/25	10°	Pos. 1-640	
77	B	M	63	Ingeniero de ferrocarriles	15/9/25	14°	Pos. 1-640	Marido del No. 12
78	B	F	11	Colegiala	20/9/25	4°	Neg.	
						10°	Pos. 1-160	
79	B	M	22	Empleado de banco	30/9/25	12°	Pos. 1-1.280	
80	B	M	35	Taxista	27/9/25	–	–	
81	B	M	24	Vendedor de productos agrícolas	19/10/25	9°	Pos. 1-640	
82	N	M	58	Empleado de restaurante	30/10/25	3°	Neg.	
						15°	Pos. 1-1.280	
83	B	M	31	Propietario, almacén de harinas y forrajes	4/11/25	9°	Pos. 1-640	
84	B	F	5	Niña	2/12/25	5°	Pos. 1-100	

c) *Sexo.* Como se indica en los Cuadros 5 y 6, *la incidencia es casi dos veces más alta en los hombres* que en las mujeres, tanto entre los casos de Montgomery como en los de Savannah, tomados conjuntamente. De los 24 casos notificados por Allan *(11)* en Charlotte, Carolina del Norte, 19 eran hombres. De los 50 casos escogidos para análisis por Brill *(2)* 34 eran hombres. La incidencia desproporcionadamente alta del tifus endémico entre los hombres de los Estados Unidos puede deberse a una mayor exposición a la infección o a una mayor susceptibilidad.

d) *Raza.* En las grandes ciudades del este, como Boston, Nueva York, y Filadelfia, una gran proporción de los casos de la enfermedad de Brill han ocurrido en personas que nacieron en Rusia; y en el sur de Texas y California, la

Cuadro 4. Casos de enfermedad de Brill en Savannah, Georgia, 1923-1925.

Caso No.	Raza	Sexo	Edad	Ocupación	Fecha de inicio de la enfermedad	Weil-Felix día después del inicio	Resultado de la reacción	Observaciones
1	B	M	23	Empleado de restaurante	13/7/23	–	–	
2	B	M	45	Tratante de heno y paja	14/7/23	–	–	
3	B	F	30	Ama de casa	16/7/23	–	–	
4	B	M	52	Empleado de restaurante	19/7/23	–	–	
5	B	M	38	Vigilante del Hogar Industrial del Ejército de Salvación	21/7/23	–	–	
						–	–	
6	B	F	19	Ama de casa	27/7/23	–	–	
7	B	M	31	Vendedor, empaquetador de carne	28/7/23	–	–	
9	B	M	60	Vendedor, abastecedor de buques	3/8/23	–	–	
10	B	M	31	Vendedor, almacén de tabaco	4/8/23	–	–	
11	B	M	52	Vendedor, bombones al por mayor	6/8/23	–	–	
12	B	M	40	Sastre	14/8/23		–	–
13	B	M	40	Tendero de ultramarinos	16/8/23	–	–	
14	B	M	28	Carnicero, tienda "H"	27/8/23	–	–	
17	N	M	21	Lechero	29/8/23	–	–	
8	B	M	21	Desempleado	25/8/23	–	–	
16	B	F	51	Ama de casa	1/9/23	–	–	
17	B	M	37	Empleado, almacén al por mayor	2/9/23	–	–	
18	B	M	30	Empleado, tienda de comestibles	17/9/23	–	–	
19	B	M	21	Empleado, restaurante	23/9/23	–	–	
20	B	F	35	Ama de casa	24/9/23	7°	Pos. 1-160	
21	B	M	28	Empleado, departamento bomberos	25/9/23	40°	Neg.	
22	B	F	32	Ama de casa	1/10/23	11°	Neg.	
23	B	F	25	Ama de casa	2/10/23	8°	Neg.	
24	B	M	30	Empleado, tienda de comestibles	2/10/23	12°	Pos. 1-160	
25	B	F	17	Desempleada	7/10/23	6°	Neg.	
26	B	F	35	Ama de casa, pensión	9/10/23	–	–	
27	B	F	14	Colegiala	15/10/23	–	–	
28	B	F	40	Empleada, tienda de comestibles	21/10/23	8°	Neg.	
						17°	Pos. 1-160	
28	N	M	38	Pintor	–/11/23	–	–	
29	B	M	38	Mecánico	24/10/23	14°	Pos. 1-320	
29	B	F	38	Ama de casa	25/10/23	10°	Neg.	
30	B	M	10	Niño	25/10/23	10°	Neg. 1-80	Hijo de No. 29
31	B	F	5	Niña	25/10/23	10°	Neg.	Hija de No. 29
32	B	M	32	–	2/11/23	–	–	Marido de No. 29
33	B	F	44	Ama de casa	8/11/23	15°	Pos. 1-320	
34	B	F	26	Ama de casa	11/11/23	12°	Pos. 1-320	
37	B	F	43	Ama de casa	14/11/23	12°	Pos. 1-320	
40	B	M	52	Funcionario de prisiones	10/12/23	9°	Neg.	
							Pos. 1-320	
1	B	F	51	Ama de casa	7/3/24	14°	Neg.	Cobayos
2	B	F	40	Ama de casa	1/5/24	8°	Neg. 1-80	
3	B	M	44	Ingeniero de ferrocarriles	12/5/24	–	–	
4	B	F	14	Colegiala	11/6/24	–	–	
5	B	M	35	Consignatario	9/7/24	14°	Neg.	
6	B	M	50	Encargado de ferrocarriles	1/9/24	–	–	
7	B	M	48	Tratante de trementina	6/9/24	–	–	
8	B	F	57	Ama de casa	20/9/24	–	–	
9	B	F	19	Empleada, grandes almacenes	20/9/24	–	–	

Cuadro 4. ***(Continuación.)***

Caso No.	Raza	Sexo	Edad	Ocupación	Fecha de inicio de la enfermedad	Weil-Felix día después del inicio	Resultado de la reacción	Observaciones
11	B	M	62	Granjero	21/10/24	–	–	
13	B	M	19	Peluquero	21/10/24	15°	Pos. 1-160	
14	B	F	62	Ama de casa	25/11/24	–	Pos. 1-160	
15	B	M	28	Empleado estación de servicio	18/11/24	14°	Pos. 1-160	
16	B	F	50	Ama de casa, viviendo encima de tienda	18/12/24	–	–	
17	B	F	18	Oficinista	30/1/25	–	–	
18	B	M	36	Encargado, empresa de mudanzas	28/3/25	–	–	
19	B	F	48	Ama de casa	4/4/25	10° 17°	Neg. 1-80 Pos. 1-1.280	
20	B	M	34	Propietario, tienda de muebles	30/4/25	6°	Neg.	
21	B	M	56	Propietario, servicio hotel y taxi	18/4/25	–	–	–
22	B	M	36	Superintendente, empresa química	16/5/25	–	Pos. 1-320	
38B	B	M	65	Carnicero tienda "A"	-/1/25	–	–	
23	B	F	35	Ama de casa, viviendo al lado de panadería	7/5/25	–	–	
24	B	M	47	Mecánico	30/5/25	–	–	
25	B	F	52	Vendedora, tienda de artesanía	9/7/25	16°	Pos. 1-640	
26	B	M	23	Impresor, tienda a la orilla del agua	15/7/25	10°	Pos. 1-100	
27	B	M	29	Vendedor, tienda de forrajes "S"	5/7/25	–	–	
28	B	M	17	Empleado, lechería "X"	25/6/25	22°	Pos. 1-320	
29	B	M	60	Granjero	22/7/25	10°	Neg. 1-40	
30	B	F	30	Desempleada	28/7/25	–	Pos. 1-160	
31	B	M	30	Empleado, tienda de comestibles	28/7/25	14°	Pos. 1-160	
32	B	M	25	Empleado, lechería "X"	9/7/25	12°	Neg.	
33	B	M	35	Empleado, restaurante	11/8/25	15°	Pos. 1-1.280	
34	B	F	73	Ama de casa	15/8/25	–	Pos. 1-320	
35	B	M	28	Empleado, tienda de forrajes "S"	27/7/25	8°	Neg.	
36	B	M	17	Empleado, lechería "X"	12/8/25	–	–	
38	B	F	33	Telefonista, viviendo encima de la tienda de comestibles "A"	16/8/25	–	–	
39	B	M	54	Empleado, tienda de forrajes "S"	7/8/25	–	–	
40	B	M	41	Carpintero	26/8/25	–	–	
41	B	F	19	Colegiala	26/8/25	–	–	
42	B	M	16	Colegial	17/9/25	–	–	
43	B	F	60	Ama de casa	1/10/25	–	Pos. 1-100[1]	
44	B	M	10	Colegial	1/10/25	7°	Pos. 1-100[1]	
45	B	M	27	Empleado, tienda de comestibles al por mayor	2/10/25	11°	Pos. 1-100[1]	
46	B	M	22	Empleado, almacén de tabaco al por mayor	5/10/25	–	Pos. 1-320	
47	B	F	20	Empleada, tienda de comestibles	1/10/25	15°	Pos. 1-320	
48	B	F	56	Ama de casa	11/10/25	17°	Neg.	
50	B	F	7	Colegiala	19/10/25	8°	Pos. 1-160[1]	
51	B	M	50	Moldeador, viviendo a la orilla del agua	16/10/25	20°	Pos. 1-320	

Cuadro 4. ***(Continuación.)***

Caso No.	Raza	Sexo	Edad	Ocupación	Fecha de inicio de la enfermedad	Weil-Felix día después del inicio	Resultado de la reacción	Observaciones
52	B	M	30	Gerente, fábrica de hielo	4/11/25	10°	Pos. 1-160	
53	B	M	57	Ingeniero	9/11/25	5°	Pos. 1-320	
54	B	F	30	Empleada, consulta médica	7/11/25	10°	Pos. 1-160[1]	
55	B	M	52	Tratante de mercancías	22/11/25	9°	Pos. 1-640	
56	B	M	14	Colegial	13/12/25	8°	Pos. 1-640	
57	B	M	26	Plomero, de ferrocarriles	14/12/25	8°	Pos. 1.280	
58	B	M	40	Pintor	15/12/25	–	Pos. 1-160	

[1]Aglutinación microscópica con dilución aproximada de sangre seca.

Cuadro 5. Número de casos y tasa de casos de tifus endémico de acuerdo con grupos ocupacionales generales en Montgomery, Alabama, 1922-1925. (Cifras de población tomadas del Censo de los Estados Unidos de 1920)

	Total de personas en el grupo		Número de casos en el grupo		Tasa de casos por cada 1.000 expuestos	
Grupo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Población de 10 años y más	16.428	19.408	20	14	1,77	0,72
Todas las ocupaciones	13.242	7.620	29	3	2,20	,39
Sin empleo remunerado	3.186	11.878	0	11	0	,93
Agricultura, silvicultura y ganadería	215	26	0	0	0	0
Extracción de minerales	24	1	0	0	0	0
Fabricación e industria mecánica	4.114	768	1	0	,250	0
Transporte	2.608	481	3	0	1,15	0
Comercio	3.018	530	18	3	5,00	5,67
Servicios públicos	402	10	1	0	2,49	0
Servicios profesionales	650	571	3	0	4,62	0
Servicios domésticos y personales	1.702	4.915	3	0	2,73	0
Oficinistas	1.079	668	0	0	0	0

mayoría de los casos ocurrieron entre mexicanos; *pero en los estados del sureste, todos los casos, salvo una o dos posibles excepciones, se han producido en americanos nativos de raza blanca.* Por alguna razón desconocida, los negros están casi exentos de la enfermedad. Por ejemplo, en Savannah, donde en 1920 los negros constituían el 47% de la población, solo dos de los 93 casos registrados eran de esta raza; en Alabama, donde aproximadamente la tercera parte de la población del estado es de raza negra, solo dos de los 104 casos registrados fueron negros. Allan comentó la ausencia de casos en esta raza en Charlotte, Carolina del Norte.

Se plantea la cuestión de si esta inmunidad aparente a la enfermedad entre la raza de negra es un hecho, o si se debe simplemente a una falta de identificación y notificación de la enfermedad en esta raza. El único caso en un negro que observé personalmente era típico en todos los aspectos, muy grave, con una erupción bien desarrollada y evidente, de modo que era tan fácilmente identificable como si lo fuera en una persona de raza blanca. Casi todos los médicos

Cuadro 6. Número de casos y tasa de casos de tifus endémico de acuerdo con grupos ocupacionales generales en Savannah, Georgia, 1923-1925. (Cifras de población tomadas del Censo de los Estados Unidos de 1920)

	Total de personas en el grupo		Número de casos en el grupo		Tasa de casos por cada 1.000 expuestos	
Grupo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Población de 10 años y más	33.676	35.463	57	34	1,69	0,96
Todas las ocupaciones	28.986	12.880	52	7	1,79	,54
Sin empleo remunerado	4.690	22.583	5	27	1,07	1,19
Agricultura, silvicultura y ganadería	273	24	6	0	21,98	0
Extracción de minerales	13	0	0	0	0	0
Fabricación e industria mecánica	10.816	1.753	10	0	,92	0
Transporte	6.573	245	5	1	,76	4,08
Comercio	4.810	878	23	4	4,78	4,56
Servicios públicos	940	9	2	0	2,13	0
Servicios profesionales	977	864	0	0	0	0
Servicios domésticos y personales	1.800	7.710	6	0	3,33	0
Oficinistas	2.784	1.397	0	2	0	1,43

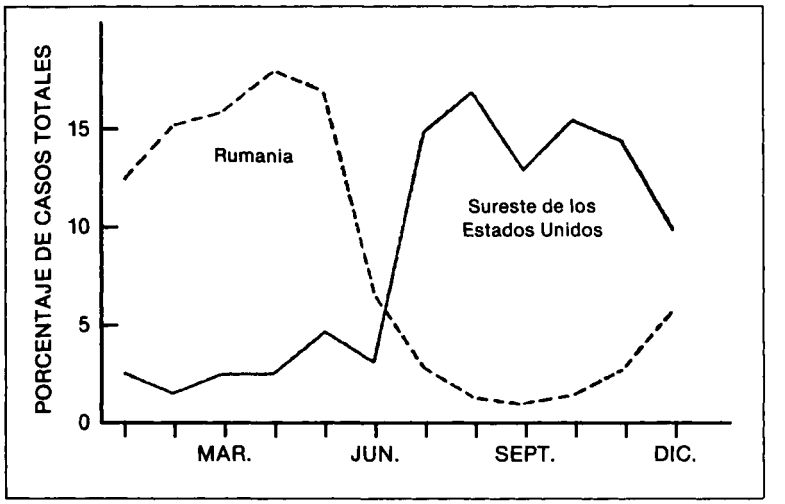
que identificaron y notificaron casos entre los blancos atienden a un cierto número de negros en su ejercicio rutinario de la profesión. En Alabama, una alta proporción de los casos de fiebre continua, particularmente en los cuales se sospecha el tifus, son atendidos por los oficiales médicos de salud a tiempo completo. En Savannah, Montgomery y Mobile, un gran número de las muestras de sangre enviadas a los laboratorios de salud pública para la prueba de Widal, así como un número considerable de sueros sometidos a la prueba de Wassermann, se contrastaron con el organismo de Weil-Felix, con resultados negativos en lo que se refería a los negros, aunque por medio del mismo procedimiento se descubrieron algunos casos que no habían sido identificados en blancos. Por lo tanto, de acuerdo con la evidencia disponible, mientras que sea posible que la baja incidencia entre los negros se deba en parte a una falta de identificación y notificación, este factor no parece poder explicar toda la discrepancia. *La inmunidad relativa de esta enfermedad entre los negros permanece aún sin explicar.*

e) *Distribución estacional.* Una tabulación de los casos registrados por meses (véase el Cuadro 2) muestra que aunque la enfermedad aparece en todos los meses del año, alcanza su incidencia máxima en verano y en otoño. Esta característica ha permanecido constante durante los cuatro años de observación. Brill encontró una distribución estacional similar en la ciudad de Nueva York, y, en su último informe *(10)*, basado en la experiencia de 500 casos durante un período de unos 20 años, afirmó que el 70% aparecía entre junio y noviembre.

La ocurrencia máxima del tifus endémico en verano y otoño en los Estados Unidos está en contraste directo con la alta incidencia del tifus en invierno y primavera en el Viejo Mundo. Esto se muestra en la Figura 1, en la que la curva que representa la distribución estacional de los 197 casos de tifus endémico analizados en este artículo se compara con la curva del tifus de Rumania en 1922-1924 *(17)*. La distribución estacional de la enfermedad en Rusia en 1920-1924 y en Polonia en 1922-1924, es parecida a la de Rumania. Se acepta generalmente que el tifus se presenta durante los meses más fríos; pero la enfermedad endémica de los Estados Unidos alcanza la ocurrencia mínima durante esos meses.

f) *Localización por residencia.* El estudio de los casos que aparecieron en Montgomery, según lugar de residencia,... sugiere una tendencia hacia una focalización en la parte central de la ciudad, dentro y cerca del distrito comercial. Se plantea el problema de si esta concentración aparente es solamente el resultado de una mayor densidad de población en esta parte de la ciudad. Los 39 casos que residían dentro de los

Figura 1. Distribución estacional del tifus endémico (enfermedad de Brill) basada en 197 casos de Alabama y de Savannah, Georgia, E.U.A., en 1922-1925, comparada con la del tifus en Rumania en 1922-1924.



límites de la ciudad estaban distribuidos entre los siete distritos electorales como sigue:

Distrito electoral	Población según el censo de 1920	No. de casos	Tasa de casos por 1.000 habitantes
1	5.636	4	0,71
2	9.405	4	,43
3	4.147	8	1,98
4	7.035	10	1,42
5	5.044	4	0,74
6	4.075	4	,98
7	8.122	5	,62

Esta división de la ciudad es peculiarmente desfavorable para los propósitos que se están considerando, puesto que los distritos electorales están organizados de forma radial de tal modo que todos salvo uno (el distrito 7) incluyen porciones de la parte central de la ciudad. A pesar de esto, la tabulación indica un ligero exceso de casos en los distritos 3 y 4, los cuales incluyen una gran porción de la zona residencial más antigua que linda con el distrito comercial.

Del mismo modo... se han presentado los casos de Savannah según sus lugares de residencia. La distribución parece ser más bien general, salvo quizás las partes residenciales más modernas y los distritos exteriores, en los cuales la incidencia parece ser baja. Las cifras de la población por distritos electorales no están disponibles en el censo de los Estados Unidos, y por lo tanto no es posible comparar las tasas de las diferentes secciones.

Resumiendo los datos sobre la localización de casos por residencia en ambas ciudades, impresiona el hecho de que los casos estén dispersos en el sentido de que *no hay brotes de vecindades marcadamente localizadas.* Sin embargo, parece existir una tendencia a que los casos se produzcan con más frecuencia en los distritos residenciales antiguos, y más centrales.

g) *Localización por lugar de trabajo.* Ya que una persona empleada se expone a un número aún mayor de contactos en su lugar de trabajo que en su casa, también se examinó la agrupación de casos bajo este aspecto. Los casos de Montgomery se indicaron... según el lugar de trabajo, o, si estaban sin empleo, según su domicilio. [*La localización*] *sugiere un centro focal de la enfermedad en el corazón del distrito comercial.* Una gran proporción de los casos trabajaban (o vivían, si no tenían empleo) dentro de cuatro manzanas desde la esquina de las calles de North Court y Monroe. Esta parte del distrito comercial está constituida principalmente por comercios y mercados al por menor, tiendas de ropa, farmacias, tiendas de comestibles, carnicerías, puestos de fruta, tiendas de semillas y granos, etc.

Los casos de Savannah se han marcado del mismo modo ... según el lugar de trabajo, o, si

no tenían empleo dentro de la ciudad, según su domicilio. Resulta una agrupación similar en el distrito comercial al por menor, pero la enfermedad no parece tan concentrada como en Montgomery. Llama la atención particularmente ... la posición del centro de venta de comestibles de la ciudad.

h) *Ocupación.* La focalización aparente de la enfermedad en el distrito comercial puede deberse a una concentración de personas empleadas en este barrio, o a un mayor riesgo en ciertas ocupaciones localizadas en esta parte de la ciudad. Se han obtenido datos sobre esta cuestión por medio de un análisis de los casos según las amplias categorías ocupacionales suministradas por el censo de los Estados Unidos y presentadas en los Cuadros 5 y 6.

En Montgomery, 18 de los 29 casos entre hombres (el 62%) trabajaban en el "comercio" (oficinistas, propietarios, directivos, representantes, comerciantes, etc.), aunque solo el 23% de la población total de hombres empleados con más de 10 años de edad se dedicaban a este tipo de trabajo. Se presentó solo un caso entre los 4.114 hombres empleados en las "industrias de fabricación y mecánicas"; tres entre los 2.608 hombres dedicados al "transporte". Los tres casos clasificados como del "servicio doméstico y personal" trabajaban en restaurantes.

Asimismo, 23 de los 52 hombres de Savannah (el 44%) trabajaban en el "comercio", aunque solamente el 17% de la población total de hombres ocupados tienen este tipo de trabajo. Las tasas en las "industrias mecánicas y de fabricación" y "transporte" son comparativamente bajas. En la categoría de la "agricultura, silvicultura, y agropecuaria", los casos consistían en cuatro empleados de lecherías y dos granjeros jubilados; en la del "servicio doméstico y personal", cuatro trabajaban en restaurantes, uno era peluquero, y uno era empleado de hotel.

Entre las mujeres empleadas, la distribución es muy parecida en ambas ciudades, aunque los grupos sean pequeños. En ambas ciudades, la mayor incidencia se encuentra en el "comercio", con una tasa aproximadamente igual a la de los hombres en este grupo solo.

Utilizando una base diferente de clasificación, y las ocupaciones tal como se presentan en los Cuadros 3 y 4, es notable que en Montgomery, 10 de las 32 personas empleadas (el 31%) que padecieron tifus estaban ocupadas en el comercio de alimentos, comestibles, carne, productos agrícolas, forrajes, harina, o trabajaban en tiendas de forrajes y restaurantes. En Savannah, 20 de las 59 personas empleadas (el 34%) que padecieron la enfermedad tenían estas ocupaciones. El exceso aparente de casos entre los que comerciaban comestibles es marcadamente similar en ambas ciudades, del mismo modo que las tasas entre los hombres y mujeres dedicados al "comercio".

Estos análisis de las ocupaciones de las personas afectadas por el tifus endémico sugiere fuertemente que, comparadas con el resto de la población, las personas ocupadas en el "comercio", y especialmente las que trabajaban en almacenes y tiendas de comestibles, tiendas de forrajes y restaurantes, están expuestas a un riesgo de infección claramente mayor.

i) *Situación social.* El análisis laboral también destaca el hecho de que la enfermedad atacó principalmente a personas que se ganaban la vida relativamente bien. Hay una ausencia notable de casos entre los obreros no calificados y los hombres desempleados.

Por medio de la observación personal de los casos y su ambiente, el autor y sus colaboradores están convencidos de que la enfermedad no eligió a los pobres e indigentes. Afectó a todas las clases. Los casos, en la medida que fueron descubiertos, presentan una sección bastante representativa de los estratos sociales de la comunidad norteamericana media. Esto implica que la gran mayoría de los casos se produjo entre personas limpias en sus hogares y en sus hábitos personales.

No había casos entre los ocupantes de cárceles, prisiones o manicomios. No existía ninguna asociación particular con alojamientos baratos. Las características clásicas del tifus en el Viejo Mundo no se encontraban presentes en este aspecto.

j) *Contacto entre casos.* Uno de los datos de la historia clínica utilizado en la serie de Alabama era la "historia del contacto con casos anteriores". Había solo un caso entre los 44 de Montgomery en el cual el enfermo, el médico que le atendía o el investigador estuviera en condiciones para afirmar que existía una asociación clara e íntima dentro de las tres semanas anteriores al inicio de la enfermedad con un caso de la misma enfermedad o con un caso sospechoso. La única excepción fue el caso No. 4, de una mujer que se enfermó ocho días después de su marido.

En ninguno de los 60 casos que se presentaron en otras partes de Alabama y de los cuales se había archivado la historia clínica, ni el paciente ni su médico estaban enterados de tal contacto con un caso anterior.

Esto es igualmente cierto con respecto a los casos de Savannah, salvo las siguientes excepciones:

El caso No. 32 enfermó de tifus aproximadamente siete días después de que su mujer y sus dos hijos se hubieran enfermado con la misma enfermedad.

El caso No. 27, que ocurrió el 5 de julio; el caso 35, el 27 de julio, y el caso 39, el 7 de agosto, eran empleados de una importante tienda de comestibes de venta al por mayor. Por lo tanto, tenían relaciones casuales en su lugar de trabajo.

El caso 28, que ocurrió el 25 de junio; el caso 32, el 9 de julio, y el caso 36 (mortal) el 12 de agosto, trabajaban en la misma granja especializada en la producción de leche y tenían relaciones en su trabajo. Se observará que estos casos se produjeron aproximadamente al mismo tiempo que los de la tienda de comestibles antes citados. La granja compró forraje de esta tienda durante el período en cuestión, pero no se pudo demostrar un contacto personal entre los hombres de la granja y los de la tienda. No se conocían casos de tifus entre los 100 o más clientes de la granja.

De este modo resulta evidente que el contagio conocido con un caso anterior es un descubrimiento muy poco frecuente. Por cierto, hay que admitir que pueden haber existido contactos íntimos sin que se descubrieran, en especial en los casos en los cuales se dependía totalmente de la información suministrada por el médico que trató al caso y por su paciente. Por otra parte, parece improbable que se hubiera pasado por alto un número apreciable de contactos asociados con enfermos o convalecientes.

Además, existe evidencia de otro aspecto por el cual la enfermedad observada en este estudio no era fácilmente transmisible de persona a persona. Por cada caso que se produjo, había algunas personas en contacto íntimo con el enfermo, incluyendo a otros miembros de la familia, médicos, enfermeras y visitantes. A pesar de la ausencia de medidas profilácticas, las infecciones entre estos contactos íntimos conocidos fueron raras.

Entre los 197 casos en los cuales se basa este artículo, solo en dos oportunidades, anteriormente citadas, hubo más de un caso en la misma familia, en tal secuencia como para sugerir la posibilidad de que el caso anterior pudiera haber contagiado al caso posterior.

Dieciocho de los 93 casos de Savannah y seis de los 44 casos de Montgomery fueron hospitalizados. Al ingreso, no se hizo ningún esfuerzo para despiojar el enfermo, ni se tomaron medidas preventivas con respecto a los piojos. No se ha presentado ningún caso entre enfermeras, asistentes, médicos u otros pacientes. En Montgomery, un médico contrajo la enfermedad, pero afirmó con seguridad que no había tratado ningún caso de tifus conocido o sospechoso desde hacía al menos un mes antes del inicio de su enfermedad.

Brill *(10)* afirma que, en más de 500 casos de tifus endémico que había observado en la ciudad de Nueva York, había solo dos casos en los cuales la enfermedad se transmitió a más de un miembro de la misma familia al mismo tiempo o casi al mismo tiempo. Muchos de los casos de Nueva York fueron hospitalizados (entre 15 y 30 notificados cada año desde 1912 en esta ciudad), pero no se han notificado casos de contagio entre los pacientes, enfermeras o médicos.

Allan *(11)* no logró asociar ningún contagio de caso a caso en Charlotte. Con respecto a esto, se debería mencionar los otros muchos casos notificados en la literatura y al Cirujano General que han sido esporádicos y sin difusión secundaria.

En contraste, se llama la atención sobre el informe de Boyd *(6)* acerca de un pequeño brote de tifus mexicano (tabardillo) en Iowa. Durante 1915-1918 se desencadenó en México una epidemia importante de tabardillo y en consecuencia se originaron brotes esporádicos en el territorio estadounidense importados por obreros. Un obrero mexicano fue ingresado en el hospital de la Compañía de Ferrocarriles de Santa Fe, en Fort Madison, Iowa. Posteriormente se descubrió que tenía tifus, y se encontraron piojos en su ropa. Después de diagnosticar su caso, en los 30 días siguientes contrajeron la misma enfermedad el médico que le examinó al ingreso, la enfermera que se hizo cargo de su ropa, dos enfermeros que le atendían y otros enfermos del hospital.

La falta de una relación entre los casos, y la reducida tasa secundaria de morbilidad familiar son características notables y constantes del tifus endémico en los Estados Unidos.

Casos múltiples en el mismo local. Aunque rara vez se hayan observado casos en la misma familia

en un orden de sucesión tan cercano que sugiera el contagio de la enfermedad durante su fase febril aguda, se han notado varias reapariciones de casos en el mismo local, a intervalos de seis o más meses.

En Montgomery, la señora R., con domicilio en Columbus Street, padeció en diciembre de 1922 un ataque típico de la enfermedad de Brill. Tres años después, en el mismo domicilio, su marido contrajo la enfermedad.

En Savannah, en Abercorn Street, hay un edificio de estructura antigua que alberga una tienda en la primera planta y el piso del conserje en la segunda planta. En agosto de 1923, un carnicero que tenía su comercio en la parte trasera de la tienda contrajo el tifus; 18 meses después, en enero de 1925, su suegro, que vivía con él y también le ayudaba en la carnicería, contrajo la enfermedad. En el piso situado encima de la tienda vivía una familia de nueve personas; ocupaban este local desde hacía ocho años con la excepción de seis meses en 1924. Un miembro de esta familia, la señora M., contrajo la enfermedad en agosto de 1925, siete meses después del caso anterior. Aunque ella fue tratada en su casa, no se presentaron otros casos en la familia, y tampoco se logró obtener un historial de casos anteriores en esta familia.[4]

Infestación por piojos. En vista de las pruebas de que la enfermedad en cuestión era el tifus, y de que el tifus, tal como se conoce en el Viejo Mundo, se transmite de hombre a hombre por el piojo, en cada caso se realizó una investigación lo más cuidadosa posible para detectar piojos o cualquier indicio de una infestación previa por piojos. Esta investigación consistió en preguntar al enfermo y al médico que lo trató, en todos los casos estudiados, si se había observado la infestación por piojos o si el enfermo había notado cualquier picadura de insectos. En todos los casos investigados por el autor en Alabama y en los pocos observados en Savannah, se buscó liendres o insectos vivos en los pelos de la cabeza y del cuerpo, y en la ropa de cama, así como señales de rascado en la piel que pudieran indicar infestación; al mismo tiempo se examinaron otros miembros presentes de la familia y el ambiente, con los mismos fines. El Dr. Bassett efectuó la misma búsqueda en todas las personas con esta enfermedad que atendió en Savannah; además, en algunos casos, buscó cuidadosamente la ropa que llevaba el enfermo con anterioridad a su enfermedad. Se interrogó a todos los médicos que habían tratado casos de la enfermedad de Brill conocidos por el autor, con respecto a la presencia de piojos en sus enfermos.

En Alabama, los resultados de esta encuesta fueron uniformemente negativos, excepto que en uno de los 104 casos había una historia de una joven muchacha que vivía en la misma casa que el enfermo y que había tenido piojos en el pelo tres meses antes del inicio de la enfermedad.

La encuesta de los 93 casos de Savannah tuvo resultados igualmente negativos, con dos excepciones: en el caso S12, de 1923, que se trataba de un judío propietario de una tienda de ropa barata, el médico que le atendió hizo una declaración positiva que había visto piojos en el cuerpo y en la cama del enfermo; en el caso S15, que se trataba de un diagnóstico clínico positivo de tifus en un negro, un oficial médico de salud enviado para desinfectar el local del enfermo después de su traslado al hospital, afirmó que había visto parásitos en la ropa de cama. En ninguna de estas dos situaciones había casos secundarios en la familia o entre los contactos conocidos del enfermo.

Mientras que esta evidencia no excluye en ningún caso la posibilidad de que el enfermo hubiera sido picado por uno o más piojos antes del inicio de la enfermedad, o que hubiera tenido una leve infestación que no se descubrió, es cierto que basta para establecer de forma definitiva que la *enfermedad no estaba asociada con la pediculosis.* De hecho, esto se establece de forma suficiente por la distribución geográfica y social de la enfermedad, puesto que una proporción importante de los casos se presentaron en personas con tales hábitos y que vivían en tales ambientes, que no se podía sospechar que albergaran piojos.

DISCUSION

Los datos presentados hasta ahora indican que en el sureste de los Estados Unidos existe una enfermedad endémica que aún no se ha

[4]Además de estos casos, se registraron dos más en 1926. En la tienda grande de forrajes y comestibles al por mayor a la cual se ha hecho referencia en el apartado "Contacto", y en la cual se produjeron tres casos durante el verano de 1925, el gerente enfermó en agosto de 1926, sin que en el intervalo se produjera ningún caso entre los empleados, hasta donde se ha podido averiguar. Una casa de comidas cercana, en la cual el caso No. 1 (julio de 1923) estaba empleado, cambió recientemente de propietarios, y el nuevo propietario, el caso S48, se enfermó en agosto de 1926. En la misma vecindad, D.K., un comerciante de cueros, pieles y pollos, se enfermó en junio de 1926, seguido seis semanas después por otro trabajador del mismo establecimiento. No hubo casos entre los contactos familiares de ninguno de ellos.

podido distinguir, de forma clínica y serológica, del tifus del Viejo Mundo, excepto en lo que respecta a la levedad relativa de su evolución clínica y a su baja tasa de mortalidad. Parece idéntica a la enfermedad descrita por Brill como endémica en la ciudad de Nueva York. Por otra parte, las características epidemiológicas de esta enfermedad presentan ciertos puntos de diferencia con el tifus del Viejo Mundo, los cuales parecen significativos. Estos están principalmente relacionados con el modo de transmisión.

Se ha probado de forma satisfactoria que el piojo *(P. humanus var. corporis* y *P. humanus var. capitis)* es el vector normal—no necesariamente el único—del tifus epidémico del Viejo Mundo. La transmisión del virus de hombre a hombre se realiza por medio de este insecto. Revisando las observaciones realizadas hasta el presente sobre el tifus endémico del sureste de los Estados Unidos, se puede considerar la evidencia a favor y en contra de la transmisión de hombre a hombre por medio del piojo.

Con respecto a la evidencia positiva que sugeriría la asociación de esta enfermedad con los piojos, no se ha descubierto ni un solo indicio que sugiera tal modo de transmisión. En otras palabras, si esta enfermedad hubiera sido considerada como una enfermedad de etiología desconocida, sin suposición anterior sobre su modo de transmisión, los datos que se han presentado con respecto a los casos observados en Alabama y en Savannah, Georgia, ni siquiera ocasionarían la sospecha de que la infección fuera transmitida por el piojo. Así pues, este estudio no aporta ninguna evidencia positiva que pueda incriminar al piojo.

Además, existen ciertos hechos que se ponderan claramente contra la suposición de que la enfermedad, tal como se ha observado en estas regiones, haya sido transmitida por piojos. Estos hechos son:

I. La distribución estacional de la enfermedad, que alcanza su ocurrencia máxima en las estaciones calurosas de verano y otoño, es contraria a la distribución estacional de las enfermedades que se sabe que se transmiten por el piojo—el tifus del Viejo Mundo, la fiebre recurrente, la fiebre de las trincheras, que característicamente alcanzan su máxima prevalencia en los meses más fríos del invierno y la primavera.

II. La distribución social y ambiental de la enfermedad no es tal como se hubiera esperado, y en la gran mayoría de los casos (todos salvo dos en una serie de 197), no se descubrió ningún indicio de infestación por piojos. Esto está de acuerdo con la experiencia de que las personas que cuidan su higiene, en las cuales los piojos no pueden establecerse, a veces pueden ser picadas por piojos adquiridos por casualidad, y que tales personas pueden ser infectadas por una enfermedad transmitida por el piojo, sobre todo aquellas que tienen un contacto íntimo con enfermos infestados por piojos. No obstante, contrariamente a lo que ha sucedido con el tifus del Viejo Mundo y la fiebre recurrente, las cuales son enfermedades exantemáticas conocidas, la infección *se limita casi exclusivamente* a personas que no están demostrablemente infestadas, como ha sido en nuestro caso. Efectivamente, parece casi inconcebible que en una infección exantemática se encontrara tal ausencia de asociación con el piojo.

III. Como corolario de lo anterior, la falta de evidencia de transmisibilidad directa, después de un período considerable de observación, no está de acuerdo con la experiencia común en cuanto a las enfermedades exantemáticas. El hecho de que los contactos de los casos observados raramente se hayan infectado no constituye de por sí una prueba contra la infección exantemática, puesto que no se esperaría que estos enfermos, al no tener piojos, propaguen la enfermedad. Por otra parte, es notable que los casos no descubiertos pero que hubieran debido existir si la enfermedad se transmite de este modo, no ocasionaran aquí y allá pequeños brotes localizados, tales como en un equipo de trabajo, en una pensión, o en grupos similares.

IV. Finalmente, revisando la distribución de esta enfermedad y las circunstancias existentes en las comunidades estudiadas, los datos parecen incompatibles con la presunción de que la infección se haya transmitido por piojos en las condiciones que generalmente se acepta que gobiernan la transmisión del tifus en el Viejo Mundo *(18)*, basada en el estado actual de la evidencia epidemiológica y experimental sobre la enfermedad.

Estas condiciones pueden resumirse brevemente como sigue:

1) Que el virus existe en la naturaleza solamente a) en la sangre y los tejidos de las personas infectadas, y b) en los cuerpos de los piojos que se alimentan de estas personas.

2) Que el hombre es infectivo para el piojo solo durante un breve período, es decir, desde el comienzo de la enfermedad hasta que se establece la defervescencia (un intervalo de dos o tres semanas).

3) Que un ataque al hombre le confiere una inmunidad específica, alta y durable.

4) Que el piojo, al picar a un hombre infectivo, después de un período de cinco o seis días, es capaz de transmitir por picadura la infección a otras personas.

5) Que el piojo permanece infectivo durante el resto de su vida, un período de dos o tres meses como máximo *(19)*.

6) Casi todas las tentativas para demostrar la herencia de la infecciosidad en el piojo han fracasado.[5]

Por lo tanto, para que la enfermedad se mantenga bajo estas condiciones de transmisión, es necesario disponer de una cantidad de piojos infectivos, renovados a intervalos frecuentes por la producción de casos en personas con piojos, con infección local o importada. Para que haya una prevalencia *endémica sostenida*, sin tendencia a la disminución, la infestación por piojos de la población debe ser lo suficiente para establecer un promedio de al menos una nueva infección humana por cada una que termine en muerte o en recuperación. De otra manera, la prevalencia disminuiría. Para satisfacer estas condiciones, una cierta proporción de los casos, probablemente la mayor parte, deben producirse en personas lo suficientemente infestadas con piojos para servir como focos de infección de otras, puesto que los casos que pueden presentarse en las personas no infestadas, picadas fortuitamente por piojos aislados, y que viven en un ambiente limpio, no contribuirían a la propagación adicional de la infección.

En cuanto a las comunidades consideradas en este estudio, parece dudoso que la infestación por piojos de su población sea suficiente para sostener una infección sujeta a estas condiciones de transmisión. La pediculosis obvia (infestación intensa del cuerpo con piojos) es una condición extremadamente infrecuente en el sur de los Estados Unidos. El clima es templado; el invierno es corto; incluso las poblaciones más pobres son relativamente limpias en sus personas y ambiente. Los piojos se consideran como una vergüenza, y se hacen todos los esfuerzos posibles por desterrarlos siempre que se encuentren. De vez en cuando se descubren en mendigos, vagabundos, o en los indigentes y depauperados. A veces se infestan las cárceles, instituciones donde se cuidan a los pobres y pensiones baratas. No se ha asociado ningún brote de esta enfermedad a tales lugares.

Allan *(11)*, en su comentario sobre la ausencia de piojos en los casos que notificó, afirmó que durante 15 años de ejercicio en el dispensario y la consulta jamás vio piojos en el cuerpo de ningún paciente. Su experiencia en este aspecto no difiere de la de otros muchos médicos interrogados de esta región del país.

Los piojos en la cabeza no son tan poco frecuentes entre los escolares; en los barrios más pobres, los exámenes revelan una infestación a veces de hasta 4 ó 5%. En Montgomery, los piojos del cabello se encontraron en algunos niños de tres colegios durante 1924-1925, pero menos del 1% de la población escolar se vio afectada. No se descubrió ninguna relación entre estos colegios y la aparición de casos.

Teniendo presentes estas observaciones con respecto a los casos y las comunidades en las cuales se presentaron, con el fin de explicar la existencia de una transmisión exantemática de persona a persona de esta enfermedad en el sureste de los Estados Unidos, hay que presuponer la existencia durante al menos tres años de una reserva *oculta* de infección en personas con piojos, o a) en la forma de casos clínicamente identificables que de alguna manera quedaron sin descubrir por la investigación, o bien b) en una forma clínicamente irreconocible como casos benignos (el "tifus exantemático inaparente" de Charles Nicolle *(20)*), o como portadores pasivos del virus.

Con respecto a la primera de estas suposiciones, parece muy improbable que se hubieran pasado por alto infecciones clínicamente reconocibles en individuos infestados por piojos, ya que se descubrió un número tan grande de casos en personas exentas de parásitos. Esto es aún más improbable porque, como se ha señalado anteriormente, los casos en individuos con piojos ocasionarían epidemias familiares, lo cual hubiera llamado la atención.

[5]Lo anterior representa las condiciones de transmisión del tifus que parecen estar generalmente aceptadas en el Viejo Mundo. No puede decirse que todas estas condiciones hayan sido rígidamente probadas. Por ejemplo, no ha sido excluida la posibilidad de que el virus del tifus pueda tener algún huésped mamífero diferente del hombre, y de hecho la existencia de tal reserva está sugerida por la susceptibilidad de ciertos animales inferiores a la infección experimental. Tampoco se ha probado que el piojo sea el único insecto vector actual o potencial, o que la infección jamás se transmita a la progenie de los piojos infectados. Asimismo, mientras no haya una evidencia positiva de una infecciosidad de larga duración en el hombre, no se ha excluido la posibilidad de infecciones ocasionales que sean latentes y prolongadas.

En cuanto a la suposición alternativa de que la infección puede haberse propagado por los casos clínicamente irreconocibles producidos en personas con piojos, es indudablemente cierto que se producen casos leves atípicos que pueden escapar al diagnóstico, sobre todo si la erupción no está bien desarrollada. Como resultado de haber efectuado un gran número de reacciones de Weil-Felix en muestras de sangre de casos febriles sospechosos de padecer fiebre tifoidea o tifus, parece poco probable que las infecciones abortivas constituyan una proporción muy importante del número total, y no existe un motivo particular por el cual fueran más frecuentes en las personas con piojos que en las demás.

Con respecto a la existencia en el hombre de un alto número de "infecciones inaparentes" en el sentido de Nicolle, existe poca evidencia que apoye su hipótesis. Nicolle razona que sí existen por analogía con lo que sucede cuando se inocula con el virus a ciertos roedores en el laboratorio. La reacción de los seres humanos a una infección adquirida de forma natural apenas puede compararse con la de los roedores artificialmente inoculados.

Jamás se ha demostrado la existencia de portadores humanos del virus de tifus, y según los conocimientos actuales parece poco probable. Aparentemente, la enfermedad es una infección del torrente circulatorio con localización en ciertos órganos del cuerpo, principalmente el cerebro, bazo e hígado. Se ha demostrado repetidas veces de forma experimental que el virus desaparece de la sangre en la convalecencia, o uno o dos días después de que la temperatura vuelve a ser normal. No se ha demostrado aún la existencia del virus en las secreciones del cuerpo. Al recuperarse, se produce una fuerte inmunidad.

Para explicar la transmisión de la enfermedad de hombre a hombre por el piojo en las condiciones que existen en el sureste de los Estados Unidos, parece necesario adoptar un concepto totalmente diferente de esta enfermedad, concepto que no parece estar de acuerdo con los hechos establecidos, experimentales y epidemiológicos, en la medida que han sido determinados. En realidad, cualquiera que sea el modo de transmisión de hombre a hombre, si se supone que es una infección exclusivamente humana, entonces debe existir en su mayor parte en una forma no reconocida, ya que es evidente que los casos identificados no tienen conexión entre sí. Estas consideraciones han conducido a un rechazo tentativo del piojo como el vector principal en el hombre y del hombre como el reservorio principal de la enfermedad en esta parte de los Estados Unidos, así como a la búsqueda de otro modo de transmisión.

Generalmente se acepta que el tifus, y en consecuencia la enfermedad que estamos tratando aquí, pertenece al grupo de las enfermedades conocidas como "rickettsiosis". Además del tifus, este grupo incluye la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre de las trincheras, la enfermedad de Tsutsugamushi (incluyendo la variedad descrita por Schüffner *(21)* y por Walch y Keukenschrijver *(22)* en Sumatra), y "heartwater", que es una enfermedad de las ovejas, cabras y ganado de Sudáfrica descrita por Cowdry *(23)*. Estas cinco enfermedades tienen ciertas características en común. Son infecciones agudas transmitidas por insectos o arácnidos que se alimentan de sangre; muestran una fiebre bastante alta, de duración relativamente definida y corta; un solo ataque confiere a los supervivientes un grado comparativamente alto de inmunidad durante un período de meses o años, e incluso para toda la vida. El sistema nervioso siempre está más o menos afectado y aparece un exantema característico en todas ellas, con la sola excepción del "heartwater". Parece estar bastante bien establecido que el agente etiológico de cada enfermedad pertenece a las rickettsias definidas por Cowdry *(24)* como sigue:

"Organismos gramnegativos, de tipo bacteriano, de tamaño pequeño, generalmente de menos de media micra de diámetro, encontrados intracelularmente en los artrópodos, que pueden ser más o menos pleomórficos y se tiñen ligeramente con anilinas, pero que se parecen en la mayoría de sus propiedades a la especie del tipo *R. prowazeki*".

Mientras que las rickettsias descritas en estas enfermedades típicamente habitan en los tejidos de los artrópodos, es cuestionable si un reservorio artrópodo de parásitos puede existir indefinidamente. Con respecto a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, aunque se ha demostrado la transmisión hereditaria en la garrapata, no se sabe todavía a través de cuántas generaciones el virus puede continuar en su huésped artrópodo. Los roedores salvajes, tales como los conejos y ardillas, probablemente desempeñan un papel en el mantenimiento de reservorio del virus del cual el hombre se infecta por casuali-

dad. En la fiebre fluvial japonesa, el vector es un ácaro, *T. akamushi,* que se encuentra masivamente dentro de los oídos del ratón de campo *(Microtus montebelli),* el cual probablemente actúa como reservorio del virus. Walch ha presentado evidencia que indica que en Sumatra el *T. deliensis,* también un parásito de la rata de campo, es responsable de la transmisión del seudotifus de Deli. Se conoce poco sobre la fiebre de las trincheras, aparte de su transmisión de hombre a hombre por el piojo. En el "heartwater", Cowdry *(25)* descubrió que no ocurre la transmisión hereditaria del virus en las garrapatas, y en consecuencia es necesario otro reservorio del virus para su mantenimiento; según cabe presumir, las ovejas, cabras y ganado enfermo de "heartwater" la suministran, aunque no se ha excluido la posibilidad de que exista un reservorio entre los pequeños roedores.

En el tifus exantemático, Nicolle y otros han mostrado que además del chimpancé y del mono, ciertos roedores pequeños son susceptibles al virus; es decir, cobayos, conejos, ratas (blancas y grises), ratones (blancos). En una publicación reciente, Nicolle *(26)* informó sobre una segunda serie de pasos del virus del tifus a través de 12 generaciones de ratas blancas.

En vista de estas consideraciones, se plantea el problema sobre si en el tifus endémico del sureste de los Estados Unidos puede existir un reservorio de la enfermedad que no sea el hombre, es decir, un reservorio en los roedores con transmisión fortuita al hombre mediante la picadura de cualquier sanguijuela o arácnido parásito. Tal hipótesis es compatible con las características epidemiológicas que se han presentado, es decir: 1) la distribución focal no uniforme de la enfermedad; 2) su aparición esporádica; 3) su falta aparente de transmisibilidad directa de una persona infectada; 4) su asociación con el sitio de trabajo en lugar del domicilio, particularmente con los locales en los cuales se manipulan o almacenan comestibles; 5) la recurrencia de casos en los mismos locales después de intervalos apreciables de tiempo, y 6) su incidencia estacional.

Es obvio que entre los roedores los primeros sospechosos son las ratas y los ratones, y entre los parásitos intermediarios de los que primero se sospecha son las pulgas, los ácaros, o posiblemente las garrapatas.

Sin querer poner énfasis en esta analogía, hay una similitud entre la epidemiología de esta enfermedad y la de la peste tal como se ha observado en el sur de los Estados Unidos.

Es interesante notar también que las observaciones sobre esta enfermedad del tipo del tifus en el sureste de los Estados Unidos no son peculiares de este país. En años recientes han aparecido en la literatura médica de varios lugares del mundo muchos informes de carácter similar. De modo particular, se llama la atención a los de Australia y de los Estados Federados de Malaya.

Hone *(27),* en una serie de artículos, ha descrito una situación dentro y alrededor de Adelaida (Australia) que es notablemente similar a la situación presentada aquí, de Montgomery o Savannah. Los 13 primeros casos estudiados fueron en hombres que trabajaban el trigo, y los casos posteriores mostraron una relación aparente con la manipulaciόm de comestibles. Más recientemente, Wheatland *(28)* informó sobre una pequeña epidemia de casos de tifus leve, dando una reacción de Weil-Felix positiva, en un distrito alrededor de Toowoomba, Australia. La aparición de estos casos parecía estar asociada con una migración de ratones, acompañada por una epizootia, y que al principio se la denominó "fiebre del ratón".

Según Fletcher y Lesslar *(29)* jamás se había identificado el tifus en los Estados Federados de Malaya hasta 1924. Entre agosto de 1924 y enero de 1925, se diagnosticaron 18 casos de tifus, siete de ellos entre europeos. La enfermedad aparecía esporádicamente; no existían indicios de la infección directa de hombre a hombre, y aparentemente había una asociación de la enfermedad con los pastores de ganado y con un terreno de camping notorio por sus ratas.

En resumen, a pesar de la evidencia clínica, serológica y experimental sobre la identidad de estos casos del sureste de los Estados Unidos con el tifus del Viejo Mundo y el tabardillo, existen divergencias significativas en la epidemiología. Estas conducen a un rechazo tentativo de la transmisión de hombre a hombre por medio del piojo como explicación de la distribución de esta enfermedad endémica, y sugieren la existencia de otro mecanismo para la propagación de este virus. A partir de la consideración de lo que se conoce sobre este grupo de enfermedades, las "ritckettsiosis", y específicamente con respecto a la sensibilidad de los roedores al virus del tifus, parece probable que exista un reservorio que no sea el hombre. Un reservorio en las ratas o ratones, con transmisión accidental al hombre

mediante la picadura de algún artrópodo sanguijuela parásito, es compatible con las características epidemiológicas que se han revelado en este estudio de la enfermedad en Alabama y en Savannah, Georgia. Algunos estudios experimentales, diseñados para comprobar la teoría de la existencia de un reservorio de la infección en los roedores, están ahora en vía de realizarse en el laboratorio de higiene del Servicio de Salud Pública, pero aún no han progresado lo suficiente para permitir un informe.

CONCLUSIONES

1. Una enfermedad que produce una reacción de Weil-Felix positiva y que es clínicamente indistinguible del tifus exantemático excepto con respecto a su levedad relativa y a su baja tasa de mortalidad, es endémica en el sureste de los Estados Unidos.

2. La epidemiología de esta enfermedad parece diferir de forma significativa de la del tifus del Viejo Mundo.

3. Las características epidemiológicas no proporcionan evidencias que sugieran la transmisión por el piojo y se interpretan como en desacuerdo con la transferencia de hombre a hombre por piojos, a menos que se suponga al mismo tiempo que la enfermedad aparece en su mayor parte en forma irreconocible.

4. Como hipótesis que parece proporcionar una explicación más probable del modo de transmisión, se sugiere que existe un reservorio que no es el hombre, y que este se encuentre en los roedores, probablemente ratas o ratones, de los cuales la enfermedad se transmite a veces al hombre.[6]

AGRADECIMIENTO

El autor desea expresar su agradecimiento al Cirujano W. H. Frost por sus muchas y valiosas sugerencias en la realización de este estudio y la preparación de los manuscritos; al Dr. Samuel J. Welch, oficial médico estatal de salud, y a sus colegas de la Junta Estatal de Salud de Alabama; al Dr. Victor C. Bassett, oficial médico municipal de salud de Savannah, Georgia, y a los muchos miembros de la profesión médica que han ayudado generosamente en la recolección de estos datos.

[6]Esta teoría de la fuente y transmisión del "tifus endémico" a la cual se hace referencia en este artículo no niega necesariamente la identidad de la enfermedad con el tifus del Viejo Mundo, ya que, aunque se ha demostrado satisfactoriamente que el tifus en su forma epidémica se transmite de hombre a hombre por medio del piojo, existe la posibilidad (sin apoyo por evidencias positivas, pero aún no excluida) de que la enfermedad también pueda darse en los roedores, y que en el intervalo entre epidemias la infección pueda ser mantenida por este reservorio.

Referencias

(1) Brill, N. E. A study of seventeen cases of a disease clinically resembling typhoid fever, but without the Widal reaction, etc. *NY Med J* 67:48-54; 77-82, 1898.

(2) Brill, N. E. An acute infectious disease of unknown origin. A clinical study based on 221 cases. *Am J Med Sci* 139:484-502, 1910.

(3) Brill, N. E. Pathological and experimental data derived from a further study of an acute infectious disease of unknown origin. *Ibid.*, 142:196-218, 1911.

(4) Anderson, J. F. y J. Goldberger. The relation of so-called Brill's disease to typhus fever. *Public Health Rep* 27(5):149-160, 1912.

(5) Pierce, C. C. Combating typhus fever on the Mexican border. *Public Health Rep* 32(12):426-429, 1917.

(6) Boyd, M. F. Recent appearance of typhus fever in Iowa; a report. *J Iowa State Med Soc* 7(v):45-51, 1917.

(7) Cumming, J. G. y H. F. Senftner. The prevention of endemic typhus in California. *JAMA* 69:98-102, 1917.

(8) Armstrong, Charles. Typhus fever on the San Juan Indian Reservation, 1920 and 1921. *Public Health Rep* 12(37):685-693, 1922.

(9) Tappan, J. W. Protective health measures on the United States-Mexico border. *JAMA* 87:1022-1025, 1926.

(10) Brill, N. E. Typhus. *Nelson Loose-Leaf Medicine* v.1:191-201, 1920.

(11) Allan, William. Endemic typhus fever in North Carolina. *South Med Surg* (Charlotte, N. C.) 85:65-68, 1923.

(12) Maxcy, K. F. y L. C. Havens. A series of cases giving a positive Weil-Felix reaction. *Am J Trop Med* 3:495-507, 1923.

(13) Paullin, J. E. Typhus fever, with a report of cases. *South Med J* 6:36-43, 1913.

(14) Newell, L. B. y William Allan. Typhus fever: A report of four cases. *South Med J* 7:564-568, 1914.

(15) Sydenstricker, V. P. Endemic typhus fever. (Abstract.) *JAMA* 87:124, 1926.

(16) Maxcy, K. F. Clinical observations on endemic typhus (Brill's disease) in Southern United States. *Public Health Rep* 41(25):1213-1220, 1926.

(17) Sociedad de las Naciones. Statistics of notifiable diseases for the year 1924. *Epidemiological Intelligence* No. 9:31-33, 1925.

(18) Arkwright, J. A. Remarks on the virus of typhus fever and the means by which it is conveyed. *Proc Roy Soc Med* 13(v):87-95,1920.

(19) Nuttall, G.H.F. The biology of *Pediculus humanus*. *Parasitology* 10:80-185, 1917.

(20) Nicolle, C. Les infections inapparentes à propos du typhus exanthematique inapparent. *Presse Med* 33:1169-1170, 1925.

(21) Schüffner, W. y M. Wachsmuth. Ueber eine typhusartige Erkrankung. (Pseudotyphus von Deli.) *Ztschr f. klin., Med* (Berl.) 71:133-156, 1910.

(22) Walch, E. W. y N. C. Keukenschrijver. Ueber die Epidemiologie des Pseudotyphus von Deli. *Arch f. Schiffs- u. Tropen Hyg* (Leipz) 29:420-428, 1925.

(23) Cowdry, E. V. Studies on the etiology of heartwater, I. Observation of a Rickettsia, *Rickettsia ruminantium* (n. sp.) in the tissues of infected animals. *J Exp Med* 42:231-252, 1925.

(24) Cowdry, E. V. Studies on the etiology of heartwater, II. *Rickettsia ruminantium (n. sp.)* in the tissues of ticks transmitting the disease. *J Exp Med* 42:253-274, 1925.

(25) Cowdry, E. V. Rickettsiac and disease. *Arch Path Lab Med* 2:59-90, 1926.

(26) Nicolle, C. Contribution nouvelle a la connaissance du typhus expérimental chez les meridés. *Arch de l'Inst Pasteur de Tunis,* v. 15:267-275, 1926.

(27) Hone, F. S. A series of cases resembling typhus fever. *Med J Aust* 1:1-13, 1922.

(28) Wheatland, F. T. A fever resembling a mild form of typhus fever. *Med J Aust* 1:261-266, 1926.

(29) Fletcher, William y J. E. Lesslar. Tropical typhus in the Federated Malay States. *Bull Inst Med Res Fed Malay States* (Kuala Lumpur) 2:1-88, 1925.

LA FLUOROSIS ENDEMICA Y SU RELACION CON LAS CARIES DENTALES[1]

H. Trendley Dean[2]

INTRODUCCION

El primer estudio completo sobre el esmalte moteado—el de Black *(1)* y McKay *(2)* en Colorado Springs incluyendo la cuenca del Pike's Peak—mostró ya en 1916, en relación con las caries, que las dentaduras de estos niños de Colorado se comparan favorablemente con las de aquellas otras comunidades donde el esmalte moteado endémico es desconocido. Black también escribió sobre la dificultad de empastar, con éxito, los dientes con caries y esmalte moteado, e indicó que, aunque el porcentaje de dientes con caries es menor que en zonas no endémicas, probablemente una mayor proporción de dientes empastados finalmente se pierden debido a la dificultad en retener empastes en la estructura dental hipoplástica.

Investigadores de otros países también han comentado sobre los aspectos cualitativos de este fenómeno. El esmalte moteado es endémico en el suroeste del Archipiélago de Japón. Masaki *(3)* informó sobre 18 zonas endémicas en las Prefecturas de Hyogo, Fukuoka, Ehime, Hiroshima, y Aichi, estando 12 de las 18 en Hyogo y Fukuoka. En un resumen en inglés de su informe original, este investigador declara que "también es notable que el porcentaje de caries dentales es relativamente pequeño entre aquellos que sufren de esta anormalidad". La cantidad de observaciones sobre las cuales se basó esta generalización no se indica en el resumen.

Ainsworth ha comentado sobre la prevalencia disminuida de caries dentales entre niños de las zonas endémicas de Maldon y Heybridge, en el Condado de Essex, en Inglaterra. En relación con los estudios del Comité para la Investigación de Enfermedades Dentales, del Consejo de Investigaciones Médicas, este investigador *(4)* examinó a unos 4.000 niños de escuelas primarias de varias regiones de Inglaterra y Gales, y declaró *(5)* que las condiciones de los dientes en las escuelas minicipales de Maldon y Heybridge (un total de 214 niños fueron examinados en dos escuelas) eran generalmente buenas, y se encontraban por encima del promedio de las escuelas municipales. Indica específicamente que "hubo relativamente pocas caries: el 7,9% de los dientes permanentes tenían caries, comparado con un promedio del 13,1% en la totalidad de los distritos examinados; y el 12,9% de dientes caducos tenían caries, frente al 43,3% en todos los distritos". Los porcentajes citados están corregidos por distribución de edad *(4)* en las diferentes escuelas.

Erausquin *(6)*, que ha investigado extensamente el esmalte moteado en la República Argentina, informa que parece existir una proporción inversa entre caries dentales y "dientes veteados", nombre por el cual se conoce la fluorosis dental endémica en la Argentina. Sin embargo, declaró que el hallazgo no era concluyente en base al número limitado de zonas estudiadas.

Probablemente el primer intento de estudiar específicamente la relación entre el esmalte moteado y las caries dentales fue hecho por McKay *(7)*,[3] quien en 1929 se manifestó contra la hipótesis de que las caries dentales podrían sobreañadirse a una estructura de esmalte "defectuoso", citando como evidencia la observación de que dientes con esmalte moteado, que probablemente constituyen "la peor construcción de esmalte que jamás haya sido registrada en la literatura dental", no parecen mostrar una mayor tendencia a la caries dental que dientes normalmente calcificados.

Fuente: *Public Health Reports* 53(33):1443-1452, 1938.

[1]De la División de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud, Estados Unidos de América.

[2]Cirujano Dental, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América.

[3]Nota del traductor: Debe destacarse que el artículo de McKay es de 1929. Sus anteriores trabajos con Black son de 1916. El Informe del Consejo de Investigaciones Médicas es de 1925. Los otros citados, Maroki, Ainsworth y Erausquia son pues, posteriores (1931, 1933, 1935, respectivamente).

El informe de McKay se refiere a estudios llevados a cabo en Bauxite (Arkansas), Minonk (Illinois), Towner (Colorado), Bruneau (Idaho), y la Pima Indian School de Sacaton (Arizona). Algunos datos tabulados de los tres últimos lugares mencionados se incluyen en el informe de McKay. En el Cuadro 1 se han resumido algunos de estos datos.

En 1933-1934, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América comenzó un estudio para determinar el umbral mínimo de toxicidad de la fluorosis dental endémica crónica. Para este estudio *(8-10)* se recibieron consecutivas muestras mensuales de agua de cada una de las ciudades inspeccionadas, lo que permitió el cálculo de la media aritmética anual del contenido de flúor (F) en el abastecimiento de agua potable. Los exámenes clínicos en estas ciudades se limitaron a aquellos niños que habían nacido en la comunidad, que siempre habían residido en ella, y que habían utilizado continuamente el abastecimiento de agua potable para beber y cocinar.

En algunas de estas ciudades, además de registrar el grado de gravedad del problema del esmalte moteado, cada niño fue examinado a fin de encontrar otros defectos en el esmalte, como, por ejemplo, caries en la actualidad, caries en el pasado (empastes o extracciones), cavidades y fisuras, hipoplasias, etc. Los exámenes se hicieron bajo una buena luz, sentando al niño frente a una ventana. Se utilizaron espejos bucales sin que se empañaran y sondas exploradoras nuevas. Por cada niño examinado en relación con los aspectos de la investigación que aluden a la caries, los datos con respecto a residencia y uso continuo del abastecimiento de agua potable fueron verificados por medio de una entrevista con los padres o tutores de los niños.

Puede que la cantidad de caries registrada parezca más alta de lo usual, ya que, además de cavidades definidas, los defectos en el esmalte de superficies susceptibles a caries, las cuales mostraban una decoloración u opacidad en los bordes y a las cuales una sonda exploradora se agarraría, se consideraron como caries. Todas las exploraciones fueron hechas por una sola persona, el autor.

Un análisis de estos datos indica que se encuentra un mayor porcentaje de niños sin caries en aquellas ciudades donde el abastecimiento de agua contiene cantidades de flúor relativamente tóxicas que en aquellas comunidades cuyo abastecimiento de agua se encuentra menos afectado. Debido a que en ciertas ciudades solo se examinaron niños de nueve años de edad, las comparaciones se limitarán a niños de esta edad. Además, se decidió omitir aquellas ciudades donde se examinaron menos de 25 niños de esta edad. En el Cuadro 2 se exponen los datos pertinentes.

Los datos expuestos en el Cuadro 2 muestran una mayor carencia de caries dental en los 122 niños que utilizan aguas con una concentración

Cuadro 1. Variación en la prevalencia de las caries dentales en dientes sanos y con esmalte moteado, de tres áreas endémicas, según McKay.

Localidad	No. de niños examinados	No. total de dientes permanentes examinados	Número de dientes examinados y % con caries dental				
				Cualquier diente		Dientes molares	
				No. examinado	% con caries	No. examinado	% con caries
Towner, Colorado (Pob. 154 en 1930)	55[a]	1.264	Dientes sanos	879	11	254	46
			Dientes con esmalte moteado	385	9	101	42
Bruneau, Idaho (Pob. 481 en 1930)	54[a]	1.142	Dientes sanos	356	16	126	64
			Con esmalte moteado	797	8	213	33
Pima Indian School, Sacaton, Arizona (Pob. no especificada)	78[a]	2.178	Dientes sanos	283	22	99	81
			Con esmalte moteado	1.895	14	529	58

[a]No se incluyen en este informe: edad, sexo, color, continuidad de residencia, y constancia de exposición a aguas que producen esmalte moteado.

Cuadro 2. Porcentajes de niños de nueve años de edad sin caries, en seis ciudades clasificadas de acuerdo con el uso continuo de agua con concentraciones diferentes de flúor (F).

Localidad	Indice de esmalte moteado en la comunidad actual	Abastecimiento de agua potable[a]		No. de niños examinados
		Contenido de flúor (F)	Dureza total	
		ppm	ppm	
Pueblo Colorado	Negativo	0,6	303	49
Junction City, Kansas	Negativo	0,7	277	30
East Moline, Illinois	Al límite	1,5[b]	242	35
Monmouth, Illinois	Leve	1,7	288	29
Galesburg, Illinois	Leve	1,8	237	39
Colorado Springs, Colorado	Leve	2,5	20	54

Localidad	Niños sin caries					
	Todos los dientes		Permanentes		Caducos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Pueblo Colorado	3	6	18	37	4	9
Junction City, Kansas	0	0	8	26	1	3
East Moline, Illinois	2	6	4	11	8	33
Monmouth, Illinois	6	21	16	55	6	21
Galesburg, Illinois	8	20	22	56	11	28
Colorado Springs, Colorado	13	24	22	41	21	40

Contenido de flúor en ppm	No. examinados	Composición de la muestra de niños mayores de nueve años clasificados según su exposición al agua potable con una concentración alta y baja de flúor (F).					
0,6-1,5	114[c]	5	4	30	26	13	11
1,7-2,5	122[d]	27	22	60	49	38	31

[a]Ver las referencias *(8)* y *(10)* para análisis detallados del contenido en minerales de estas aguas.
[b]Sujeto a posible corrección a 1,3 ppm.
[c]De este grupo, 51 eran niños y 63 niñas; 108 eran blancos y seis de color.
[d]De este grupo, 59 eran niños y 63 niñas; 116 eran blancos, cuatro de color, y dos eran mexicanos.

más alta de flúor (F), tanto con respecto a dientes permanentes como a dientes caducos. Ya se sabe que los dientes caducos rara vez están afectados por esmalte moteado; en este grupo, solo tres niños, todos de Colorado Springs, demostraron esmalte moteado en sus dientes caducos, y en estos casos, solo de forma moderada y generalmente en el segundo molar caduco. De los 122 niños del grupo, 60 de ellos carecían de caries en los dientes permanentes. De estos 60, 33, es decir el 55%, mostraron esmalte moteado. La incidencia de esmalte moteado en el grupo completo (122), fue de un 53%. Estas observaciones sugieren que el factor de producción de inmunidad limitada presente en el agua es operativo tanto si los dientes están o no afectados por esmalte moteado. No se sabe si este mecanismo funciona localmente, sistemáticamente, o de las dos formas.

LA RELACION ENTRE LA FLUOROSIS ENDEMICA Y LA CARIES DENTAL EN GRANDES GRUPOS DE POBLACION

Fuente de datos

El descubrimiento de una relación inversa entre la prevalencia de la caries dental y la concentración de flúor en el abastecimiento de agua potable, de acuerdo con el Cuadro 2, plantea el

problema del tipo de relación que existe entre estas dos variables en otros y más numerosos grupos de población. Los datos necesarios sobre la caries dental se obtuvieron a través de una investigación dental que se hizo a escolares entre seis y 14 años de edad, en 26 estados en 1933-1934 *(11)* bajo la dirección del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Esta investigación incluyó un total de 34.283 exámenes de niños blancos de Dakota del Sur, 15.465 de Colorado, y 48.628 de Wisconsin, efectuados por dentistas que, según nuestra información, utilizaron espejos bucales y sondas exploradoras. Además, los exámenes se realizaron utilizando un formulario estándar para este propósito, con el objeto principal de registrar la cantidad de caries dentales en la población escolar; por lo tanto, las diferencias notables en la cantidad de caries observadas en grupos que utilizaban agua potable con una composición mineral diferente, adquiere un gran significado.

Por otro lado, datos sobre esmalte moteado han sido proporcionados por una encuesta reciente (1938) efectuada por el autor en Dakota del Sur. Durante esta investigación (abril a mayo de 1938), se examinaron aproximadamente a 3.300 escolares de 51 comunidades para detectar esmalte moteado; en 35 de ellas se descubrieron casos de esmalte moteado endémico y cada una de ellas tenía un abastecimiento de agua común. Un grado comparable de esmalte moteado tenía una prevalencia extensa en los distritos rurales cercanos de ciertos condados, lo que se puede atribuir a la costumbre general que tienen los agricultores de obtener su abastecimiento de agua doméstica de pozos artesianos excavados en la piedra arenisca de Dakota. Además, al examinar a escolares con cambios de residencia, se descubrieron otros 21 lugares del estado que todavía no se habían investigado, pero en los cuales el esmalte moteado era endémico, según los indicios clínicos presentes en los niños.

Método de análisis

Se seleccionaron para investigar todos los condados de Dakota del Sur que figuran en el *Public Health Bulletin* No. 226 *(11)*, donde se había examinado al 35% o más de la población estimada de niños de seis a 14 años de edad. En base a los datos de esmalte moteado, estos condados se dividieron en tres grupos: a) condados donde el esmalte moteado es prevalente; b) condados donde la distribución de esmalte moteado no es uniforme, y c) condados donde, según nuestros conocimientos, no existe el esmalte moteado. Tanto la investigación sobre necesidades dentales (1933-1934) como los estudios de 1938 sobre esmalte moteado, se realizaron en aquellos condados de Dakota del Sur situados al este del río Missouri.

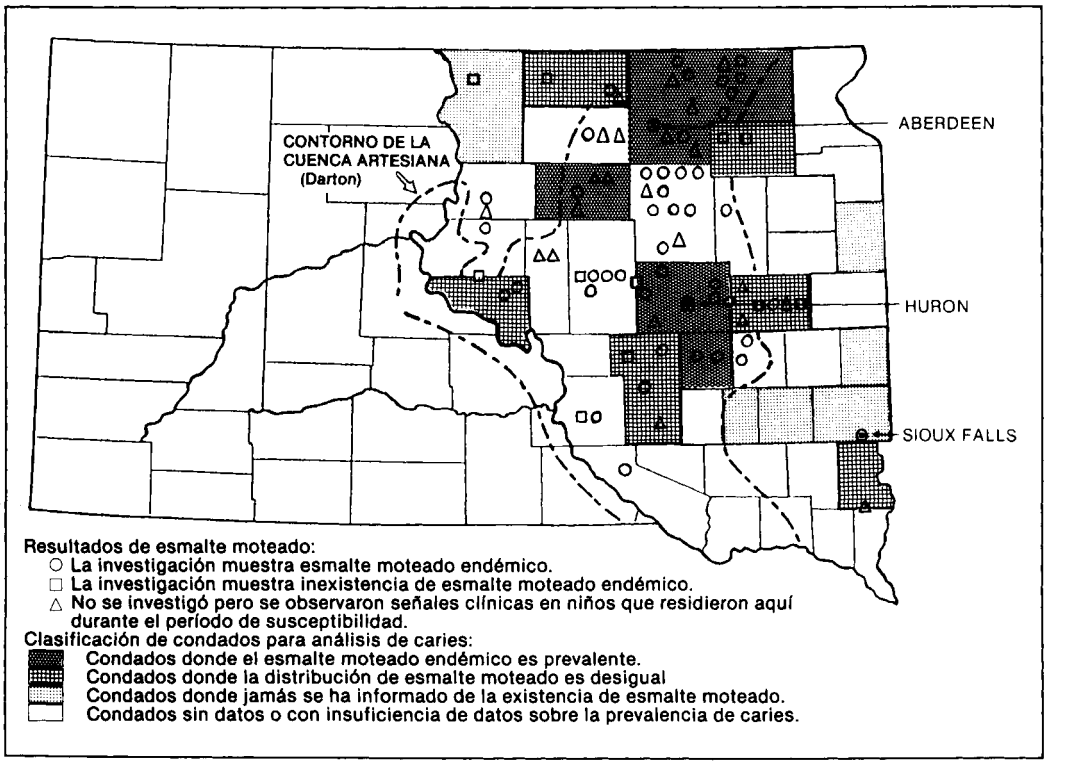
Para obtener un índice que pudiera señalar las diferencias en caries dentales de varios condados, se decidió expresar la cantidad de caries (gravedad) de acuerdo con el número de dientes permanentes con caries por cada 100 niños. A fin de estudiar un grupo que tuviera el máximo número de dientes permanentes en la boca, se seleccionó el grupo de niños de 12-14 años de edad. Todos los niños a que se refieren los Cuadros 3 y 4 son blancos. La cantidad de caries fue determinada combinando los datos relacionados con los siguientes factores: "Caries, dientes permanentes", "Extracción recomendada, dientes permanentes", "Dientes permanentes empastados", y "Dientes permanentes extraídos". Para cada uno de estos factores, el boletín da el número de dientes permanentes con caries por cada 100 niños. Se hizo un ajuste de acuerdo con el sexo, y la cantidad de caries por cada condado se expresó en función del número de dientes permanentes con caries por cada 100 niños. En el *Public Health Bulletin* No. 226 se combinaron exámenes de comunidades con una población inferior a 5.000 habitantes con exámenes de zonas rurales y se designó como "balance del condado".

Los condados de Dakota del Sur seleccionados del boletín fueron clasificados únicamente en base a la prevalencia o la inmunidad al esmalte moteado, como lo demuestra el estudio de esmalte moteado. Las ciudades de Aberdeen, Huron y Sioux Falls fueron clasificadas en base a si el abastecimiento de agua potable estaba produciendo esmalte moteado o no. Los resultados de este cómputo figuran en el Cuadro 3. También se hicieron cálculos similares de cuatro ciudades de Colorado y de ocho de Wisconsin, y los resultados figuran en el Cuadro 4.

DISCUSION

Después de revisar los descubrimientos de los primeros investigadores en este campo, este

Figura 1. Mapa de Dakota del Sur que muestra la distribución de esmalte moteado. Las áreas sombreadas indican condados seleccionados del *Public Health Bulletin* No. 226 para análisis de caries dentales.



informe suministra evidencias que apoyan la hipótesis de que existe una inmunidad limitada contra las caries dentales entre los escolares que residen en zonas con esmalte moteado endémico. Esta evidencia se puede resumir como sigue:

Prevalencia

Observaciones hechas en un grupo seleccionado de niños de nueve años de edad que utilizaban continuamente aguas con diferentes concentraciones de flúor (comprobándose personalmente la historia de utilización en cada caso, por medio de una entrevista con los padres del niño) indican que un gran porcentaje de niños carecen de caries en aquellos lugares donde el abastecimiento de agua potable contiene cantidades apreciables de flúor. Por ejemplo, de los 114 niños que continuamente utilizaban agua potable comparativamente baja en flúor (0,6 a 1,5 ppm) solo cinco, es decir el 4%, no tenían caries. Por otro lado, de los 122 niños con una edad comparable que habían usado continuamente agua potable con un contenido de 1,7 a 2,5 ppm de flúor, 27, es decir el 22%, carecían de caries. En otras palabras, dentro del alcance de estas observaciones, limitadas a un total de 236 niños de nueve años de edad, el porcentaje de niños sin caries en zonas donde había un contenido apreciable de flúor en el agua potable era cinco veces superior al porcentaje correspondiente en zonas donde habían concentraciones bajas de flúor en el agua potable.

Gravedad, o cantidad de caries

A fin de obtener una evidencia adicional de la relación de caries dentales con la fluorosis endémica, se hizo un cálculo de la tasa de ataque de caries dentales a los dientes permanentes de niños de 12-14 años de edad, con la ayuda de los datos reunidos en 1933-1934 (*Public Health Bulletin* No. 226) y correlacionados con los datos obtenidos posteriormente sobre la distribución geográfica del esmalte moteado en Dakota del Sur. Brevemente, este estudio demuestra que,

Cuadro 3. Tasas de ataque de la caries dental a los dientes permanentes de niños blancos de 12-14 años de edad, en ciudades y condados seleccionados de Dakota del Sur clasificados de acuerdo con la prevalencia de esmalte moteado.

Condado	No. de niños examinados (12-14 años)	No. de dientes permanentes con caries por cada 100 niños	Comentarios
a) Condados donde generalmente prevalece el esmalte moteado			
Beadle (excepto Huron)	832	256	Esmalte moteado general en todo el condado. Las zonas incluyen Hitchcock, Wolsey, Virgil, Yale, Cavour y distritos rurales.
Brown (city, Aberdeen)	653	203	En base a exámenes clínicos, el agua de un antiguo pozo profundo de la ciudad, contenía flúor por encima del umbral mínimo.
Faulk	266	149	Esmalte moteado general a través del condado. Las zonas incluyen Faulkton, Orient, Creshard, Chelsea y distritos rurales.
Marshall	391	251	Esmalte moteado grave en la mitad oeste del condado. Las zonas incluyen Kidder, Britton, Langford, Newark, Amherst y distritos rurales. No hay información sobre la mitad este del condado.
Sanborn	260	103[a]	Esmalte moteado prevalente en el condado, incluido Artesian y numerosos distritos rurales.
Total	1.902	201	
b) Condados donde la distribución de esmalte moteado es desigual			
Jerauld	295	294	Alpena y Wessington Springs son negativos; algo de esmalte moteado dentro y en los alrededores de Lane.
Aurora	340	227	Esmalte moteado alrededor de Stickney y distritos rurales del norte del condado.
Kingsbury	398	330	Distribución variada. Iroquois, Bancroft, Esmond y Lake Preston son endémicos. Las dos comunidades más grandes del condado, Desmet y Arlington, son negativas.
Day	666	309	Algo de esmalte moteado en el extremo oeste del condado, alrededor de Pierpont. Según los datos, Bristol y Andover son negativos. No hay indicaciones de esmalte moteado en ningún otro sector del condado.
Hughes	184	206	Esmalte moteado negativo. Casos en desarrollo en distrito rural alrededor de Harrold.
McPherson	346	394	Algo de esmalte moteado en el extremo este del condado alrededor de Leola. La investigación de Eureka negativa. En general, no hay esmalte moteado en el condado.
Lincoln	536	284	Algo de esmalte moteado en Beresford; no se registra ningún otro caso de esmalte moteado en el condado.
Total	2.765	314	
c) Condados donde nunca se ha informado de casos de esmalte moteado			
Beadle (city, Huron)	436	398	Esmalte moteado negativo; obtiene su agua del río James, y tiene un pozo profundo de reserva.
Campbell	261	368	No se ha registrado ningún caso de esmalte moteado en este condado. Herreid es negativo de acuerdo con la investigación.

Cuadro 3. ***(Continuación.)***

Condado	No. de niños examinados (12-14 años)	No. de dientes permanentes con caries por cada 100 niños	Comentarios
Deuel	212	218	No se han registrado casos de esmalte moteado en ese condado.
Hanson	271	382	*Idem.*
McCook	344	407	*Idem.*
Minnehaha			
City, Sioux Falls	608	451	No se han registrado casos de esmalte moteado en esta ciudad; análisis del estado informa de un 0,4 ppm de F en las aguas tratadas de la ciudad.
Balance of county	584	476	No se han registrado casos de esmalte moteado en este condado.
Moody	433	498	*Idem.*
Walworth	329	355	*Idem.*
Total	3.481	415	

[a]Solo "caries y extracciones recomendadas" de dientes permanentes figuran en el *Bulletin* 226 para este condado; ajustado por sexo, muestra un 68,6 por cada 100 niños. Esta cifra fue elevada a 103,1 por cada 100 niños a fin de compensar por empastes y extracciones "desconocidas" de dientes permanentes por cada 100 niños. Este aumento se basó en la razón media que tienen estos dos factores omitidos a "caries y extracciones recomendadas" en cuatro condados juntos al de Sanborn. Los porcentajes que tienen estos factores frente a los demás son como sigue: Jerauld, 31; Kingsbury, 34; Beadle (excepto Huron), 34; y Aurora, 35.

en el grupo de condados[4] donde, por lo general, hay prevalencia de esmalte moteado, un examen de 1.902 niños blancos, de 12-14 años de edad, reveló 201 dientes permanentes con caries por cada 100 niños. En el grupo intermedio de siete condados, donde era desigual la distribución de esmalte moteado, y a veces esporádica, el examen de 2.765 niños reveló 314 dientes permanentes afectados por cada 100 niños; y en el tercer grupo de condados y ciudades de Huron y Sioux Falls, donde se desconoce la existencia de zonas de esmalte moteado endémico, un examen efectuado a 3.481 niños mostró una tasa de ataque de caries dentales de 415 dientes permanentes por cada 100 niños. Estos datos indican que la tasa de ataque de la caries dental en esta población en particular es inversamente proporcional a la prevalencia de esmalte moteado.

Comparaciones similares hechas entre cuatro ciudades de Colorado indican que, en las comunidades no endémicas de Pueblo, Fort Collins y Denver, la tasa de ataque de caries dentales es de 194, 296 y 343, respectivamente; por otro lado, en el área endémica de Colorado Springs, solo 163 dientes permanentes por cada 100 niños estaban afectados. Aplicando los mismos métodos de estudio a ocho ciudades de Wisconsin, se descubrió que en las siete ciudades donde se desconoce la existencia de esmalte moteado endémico y donde el contenido de flúor (F) en el agua potable tiene un margen de 0,1 a 0,5 ppm, la gravedad de las caries dentales reveló tasas de 646 a 917 dientes permanentes con caries por cada 100 niños. Sin embargo, en la ciudad de Green Bay, donde el agua potable contiene 2,3 ppm de flúor (F), solo se registraron 275 dientes permanentes con caries por cada 100 niños.

Por supuesto, se reconoce que las causas de las caries dentales son, en palabras de Rosenau, "complejas y tal vez múltiples". Además, el análisis reciente, hecho por Mill del *Public Health Bulletin* No. 226,[5] indica que las tasas de ataque de las caries dentales (cantidad de caries denta-

[4]La ciudad de Aberdeen está incluida en este grupo de condados, ya que, al hacerse la investigación de la caries dental, esta ciudad estaba utilizando agua de un pozo profundo. Este abastecimiento de agua produjo un grado moderado de esmalte moteado en aproximadamente el 20% de los niños que usaban el agua continuamente.

[5]*J Dent Res* 16:(oct), 1937.

Cuadro 4. Tasas de ataque de la caries dental a los dientes permanentes de niños blancos de 12-14 años de edad en todas las ciudades de Colorado y Wisconsin que figuran en el *Public Health Bulletin* No. 226.

Ciudad	No. de niños examinados (12-14 años)	No. de dientes permanentes con caries por cada 100 niños	Contenido en flúor (F) en el agua potable (ppm)	Referencia
		Colorado		
Colorado Springs	203	162	2,5	*(8)*
Pueblo	411	194[a]	0,6	*(8)*
Denver	637	342	0,5	*(12)*
Fort Collins	207	296	Ninguno	*(12)*
		Wisconsin		
Green Bay	687	275	2,3[b]	–
Sheboygan	244	710	0,5	*(13)*
Manitowoc	661	682	0,35	*(13)*
Two Rivers	382	646	0,3	*(13)*
Milwaukee	2.645	917	0,3	*(13)*
West Allis	160	831	0,3	*(13)*
Baraboo	119	733	0,2	*(13)*
La Crosse	47	731	0,12	*(13)*

[a]"Extracción recomendada" para niños "desconocida"; tasa de 4,2 para niñas utilizada en este ajuste. Autor.

[b]Determinación efectuada por E. Elvove, químico principal de la División de Química del Instituto Nacional de Salud. La misma cantidad, aproximadamente, notificada por DeWitt y Nichols. *J Am Water Work Assoc* 29:980-984, 1937.

Nota: Con respecto a los componentes minerales, aparte de fluorina, de estas aguas de Wisconsin, véase *Public Water Supplies of Wisconsin,* Wisconsin State Board of Health, julio de 1935.

les) varían notablemente según las diferentes regiones geográficas.

Una comprobación de los datos incluidos en este artículo revela el hecho de que, prescindiendo de la tasa de ataque de las caries dentales de la región, el uso de agua potable, que por sí mismo es capaz de producir esmalte moteado, es concomitante con una cantidad menor de caries dentales.

Investigaciones sobre las caries dentales

La relación entre la fluorosis dental endémica crónica (esmalte moteado), enfermedad originada por el agua, y las caries dentales, plantea varias preguntas, por ejemplo:

1. ¿Qué papel tiene la estructura física de un diente en la susceptibilidad o la inmunidad a las caries dentales?

2. ¿Es el contenido más alto de flúor en el esmalte de un diente con esmalte moteado el factor que produce la inmunidad?

3. ¿Se debe la inmunidad limitada, directamente o indirectamente, a la conocida acción inhibidora de la fluorina sobre los procesos enzimáticos?

4. Mientras que, según nuestros conocimientos actuales, parece justificable asociar los resultados observados a la presencia de flúor en el agua potable, no se puede pasar por alto la posibilidad de que otros elementos, comparativamente poco frecuentes en el agua, o presentes en una concentración excepcionalmente alta en el agua potable, puedan producir los efectos observados, bien sea directamente o por medio de una acción sinergética con el flúor. Por esta razón, nos parece imprescindible obtener análisis químicos, lo más completos posibles, del agua potable de las comunidades investigadas en relación con las caries dentales.

RESUMEN

1. Los exámenes efectuados a 236 niños de nueve años de edad, en los cuales se comprobó la continuidad de la exposición, demostraron que hay un mayor porcentaje de niños sin caries en las comunidades que utilizan agua potable con concentraciones más altas de flúor (F) que en las que utilizan agua potable con concentraciones más bajas de flúor. Al parecer, esta inmunidad limitada a las caries dentales es efectiva tanto con respecto a dientes caducos como a dientes permanentes.

2. Un análisis de las tasas de ataque de las caries dentales en un número de niños relativamente grande de los tres estados que se han estudiado hasta la fecha (Dakota del Sur, Colorado y Wisconsin) indica que, por lo general, la gravedad de las caries dentales es menor en las zonas con esmalte moteado que en las zonas normales del mismo estado.

3. Visto que, al parecer, la composición mineral del agua potable tiene una relación importante con la incidencia de caries dentales en una comunidad, la posibilidad de controlar parcialmente las caries dentales a través del agua potable justifica un estudio químico-epidemiológico a fondo.

AGRADECIMIENTO

El esquema de la cuenca artesiana del este de Dakota del Sur, que se presenta en la Figura 1, se ha tomado de la lámina LXIX, de N. H. Darton, de la segunda parte del Decimoséptimo Informe Anual de la Conferencia Geológica de los Estados Unidos, 1895-1896.

El autor desea expresar su gratitud al técnico en estadística Wm. M. Gafafer y al licenciado químico E. Elvove, del InstitutoNacional de Salud, por sus muchas sugerencias y críticas en la preparación de este artículo; a la Junta de Salud del Estado de Wisconsin por facilitar información sobre el contenido de flúor en el agua potable de las siete ciudades de Wisconsin donde se encuentran las tasas más altas de ataque de caries dentales; y a Selwyn D. Collins, Estadístico Principal del Instituto Nacional de Salud, por haber revisado este artículo.

Referencias

(1) Black, G. V. (en colaboración con McKay, F. S.). Mottled teeth. An endemic developmental imperfection of the teeth, heretofore unknown in the literature of dentistry. *Dent Cosmos* 58:129-156, 1916.

(2) McKay, F. S. (en colaboración con Black, G. V.). An investigation of mottled teeth. *Dent Cosmos* 58:477-484, 1916.

(3) Masaki, T. Geographic distribution of "mottled teeth" in Japan. *Shikwa Gakuho* 36: octubre, 1931.

(4) Medical Research Council, Special Report Series No. 97, II, *The Incidence of Dental Disease in Children.* His Majesty's Stationery Office, Londres, 1925.

(5) Ainsworth, N. J. Mottled teeth. *Brit Dent J* 55:233-250 y 274-276, 1933.

(6) Erausquin, R. Dientes veteados. *Rev Odont* (Buenos Aires) 23:296-313, 1935.

(7) McKay, F. S. The establishment of a definite relation between anamel that is defective in its structure, as mottled enamel, and the liability to decay, II. *Dent Cosmos* 71:747-755, 1929.

(8) Dean, H. T. y E. Elvove. Studies on the minimal threshold of the dental sign of chronic endemic fluorosis (mottled enamel). *Pub Health Rep* 50:1719-1729, 1935.

(9) Dean, H. T. y E. Evolve. Some epidemiological aspects of chronic endemic dental. *Am J Pub Health* 26:567-575, 1936.

(10) Dean, H. T. y E. Evolve. Further studies on the minimal threshold of chronic endemic dental fluorosis. *Pub Health Rep* 52:1249-1264, 1937.

(11) Dental survey of school children, ages 6-14 years, made in 1933-34 in 26 States. *Public Health Bulletin* No. 226. U.S. Public Health Service, Washington, D.C., 1936.

(12) Boissevain, C. H. The presence of fluorine in the water supply of Colorado and its relation to the occurrence of mottled enamel. *Colorado Med* 30:142-148, 1933.

(13) Wisconsin State Board of Health. Comunicación personal, junio 21, 1938.

LA INCIDENCIA RACIAL Y SOCIAL DEL CANCER DEL UTERO

E. L. Kennaway[1]

FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA INCIDENCIA DEL CANCER DEL UTERO

Costumbres rituales y abluciones asociadas con la menstruación y el parto

Ritual judío

La ley judía más antigua prohibía el coito durante la menstruación o cualquier otra descarga de sangre del útero, y durante un período de siete días después del cese de cualquier flujo anormal. La prohibición general se expresa como sigue:

Levítico, XVIII, 19: "Tú no deberás llegar a una mujer para descubrir su desnudez mientras sea impura por su suciedad".

Levítico, XX, 18: "Si alguno se juntare con mujer durante el flujo menstrual y descubriere en ella lo que el pudor debió haber ocultado, y él desnudara la fuente y ella misma mostrara la fuente de su sangre, ambos serán exterminados de su pueblo".

Las precauciones que se deben tomar se describen en un capítulo anterior, que explicita el aborrecimiento (el cual, por cierto, no se limita solamente a los judíos,[2] con el que se consideraba todo tipo de contaminación por sangre genital.

Levítico, XV, 19-28. "19: La mujer que padece la incomodidad ordinaria del mes, estará separada por siete días. 20: Cualquiera que la tocare, quedará inmundo hasta el atardecer. 21: Aquello sobre que durmiere o se sentare en los días de su separación, quedará inmundo. 22: Quien tocare su lecho, lavará sus vestidos, y él mismo, después de lavarse en agua, quedará inmundo hasta el atardecer. 23: Quien tocare cualquier mueble sobre el que se haya sentado, lavará sus vestidos, y él mismo, después de lavado con agua, quedará manchado hasta el atardecer. 24: Si el manchado inadvertidamente se junta con ella en el tiempo de la sangre menstrual, quedará inmundo siete días, y toda cama en que durmiere quedará inmunda. 25: La mujer que padece flujo de sangre muchos días, fuera del curso ordinario, o aquella que después de pasado el período menstrual prosigue con el flujo, mientras le dura esta enfermedad, quedará inmunda como estuviere en el tiempo de su menstruo. 26: Toda cama en que durmiere, y todo mueble sobre el cual se sentare, quedarán inmundos. 27: Cualquiera que tocare estas dos cosas, lavará sus vestidos; y él mismo, después de haberse lavado en agua, quedará inmundo hasta el atardecer. 28: Si la sangre para y cesa de fluir, después de siete días estará purificada".

Así, la ley distingue entre la menstruación normal (versículos 19-24) y todo otro tipo de descarga genital de sangre (versículos 25-28). La mujer que menstrúa normalmente deja de ser inmunda, si el flujo ha cesado, al final del séptimo día de su comienzo, pero después de cualquier flujo anormal se ordena un período de siete días libres de sangre, sin duda porque hay más riesgo de que vuelva a sangrar. La ley no prescribe de forma específica para las mujeres una purificación por lavado tal como se impone para los hombres que se han contaminado. Pero después, en los tiempos talmúdicos[3] (apro-

Fuente: *British Journal of Cancer* 2(3):197-205, 1948.

[1]Departamento de Patología, St. Bartholomew's Hospital, Londres, E.C.I., Reino Unido.

[2]La pretendida influencia nociva que la mujer, en período de menstruación, ejerce sobre los hombres y los niños, y sobre una gran variedad de objetos (comidas y bebidas de todo tipo, utensilios de cocina, el hogar, armas, espejos, cosechas, árboles, ganado, e incluso caminos y pesquerías) es, o ha sido, el tema de precauciones y prohibiciones rigurosas entre pueblos de todo el mundo, desde los esquimales hasta los polinesios (para la abundante literatura sobre este tema, véase Ploss, Bartels y Bartels *(1)*). Por lo tanto, en principio no hay nada especialmente propio al pueblo judío en los mandatos del Levítico, pero estos se caracterizan, como otras partes de la ley mosaica, por una gran precisión de detalles, y han recibido la voluminosa adición de la literatura talmúdica.

[3]Un tratado (Niddah) del Talmud, de 10 capítulos, versa sobre este tema. Existe una traducción inglesa del Niddah *(2)*. El Yoreh Deah no se ha traducido a ningún idioma europeo, pero los párrafos aplicables (capítulos 183-200) han sido resumidos por Sorsby *(3)*.

ximadamente el siglo III D.J.C.), la ley sobre la menstruación normal se cambió en dos aspectos; estos cambios se reflejaron aproximadamente 1.000 años más tarde en el código Yoreh Deah: 1) La extensión del período de impureza hasta que hubieran transcurrido siete días libres de sangre se aplicó también a la menstruación normal. 2) El primer período mínimo, incluyendo el tiempo del flujo real, se estipuló en cinco días. Entonces, el período total de impureza es $n+7$ días, y n nunca es inferior a 5, y en condiciones normales es igual a 5. Tal período de 12 días es casi la mitad del ciclo menstrual normal y permitirá volver a practicar el coito en un día próximo a lo que se considera el tiempo normal de ovulación. Sobre este proceso naturalmente no sabían nada los que establecieron la regla.

La práctica moderna sigue estas reglas. "La ley de Niddah está vigente hasta el momento actual" *(2)*. El período de prevención de la impureza empieza entre 12 y 24 horas antes de que se prevea el flujo, y su duración no es inferior a cinco días desde su comienzo. A continuación, la mujer se examina y, si el flujo ha cesado, toma un baño. Luego sigue el segundo período, de siete días, durante el cual ella se examina a sí misma repetidamente. Si no encuentra sangre durante este tiempo, toma otro baño, seguido por la inmersión ritual (Mikveh). Mediante el examen de un paño que ha estado presionado dentro de la vulva se comprueba si ha cesado el flujo.

Inmersión ritual. Los talmudistas desarrollaron la ley mosaica de purificación ordenando que, después de la menstruación, la mujer debía lavar su cuerpo y, a continuación, sumergirse completamente (dos o tres veces) en un lago, río o fuente, o bien en un recipiente que contuviera un mínimo equivalente a 24 pies cúbicos de agua, extraída directamente de un manantial, o proveniente de lluvia. En la época medieval, una de las primeras preocupaciones de toda comunidad judía era proveerse de un baño adecuado para esta inmersión. En estos edificios, una escalera conducía a un vestuario y después se introducía en el agua hasta llegar al suelo de la bañera, que por lo general estaba situada debajo del nivel de la tierra para que se pudiera utilizar el agua del terreno, que se podía considerar como agua de manantial. Algunos dibujos y detalles arquitectónicos de tales bañeras los suministran Ploss, Bartels y Bartels *(1)*, y se pueden encontrar en el artículo "Andernach" en la Enciclopedia judía *(4)*.[4] Una bañera apropiada se puede construir en una casa particular *(5)*.

La mera inmersión en agua de manantial, como una adición a un baño normal, no podía contribuir mucho a la limpieza, y tampoco era lo que se pretendía; por lo tanto, desde el punto de vista actual, este ritual tiene poca importancia por sí mismo, pero su persistencia ofrece indicios estimables de una obediencia a la ley que probablemente se extendería a otros órdenes, en especial a la abstención del coito. El objetivo del baño preliminar no era la limpieza en sí misma, sino la eliminación de todo lo que pudiera interponerse entre la piel y el agua durante la inmersión completa y privar a este ritual de su eficacia.[5] De forma algo imprecisa, algunos escritores médicos han subrayado la importancia de la limpieza obligatoria de la ley mosaica; por lo tanto, es fundamental notar exactamente lo que requiere la ley. Para una mujer normal, el lavado al principio y al final de los siete días añade dos baños por cada mes a cualesquiera otras abluciones que ella lleve a cabo.

No tenemos datos que indiquen la proporción de mujeres judías de una comunidad que llevan a cabo el proceso completo. Se puede tener una idea con respecto a Londres por el número de baños rituales públicos que existen; se dice que no existen más de media docena, pero también hay algunos privados. Recientemente se construyó un baño nuevo en el norte de Londres para este propósito. Pero parece probable que muchas mujeres que no van al baño ritual pueden atenerse a otros aspectos de la ley, es decir, al primer y segundo baño, y a la abstención del coito, los cuales son asuntos totalmente privados.

---

[4]Esta descripción de la inmersión ritual judía está tomada de varios artículos de la Enciclopedia judía *(4)* de Ploss, Bartels y Bartels *(1)* y de Preuss *(6)*. Por cierto, los mandatos talmúdicos no implican que en tiempos anteriores las mujeres no se purificaran por lavado después de la menstruación (véase, por ejemplo, la historia de Bath-sheba, Sam. II, XI, 2-4).

[5]El Capítulo X del Niddah trata de numerosos obstáculos potenciales para el acceso del agua a todas las partes del cuerpo. Así, la mujer no debe realizar la inmersión en una bahía, porque los barcos que pasen podrían agitar el lodo, lo cual aislaría su piel del agua, y no debe levantar las cejas, por miedo a que se produzca una arruga en la cual no penetre el agua. La naturaleza ritual de la inmersión se indica por el hecho de que, antes de realizarla, todas las partículas de comida deben extraerse de entre los dientes; aunque la boca permanece cerrada, no debe existir ningún obstáculo que pudiera impedir la penetración. Tales imposiciones se encuentran en algunas publicaciones más accesibles *(7)* para el uso actual.

La ley mosaica (Levítico, XII, 2, 5) que se refiere al parto es importante respecto a la asociación del cáncer del útero con el parto. "Si la mujer, conociendo al hombre, queda preñada y pariere varón, quedará inmunda por siete días, separada como en los días de la regla menstrual... Mas ella permanecerá 33 días purificándose de su sangre... Mas si pariere hembra, estará inmunda dos semanas, según el rito acerca del flujo menstrual, y por 66 días quedará purificándose de su sangre". Así, el período total de impureza era 7 + 33 = 40, o bien 14 + 66 = 80 días. Actualmente, se dice que en este país la costumbre es observar períodos más largos, de dos y tres meses, respectivamente.

La ley musulmana

El Corán (Sura 2) da prescripciones para la purificación de las mujeres mucho menos precisas que las de la ley judía. "Te preguntarán también acerca del flujo de las mujeres: contesta que es una contaminación; entonces separaos de las mujeres durante sus flujos, y no os acerquéis a ellas hasta que estén purificadas. Pero cuando estén purificadas, juntaos con ellas como Dios os ha ordenado". Los períodos de tiempo no están establecidos, tampoco se encuentran detalles del método de lavado. Evidentemente, una inmersión como la judía sería difícil en países con escasez de agua. Sale *(8)*, en sus comentarios del Corán, habla de dos niveles de purificación para varias contaminaciones; estos son la inmersión o el baño en agua, y el lavado de la cara, manos y pies en agua, o en arena (Sura 4 y 5), si no se dispone de agua. Y continúa diciendo que el primero es obligatorio para las mujeres después de su menstruación, pero esto no se encuentra en el texto del Corán.

Ritual parsi

El Zendavesta *(9)* establece que la mujer que tiene un flujo normal o anormal de sangre se debe colocar en un edificio separado (lo que se hace en muchos lugares del mundo, véase la segunda nota al pie de la página 293), e impedir que manche los elementos tierra, agua y fuego; que reciba comida escasa por miedo a que el poder del mal (Ahriman) se fortalezca dentro de ella, y que la persona que le lleva la comida no se aproxime a menos de tres pasos y use una cuchara de metal para darle la comida. "Si sigue con sangre después de transcurrir tres noches, se quedará en el lugar de dolencia hasta que hayan transcurrido cuatro noches", y si el flujo durara ocho noches, se añadiría un día al período real. A continuación, "deben excavar tres agujeros en la tierra" (magas) "y lavar a la mujer con 'gomez' " (orina de ganado) "en dos agujeros y con agua en el tercero". El coito con una mujer que tiene un flujo normal o anormal de sangre es un delito que se castiga con 200 azotes. Un flujo de sangre que dura más de nueve noches es por el efecto de malos espíritus.

El parsi Dr. Modi *(10)* cita estas leyes y comenta que: "incluso en la actualidad, la mayoría de las mujeres parsis observan generalmente estas costumbres. No existen Dastânistâns o casas separadas para el menstruo en las ciudades y calles parsis, pero generalmente se elige para este fin una parte aislada de la propia casa; la planta baja de la casa parece ser el lugar apropiado. Pero actualmente, en ciudades muy pobladas como Bombay, la planta baja no es el lugar tranquilo y sano que figuraba en los primeros mandatos de la Vendidâd, sino justamente lo contrario. Por lo tanto, la mayoría de las mujeres pasan su período de menstruación en la planta superior, pero en forma aislada. Todas las familias tienen una cama de hierro y ropa de cama que solo se utiliza para esta ocasión. Otras personas les suministran las comidas a distancia, y las mujeres no entran en contacto con los demás; tampoco tocan nada ni hacen el trabajo doméstico. No se observa el aislamiento riguroso impuesto por los libros posteriores, pero de todas maneras, la gran mayoría de las mujeres mantiene algún tipo de aislamiento y separación. Actualmente muy pocas mujeres utilizan cucharas para comer, aunque era la norma general hasta hace cerca de 25 años. En el caso de la purificación, cumplen con el baño ordenado por los primeros libros, pero el mandato de la Vendidâd del lavado sobre las tres "magas" no se observa en absoluto. Por lo general en las casas parsis se provee de un lugar particular para el baño y las necesidades fisiológicas de las mujeres en este estado.

Ritual hindú

El Dr. Khanolkar (comunicación personal) dice que las leyes parsis sobre la menstruación son casi idénticas a las que practican los hindúes ortodoxos, y que probablemente ambas procedan del ritual primitivo ario. El Abate Dubois

(11), en sus escritos de comienzos del siglo XIX, cita del libro *Padma-purama,* atribuido al ermitaño Vasishta, una regla de un período de aislamiento de tres días para la mujer durante su menstruación, seguido por un día de ceremonias y abluciones que incluía 36 inmersiones completas en un río. Durante los tres días, "...el solo deseo de cohabitar con su marido sería un pecado grave". En otro sitio dice que "la madre del recién nacido vive aislada durante un período de un mes o más, durante el cual no puede tocar ni los recipientes ni los muebles de la casa, ni tampoco ropa de vestir, y menos aún a cualquier persona. Una vez terminado el período de retiro, se sumerge en un baño, o se vierte una gran cantidad de agua sobre su cabeza y cuerpo. Las mujeres están aisladas de manera parecida durante el tiempo de su suciedad periódica. En todas las casas decentes hay una especie de pequeño gineceo apartado para ellas; pero entre los pobres, en cuyas barracas no hay tal habitación, las mujeres se mudan a la calle, debajo de un cobertizo o alpende, o bien se les habilita una esquina del establo... Cuando ha pasado el período de suciedad, entrega toda la ropa que ha llevado puesta a la lavandera. No se permite que su ropa esté dentro de la casa; en efecto, nadie se atrevería a mirarla".

Jhaveri *(12)* dice que todos los libros religiosos hindúes dan directrices minuciosas de baños para numerosas ocasiones. Durante los cuatro primeros días del primer período menstrual, todas las cosas tocadas por la muchacha deben lavarse y "... las personas que tienen contacto con ella deben bañarse". Este escritor no comenta los períodos subsiguientes. Después del parto, una mujer es impura durante 10 días, incluso si la partera le da un baño diario; "...nadie se atreve a tocarla". Después de 40 días ella toma un baño final y entonces es pura (cfr. la costumbre judía después del nacimiento de un niño varón).

Ploss, Bartels y Bartels *(1)* constatan, sin citar una autoridad original, que en Malabar los primeros tres días se pasan en una habitación especial de la casa; el cuarto día la mujer se baña y entonces está "medio limpia" (esto significa que puede salir de su habitación, pero no puede entrar en el templo), hasta el final del séptimo día. Es evidente que los tres días de aislamiento, seguidos por abluciones al cuarto día, son parecidos al procedimiento más corto de los parsis, prescrito en el Zendavesta.

El Dr. Khanolkar amablemente me mandó una traducción del sánscrito de pasajes del libro *Dharmasindhu,* escrito aproximadamente en 1790 D.J.C. por Kashinath o Baba Padhye, que contiene las bases de las costumbres rituales y religiosas aceptadas por los hindúes de la región de Bombay. Durante el período de menstruación, la mujer no debe tener ningún contacto con otras personas por tres días y tres noches, y está sujeta a otras numerosas prohibiciones durante este tiempo. Al cuarto día, después de lavar el cuerpo y limpiar la boca y los dientes rigurosamente, debe tomar un baño completo cuando el sol se ha levantado, aproximadamente cuando se llevan las vacas a pastar. Este baño confiere la purificación únicamente para tocar, sin contaminar, los objetos comunes de la casa, y para atender a su marido. Es solamente a partir del quinto día cuando la mujer está en condición de participar en la veneración de los dioses y antepasados. El Dr. Khanolkar dice que estas directrices "...se observan todavía en la sociedad hindú, excepto por las mujeres modernas que viven en las grandes ciudades y trabajan en escuelas, universidades, oficinas, etc., y no pueden permitirse quedar aisladas cada mes".

Es interesante contrastar la opinión indulgente de los hindúes relativa al flujo de sangre intermenstrual con la ley judía (véase la página 293). "Si, como resultado de una enfermedad, la menstruación sigue apareciendo continuamente, la mujer no es impura y queda como si no estuviera menstruando. Pero le está prohibido participar en los actos de adoración de los dioses o antepasados, y a pesar de los flujos continuos o infrecuentes debe calcular cuidadosamente su período mensual y quedarse bajo la disciplina ordenada durante tres noches y tres días una vez al mes".

Condiciones económicas

...La referencia de Vineberg *(13)* a las condiciones en las cuales vivían la mayoría de sus pacientes hospitalizados de Nueva York es estimable para este propósito. "Cuando uno se detiene a considerar que, del número total de mujeres judías, 1.995 tenían el cuello del útero gravemente lacerado... y que estaban viviendo en las peores condiciones higiénicas posibles, en la máxima miseria y privación, propias de la parte baja del este de la ciudad, resulta extraordinario que se detectaran entre ellas tan pocos casos de cáncer del cuello del útero.

Embarazo

La asociación de cáncer de cuello del útero con la paridad *(14)* hace más extraordinario aún la baja incidencia de este entre las mujeres judías. (Sobre la incidencia en mujeres que no han parido, veánse Donaldson *(15)* y Smith *(16)*). Sorsby *(3)* dice que "incluso con un conocimiento superficial de la población judía la idea de que entre las mujeres existe una gran proporción de solteras es rechazable. Por el contrario, la verdad es que el número de solteras es muy bajo, decididamente más bajo que entre sus vecinos. Tampoco las mujeres casadas se abstienen de tener niños. Para la mayor parte de los judíos la procreación es casi un asunto de mandato religioso... El cáncer uterino debería ser no menos, sino más frecuente entre las mujeres judías que entre las que no lo son".

Varios escritores talmúdicos *(17)* afirmaron que un padre debería hacer que sus hijos se casaran entre los 16 y 24 años, o entre los 18 y 24, y que una hija debería "estar dotada, vestida y adornada, para que los hombres la deseen con ilusión"; no se especificó la edad en que una mujer debe contraer matrimonio. La tendencia general era dar a las hijas en matrimonio a una edad precoz; esto condujo al reglamento rabínico de que un hombre debía esperar hasta que su hija se hiciera mujer, antes de prometerla en matrimonio *(17)*. Un compilador moderno *(18)* cita la ley de Israel sobre esta materia de la forma siguiente: "Después de que un hombre haya cumplido los 18 años, es su deber tomar una esposa para que pueda dar fruto y multiplicarse; en todo caso, no debe llegar a la edad de 21 años sin haberse casado. Una vez que ha engendrado a un hijo y una hija, también con capacidad de procreación, se ha cumplido el mandamiento de ser fructífero y multiplicarse... El mandamiento de ser fructífero y multiplicarse no es obligatorio para las mujeres; sin embargo, una mujer no se debe quedar soltera, por miedo a que se haga sospechosa... Según uno de los mandatos de los Sabios, un hombre debe dar en matrimonio a sus hijos e hijas en cuanto se acercan a la madurez..." Estas costumbres judías así determinadas por la ley, y que, según Sorsby, prevalecen actualmente, deberían estimular el matrimonio precoz.

El Abate Dubois *(11)* dice que "...un hindú se casa solamente para tener hijos, y cuantos más tiene, tanto más próspero y feliz se siente. A un hindú no se le ocurriría nunca quejarse de que su familia es demasiado numerosa, por muy pobre que sea... la esterilidad de la esposa es la maldición más terrible que puede caer sobre una familia".

Matrimonio precoz

Lombard y Potter (comunicación personal) recogieron datos de 549 casos de cáncer del cuello del útero, y 550 casos de cáncer de la mama, de los hospitales del Estado de Massachusetts. En aproximadamente 80 variables estudiadas encontraron que 16 eran significativas, y que, entre estas, el hecho de contraer matrimonio antes de llegar a los 20 años era el factor que tenía la relación más íntima con el cáncer del cuello del útero (Cuadro 1). Así, el 45% de las mujeres que padecían de cáncer del cuello del útero, y solo el 16% de las que tenían cáncer de la mama se habían casado antes de esa edad. "Las variables que se podrían considerar son: parto precoz, niños múltiples, servicio de obstetricia deficiente, larga duración de la vida matrimonial, sífilis, inmadurez de los tejidos al momento de casarse y una estimulación hormonal excesiva". De estos factores, la vida matrimonial prolongada se puede eliminar por comparación con otros grupos. "Se podría suponer que en parte, si no en todo, la correlación entre el matrimonio con menos de 20 años y el cáncer del cuello del útero que persiste después de eliminar las variables embarazo, situación económica y sífilis, se debe a la inmadurez de los tejidos o bien a una sobreproducción de hormonas. Esto último puede estimular a un individuo a contraer un matrimonio precoz, y también puede causar una malignidad".

Modi *(10)*, al escribir sobre los parsis, dijo que "actualmente, la edad de contraer matrimonio es, en general, después de los 21 años para los hombres, y los 16 años para las mujeres". "La edad media de las mujeres hindúes cuando se casan es de 16 años, y la de las parsis, de 25 años" (Khanolkar).

Factores genéticos

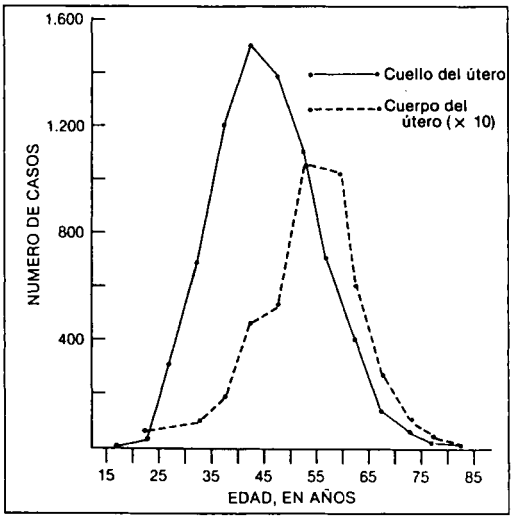
Sin duda, este es un factor posible, pero su acción es difícil de probar o rechazar. Un problema similar se presenta en el caso de cáncer primario de hígado entre los negros en Africa *(19, 20)*. Se requieren datos de otros grupos

Cuadro 1. Cáncer del cuello del útero y estado civil, Massachusetts (Lombard y Potter).

	Número en serie	Casadas (%)	Sin niños (% de casadas)	Se casaron con menos de 20 años (% de casadas)
Cáncer del cuello del útero: 2 series	549	96,0-97,7	9,3-10,8	44,0-49,2
Cáncer de útero: 3 series	848	93,3-94,0	11,3-16,4	33,0-35,4
Cáncer de la mama: 5 series	1.509	81,5-84,4	16,1-21,7	11,3-22,9
Cáncer de otros órganos de la mujer: 1 serie	234	83,3	20,5	21,0
Primeros matrimonios de las mujeres de Massachusetts, 1890-1939				18,6
Población total de mujeres: grupo de edad 35-74				
Censo de 1940	–	83,2	17,2	–
Censo de 1910	–	83,1	15,6	–

semitas, íntimamente relacionados con los judíos.[6] Weir y Little *(21)* consideran que la máxima incidencia de cáncer uterino entre las judías ocurre un quinquenio más tarde, ...en comparación con otras mujeres, lo cual sugiere un factor genético. Efectivamente, la edad en la cual ocurren algunos tipos de cáncer está influida por diferencias genéticas; se han presentado ejemplos de esto en otro artículo *(22)* para xeroderma pigmentosa, poliposis intestinal familiar, cáncer de la mama, del tracto gastrointestinal y del cuerpo del útero en ciertas familias. Pero una razón más alta entre el cáncer del cuerpo y del cuello del útero de las mujeres judías tendría el mismo efecto (Figura 1).

Figura 1. Cáncer del cuello y del cuerpo del útero (*14*).



Circuncisión

Algunos autores *(23, 24)* consideran que la incidencia más baja de cáncer del cuello del útero entre las mujeres judías no necesita otra explicación que la de la diferencia (asumida) de la flora bacteriana del tracto genital causada por este factor, lo cual es posible investigar. Se necesitan más datos sobre la población musulmana que practica la circuncisión, y sobre la de los parsis que no la practican. Handley *(23)* ha subrayado el valor de las estadísticas de Fiji, donde los nativos practican la circuncisión, en contraste con los inmigrantes hindúes, en cuyo país nativo la fimosis y el cáncer de pene son muy frecuentes *(25)*; por cierto, si ambas razas recibieran la misma atención médica, quizás se obtendrían resultados interesantes.[7]

Puede ser que la circuncisión tenga otro efecto, que no depende de la actividad bacteriana.

[6]Véase "Los orígenes raciales de los judíos", por Radcliffe N. Salaman, en "Wherein I Glory", Londres, 1948.

[7]En 1945 la población de Fiji incluía 115.724 nativos y 117.256 indios *(26)*. Brewster *(27)* afirma que la mayoría de los indios eran hindúes, "...aunque había una proporción significativa de mahometanos".

La fimosis, el cáncer de pene y el cáncer del cuello del útero parecen frecuentes en ciertas zonas, por ejemplo China, y entre los hindúes en la India *(25)*. Si resulta que la materia que se acumula debajo del prepucio contiene compuestos carcinogénicos que pueden causar cáncer de pene, esta materia podría causar el cáncer del cuello del útero si fuera transmitida en cantidades suficientes. Plaut y Kohn-Speyer *(28)* han demostrado que el esmegma (de caballo), y su fracción insaponificable, son carcinogénicos para los ratones. Pero tal transmisión no parece muy probable.

Irrigación

Sería muy interesante obtener datos comparativos de la incidencia de cáncer del cuello del útero en los países donde se realizan irrigaciones con frecuencia. El Dr. Denoix, del Ministerio de Salud Pública de Francia, ha tenido la amabilidad de informarme que no hay datos disponibles en Francia para compararlos con los de este país.

Smith *(16)* describió una correlación positiva, la cual por cierto podría tener varias explicaciones, entre la irrigación, en particular la irrigación con lisol, y el carcinoma del cuello del útero.

CANCER DEL CUERPO DEL UTERO

El cáncer puede afectar el cuello o el cuerpo del útero y, en las estadísticas generales, como las obtenidas a partir de los certificados de defunción, es imposible distinguir un tipo de otro. Este es un hecho lamentable porque quizás esos dos tipos de cáncer tienen distinta etiología. Hasta la fecha no se dispone de datos que indiquen directamente la respectiva incidencia social del cáncer del cuello o del cuerpo del útero, pero esa información debe existir en los hospitales que tienen pabellones distintos para los pacientes que pagan y para otros. La máxima incidencia de cáncer del cuerpo del útero se presenta unos 10 años más tarde que la del cuello uterino (Figura 1 y Cuadro 2) y eso puede indicar la posibilidad de que haya diferencias en la proporción de ambos tipos de cáncer, cuando se comparan dos grupos de pacientes afectados por cáncer del útero indiferenciado. Por ejemplo: 1) los datos de varias partes de Baviera notificados por Theilhaber *(29)* indican que la edad media de defunción por cáncer del útero es menor en las clases más pobres, y si estas cifras, reconocidamente pequeñas en número, se expresan en forma de gráfico (Figura 2) muestran gran similitud con las de las dos formas de cáncer (véase la Figura 1), lo que es compatible con la mayor proporción de cáncer del cuello del útero entre las mujeres más pobres. 2) Si se calcula la tasa de defunción por cáncer del útero entre mujeres casadas de las cuatro clases sociales más bajas de Inglaterra y Gales *(Statistical Review,* 1936, texto, pág. 90) como porcentaje de la tasa correspondiente a la clase I tomada como 100, se obtiene el resultado que se indica en el lado derecho de la Figura 3. La diferencia social es menor a medida que la edad avanza de 35-45 a 55-65, cambio compatible con una menor proporción de cáncer del

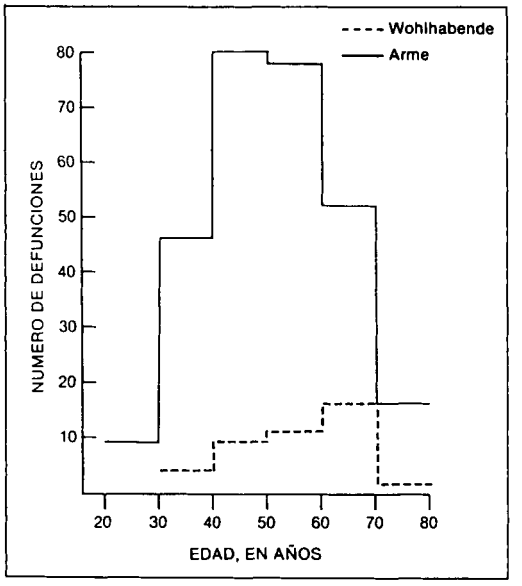
Cuadro 2. Relación del estado civil y de la edad con el cáncer del cuello y del cuerpo del útero en varios países *(14)*.

	Cáncer	
	Cuello del útero	Cuerpo del útero
Total de casos citados en publicaciones	7.986	389
Mujeres solteras	170 = 2,1%	52 = 13,4%
Edad media, expresada en años	45,75	53,3

	15—	20—	25—	30—	35—	40—	45—	50—	55—	60—	65—	70—	75—	80—
Cuello del útero	3	33	269	667	1.196	1.474	1.370	1.084	691	395	134	49	13	3
	Menos de 30													
Cuerpo del útero	5			9	19	45	50	104	101	58	25	9	2	0

Total: cuello del útero: 7.381; cuerpo del útero, 427

Figura 2. Edad de defunción por cáncer del útero en Bamberg, Augsburgo, Wurzburgo, Erlangen, Nuremberg y la Provincia de Unterfranken, 1908, y en Munich, 1906-1908 (*29*).

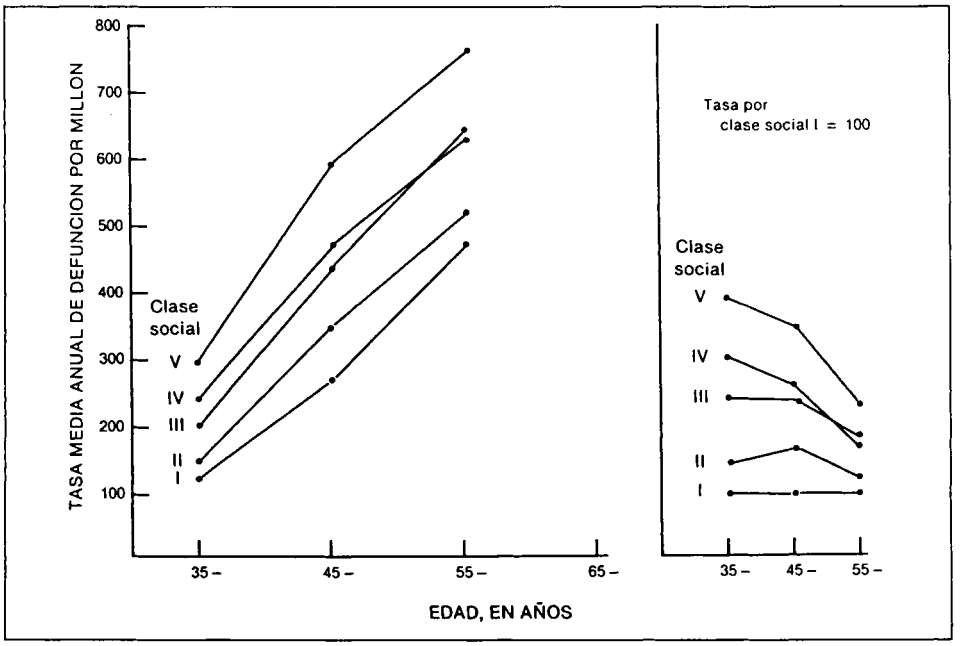


cuello del útero, que sugiere que esta forma de cáncer está afectada por factores sociales.

Las únicas autoridades citadas en este trabajo que proporcionan datos sobre la incidencia de cáncer del cuerpo del útero en mujeres judías y no judías son Smith *(30)* y Davidsohn *(31)*. Los datos de Smith indican que el cáncer del cuerpo del útero representa prácticamente el mismo porcentaje de todas las afecciones ginecológicas (7,1 y 7,8%) de las mujeres judías y de otras, mientras que el porcentaje de tumores ginecológicos malignos correspondientes a cáncer del cuerpo del útero es mucho más elevado (31,1%) entre las mujeres judías que entre otras (10,0%), debido a la menor incidencia de cáncer del cuello del útero en aquellas.

Las cifras de Davidsohn indican una diferencia mucho menor entre los porcentajes de especímenes examinados que corresponden a cáncer del cuerpo y del cuello del útero en mujeres judías con necesidad de tratamiento ginecológico (0,83 y 0,93%) y los correspondientes a otras mujeres (3,0 y 6,4%). Esta diferencia es compatible con la idea de que el cáncer del cuello del

Figura 3. Incidencia social de cáncer del útero en la edad madura y la vejez. Tasa media anual de defunción por millón. Mujeres casadas, Inglaterra y Gales, 1930-1932.



útero es la forma menos frecuente de cáncer uterino en mujeres judías, en comparación con otras.

DISCUSION

1. La comparación de las cifras correspondientes a mujeres judías y a otras ...con las de varias comunidades de Bombay... es posible solo si se basa en el cáncer del útero, o del cuello del útero, calculado como porcentaje de todos los tipos de cáncer en la mujer. Obviamente estos datos se obtuvieron en diferentes condiciones, pero, a pesar de su naturaleza, se resumen en el Cuadro 3.

2. El ritual judío tiene ciertas características singulares. En otras culturas hay un aislamiento más o menos completo de la mujer durante el período menstrual, y eso se establece en los libros religiosos (el Corán, el Zendavesta y el Dharmasindhu). Se dice que algunos pueblos primitivos tales como los aleutianos y los naturales del Congo y de Australia *(1)* ponen en práctica el aislamiento durante el período menstrual hasta por 6 a 7 días, pero el ritual judío parece ser el único que impone una prueba exacta para calcular el cese, y quizá la reaparición del flujo menstrual, y un aislamiento de 7 días después de dicho período. La regla de 5 + 7 días del ritual judío es de particular interés en lo que se refiere al período de ovulación.

Esa regla indica el siguiente cálculo. Supóngase que una mujer judía se casa a los 17 años, llega a la menopausia a los 47, y durante 5 de esos 30 años el ciclo menstrual está afectado por embarazo y sus secuelas. Eso deja 25 años de ciclos normales; si la duración media de estos es de 28 días, habrá 9.125/128 = 326 períodos, y 326 x 7 = 2.282 días de abstención del coito después de la menstruación.

3. La baja incidencia de cáncer del cuello del útero entre las mujeres judías se hace mucho más notable porque estas suelen estar expuestas a factores (matrimonio a temprana edad, paridad elevada y, en algunas regiones, baja condición socioeconómica) que en otras comunidades predisponen a esta forma de cáncer; por alguna razón, en ese sentido se parecen a las mujeres ricas de otras razas.

4. La escasez de datos disponibles sobre mujeres hindúes, musulmanas, parsis e indias cristianas no permite llegar a ninguna conclusión. En la comunidad hindú, el aislamiento de un día después de la menstruación se combina con la ausencia de circuncisión y la frecuencia de fimosis y cáncer de pene en la población masculina. Las mujeres parsis son de particular interés ya que el aislamiento de un día después del período menstrual se combina con la ausencia de circuncisión, pero los únicos datos disponibles son los de los 25 casos de cáncer del cuello del útero registrados por Khanolkar. Esos pocos casos tienen una base muy inestable para poder extraer cualquier conclusión, pero la incidencia mucho mayor entre mujeree hindúes, que siguen reglas similares en cuanto a la menstruación, sugiere que estas prácticas en particular no afectan la cuestión, quizá por la brevedad del aislamiento después del período menstrual. El período de cuatro días de abstención tal vez no difiere mucho del que observan muchas personas cuyo proceder al respecto no está regido

Cuadro 3. Incidencia racial de cáncer del útero.

		Porcentaje de todas las clases de cáncer en la mujer. Cáncer del útero	
		Mínimo	Máximo
Europa y los Estados Unidos	No judías	13,9	25–35
	Judías	3,9	10,5
		Cáncer del cuello del útero Media	
Bombay	Hindúes	44	
	Musulmanas	20,7	
	Parsis	14,8	
	Indias cristianas	12,7	

por la religión. Parece que no se dispone de información sobre los verdaderos hábitos de aislamiento y purificación de los mulsulmanes. La vasta superficie y población de la China permiten hacer solo algunas indicaciones a efectos de que el cáncer del cuello del útero y del pene, y la fimosis, son todas afecciones prevalentes.

5. La incidencia social de cáncer del cuello del útero es obviamente de gran interés, pero no parece despertar la atención de los ginecólogos de Gran Bretaña. La incidencia social entre mujeres casadas y solteras ilustra la importancia fundamental del trabajo de Stevenson (Suplementos decenales del General Registrar *(32, 33)*, para quienes estudian el cáncer. Es posible que la relación del cáncer del cuello con el del cuerpo del útero se parezca a la que existe entre el del estómago y del intestino en que está sujeta a la influencia de factores externos.

El término "mujer soltera" es una definición de estado civil que puede abarcar más de una condición fisiológica. Pero no existe duda de que la estratificación social demostrada por los 1.294 casos de cáncer del útero en mujeres solteras debe depender de factores menos ligados con las funciones sexuales que los discutidos antes con respecto a los rituales judíos y a otros. Quizás entre aquí el aspecto nutricional. Estos datos singulares ya tienen cerca de 20 años. Después del próximo censo tal vez sea posible determinar si ha ocurrido algún cambio que pudiera atribuirse a diferencias económicas y dietéticas.

6. Se podrían sugerir las siguientes investigaciones: a) Una indagación sobre la incidencia de cáncer del cuello del útero en mujeres judías que observan el período de 12 días, haciendo caso omiso del ritual de inmersión. Se podría comenzar por registrar la historia personal de casos individuales. b) Un estudio integrado del material único en su género de que disponen los investigadores indios sobre las poblaciones hindúes, musulmanas, parsis y cristianas. c) Un estudio estadístico adicional sobre la estratificación social del cáncer del útero en mujeres casadas y solteras.

En todas esas investigaciones se debe tratar de hacer una distinción entre el cáncer del cuello y el del cuerpo del útero.

RESUMEN

1. Se estudió la incidencia comparativa de cáncer del útero en mujeres judías y no judías con información procedente de Londres, Munich, Amsterdam, Rotterdam, Viena, Budapest, Suecia, Palestina, Nueva York, Chicago, Rochester y Filadelfia.

2. Las 20 colecciones de datos encontradas en las publicaciones existentes indican una incidencia de cáncer uterino mayor en mujeres no judías que en mujeres judías. Estos datos se calculan partiendo de distintas bases y, por ende, no se pueden comparar totalmente. Siete autores citan cifras sobre cáncer del útero como porcentaje de todos los tipos de cáncer en la mujer; este porcentaje oscila entre 28 y 14% en mujeres no judías y entre 10 y 4% en mujeres judías, con valores medios de 20 y 7, respectivamente. En cinco casos se cita una proporción similar de 3:1 en lo que respecta a la tasa de defunción por 100.000. Los datos tomados de casos hospitalizados indican, como sería de esperar, variaciones mucho mayores.

3. La baja incidencia de cáncer del útero en mujeres judías se hace mucho más notable porque estas suelen estar expuestas a ciertos factores (matrimonio a temprana edad, paridad elevada y, en algunas regiones, baja condición económica) que en otras comunidades parecen aumentar la predisposición a esta forma de cáncer.

4. En muchas partes del mundo se han observado varios grados de aislamiento de la mujer durante la menstruación. El ritual judío parece ser el único que impone una prueba exacta para el cese del flujo menstrual después de cinco días y para su posible reaparición en los siete días siguientes. Este período de 12 días de abstención del coito es de interés como complemento de la información existente sobre el período normal de ovulación. La inmersión del ritual judío quizás no sea tan importante en relación con este asunto.

5. Las mujeres hindúes y parsis de la región de Bombay siguen reglas de aislamiento durante la menstruación y solo tres días más uno. Los escasos datos disponibles (únicamente 25 casos) indican una incidencia mucho menor de cáncer del cuello del útero en mujeres parsis. Eso podría significar que un período de abstención tan corto después de la menstruación no tiene ninguna importancia y que esta diferencia en la propensión al cáncer quizá se deba a otros factores. La similitud de la incidencia social en mujeres casadas y solteras de Inglaterra y Gales muestra que esos factores existen.

6. El cáncer del cuello del útero parece predominar en algunos pueblos (hindúes y chinos),

entre los que también son comunes la fimosis y el cáncer del pene, mientras que las mujeres musulmanas de la India acusan una menor incidencia de este tipo de cáncer. Pero cualquier atribución de esa diferencia a la práctica de la circuncisión por parte de los musulmanes es muy dudosa en vista de la baja incidencia similar en los pueblos entre los que no se observa ese factor (parsis, indios cristianos y, quizás, algunos holandeses). No obstante, los datos numéricos al respecto son todavía bastante deficientes.

7. Los únicos datos numéricos sobre la incidencia social del cáncer del útero parecen ser los de Baviera, de hace 40 años, y los de Inglaterra y Gales, después del último censo de 1930 a 1932. La propensión al cáncer del útero aumenta cuando baja la escala social y, en Inglaterra y Gales, eso se aplica por igual a las mujeres casadas y solteras.

8. Es de lamentar la inevitable mezcla de cáncer del cuello y del cuerpo del útero en las estadísticas en gran escala, ya que esos dos tipos de cáncer posiblemente tienen diversa etiología. La diferencia de 8 a 10 años en la máxima incidencia por edad de los dos algunas veces permite hacer sugerencias sobre la proporción relativa de ambos en datos numéricos.

9. Los datos singulares del General Registrar sobre la incidencia social del cáncer del útero en mujeres casadas y solteras sugiere la existencia de un factor menos íntimamente relacionado con las funciones sexuales que los discutidos antes respecto a diversos rituales.

10. Los datos acopiados en este trabajo indican que hay dos factores que pueden aumentar la incidencia de cáncer del útero, a saber: 1) un factor al que se opone la práctica judía de abstención del coito durante gran parte de la primera mitad del ciclo de ovulación y 2) un factor que se intensifica en las mujeres casadas y solteras al bajar en la escala económica.

Deseo expresar mis más sinceros agradecimientos a la Campaña del Imperio Británico contra el Cáncer, al Fondo Anna Fuller y al Fondo Jane Coffin para la Infancia por las subvenciones concedidas. Tengo una deuda de gratitud con el Rabino I. Epstein, Director del Jews College de Londres, por la información sobre publicaciones judías y por el préstamo de libros. Deseo hacer extensivo mi reconocimiento al Dr. V. R. Khanolkar, por los singulares datos inéditos sobre Bombay y por las traducciones de las publicaciones hindúes. Agradezco también a los Dres. Heyman y Karplus los datos sobre Suecia y Palestina, respectivamente; a los Dres. Hannah Billig, M. Landau y Arnold Sorsby la información que me proporcionaron; al Sr. J. A. Heady, especialista en estadística de este hospital, su ayuda en los cálculos, y a las Srtas. Fenning y Atkin, mis secretarias, la asistencia prestada.

Referencias

(1) Ploss, H., M. Bartels y P. Bartels. *Das Weib in der Natur und Völkerkunde.* 11ª ed. Berlín, 1927, Vol. 1, págs. 694-778.

(2) Epstein, I. *Niddah. The Babylonian Talmud. Seder Tohoroth Niddah.* (Ed. I. Epstein, Trad. I. W. Slotki.) Londres, 1948.

(3) Sorsby, M. *Cancer and Race.* Londres, 1931.

(4) Jewish Encyclopaedia. Ablution, Andernach, Bath. Nueva York y Londres, 1981.

(5) Miller, D. *The Secret of the Jew. His Life—His Family.* 6ª ed. Oakland, California, 1930.

(6) Preuss, J. *Biblisch-talmudische Medizin.* Berlín, 1923.

(7) Hurwitz, H. *The Well of Purification.* Leeds, 1921.

(8) Sale, G. *The Koran, commonly called the Alcoran of Mohammed.* Londres, 1861.

(9) Zendâvesta. Parte I. The Vendidâd. Sacred Books of the East. (Ed. F. Max Müller, Trad. J. Darmesteter). Oxford, 1880.

(9) Modi, J. J. *The Religious Ceremonies and Customs of the Parsees.* Bombay, 1922.

(11) Dubois, J. A. *Hindu Manners, Customs and Ceremonies.* (Trad. y ed. H. K. Beauchamp.) Oxford, 1906.

(12) Jhaveri, K. M. *J. Anthrop Soc Bombay* 9:217, 1910.

(13) Vineberg, H. N. *Contributions to Medical and Biological Research, dedicated to Dr. William Osler in honour of his 70th birthday.* Nueva York, 1919, Vol. 2, pág. 1217.

(14) Lane-Claypon, J. E. Reports on Public Health and Medical Subjects No. 40. H. M. Stationery Office, Londres, 1927.

(15) Donaldson, M. *Br Med J* 1:291, 1946.

(16) Smith, F. R. *Am J Obstet Gynecol* 21:18, 1931.

(17) Epstein, I. *Kiddushin, The Babylonian Talmud. Seder Nashim.* (Ed. I. Epstein, Trad. H. Freedman.) Londres. 1936, Vol. 1.

(18) Abramowitz, B. *The Law of Israel.* (Trad. S. D. Aaronson.) Nueva York, 1900.

(19) Berman, C. *S Afr J Med Sci* 6:145, 1941.

(20) Kennaway, E. L. *Cancer Res* 4:571, 1944.

(21) Weir, P. y C. C. Little. *J. Hered* 25:277, 1934.

(22) Kennaway, E. L. y N. M. Kennaway. *Yale J Biol Med* 17:139, 1944.

(23) Handley, W. S. *Lancet* 1:987, 1936.

(24) Handley, W. S. *Br Med J* 2:841, 1947.

(25) Kennaway, E. L. *Br J Cancer* 1:335, 1947.

(26) Statesman's Yearbook. *Fiji.* Londres, 1947.

(27) Brewster, A. B. *The Hill Tribes of Fiji.* Londres, 1922.

(28) Plaut, A. y A. C. Kohn-Speyer. *Science* 105:391, 1947.
(29) Theilhaber, F. *L Krebsforsch* 8:466, 1910.
(30) Smith, F. R. *Am J Obstet Gynecol* 41:424, 1941.
(31) Davidsohn, I. *Med Leaves* 2:19, 1939.
(32) Registrar-General's Decennial Supplement. Inglaterra y Gales, 1921. Parte II. H.M. Stationery Office, Londres, 1922.
(33) Registrar-General's Decennial Supplement. Inglaterra y Gales, 1931. Parte IIa. H.M. Stationery Office, Londres, 1938.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ETIOLOGIA Y PREVENCION DEL CANCER DEL CUELLO DEL UTERO[1]

Fabien Gagnon[2]

La intención y el objeto de este artículo es la esperanza de ampliar nuestros conocimientos sobre uno de los factores que desde hace mucho tiempo se sospecha que tienen una acción carcinogénica (existen opiniones a favor y en contra), y demostrar que la prevención del carcinoma del cuello del útero es posible si efectivamente la presencia de este factor es esencial para su aparición y desarrollo.

Casi todos los documentos publicados mencionan la posibilidad de que la cervicitis sea una causa básica del carcinoma del cuello del útero.

Richard Te Linde, aunque está de acuerdo con la opinión mantenida por algunos ginecólogos, basada en la experiencia clínica real, de que una inflamación crónica del cuello del útero predispone al desarrollo del cáncer, declara lo siguiente: "Jamás nadie ha probado concluyentemente que las laceraciones cervicales y la cervicitis predispongan al desarrollo del carcinoma" *(1)*.

Norman Miller afirma: "Aunque las causas del cáncer sean desconocidas, se ha escrito mucho sobre las lesiones benignas frecuentes del cuello del útero y el cáncer. Faltan indicios convincentes de tal relación, pero, a pesar de ello, se recomienda la corrección de todas las lesiones cervicales comunes debido al hecho de que el cáncer no aparece normalmente en un órgano sano" *(2)*.

Algunos investigadores clínicos han presentado los resultados del tratamiento de la cervicitis y su relación con el desarrollo del carcinoma del cuello del útero. Graig escribe que no observó ningún caso de cáncer durante un período de más de 10 años entre los 2.895 casos de cervicitis que trató y curó *(3)*. Pemberton y Smith afirman que no descubrieron ningún caso de cáncer entre las 1.408 mujeres que trataron y curaron de cervicitis crónica. Esto también sucedió en el caso de otras 740 mujeres a las cuales se les amputó el cérvix *(4)*. Karnaky informa que, en el Hospital Jefferson Davis, en el cual 5.000 mujeres se sometieron a la conización, no se detectó ningún caso de cáncer *(5)*.

Por otro lado, Schiller y otros autores han expresado la opinión de que la cervicitis, lejos de ser la causa del desarrollo del cáncer, sería, por el contrario, solamente secundaria a su aparición *(6)*.

Novak declara: "Aún existen diferencias considerables de opinión entre los ginecólogos en cuanto a la importancia o no de las lesiones crónicas irritativas cervicales como factores que predisponen al cáncer, y recientemente Miller ha publicado un estudio en el cual se minimiza este riesgo". Y añade: "El cáncer se puede desarrollar en cuellos uterinos en los cuales no se puede demostrar ningún indicio de irritación crónica previa. En efecto, a través de mi propia experiencia, me ha impresionado el hecho de que una proporción considerable de los cánceres precoces que he visto han sido detectados en cuellos uterinos que no mostraban indicios de inflamación o irritación crónica previa" *(7)*.

Ante la presencia de opiniones divergentes, e incluso contradictorias, sobre el tema, no sorprende que con frecuencia el tratamiento de cervicitis como medida preventiva sea recomendado de una manera rutinaria, casi académica, cuando quizás su recomendación y generalización sea un asunto de importancia vital, que debería realizarse de forma imprescindible.

Por esta razón, se plantean dos problemas importantes. El primero es cómo convencer a los médicos que no son especialistas ni tampoco tienen mucho interés en la ginecología, que no deben tolerar la presencia de cervicitis en sus pacientes. El segundo es cómo lanzar una importante campaña educativa cuando muchas teorías se oponen mutuamente y todavía existe tanta oscuridad alrededor del tema.

Bajo estas circunstancias, es completamente

Fuente: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 60(3): 516-522, 1950.

[1]Presentado, por invitación, en la Quinta Conferencia Anual de la Sociedad de Obstétricos y Ginecólogos del Canadá, Jasper Park, Alberta, Canadá, 19-21 de junio de 1949.

[2]Departamento de Ginecología, Universidad de Laval, Quebec, Canadá.

necesario que se establezca la evidencia de que la cervicitis es uno de los factores esenciales en el desarrollo de este cáncer, si efectivamente este fuera el caso. Esto es el punto crucial, y la clave para la solución del problema.

Como se ha mencionado anteriormente, desde hace algún tiempo los ginecólogos han comentado que no han descubierto casos de cáncer entre las mujeres que habían sido tratadas y curadas de cervicitis. No obstante, informes sobre casos observados de cáncer en mujeres tratadas de cervicitis han sido o serán publicados. Sería difícil imaginar que todas estas pacientes quedaron curadas completamente, o que jamás volverán a estar expuestas a las causas habituales de cervicitis.

Esta forma de abordar un problema vital conduciría solamente a discusiones interminables que tendrían la gran desventaja de retrasar su solución. Esto se debe al hecho de que los efectos preventivos de tal tratamiento no pueden ser evaluados hasta que todas las pacientes hayan llegado a la edad de 65 años como mínimo, o hayan fallecido. Es difícil que la evidencia pueda venir de esta fuente. Como harían falta muchos años de observación antes de poder obtener la certidumbre suficiente, se ha decidido llevar a cabo la investigación en otra dirección.

Si, en efecto, la cervicitis es la base del cáncer del cuello del utero, este cáncer no debería existir entre las mujeres cuyo estado social y forma de vida las proteja de las causas habituales de cervicitis o de lesiones irritativas crónicas, es decir, las monjas.

Como ginecólogo, he tenido durante muchos años la oportunidad de observar y estudiar a un grupo numéricamente importante de mujeres que vivían en el estado social anteriormente mencionado. Progresivamente aumentó el convencimiento de que este tipo de cáncer no existía entre ellas, o al menos, que existía solamente en casos muy excepcionales. Para verificar que no se trataba de un hecho aislado, se llevó a cabo un amplio trabajo de investigación en una serie de grupos parecidos dispersos en una extensa zona.

Expresamente, las mujeres no casadas que vivían en el mundo ordinario fueron omitidas para los fines de la investigación, por motivos que no es necesario mencionar.

La investigación se concentró exclusivamente en los carcinomas del cuello y cuerpo del útero, sirviendo este último como base de comparación.

En los archivos de muchos conventos diferentes de monjas se realizó una investigación de los registros médicos de un promedio anual de 13.000 mujeres, que abarcaba un período de 20 años. Esta cifra de 13 000 mujeres adultas representa, en la vida civil, una ciudad con una población estacionaria de aproximadamente 65.000 habitantes; este cálculo se basa en el último censo realizado en el Canadá.

Por cierto, esta investigación cubre un período de tiempo todavía más largo y una variedad mucho más amplia de sujetos. En realidad, algunos de los grupos investigados proporcionaron estadísticas que se extendían sobre períodos de 25, 30, 40, 60, e incluso 86 años, pero estos datos no se utilizaron a pesar de que se habían registrado cuidadosamente las causas de defunción. Evidentemente, faltan los informes patológicos, están incompletos, u oscurecidos por una posibilidad de error demasiado grande, debido al período de tiempo tan largo y la época a la cual se remontan.

Aunque tuve el privilegio de consultar los registros médicos, reunidos y bien mantenidos por el médico que atendió durante 15 años a un convento, las estadísticas que se refieren a un grupo de aproximadamente 1.500 mujeres fueron rechazadas, porque después de cada defunción se destruía su registro correspondiente en el convento.

En el caso de otro grupo de aproximadamente 2.000 mujeres se consideró preferible no utilizar sus datos porque la información, recogida de la Casa Principal durante un período de 20 años, no se podría verificar completamente. Esto se debía a que los informes patológicos de los hospitales municipales donde fueron tratadas no eran completos, aunque solo una pequeña proporción de estos casos no formaban parte de la investigación.

Según las estadísticas de diferentes autores, la frecuencia comparativa del carcinoma del cuello y cuerpo del útero varía entre 8 y 5 casos del primero por cada caso del segundo. Según Novak, esta proporción es de 7:1, según Meigs, de 6,2:1, y según Norris y Vogt, de 5,6:1 *(8)*.

MATERIAL

En el Cuadro 1 se muestran los resultados de las investigaciones realizadas en el grupo anteriormente citado.

Cuadro 1. Media anual, 13.000 mujeres, período de tiempo: 20 años.

Carcinoma del cuerpo del útero		Carcinoma del cuello del útero
Confirmado histológicamente	12	–
Diagnosticado durante una operación	1	–
Diagnosticado clínicamente	1	–
Total	14	–

Según el índice de frecuencia de Meigs, de 6 a 1, la confirmación histológica de 12 casos de cáncer del cuerpo del útero significa que se debieron encontrar 72 casos de carcinoma del cuello del útero pero, repito, no se halló ni un solo caso. La razón inversa de frecuencia es evidente en estos datos estadísticos.

Los resultados de los grupos que se separaron son idénticos a los anteriores. Si se omitieron, se debió al hecho de que las investigaciones no podían cubrir más de 15 años, o no se podían completar.

Parece difícil no atender el valor y la fuerza matemática de estas cifras. Para hacerlo, sería necesario suponer que las estadísticas médicas pertinentes, que han sido aceptadas y usadas durante los últimos 20 años como mínimo, son totalmente falsas. Esto significaría que, si hubiera tal error, estas estadísticas habrían debido mostrar que el cáncer del cuerpo del útero es más frecuente que el del cuello del útero.

También implicaría que, de acuerdo con estos resultados, en una ciudad con una población fija de aproximadamente 65.000 habitantes no se debería haber producido ni un solo caso de carcinoma del cuello del útero durante un período de 20 años.

La fascinación, estupefacción, e incluso la inquietud producidas por estas observaciones nos llevó a la decisión de estudiar el problema abordándolo bajo otro punto de vista. Se examinaron los archivos de los laboratorios patológicos y de los centros de tratamiento con radio, olvidándose de los archivos de los conventos que habíamos consultado anteriormente.

El objeto de este procedimiento fue verificar, sobre una zona extensa en la cual existían numerosos grupos idénticos pero en donde no se había realizado ninguna investigación, si los resultados contradecirían o confirmarían los resultados previamente obtenidos. Se consideró oportuno hacerlo de esta forma, porque la zona era muy extensa y los grupos idénticos demasiado numerosos para permitir visitarlos individualmente.

De este modo, revisé los archivos patológicos de tumores malignos del útero en los laboratorios de dos grandes hospitales de Montreal, así como en los centros de diagnóstico patológico para los hospitales de la zona que comprende aproximadamente las dos terceras partes del este de la Provincia de Quebec, las Islas Magdalenas, las islas francesas de San Pedro y Miquelón, y algunos hospitales de Nueva Brunswick. Los datos estadísticos cubrían períodos de tiempo entre 12 y 20 años.

Los archivos de los tratamientos dados por el Instituto de Radio de Montreal durante los últimos 20 años, y los del Instituto de Radio de Quebec desde su inauguración hace 12 años, fueron objeto de la investigación.

Evidentemente, muchas muestras anatómicas que no presentan dificultades especiales de diagnóstico no se mandan a los centros de diagnóstico, debido a la distancia considerable que existe entre este y los diferentes hospitales regionales. También es probable que algunas muestras anatómicas se envíen a los laboratorios de la metrópolis que no fueron consultados en el transcurso de esta investigación.

Es evidente desde luego, que algunos tumores ya detectados en los archivos de los conventos mediante el primer método de investigación se encuentran duplicados en los archivos de los centros de diagnóstico patológico a los cuales se envían para el diagnóstico las muestras anatómicas de estos conventos.

De nuevo, ¿estarán corroborados por esta investigación los resultados de los archivos de los conventos, o habrá un conflicto entre ambos datos?

La verificación de los informes patológicos resultó en la reclasificación de dos tumores malignos del cuello del útero en la categoría del cáncer del cuerpo del útero. Realmente, no eran más que la propagación del cáncer del cuerpo al cuello del útero.

RESULTADOS

Después de tener en cuenta estos cambios, los resultados obtenidos por el segundo método de

investigación de los tumores malignos detectados en las monjas se presentan en el Cuadro 2.

De acuerdo con la razón de frecuencia de 6:1, se hubieran debido descubrir 114 casos de carcinoma del cuello del útero.

No es necesario comentar la sorprendente similitud de los resultados obtenidos en las dos investigaciones realizadas bajo distintos puntos de vista.

Es posible que, por motivos de descuidos o errores al copiar, algunos casos de carcinoma del cuello del útero se nos hayan pasado por alto. Además de los informes clasificados, se examinaron aproximadamente 140.000 informes patológicos que estaban sueltos y sin clasificar. Seguramente, existe la posibilidad de errores.

No obstante, la marcada similitud de los datos obtenidos por los dos métodos diferentes de investigación nos hace pensar que los errores, si existen, serán tan escasos que no podrían cambiar en absoluto el significado de los resultados.

Una investigación tan amplia, cubriendo un período de tiempo tan largo, apenas se podría realizar con una precisión matemática absoluta. Por lo tanto, se decidió reducir el campo, pero solamente hasta el punto de que los resultados obtenidos fueran igualmente significativos, y en la medida de que, en lo posible, todos los rincones y escondrijos fueran explorados, es decir, los archivos de los conventos implicados en la investigación, los de los laboratorios patológicos, así como los certificados de defunción. Durante esta investigación, se efectuaría un estudio del cáncer de todos los órganos en relación con el carcinoma del cuello del útero.

Es relativamente fácil diagnosticar el cáncer de la mama y del cuerpo y cuello del útero debido a su accesibilidad, pero es mucho más difícil diagnosticar los cánceres profundos. En razón a esta dificultad, fue necesario seleccionar con cuidado, de acuerdo con la supervisión médica, a los grupos a investigar. Cada convento seleccionado para estudio especial está atendido por un equipo diferente de médicos, cirujanos y especialistas, la mayoría de los cuales son profesores universitarios. Por lo tanto, el margen de error del diagnóstico debería ser aceptable.

Esta última investigación cubrió a un promedio anual de 3.280 monjas, durante un período de 20 años. Este número de 3.280 monjas es la población de cuatro órdenes religiosas diferentes, o cuatro grupos de conventos de monjas. Este número de mujeres adultas representaría en la vida civil una ciudad con una población estacionaria de aproximadamente 16.000 habitantes. Los resultados se muestran en el Cuadro 3.

Durante algunos años, he sido responsable del Grupo I como ginecólogo; por lo tanto, he estado en condiciones particularmente favorables para estudiar a este grupo. El diagnóstico del carcinoma del cuerpo del útero observado en este grupo se realizó primero por diagnóstico clínico, y después por raspado exploratorio y examen histopatológico. Las dos pacientes fueron operadas, y el diagnóstico se confirmó mediante el examen macroscópico e histológico del órgano extraído en la operación quirúrgica.

Al no observarse ningún carcinoma del cuerpo del útero en los Grupos II, III y IV prácticamente no existe la posibilidad de mala interpretación. En consecuencia, hay 130 tumo-

Cuadro 2. Resultados obtenidos con el segundo método de investigación.

	Carcinoma del cuerpo del útero	Carcinoma del cuello del útero
Confirmados histológicamente	19	3
Total	19	3

Cuadro 3. Tumores malignos de todos los órganos, promedio anual: 3.280 mujeres, período de tiempo: 20 años.

Piel	3
Tiroides	1
Esqueleto	1
Bazo	1
Tracto urinario	5
Cavidad bucal	3
Glándula parótida	2
Epiplón mayor	1
Mesenterio	1
Tracto digestivo	42
Hígado	4
Páncreas	2
Mama	53
Ovario	9
Cuerpo del útero	2
Cuello del útero	0
Tumores malignos de todos los órganos	130
Carcinoma del cuello del útero	0

res malignos de varios órganos por un lado, y por otro lado, ni un solo caso de carcinoma del cuello del útero.

De nuevo, puede parecer extraordinario que en una ciudad con una población estacionaria de unos 16.000 habitantes durante un período de 20 años, no se observara ni un solo caso de carcinoma del cuello del útero. Por lo tanto, ¿cuál es la razón por la cual el cáncer, que ataca tan ferozmente a todos los demás órganos del cuerpo humano, se detiene antes de atacar al cuello del útero de estas mujeres?

COMENTARIO

¿Cuáles son las conclusiones que se pueden sacar de estos hechos? En el campo de las investigaciones del cáncer, las teorías han producido tantas decepciones que hay que interpretar los hechos con mucha prudencia. No obstante, el significado de los datos presentados difícilmente se puede pasar por alto.

Al comparar dos grupos de mujeres que viven en condiciones sociales diferentes, uno frecuentemente expuesto a las causas de la cervicitis, y el otro solamente en casos excepcionales, la inmensa importancia de la cervicitis crónica en la génesis del carcinoma del cuello del útero se indica claramente, y esto sin desmentir o minimizar los papeles desempeñados por la herencia, estados constitucionales adquiridos, los virus, enzimas, dificiencias, y las influencias bioquímicas y hormonales.

Recientemente, Ayre publicó un interesante estudio en el cual pretendía que una deficiencia de vitamina B, tiamina y posiblemente riboflavina, en conexión con un exceso local de estrógeno y cervicitis, pueden producir indirectamente carcinoma del cuello del útero. Desde entonces, algunos autores han realizado investigaciones sobre el mismo tema.

Generalmente se acepta que una estimulación prolongada por exceso de estrógenos causa una hiperplasia del endometrio. No obstante, los investigadores han comentado que la hiperplasia del endometrio se descubrió solo en muy pocos casos, a pesar de que debería existir con frecuencia si realmente hay una estimulación prolongada por exceso de estrógenos debido a una deficiencia de vitamina B. Por lo tanto, si esto es cierto, la importancia de la cervicitis puede ser aún mayor, porque, probablemente, los hechos observados por Ayre serían solamente secundarios *(9)*.

Sin embargo, es cierto que, en casos muy poco frecuentes, se puede descubrir carcinoma del cuello del útero en una virgen. Entonces, ¿cómo se puede conciliar esta realidad clínica con la hipótesis de que la cervicitis constituye un factor esencial en el desarrollo del carcinoma del cuello del útero.

En mi opinión, es necesario que este tipo de cáncer se descubra, excepcionalmente, al menos, en las vírgenes. Si no, los hechos mencionados anteriormente pueden servir de argumento contra la teoría de la acción carcinogénica de la cervicitis. La cervicitis crónica auténtica, sobre todo la erosión inflamatoria, existe en mujeres vírgenes, aunque esta enfermedad sea poco frecuente y las modificaciones patológicas sean superficiales. Esta es una realidad clínica, observada por los ginecólogos que atienden a conventos.

Por consiguiente, sería sorprendente que el cáncer no se desarrollara nunca en estas mujeres, si se acepta la premisa de que la cervicitis realmente tiene una acción carcinogénica.

Además, según estos estudios estadísticos, parece que, en lo que respecta al útero, no existe una sola causa de cáncer. Diversos factores están implicados, según sea o no el cuerpo o el cuello del útero el que está afectado.

Si la cervicitis es un agente etiológico necesario y obligatorio su curación teóricamente debería también conducir a la desaparición del cáncer del cuello del útero. Los resultados clínicos presenta por Douglas, Karnaky, y Pemberton y Smith parecen confirmar estas opiniones teóricas.

Me permito añadir que todavía no he encontrado ni un solo carcinoma del cuello del útero en más de 4.000 casos de cervicitis, tratados sistemáticamente durante los pasados 17 años, tanto en el hospital como en consulta privada. Durante el pasado decenio, he enseñado que la erradicación de la cervicitis significa la supresión del cáncer, y, hasta la fecha actual, ni un solo caso de carcinoma que contradiga esta afirmación ha llegado a mi conocimiento.

"Nadie jamás ha probado concluyentemente que la cervicitis predisponga al desarrollo del carcinoma", dice Richard Te Linde, citado previamente a este respecto. A riesgo de ser acusado de presunción, creo que los resultados de esta investigación pueden proporcionar un eslabón que conduzca a esta prueba tan necesaria desde hace mucho tiempo.

Referencias

(1) Te Linde, R. W. *Operative Gynecology.* Filadelfia, J. B. Lippincott Company, 1946, p. 360.

(2) Miller, N. *JAMA* 136:164, 1948.

(3) Crossen, H. S. y R. J. Crossen. *Operative Gynecology,* 6ª ed. St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1948, p. 149.

(4) Te Linde, R. W. *Op. cit.,* p. 361.

(5) Karnaky, J. *Obstet Gynecol Surv* 1:109, 1946.

(6) Greenhill, J. P. *Office Gynecology,* 4ª ed. Chicago. The Year Book Publishers, Inc., 1945, p. 357.

(7) Novak, E. *Gynecological and Obstretical Pathology,* 2ª ed., Filadelfia, W. B. Saunders Company, 1947, p. 98.

(8) Novak, E. *Op. cit.,* p. 225.

(9) Greene, R. R. y E. E. Suckow. *Am J Obstet Gynecol* 58:401, 1949.

PATRONES COMPARATIVOS DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES CONTRA EL VIRUS LANSING (TIPO 2) DE LA POLIOMIELITIS EN DIFERENTES POBLACIONES[1]

John R. Paul,[2] Joseph L. Melnick[2] y John T. Riordan[2]

Continúa siendo un tema de investigación el grado en que los niveles de anticuerpos neutralizantes contra las cepas del tipo 2 (Lansing) del virus de la poliomielitis según se determina en ratones, puede servir como un índice de inmunidad para la poliomielitis en general *(1-4)*. Hasta ahora, los datos indican que el desarrollo de este anticuerpo en el hombre, aunque representa solo un tipo del virus, parece ser un índice bruto del desarrollo de inmunidad a la poliomielitis en general. La mayoría de las personas adquieren anticuerpos neutralizantes de Lansing de modo rápido o lento durante la niñez, y los mantienen durante la edad adulta. Esta situación presenta muchas variables, y no se ha establecido claramente cuáles son las relaciones exactas entre los anticuerpos neutralizantes del tipo Lansing, tal como se determinan en los ratones y en cultivos de tejidos, y los de otros tipos (Brunhilde y Leon), tal como se determinan en los monos y en cultivos de tejidos; ni el nivel en que estos anticuerpos, una vez adquiridos, persisten durante toda la vida. Tampoco está claro si todas las cepas del virus de Lansing poseen igual capacidad de inmunización o de producción de anticuerpos. Este asunto ocuparía más espacio de lo que permite este artículo, pero se remite al lector a algunos de los artículos aquí citados sobre el tema.

Un enfoque para comprender mejor este problema es comparar, dentro de una población determinada los patrones de distribución por edad de los anticuerpos neutralizantes del virus Lansing de la poliomielitis con los antecedentes de poliomielitis clínica en la misma población. Esto es lo que hemos tratado de realizar. A fin de llevar a cabo tales estudios, ha sido necesario: a) hacer una encuesta en varias poblaciones con respecto a sus antecedentes, o experiencias, con la poliomielitis en años recientes (los 15 años previos); b) determinar la edad de los pacientes del lugar que hayan contraído poliomielitis durante ese período; c) seleccionar una muestra de la población para exámenes de sangre, y determinar en estas muestras de suero la edad en la que los individuos de la comunidad en cuestión adquirieron anticuerpos neutralizantes para las cepas Lansing (y, ocasionalmente, para otras cepas) del virus de la poliomielitis y d) tratar de establecer la relación entre a), b) y c).

Para los fines del muestreo, se seleccionaron ocho áreas geográficas, que varían desde zonas tropicales a árticas, y cuyas condiciones de vida también difieren con respecto a los patrones de vivienda e higiene. Estas áreas comprenden: a) 4 áreas tropicales (El Cairo, Egipto; Miami, Florida; Condado de Hidalgo, Texas, y La Habana, Cuba); b) 2 áreas árticas (la isla de Islandia y el Pueblo de Barrow, y otros pueblos esquimales de la costa norte de Alaska), y c) una ciudad de zona templada en los Estados Unidos (Winston-Salem, Carolina del Norte), y otra en Europa (Munich, Alemania).

METODOS

Los *datos de morbilidad* se obtuvieron de los registros existentes o mediante revisión directa, generalmente en el propio lugar, con la ayuda de los departamentos locales de salud o de los ministerios de salud.[3] En algunos casos, se obtuvo nueva información sobre las tasas de ataque

Fuente: *American Journal of Hygiene* 56:232-251, 1952.

[1]Trabajo realizado con la ayuda de una subvención de la National Foundation for Infantile Paralysis (E.U.A).

[2]Sección de Medicina Preventiva, Escuela de Medicina, Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, E.U.A.

[3]Se conoce que los datos oficiales de morbilidad sobre poliomielitis, particularmente durante los años en que la enfermedad no es epidémica, dejan mucho que desear. Nuestros datos de incidencia, recogidos en las Figuras 1, 2, 4, 5 y 6, sufren de ciertas deficiencias que el lector podrá reconocer.

mediante investigaciones personales en hospitales o en clínicas dentro del área en cuestión.

Toma de sangre para los estudios de anticuerpos en el suero. Estas muestras se obtuvieron de forma voluntaria entre habitantes representativos de las poblaciones locales. En la selección representativa de los habitantes, se trató, pero no siempre con éxito, de satisfacer los criterios siguientes: a) que el número de personas que proporcionaran sangre para muestras de suero fuera de tamaño adecuado (preferiblemente más de 200 personas), y que hubiera una representación adecuada de los grupos de edad más significativos (de 0 a 4, y de 5 a 9 años) así como de grupos de adultos; b) que estas personas fueran normales (es decir, no enfermas), a menos que padecieran de una enfermedad no infecciosa o de una lesión, y c) que las muestras incluyeran solo a aquellas personas que fueran verdaderamente representativas de la comunidad local, y no a recién llegados o a visitantes.[4]

Clasificación de las poblaciones sobre una base socioeconómica. Nuestras estimaciones con respecto a si una población determinada representaba, total o parcialmente, a un grupo aislado rural o urbano, o si las condiciones de vida (o sanitarias) eran primitivas (tipo A) o no (tipo B), están basadas en el juicio del individuo que visitó el área para obtener las muestras de sangre o recopilar las estadísticas vitales. La designación de (A) o (B) no procede de pruebas estadísticas, sino de una impresión general.

Precauciones con el suero. Se tomaron precauciones para asegurar la esterilidad de muestras de suero y para evitar el deterioro durante su almacenamiento o mientras estaban en tránsito para los análisis de laboratorio. No se añadió ninguna sustancia para preservar los sueros, pero se mantuvieron congelados o a temperatura de frigorífico (4°C). Por regla general, los análisis se realizaron en un período máximo de un año desde el momento de su obtención.

Métodos técnicos. Todas las determinaciones de anticuerpos Lansing mencionadas se efectuaron en los Laboratorios de la Sección de Medicina Preventiva de New Haven. La técnica de análisis del anticuerpo neutralizante de Lansing, tal como se utilizó en nuestro laboratorio, se ha descrito en una comunicación previa *(5)*. La técnica se ideó principalmente para trabajos de investigaciones epidemiológicas; es un tipo de prueba de cribado simple que da resultados significativos y reproducibles, pero no debe considerarse adecuada para el diagnóstico clínico.[5] La designación positiva de un suero, cuando se analiza por este método, se basa en la decisión arbitraria de que el suero sin diluir, cuando se mezcla con una dosis apropiada de virus y se inocula en ocho ratones, no permitirá que más de la cuarta parte de los ratones sucumban a la infección.

Para cada análisis se utilizó una dosis calculada de 10^2 ID_{50}. Esta se basó en una serie de titulaciones efectuadas previamente sobre muestras alícuotas de la suspensión del virus. Junto con cada análisis, se efectuó una titulación vírica del lote, que, por regla general, mostró qué dosis de 10^2 ID_{50} estaban presentes en la prueba. Ocasionalmente, la titulación efectuada al mismo tiempo que el análisis dio un valor ligeramente superior o inferior a los de las titulaciones previas sobre el lote de virus, con un margen de $\pm 10^{0,4}$. Así, un lote de virus con una titulación habitual de $10^{-3,5}$ daría ocasionalmente resultados tan bajos como $10^{-3,1}$ y tan altos como $10^{-3,9}$. Esto significa que en una prueba concreta estaban presentes dosis de virus de $10^{2,0} \pm 10^{0,4}$.

RESULTADOS

Zonas tropicales

Trabajos recientes han indicado que el desarrollo de inmunidad en la infancia a un número de enfermedades infecciosas comunes puede ocurrir de forma mucho más extensa en los trópicos de lo que podía haberse sospechado. Esto se aplica también a la poliomielitis, y ejemplo de ello son las observaciones de Sabin en el Extremo Oriente *(1)*, de Gear en Sudáfrica *(7)* y de Hammon en la isla de Guam *(2)*.

La Habana, Cuba, y Miami, Florida

Una buena oportunidad para este tipo de estudio puede encontrarse en las dos poblaciones

[4]Un examen de los criterios seguidos en la selección de una muestra de una población determinada a la cual se le tomaron muestras de sangre, ha sido publicada previamente por dos de los autores (J.R.P. y J.T.R.) *(6)*.

[5]Los procedimientos técnicos realmente empleados para la realización de las pruebas de neutralización de la cepa Lansing han sido revisados y están recibiendo una consideración individual por el Comité de Inmunización de la National Foundation for Infantile Paralysis.

adyacentes de Florida y Cuba. Durante 1946, ambas áreas estuvieron implicadas en la misma epidemia *(8)* y se observó que en Miami, Florida, la poliomielitis fue esencialmente una enfermedad de niños en edad escolar, mientras que, contemporáneamente, en La Habana, Cuba, la poliomielitis fue esencialmente una enfermedad de niños más pequeños. En 1949 *(8)* se avanzó la teoría de que esta diferencia en la incidencia de los casos por edad dentro de una misma zona epidémica no se debía necesariamente a las diferencias en la estructura de edad de las dos poblaciones (La Habana y Miami), sino que podría deberse, al menos en parte, a las diferencias en el estado de inmunidad de las dos poblaciones. En otras palabras, los escolares de Miami podían no haber tenido el "beneficio" de una exposición en la primera infancia al virus de la poliomielitis en el mismo grado que había ocurrido entre los niños de La Habana y, por lo tanto, el período de susceptibilidad de los niños de Miami se extendía hasta una edad más avanzada que entre los niños de La Habana. Esto significaría que la población infantil de La Habana tenía un acceso más fácil a las fuentes del virus que la población infantil de Miami y, por lo tanto, había adquirido más precozmente su inmunidad. Se ha presentado una explicación similar para justificar la diferencia entre la edad media de los casos de poliomielitis rurales y urbanos de los Estados Unidos *(9)* y de otros lugares *(10);* por regla general, los casos rurales se presentan en niños de más edad que los casos encontrados en niños de las comunidades urbanas adyacentes. Esta diferencia en la edad aún existe en algunas partes de los Estados Unidos, especialmente en el Estado de Nueva York *(11)*.

Historia de la poliomielitis en Florida y Cuba.[6] Hasta 1930, la poliomielitis aparentemente había sido infrecuente y esporádica tanto en el sur de Florida como en Cuba. Los datos disponibles desde 1935 aparecen en las Figuras 1 y 2. El registro de los últimos 15 años en Florida, aunque es incompleto, indica que la poliomielitis era poco frecuente antes de 1941, pero que desde ese año las tasas de morbilidad han aumentado constantemente, y actualmente son ligeramente superiores a las de otras regiones contiguas de los Estados Unidos.[7] La tasa de morbilidad media anual para un período de 10 años en Miami, Florida (1941-1950), de 16,7 por 100.000 habitantes, es también mucho más alta que la de La Habana, Cuba (3,3 por 100.000) (Figura 2), lo cual posiblemente pudiera explicarse por el hecho de que los criterios diagnósticos para la notificación de casos difieren en ambos países. En Cuba, solo se notifican como casos de poliomielitis los casos paralíticos, mientras que en Florida se notifican tanto los casos paralíticos como los no paralíticos. Esto significaría que, de acuerdo con las normas de los Estados Unidos, en Cuba hay una "subnotificación" de casos y quizás habría que multiplicar la tasa de morbilidad cubana por un factor de 1,5 ó 2, para que las tasas de ambas áreas sean comparables; pero aun así, las tasas de morbilidad de Cuba seguirían siendo más bajas que las de Miami.

Edades en las que adquirieron la poliomielitis los pacientes de Miami y de La Habana. Como ya se mencionó en otro trabajo *(8),* los enfermos de La Habana resultaron ser mucho más jóvenes que los de Miami durante la epidemia de 1946, sufrida por ambas poblaciones. Esta diferencia en la edad también ha persistido durante los cuatro años posteriores a 1946. Así que, en Cuba, continúa siendo una enfermedad de la infancia. Como se muestra en las Figuras 1 y 2, las edades de los enfermos de Miami han avanzado progresivamente desde 1940, de modo que actualmente el 50% de ellos tendría más de 9 años, mientras que en La Habana la edad de los enfermos infantiles ha permanecido más o menos estacionaria. El 50% de ellos son menores de 3 años. Las diferencias siguen siendo importantes y de alta significación estadística, cuando se hace una comparación en ambas áreas en base

[6]Estamos en deuda, en primer lugar, con el Dr. F. Ramírez Corría, antiguo Director del Instituto Finlay, de La Habana, Cuba, por la toma, almacenamiento y envío de las muestras de suero de Cuba a este laboratorio, así como por la obtención de los datos sobre la poliomielitis en la Provincia de La Habana en las visitas de J.L.M. y J.R.P durante 1949 y 1950, respectivamente.

En Miami agradecemos al Dr. T. E. Cate, Comisionado de Salud del Condado de Dade, Florida, y a los miembros de su equipo, y también al Dr. F. Murray Sanders, del Departamento de Bacteriología de la Universidad de Miami, Miami, Florida, por su ayuda en la organización de la obtención de sueros; y al Dr. (ahora Cte.) Horace T. Gardner (MC) y la Dra. Lisbeth M. Kraft, por la toma de las muestras de suero en esa área.

[7]De 1932 a 1946 la tasa media anual de los condados del norte de los Estados Unidos era de 7,60 por 100.000 habitantes, y para los del sur de 6,39. Recientemente, la tasa ha sido mucho más alta.

Figura 1. Registro de las tasas de morbilidad por poliomielitis (tasas de ataque) por 100.000 habitantes de Miami, Florida, durante el período 1934–1951. También está representado el aumento gradual en la edad media de los enfermos durante el período 1940–1951.

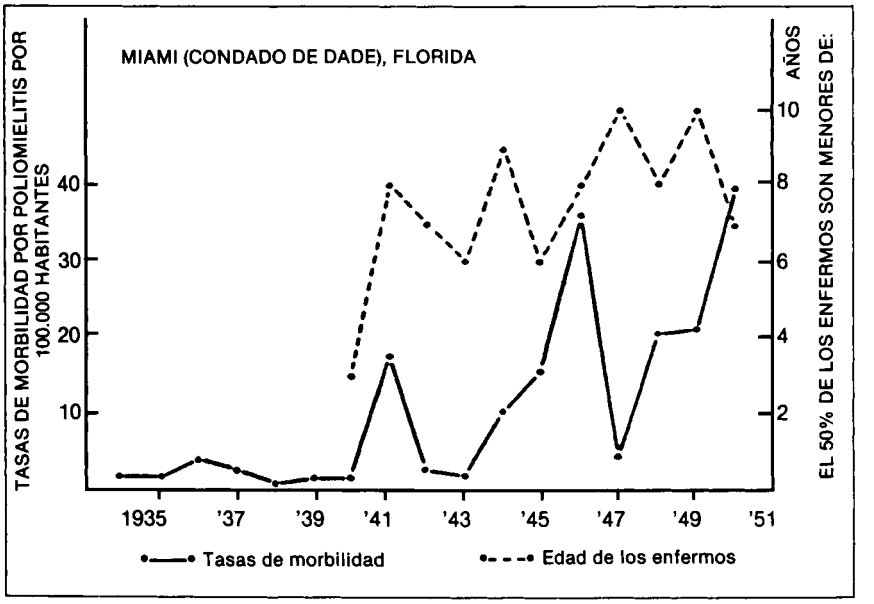
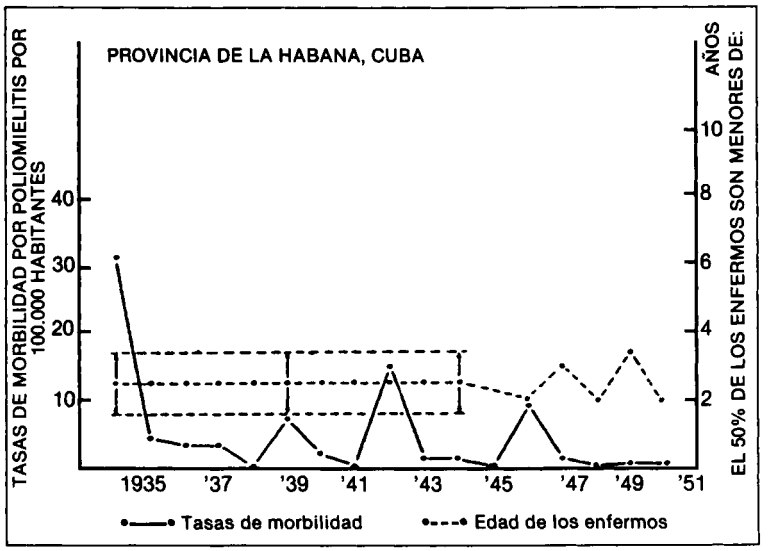


Figura 2. Registro de las tasas por morbilidad por poliomielitis paralítica (tasas de ataque) por 100.000 habitantes de la Provincia de La Habana, Cuba, durante el período 1934–1951. Para el período 1934–1944, las estimaciones representadas de la edad media de los enfermos son más bien crudas. Hay poca indicación de que la edad media de los enfermos esté aumentando en La Habana.



a las edades específicas, y se incluyen los datos de los últimos cinco años. Una simple demostración de esta diferencia aparece en el Cuadro 1, donde se presenta la edad de 163 enfermos de poliomielitis de La Habana y de 225 de Miami, en el período de 1946-1949, inclusive.

Obtención de los sueros. En Miami (Condado de Dade), Florida, se obtuvieron muestras de sangre de las siguientes fuentes: a) individuos atendidos en una clínica de manipuladores de alimentos; b) grupos infantiles y juveniles de la Well Baby Clinic del hospital Jackson Memorial, y c) un pequeño número obtenido de otras clínicas hospitalarias.

La población de Miami de la cual se obtuvo la muestra ha sido designada como urbana sin excesivo hacinamiento, y como de tipo (B), en las que las condiciones de vida o sanitarias no eran rudimentarias.

En la Provincia de La Habana, Cuba, se obtuvieron sueros de individuos que habían solicitado tratamiento contra la rabia en una clínica creada para este propósito, así como de las consultas externas de los hospitales locales en los que se escogieron a personas que se consideraron que no padecían de una enfermedad infecciosa.

La población de La Habana se designó como urbana, sin excesivo hacinamiento, y de tipo (A), es decir, con condiciones sanitarias rudimentarias.

Determinaciones del anticuerpo de Lansing. Como se ha expresado en comunicaciones anteriores por Turner y colaboradores *(4)*, y por este laboratorio *(5, 12, 13)*, el patrón de distribución por edad de los anticuerpos de Lansing de una población determinada puede expresarse fácilmente en términos de una curva de anticuerpos. Las que muestran los patrones de La Habana y de Miami están delineadas, entre otras, en la Figura 3. El Cuadro 1 muestra los datos en los cuales se basan estas curvas.

Es desafortunado que no se obtuvieran sueros del grupo de edad más joven (menos de 2 años) de La Habana, pero a pesar de este defecto, se puede ver que en el grupo de edad de 1 a 4 años, el 64% de esos niños habían adquirido anticuerpos de Lansing, y que al menos este nivel se mantiene durante la infancia y la juventud. Por otra parte, en Miami, el 64% no ha adquirido el anticuerpo de Lansing hasta llegar a la edad aproximada de 12 años. En otras palabras, la exposición a, o la infección con los agentes que producen este anticuerpo, sucede de forma más lenta en Miami.

Edad de los enfermos, expresada de forma acumulativa. La Figura 3 (véase también el Cuadro 1), representa las edades en las que se adquiere y se notifica en La Habana y en Miami la poliomielitis clínica, en forma de porcentajes acumulativos de casos en cada grupo de edad. Parece existir una correlación entre la edad de adquisición de la enfermedad y la edad de adquisición de anticuerpos dentro de cada una de estas dos poblaciones. Una correlación similar aparece cuando se realiza la comparación específica por edad.

El Cairo, Egipto[8]

Los motivos por los cuales se seleccionó este lugar para estudiar la "poliomielitis tropical" se han presentado en un artículo anterior *(13)*. La poliomielitis paralítica aguda entre los nativos es endémica y, como en La Habana, es esencialmente una enfermedad infantil (es decir, la verdadera "parálisis infantil"). Es rara o muy poco frecuente entre los adultos egipcios, lo que contrasta notablemente con su frecuencia entre los adultos "inmigrantes", tales como los soldados británicos y los de Estados Unidos *(14)*. No obstante, a diferencia de La Habana, no se han notificado epidemias locales entre los egipcios nativos. La infrecuencia en la notificación de la enfermedad puede deberse al hecho de que la población egipcia nativa mayor de cinco años de edad parece ser relativamente, si no completamente, inmune a la poliomielitis. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, se sospecharía que un nivel tan alto de inmunidad infantil pudiera reflejarse en un nivel alto de anticuerpos de Lansing adquiridos en una edad temprana, lo que efectivamente resultó ser el caso.

Historia de la poliomielitis en Egipto. Oficialmente, los registros del Ministerio de Salud de Egipto no indican la incidencia de la poliomielitis en el país, puesto que en años recientes solo se notifican de 2 a 11 casos por año, la mayoría de ellos mortales. Para complementar el registro inadecuado de las tasas de ataque, basado en los casos notificados, la Figura 4 comprende datos

[8]Agradecemos al Capitán J. J. Sapero, MC, U.S.N., Comandante de la Unidad 3 de Investigación de Medicina Naval en El Cairo, por hacer posible este proyecto, y a los Dres. W. A. McIntosh y J. M. Weir, representantes en El Cairo de la División Internacional de Salud, de la Fundación Rockefeller, por su inestimable ayuda, en especial durante la visita de J.R.P. a ese país en 1950.

Cuadro 1. Comparación de la distribución por edad del anticuerpo neutralizante de Lansing con los casos clínicos de poliomielitis dentro de cuatro comunidades subtropicales.

Grupos de edad (años)	La Habana				Miami				El Cairo				Texas			
	Pruebas serológicas		Casos		Pruebas serológicas		Casos		Pruebas serológicas		Casos		Pruebas serológicas		Casos	
	No.[a]	Porcent. +[b]	No.[c]	Porcent. acum.[d]	No.[a]	Porcent. +[b]	No.[c]	Porcent. acum.	No.[a]	Porcent. +[b]	No.[e]	Porcent. acum.	No.[a]	Porcent. +[b]	No.[f]	Percent. acum.
< 1	0		20	12	11	36	11	3	36	15	141	30,1	10	20	15	23
1-4	22	64	111	81	10	10	66	24	99	75	326	99,7	65	56	41	84
5-9	16	75	12	88	18	50	107	57	37	89	0	99,7	49	84	5	91
10-14	15	73	7	93	24	71	58	75	27	93	0	99,7	31	94	3	96
15-19	15	67	4	95	35	77	27	83	7	100	1	100,0	8	100	0	96
20-29	14	64	7	99	43	79	43	96	15	93	0	100,0	15	93	2	98
30-39			1	100	35	83	11	99	10	100	0	100,0	10	90	1	100
40-49			1	100	31	81	1	100	10	90	1	100,0	7	100	0	100
50+			0	100	18	83			7	100	0	100,0			0	100
Totales	82		163		225		324		248		469		195		67	

[a]Número de sueros recogidos en 1950 y sometidos a las pruebas de neutralización de Lansing. Los sueros de Texas fueron recogidos en la primavera de 1948 de los latinoamericanos que vivían en el Valle del Río Grande.
[b]Porcentaje de sueros con anticuerpos neutralizantes de Lansing en cada grupo de edad.
[c]Número de casos clínicos de poliomielitis notificados en 1946-1949, ambos inclusive.
[d]Porcentaje acumulativo de casos.
[e]Número de casos nuevos registrados en la Clínica de Electroterapia del Hospital Infantil de El Cairo, 1948-1949.
[f]Número de casos entre los latinoamericanos del Valle del Río Grande, Texas, durante 1948.

Figura 3. Curvas de la distribución por edad del anticuerpo de Lansing, comparadas con las de la edad de los casos de poliomielitis en 8 poblaciones diferentes. La escala al pie significa que la edad se ha dispuesto de forma que se proporcione suficiente espacio para registrar los resultados en aquellos grupos de edad que habitualmente son más importantes (1–10 años) con respecto a la adquisición de este anticuerpo y a la poliomielitis clínica. Un número insuficiente de enfermos en la serie de Alaska (esquina inferior derecha) da origen a la omisión de la curva de los casos en el gráfico.

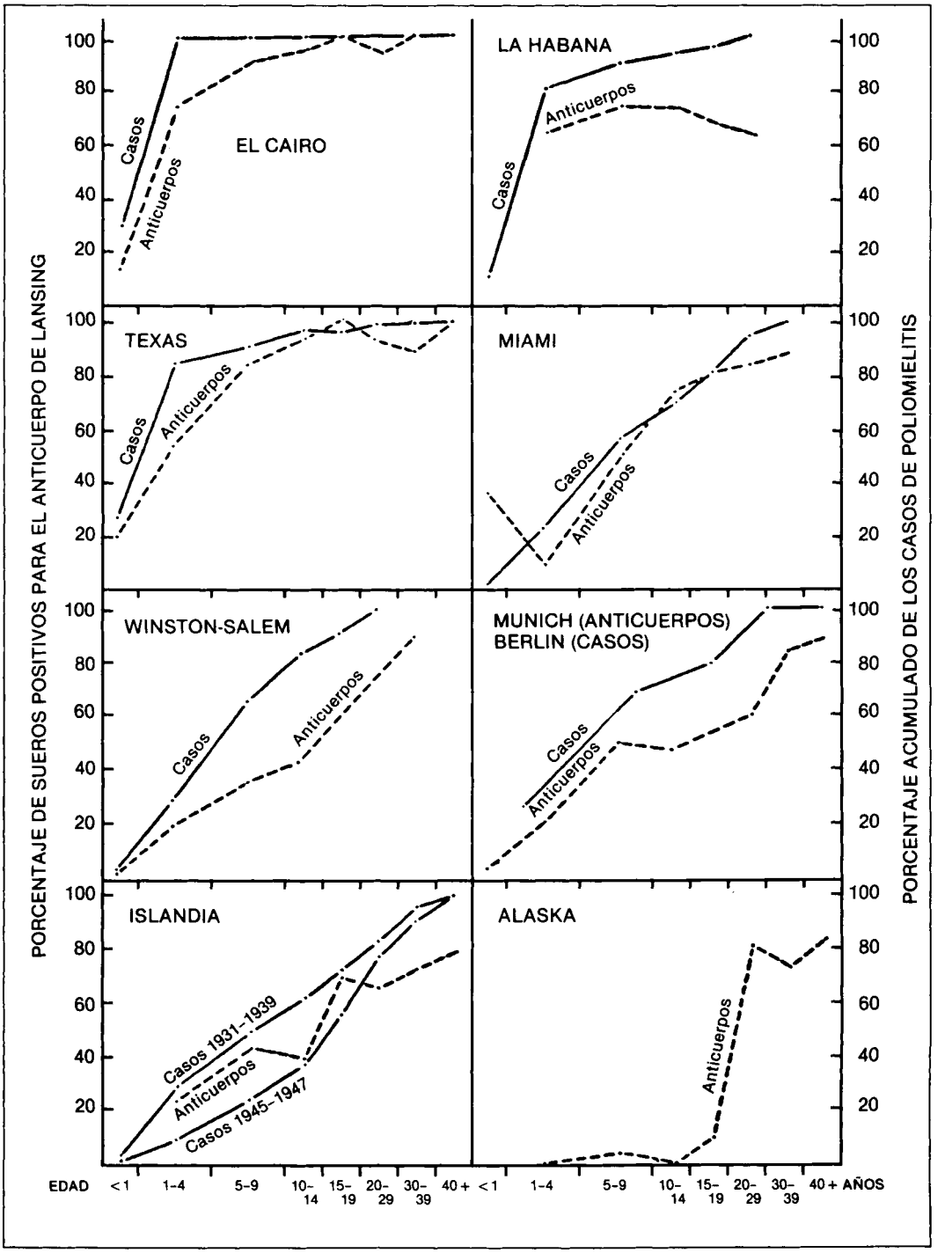
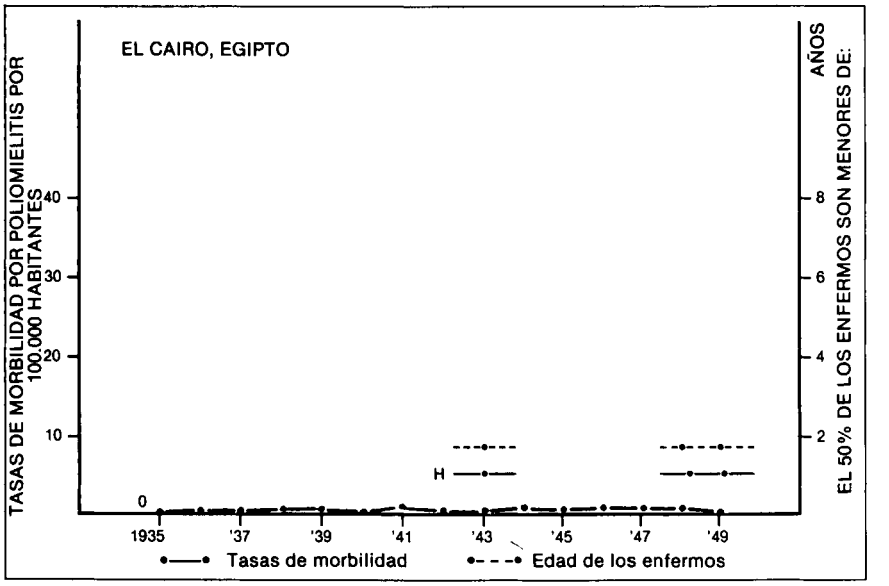


Figura 4. Las tasas oficiales de poliomielitis registradas para todo Egipto son de casi cero los años 1934–1951. Para los años 1944 y 1948–1949 se presentan las estimaciones crudas y limitadas de la edad media de los enfermos, basadas en una encuesta de la consulta externa del hospital.



que proporcionan estimaciones crudas y a corto plazo, basadas en las admisiones de las consultas externas de hospitales. Estas estimaciones están basadas en un examen de los registros hospitalarios, el cual indicó que entre 210 y 260 casos nuevos de enfermedad paralítica en niños se registraron como que habían sido atendidos o tratados en el dispensario del Hospital Infantil de El Cairo, en 1948 y 1949, respectivamente.[9] Así una estimación cruda de la tasa de ataque para El Cairo y sus alrededores indica que puede encontrarse dentro de un rango anual de 4 a 8 por 100.000 habitantes. Se ha complementado esta estimación mediante la inspección de un pequeño número de enfermos que se encontraban en la clínica, y por el aislamiento del virus de la poliomielitis de las heces de un enfermo observado en la clínica que presentaba un caso típico de poliomielitis paralítica *(12)*. Con respecto a la edad de los enfermos, dos tercios de los casos ocurrieron en niños menores de dos años de edad, y el 50% de estos eran menores de 18 meses (Figuras 3 y 4 y Cuadro 1).

Obtención de los sueros.[10] Estos se obtuvieron de los residentes de un distrito de salud rural, establecido y administrado por la División Internacional de Salud de la Fundación Rockefeller, y situado a unos 30 km al norte de los límites de la ciudad de El Cairo. El Cuadro 1 presenta el número de niños a los que se les extrajo sangre, y cuyos sueros fueron analizados posteriormente, así como su distribución por edad.

Aunque la población de El Cairo en este distrito de salud se describe como rural, de hecho los pueblos altamente poblados se asemejan a una población urbana con las condiciones sanitarias rudimentarias designadas como (A).

[9]Estas cifras son el resultado del examen personal de la situación local en El Cairo realizado por J.R.P. en 1944 *(12)* y de nuevo en 1950 *(13)*.

Agradecemos al Dr. A. Safwat del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Kasr-El-Aini, por el privilegio de examinar a los enfermos y los registros del Hospital Infantil de El Cairo y de las consultas externas; y al Dr. Abdul Asiz Zaky Hanna, Director de la Clínica de Electroterapia de esa institución.

[10]Agradecemos al Sr. O. C. Dierkhising, HMC, U.S.N., NAMBU No. 3, por la ayuda técnica en la separación de los sueros.

Determinaciones del anticuerpo de Lansing. Estas se presentan en la Figura 3 (en la parte superior izquierda). La tendencia indica una adquisición temprana de este anticuerpo, muy poco tiempo después de la pérdida del anticuerpo materno. El 55% de los niños han adquirido los anticuerpos de Lansing cuando llegan a los 2 años, y cerca del 75% cuando llegan a los 3 años de edad. En un artículo previo *(13)*, se compararon estas curvas del anticuerpo de Lansing con las originadas por las pruebas de neutralización, efectuadas en monos, con las cepas Brunhilde y Leon del virus de la poliomielitis. Los anticuerpos de Lansing parecía que se adquirían por estos niños egipcios a una edad ligeramente inferior a la de los anticuerpos de las otras dos cepas.

Edad de los enfermos, expresada de forma acumulativa. Con propósitos de comparación se ha tabulado de nuevo la edad en la que se adquiere la poliomielitis, junto con la edad en que los nativos de El Cairo adquieren el anticuerpo de Lansing. La curva se muestra en la Figura 3. Aquí de nuevo existe una correlación entre la edad en que se contrae la poliomielitis paralítica y la edad de adquisición del anticuerpo de Lansing entre la población local.

Comentario. Nuestra interpretación de estos resultados sobre el anticuerpo neutralizante de Lansing es que en Egipto hay una abundancia de virus de la poliomielitis tipo Lansing, lo cual comprueba la alta tasa de morbilidad por poliomielitis (algunos casos debidos al virus tipo Lansing), entre las tropas británicas y de los Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial *(14)*. Es de suponer, además, que la exposición de los nativos de todos los grupos de edad al virus de la poliomielitis tipo Lansing y a otros tipos es alta en Egipo, y que los niños más jóvenes no solo comparten esta exposición, sino que son los únicos nativos susceptibles. Puesto que la inmunización de estos niños se lleva a cabo a una velocidad mucho más rápida de lo que es el caso normal en el país, el número de susceptibles a los que se pudiera diseminar la enfermedad jamás alcanzaría una cifra suficiente para permitir el inicio de una gran epidemia. Esta circulación intensa y continua del virus en la población quizás es la responsable de la notificación insignificante de casos, como se muestra en la Figura 4, ya que es un hecho reconocido que, en muchos países, durante los períodos no epidémicos, la notificación de casos de poliomielitis suele ser muy escasa.

Zona inferior del Valle del Río Grande (Condado de Hidalgo), Texas[11]

Esta región tiene una latitud de 26 grados, norte, igual a la de Miami y similar a la de nuestras otras dos áreas tropicales (La Habana, a 23 grados, y El Cairo, a 30 grados). Las investigaciones emprendidas por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos sobre la disentería en esta zona estaban bastante adelantadas, cuando se presentó en 1948 la poliomielitis en una ola epidémica que alcanzó su máximo en mayo de ese año. Esta epidemia, la primera registrada en esta área, se describirá con detalles por Watt y Paffenbarger, que fueron indispensables en la obtención de los sueros para el presente estudio. Puesto que las muestras de suero y los datos sobre la distribución por edad solo se obtuvieron en una cantidad adecuada entre los latinoamericanos del Condado de Hidalgo, aquí se considerará únicamente este grupo. En esta población, que sumaba 99.600 habitantes en 1948, se observaron 67 casos de parálisis. En abril de aquel año, se recogió suero entre los habitantes sanos de las ciudades de McAllen y Donna, y aquí se analizan los resultados de las pruebas de neutralización de 195 muestras.

El patrón del anticuerpo de Lansing, mostrado en la Figura 3, es extremadamente similar al de las curvas anteriormente citadas de La Habana y El Cairo. En otras palabras, los anticuerpos se adquirieron en edades muy jóvenes de modo que en el 56% de los niños entre 1 y 4 años de edad las pruebas dieron resultados positivos. Esta alta tasa de inmunización se mantuvo, ya que el 84% de los niños de 5 a 9 años de edad tenían anticuerpos, y el nivel de positivos se mantuvo por encima del 90% en los niños de más de 10 años de edad. Estos datos se presentan en el Cuadro 1, junto con la distribución por edad de los casos paralíticos en esta población durante la epidemia de 1948.

La población estudiada puede considerarse como tropical (aunque a veces puede haber una helada ocasional durante el invierno), y urbana con bajos niveles de higiene, designada como (A). Las curvas de distribución por edad de los casos y de los anticuerpos son similares a las encontradas en La Habana y El Cairo. En esta población

[11]Agradecemos muy especialmente al Dr. James Watt, del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, la ayuda que nos ha prestado en el estudio de esta área, particularmente durante la visita de J.L.M. en 1948.

de Texas, las similitudes entre las curvas de los casos paralíticos y de los anticuerpos de Lansing, medidas en la fase inicial de una epidemia de poliomielitis, sugieren que la exposición al virus de la poliomielitis tipo Lansing había sido del mismo orden, aparentemente, que la exposición a la cepa o cepas que ocasionaron la epidemia. Otra evidencia disponible no favorece la probabilidad de que un virus de tipo Lansing hubiera contribuido a la epidemia de 1948.[12]

Zonas árticas

Las poblaciones que habitan el Artico y viven aisladas de la civilización, representan grupos especiales de personas entre los que rara vez penetra la poliomielitis. En teoría, por tanto, el patrón del anticuerpo debería reflejar este hecho, y efectivamente estudios previos *(5, 6, 15)* han demostrado que este es el caso.

En tales poblaciones aisladas, de tamaño relativamente pequeño (por ejemplo, inferior a 25.000 habitantes), estén o no situadas en el Artico, los virus de ciertas enfermedades infecciosas agudas no solo penetran infrecuentemente, sino que también, una vez presentes, no logran persistir endémicamente durante mucho tiempo dentro de la población, aparentemente desapareciendo después de cada brote. Como resultado, la periodicidad de los brotes de una enfermedad específica dentro de una pequeña población aislada no depende de una acumulación de personas susceptibles que se infectan con una cepa local de virus, sino que el brote más bien depende de una acumulación de personas susceptibles a lo largo de un período de tiempo prolongado que solo se infectan por la penetración fortuita del virus en la comunidad desde una fuente externa. Las experiencias bien conocidas de epidemias graves de sarampión en poblaciones aisladas, y con el virus del resfriado común en la Isla de Spitzbergen durante la era anterior al transporte aéreo son ejemplos que ilustran el caso. En esta última isla, los resfriados desaparecían en invierno, durante su largo período de aislamiento por el hielo, para aparecer de nuevo cada primavera con la llegada del primer barco, en forma de una epidemia explosiva *(16)*.

Así pues, se podría sospechar que los patrones del anticuerpo encontrados en las poblaciones remotas y parcialmente aisladas podrían ser diferentes de los de las grandes poblaciones urbanas. Estos son los motivos por los que las poblaciones aisladas tienen significado para nuestro estudio, y varias de ellas se encuentran en las zonas árticas.

Point Barrow, Alaska; historia de la poliomielitis[13]

Trabajos previos de este laboratorio *(5, 15)* han indicado que, dentro de ciertas poblaciones esquimales de la costa norte de Alaska, y que suman aproximadamente 1.200 habitantes, la incidencia periódica reciente de la poliomielitis clínica ha tenido períodos distanciados entre sí. Por ejemplo, el último brote de poliomielitis registrado en Point Barrow sucedió en 1930, es decir, 19 años antes de la encuesta sobre anticuerpos *(5)*. Los datos sobre la gravedad de este brote y de la incidencia de los casos por edad son demasiado escasos para analizarlos aquí. Al menos, no se registró ningún caso mortal entre los adultos.

Patrón del anticuerpo. De acuerdo con la historia, la incidencia de los anticuerpos de Lansing entre toda la población juvenil o adolescente ha sido muy baja (véase la Figura 3, parte inferior derecha). Así, en 1949, el 95% de los esquimales con menos de 20 años de edad no tenían anticuerpos de Lansing, mientras que el 85% de los mayores de 20 años poseían estos anticuerpos, lo que da un patrón que, para los 20 primeros años de vida, difiere marcadamente de cualquier otra curva de las que hemos estudiado. Podría parecer que la ausencia de anticuerpos de Lansing durante la niñez y la adolescencia, seguida por un aumento marcado y sostenido de los anticuerpos de Lansing a la edad de 19 años, pudiera correlacionarse en esta población con el último brote registrado (1930). Retrospec-

[12]Algunas cepas aisladas durante la epidemia fueron inoculadas en ratones y ratas algodoneras sin que se produjera la enfermedad en estos roedores. Subsiguientemente, se comprobó por medios serológicos que 10 cepas de la epidemia estaban relacionadas con el tipo Brunhilde.

[13]Por las facilidades prestadas y el privilegio de trabajar en esta área, agradecemos a la División de Ciencias Médicas de la Oficina de Investigaciones Navales, de Washington, D.C., y al Dr. G. E. MacGinitie, Director (en aquel tiempo) del Laboratorio de Investigación Artica por las múltiples atenciones mostradas durante la visita de J.R.P. en agosto y septiembre de 1949.

Cuadro 2. Distribución por edad de los niveles del anticuerpo de Lansing en dos comunidades árticas.

Grupos de edad (años)	Alaska		Islandia									
	Pruebas serológicas, 1949[a]		Pruebas serológicas[b]						Casos clínicos			
			Urbana y rural		Rural		Total[c]		1931-1939		1945-1947	
	No.[d]	Porcent. +[e]	No.[d]	Porcent. +	No.[d]	Porcent. +	No.[d]	Porcent. +	No.	Porcent. acum.[f]	No.	Porcent. acum.
< 1	0		0		0		0		12	2	8	1
1-4	5	0	8	37	5	0	14	29	144	28	93	10
5-9	49	4	21	60	6	0	33	49	110	48	158	24
10-14	45	0	19	47	8	25	31	41	78	62	141	38
15-19	30	10	16	62	3		21	71	61	73	196	56
20-29	47	85	26	69	3		29	69	74	86	228	77
30-39	31	74	17	73	1		21	67	42	94	139	91
40-49	16	87	12	83	2		17	82	33	100	95	100
50+	20	90	11	100	6	83	22	86				
Totales	243		130		34		188		554		1.058	

[a]Determinaciones del anticuerpo neutralizante de Lansing efectuadas en sueros recogidos en 1949.
[b]Determinaciones del anticuerpo neutralizante de Lansing efectuadas en sueros recogidos en 1950.
[c]En este total están incluidos 24 casos en los que se desconocía si la clasificación era urbana o rural. Esto explica la discrepancia en la suma.
[d]Número de sueros en cada grupo de edad.
[e]Porcentaje con anticuerpos de Lansing.
[f]Porcentaje acumulativo de casos.

tivamente, también parecería que este brote de 1930 se debió presumiblemente a una cepa del virus de la poliomielitis del tipo Lansing. En el Cuadro 2 se presentan las pruebas de neutralización indicando la distribución por edad del anticuerpo de Lansing.

Otros investigadores han estudiado otras pequeñas colecciones de suero esquimal para determinar los anticuerpos. Dingle *(17)* informó que entre la población de la isla de Baffin había escasez de pruebas positivas al anticuerpo de Lansing en los sueros de los esquimales más jóvenes de dicha isla. Clark y Rhodes *(18)* recogieron sueros de los esquimales en Chesterfield Inlet en el Artico canadiense, y descubrieron que los anticuerpos de Lansing comenzaban a aparecer en el suero de los niños a partir de la edad de 10 años, y que el suero de la mayoría de los adultos resultaba positivo. En resumen, los hallazgos de estas áreas indicaron que la adquisición del anticuerpo de Lansing en ellas ocurría más esporádicamente que en otros lugares.

Islandia: escenario e historia

Dentro de esta zona semiártica, la historia de la poliomielitis ha sido bien documentada (al menos desde 1930), y por este motivo fue seleccionada para una investigación serológica.[14]

Situada cerca del Círculo Artico, la población de Islandia (de aproximadamente 135.000 habitantes en total) presenta ciertas características comunes a los grupos insulares en los que, si se mantienen registros de exactitud moderada a buena, existen oportunidades especiales para las observaciones epidemiológicas. No obstante, Islandia no es una comunidad aislada, es decir, aparte de ciertos grupos rurales en lugares aislados de la isla. En la ciudad de Reykjavik, que comprende aproximadamente el 40% de la población local, las condiciones no son muy diferentes de las que se encontrarían en una ciudad del norte de Escandinavia, de Escocia, o de Irlanda. Sin embargo, es acertado decir que en 1950 (el momento de nuestra investigación), no más del 20% de las personas interrogadas ha-

[14]Tenemos una gran deuda con el Dr. Bjorn Sigurdsson, Director del Instituto de Patología Experimental de la Universidad de Islandia, Keldur, Reykjavik, por sus incansables esfuerzos para ayudarnos en este proyecto, por su organización para la recogida de suero por varios médicos, y por las múltiples atenciones mostradas durante la visita de J.R.P. a Islandia en agosto de 1950.

bían salido alguna vez del país, y, hablando epidemiológicamente, algunos de los distritos aislados de los que se obtuvieron muestras de sangre, efectivamente representan "poblaciones aisladas". La población de la isla ha variado en tamaño, desde 94.000 habitantes en 1920 hasta aproximadamente 132.750 en 1946, pero no es, ni ha sido, de tamaño suficiente para sostener durante mucho tiempo el sarampión como infección endémica, o la parotiditis, o la tos ferina, de modo que estas enfermedades infantiles han ocurrido a intervalos quizás más largos de los que se pudieran esperar en una comunidad mayor con frecuentes contactos externos. Con respecto al sarampión, por ejemplo, el período entre epidemias, desde 1907, ha sido generalmente de 7 a 9 años, en lugar de los 3 a 6 años usuales; para la parotiditis, ha sido de 6 a 10 años.

Toma de muestras de sangre.[15] Los preparativos en Reykjavik (48.000 habitantes) se efectuaron a través de la Clínica de Tuberculosis local (a la que asistían muchas personas que venían para radiografía de tórax, como parte de un examen en masa), el Hospital Estatal, y el Asilo Old Folk's (asilo de ancianos). Mediante oficiales médicos locales, se obtuvieron también muestras de sangre de dos distritos: a) la ciudad de kureyri (6.000 habitantes), y b) distritos rurales de la costa sureste de la isla. La población era tanto urbana como rural. Las condiciones de vida no eran, en su mayor parte, primitivas, y se han designado como (B).

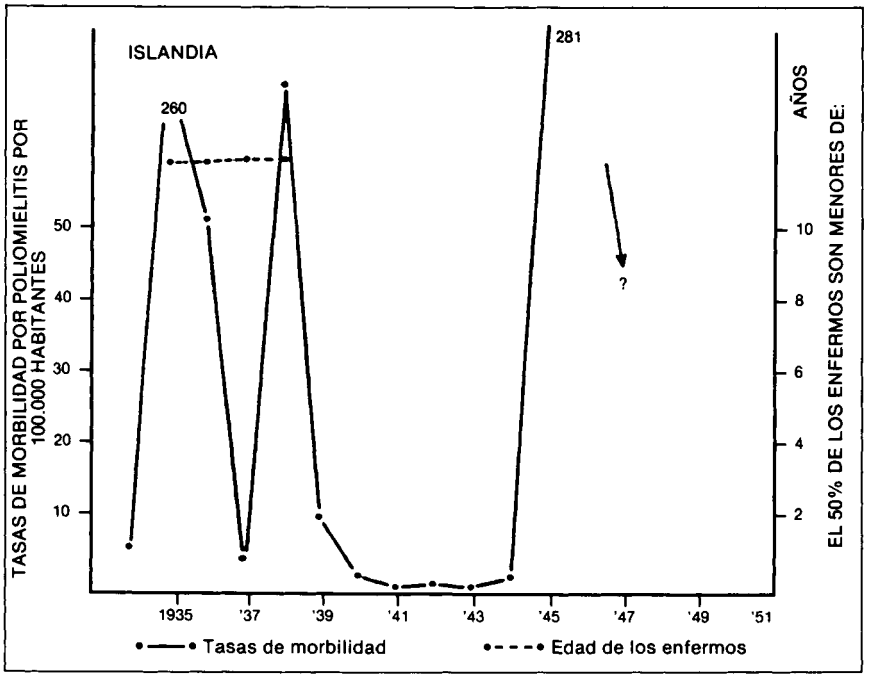
La historia de la poliomielitis en esta isla ha sido descrita adecuadamente por Sigurjónsson *(19)*. Los primeros casos de la enfermedad identificados fueron registrados en 1904. En 1924 hubo una gran epidemia, y desde esa fecha han ocurrido epidemias importantes con tasas extraordinariamente altas (Figura 5). Las curvas de esta figura muestran un registro de epidemias periódicas, con picos muy altos en 1935, 1936, 1938, 1945 y 1946. La curva es totalmente distinta de la trazada para otras áreas. Además, se ha planteado una situación confusa, debido a que aparentemente en Islandia se ha presentado en época reciente una enfermedad que se puede confundir fácilmente con la poliomielitis (Sigurdsson y otros *(20)*). Inicialmente se pensó que era poliomielitis, pero su sintomatología, su distribución estacional como enfermedad de invierno (septiembre-febrero), y el hecho de que tiende a atacar más a los adultos jóvenes que a los niños, indican ahora que probablemente se trata de otra enfermedad distinta. Así pues, la historia de la poliomielitis en Islandia ha estado nublada durante los años 1945-1948 y subsecuentemente, por el hecho de que la categoría de esta enfermedad "parecida a la poliomielitis" no se ha determinado o no se han definido con precisión sus límites clínicos. En todo caso, el evidente cambio en la distribución por edad de los casos de "poliomielitis" hacia los grupos de más edad durante los años 1940-1949, se debe probablemente, al menos en parte, a su inclusión como poliomielitis. Esto se muestra en la curva extraña y discontinua de la Figura 5.

Edad de los enfermos. En la Figura 5 (parte superior izquierda), también se incluye una línea corta, que indica la "edad media" de los casos de poliomielitis de Islandia durante los años 1935-1939. Esta es de nuevo muy alta, ya que el 50% de los casos durante este período tenían menos (o más) de 11 años de edad. El número de casos que se produjeron de 1940 a 1944 es demasiado bajo para justificar estimaciones por edad, y los que se produjeron durante 1945-1947 probablemente no son todos casos de poliomielitis. Estas irregularidades hacen difícil una correlación entre la incidencia por edad de la poliomielitis y los niveles locales de anticuerpos de la cepa Lansing, pero no deberían quitar mérito al valor de otros aspectos de las determinaciones del anticuerpo de Lansing.

Patrones del anticuerpo. Ha sido posible dividir nuestra colección de muestras de suero de Islandia en dos grupos: a) urbano (incluidos los habitantes de pequeñas ciudades), y b) rural. Los resultados de las determinaciones serológicas se presentan en el Cuadro 2. Aunque los datos de las áreas rurales son escasos, no se obtuvo ningún suero con anticuerpos de Lansing entre los 11 habitantes analizados menores de 10 años de edad. Para la representación de estos resultados (Figura 3), se han combinado los grupos rurales y urbanos. Aquí la curva indica que el porcentaje de los islandeses con anticuerpos de Lansing asciende lentamente durante la infancia y la adolescencia, aunque el aumento no es mucho más lento que el de algunas otras poblaciones de las incluidas en este estudio situadas mucho más cerca de los Estados Unidos. El punto del "50%

[15]Agradecemos a la Srta. Anne G. Tryggradottir, del Instituto de Patología Experimental de Keldur, por la separación de los sueros de las muestras de sangre completa.

Figura 5. Tasas de morbilidad por "poliomielitis" en Islandia, durante el período 1934–1951. En 1945 la aparición de una enfermedad que pudo ser confundida con la poliomielitis hizo que las cifras de incidencia y la edad media para 1945–1951 no fueran lo suficientemente fidedignas para ser registradas.



de positivos" en esta curva del anticuerpo se encuentra a la edad de 15 años aproximadamente, el punto del "70% de positivos" no se alcanza hasta después de los 30 años de edad. Se podría esperar un nivel bajo de anticuerpos durante la infancia y la adolescencia en Islandia dada la edad relativamente mayor de los enfermos que han contraído la poliomielitis. La correlación entre la edad de los casos y la adquisición de anticuerpos está representada en la Figura 3 de acuerdo con dos categorías: a) los casos de poliomielitis durante los años 1930-1939, y b) los casos durante el período 1945-1947. En el decenio de 1930, cuando el diagnóstico de la poliomielitis en Islandia no se consideraba más difícil que en otros países, la curva de edad acumulada para los casos durante ese período (Figura 3) está por encima de la curva del anticuerpo de Lansing y muestra una correlación comparable con la de otros lugares. Por otra parte, cuando se traza la curva de edad acumulada para los casos registrados desde 1945 a 1947, se encuentra por debajo de la curva del anticuerpo durante los 20 primeros años de vida. No hemos encontrado esta última situación en ninguna zona o población estudiada. Podría argumentarse que los casos diagnosticados en Islandia de 1945 a 1947 como de poliomielitis pueden que no fueran todos ejemplos de esta enfermedad, sino de alguna otra enfermedad que afecta a un grupo de edad mayor que el normalmente asociado con la poliomielitis.

Regiones templadas

Winston-Salem, Carolina del Norte

Este laboratorio ha presentado un trabajo anterior *(11)* sobre la población urbana de esta ciudad de 88.000 habitantes. En él se midieron y compararon los niveles del anticuerpo de Lansing de dos grupos socioeconómicos diferentes ((B) alto y (A) bajo). Por lo tanto, en este trabajo no se presentará una descripción detallada de la situación local, excepto para comentar que los sueros obtenidos procedían de niños sanos y fueron obtenidos en 1948 durante una epidemia de poliomielitis en ese Estado.

Historia de la poliomielitis en Carolina del Norte.[16] En la Figura 6 se presentan las tasas de morbilidad de la poliomielitis durante los últimos 20 años, las que indican que se han producido epidemias periódicas a intervalos más cortos desde 1943 que con anterioridad a esta fecha. Durante todo el período de 20 años, la edad de los enfermos ha avanzado solo ligeramente, ya que durante el decenio de 1930 la edad media era de 3,5 años, y desde 1943 ha estado más cercana a los 5 años de edad, la que sigue siendo muy inferior a la edad media de los casos islandeses y de Miami, y difícilmente se hubiera esperado que el nivel del anticuerpo de Lansing fuera aproximadamente el mismo en estas tres poblaciones, aunque esto, de hecho, resulta ser el caso.

Patrones del anticuerpo. Se analizaron 232 muestras para detectar el anticuerpo de Lansing. Los resultados se presentan en el Cuadro 3 y en la Figura 3. En esta última, se observa que la curva del anticuerpo asciende lentamente, y que no es hasta los 14 años aproximadamente cuando el 50% de estos niños adquieren los anticuerpos de Lansing.

Edad de los casos. También esta se representa en la Figura 3. El paralelismo con la curva del anticuerpo de Lansing es solo aproximado, dado que los niveles del anticuerpo están muy por debajo de la curva de los casos durante el período de los 5 a los 30 años de edad. En otras palabras, los niveles del anticuerpo de Lansing no parecen ser un buen índice de la poliomielitis, de lo que podría concluirse que la cepa Lansing de la poliomielitis ha tenido menos importancia en la situación general de la poliomielitis en Winston-Salem que en algunas de las otras áreas estudiadas ya descritas. Sin embargo, se debe admitir que no tenemos una explicación para esta situación.

Munich, Alemania

Esta población fue seleccionada como una gran ciudad representativa del centro de Europa, aunque la historia de la poliomielitis en esta ciudad no ha sido muy bien documentada. No obstante, en 1951 se obtuvieron muestras de sangre de los enfermos hospitalizados en la Kinderklinik del hospital de la Universidad de Munich (servicio del Prof. Weiskott), y de otras clínicas asociadas con este hospital universitario.[17] La población ha sido clasificada como urbana y las condiciones de vida como no rudimentarias (B). Los sujetos de los que se obtuvo la sangre no padecían, en su mayor parte, de ninguna enfermedad infecciosa.

Patrones del anticuerpo. Se encontró un ascenso relativamente tardío de los niveles del anticuerpo. Las cifras se presentan en el Cuadro 3 y en la Figura 3. En general, la pendiente de esta curva es totalmente comparable con las de Miami y Winston-Salem.

Edad de los casos. No se logró obtener una lista de los casos de poliomielitis que recientemente se habían producido en Munich, y que fuera lo suficientemente numerosa para un análisis por edad. Por lo tanto, nuestra comparación de la edad a la que se adquirieron los anticuerpos de Lansing con aquella a la que se adquirió la poliomielitis clínica, se ha efectuado con una serie de 2.475 casos de poliomielitis de Berlín, durante la epidemia registrada en 1947 *(21)*. La edad de estos casos, tal como señala la pendiente de la curva, es similar de nuevo a la de algunas otras poblaciones de las zonas templadas incluidas en este artículo.

Se podrían plantear cuestiones relativas a las condiciones socioeconómicas y sanitarias presentes en Munich y en Berlín durante el período que nos interesa, es decir, de 1936 a 1951. Obviamente, desde 1944 hasta aproximadamente 1947, las condiciones de vida no eran buenas. Pero mediante inspecciones personales realizadas por uno de los investigadores (J.R.P) durante el período 1947-1951, parece que ya para 1948, se habían restablecido condiciones relativamente buenas.

Madagascar[18]

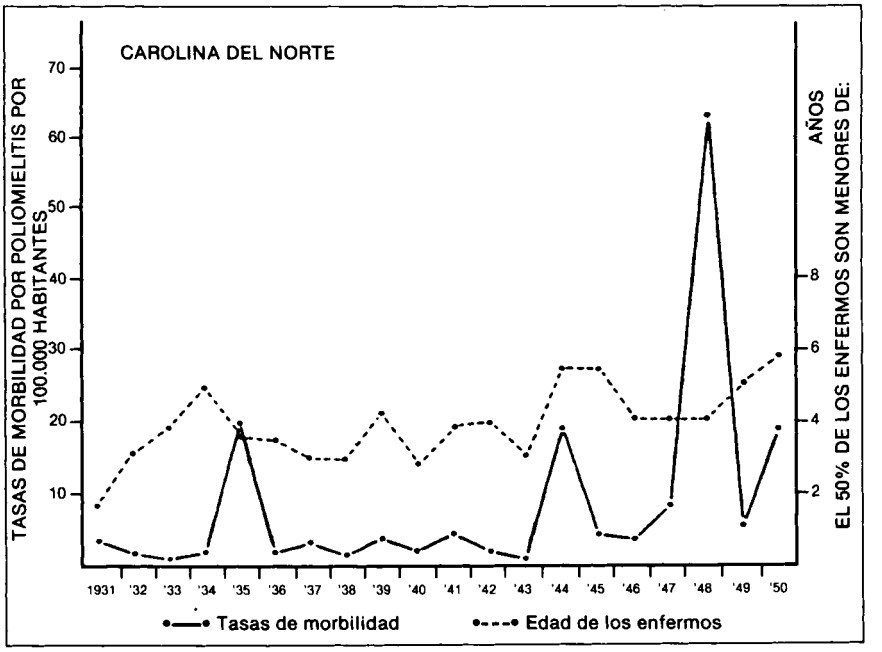
Un número muy pequeño de sueros, 20 en total, se ha incluido en el informe de Tananarive, Madagascar. Los consideramos importantes

[16]Agradecemos al Dr. C. P. Stevick, Director de la División de Epidemiología de la Junta de Salud del Estado de Carolina del Norte, la información relativa a la poliomielitis en este Estado.

[17]Estamos especialmente agradecidos al Dr. Luitgarde Bungards por la toma de las muestras de suero y al Teniente Coronel H. Sprinz, MC, Director de los Laboratorios del Hospital General No. 98, de la Comandancia Europea, por la preparación de las muestras de suero y la conservación previa a su envío a los Estados Unidos.

[18]Estamos muy agradecidos por estos sueros al Dr. J. E. Smadel de la Army Medical Graduate Service School, en Washington, D.C.; al Dr. Kenneth Goodner del Colegio Médico de Jefferson, Filadelfia, Pennsylvania, y al Dr. J. Robie, Director del Instituto Pasteur de Tananarive, Madagascar.

Figura 6. Tasas de morbilidad por poliomielitis en Carolina del Norte durante el período 1931-1950. La edad media de los enfermos aumentó algo durante este período.



Cuadro 3. Distribución por edad de los niveles del anticuerpo de Lansing, comparada con la de los casos de poliomielitis en tres comunidades de zona templada.

Grupos de edad (años)	Winston-Salem, N.C.				Munich, Alemania				Madagascar	
	Pruebas serológicas		Casos[a]		Pruebas serológicas		Casos[b]		Pruebas serológicas[c]	
	No.	Porcent. +	No.	Porcent. acum.	No.	Porcent. +	No.	Porcent. acum.	No.	Porcent. +
<1	22	0	3	4	19	3	693	28	11	28
1-4	84	20	22	32	25	20			9	75
5-9	63	36	25	64	22	50	990	68		
10-14	44	43	13	80	15	47				
15-19			9	92	4		297	80		
20-29			6	100	13	60	421	97		
30-39	19	90			11	83				
40-49					7	87	74	100		
50+					2					
Totales	232		78		118		2.475		20	

[a]Casos de poliomielitis en 1948, solo en Winston-Salem.

[b]Casos de poliomielitis ocurridos en 1947 en la ciudad de Berlín. De hecho, los dos primeros grupos de edad fueron: 0-5 = 28%, 6-14 = 68%.

[c]Sueros recogidos en 1951; todos los comprendidos en el grupo de edad de 5 a 9 años, realmente tenían de 5 a 6 años de edad.

debido a que representan una población que vive en lo que se podría llamar un clima de zona templada y en condiciones sanitarias rudimentarias, pero no consideramos que esta sea una investigación significativa.

Los sueros se recogieron bajo la supervisión del Dr. J. E. Smadel, y solo comprenden los de niños pequeños y lactantes. Los niveles de anticuerpos se presentan en el Cuadro 3. Esta pequeña serie presenta únicamente dos puntos en una curva teórica que sugieren que la respuesta del anticuerpo en este grupo joven es similar a las de El Cairo o de La Habana.

DISCUSION

Las investigaciones sobre el anticuerpo neutralizante de tipo Lansing que han sido presentadas en este artículo dan una visión de conjunto de las diferentes velocidades en que los lactantes, niños y adultos jóvenes adquieren estos anticuerpos en diferentes lugares del mundo, y de los niveles finales alcanzados a través de la vida adulta. Un aspecto importante del estudio es que no hemos encontrado ninguna área geográfica o población en la que los habitantes pierdan este anticuerpo. Existen lapsos, de 10 años o más, en los que no asciende el porcentaje de los que poseen el anticuerpo, pero jamás ha descendido apreciablemente este porcentaje. Por lo tanto, de este estudio se puede concluir que, de acuerdo con los métodos y criterios empleados y con las poblaciones estudiadas, el anticuerpo de Lansing, una vez adquirido no se pierde, por lo menos en un título bajo. Desde luego, no se conoce el grado en que la permanencia de este anticuerpo depende de las "dosis de refuerzo" o de múltiples infecciones subclínicas, pero al menos en la población de Alaska, probablemente no ocurrieron dosis de refuerzo desde 1930 a 1949.

Es más, dentro de estas diferentes áreas y poblaciones, encontramos que la edad en la que se adquirieron los anticuerpos de Lansing resulta ser en la mayoría de los lugares estudiados más o menos comparable con la edad en la que se adquiere la poliomielitis clínica. Por consiguiente, el grado en el que una investigación de los anticuerpos de Lansing sirve como medida o índice del estado local de inmunidad a la poliomielitis, cuestión que fue planteada al principio de este estudio, no es contestada completamente. En ciertas áreas, tales como El Cairo, Egipto, y Miami, Florida, el índice es bastante bueno a partir de 1950, pero el punto en que se puede decir que una medida local de los anticuerpos neutralizantes de Lansing es una medida local del estado de inmunidad de una población determinada sigue siendo desconocido, y podría ser provechoso investigarlo más profundamente. Es evidente que las futuras investigaciones bien podrían incluir más de un tipo de anticuerpo de la poliomielitis.

Otra cuestión seria que puede plantearse es si el registro de la edad de los casos de poliomielitis notificados en una comunidad, es realmente una buena o verdadera medida de la infección poliomielítica dentro de esa comunidad. Es posible, como ha sugerido Sabin *(22)* que los grupos de población que viven bajo condiciones especialmente favorables a la diseminación continua y a la adquisición de pequeñas dosis de virus pueden adquirir inmunidad a la poliomielitis, sin parálisis, con más frecuencia que en otros lugares. En tales circunstancias, el número relativo de casos sin diagnosticar sería mayor que en otras partes. Estas cuestiones se podrían contestar mejor mediante futuras investigaciones que por medio de la especulación.

Con respecto a una evaluación del clima o de los factores ambientales que pudieran influir en la diseminación de la poliomielitis y en la velocidad de adquisición de los anticuerpos de Lansing, o en la adquisición de la enfermedad clínica, no parece que el clima sea de por sí una característica dominante. Se destacan dos características que parecen influir en la adquisición del anticuerpo y de la enfermedad. Una de estas es el hecho evidente de que en las poblaciones aisladas de la civilización, se suele adquirir la poliomielitis y la inmunidad a esta enfermedad en una edad más avanzada de la que parece que ocurre en otros lugares. La otra es que en la vida urbana donde las condiciones sanitarias son rudimentarias y, presumiblemente, las oportunidades para la diseminación de este virus a niños pequeños son buenas, independientemente del clima, tanto los anticuerpos como la enfermedad clínica se adquieren a una edad muy temprana. En base a esto, más que en base al clima, se pueden dividir las curvas del anticuerpo y las de los casos de poliomielitis más o menos en dos grupos: (A) aquellos en los que las condiciones "sanitarias" son "más rudimentarias" que lo habitual en los Estados Unidos y

en Europa, y (B) aquellos en los que este no es el caso.

Para este fin hemos representado dos figuras finales: una para señalar los niveles medios de anticuerpos de los grupos (A) y (B) (Figura 7), y otra para señalar la distribución media de la edad de los casos de poliomielitis de los grupos (A) y (B) (Figura 8). La diferencia entre los grupos (A) y (B) en cada una de estas figuras son evidentes y las conclusiones que se pueden sacar están completamente de acuerdo con las de Hammon *(2, 3)* y Melnick *(12)*, y de acuerdo con la situación histórica de los Estados Unidos donde, durante un período de 50 años o más, la enfermedad ha pasado de ser una enfermedad infantil a ser una enfermedad adquirida por niños en edad escolar. Aquí no se hace ningún intento de calificar el tipo de las condiciones llamadas sociales o sanitarias que pudieran ser especialmente favorecedoras de una diseminación especial del virus en ciertos grupos de población, ni tampoco tenemos datos sobre el efecto del tamaño de la familia en los grupos (A) y (B). Esta última consideración debe incluirse como un factor. Ha recibido ya alguna atención en las investigaciones del anticuerpo de Lansing *(2, 3, 12)*, y debería ser el tema de futuros trabajos.

RESUMEN

1. Los niveles del anticuerpo neutralizante del virus de la poliomielitis de Lansing (tipo 2) se han medido en personas de diversas edades de ocho poblaciones diferentes seleccionadas de regiones subtropicales, árticas y templadas.

2. Se han comparado las tasas en las que estos anticuerpos se adquieren en la infancia, niñez, y adolescencia, así como los niveles en que estos anticuerpos se mantienen en la vida adulta.

3. Independientemente de la localización geográfica, parece que los anticuerpos de Lansing se adquieren a una edad más temprana en las poblaciones que viven bajo condiciones sanitarias rudimentarias, y particularmente si también existe hacinamiento.

4. En siete de estas poblaciones, se ha hecho un intento de comparar las edades en las que se ha adquirido recientemente la poliomielitis clínica, y las edades en las que se ha adquirido

Figura 7. Niveles del anticuerpo de Lansing representados en base a la distribución por edad de dos grupos de población (A y B), divididos más o menos arbitrariamente, sobre la base de: el grupo A, hacinamiento con condiciones sanitarias primitivas; y el grupo B, rural o urbano con hacinamiento moderado pero con condiciones sanitarias menos primitivas.

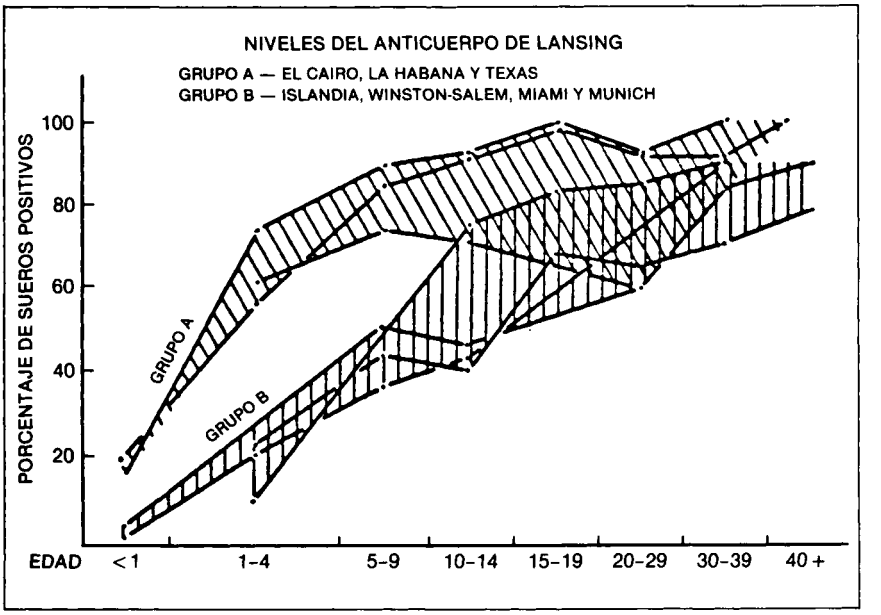
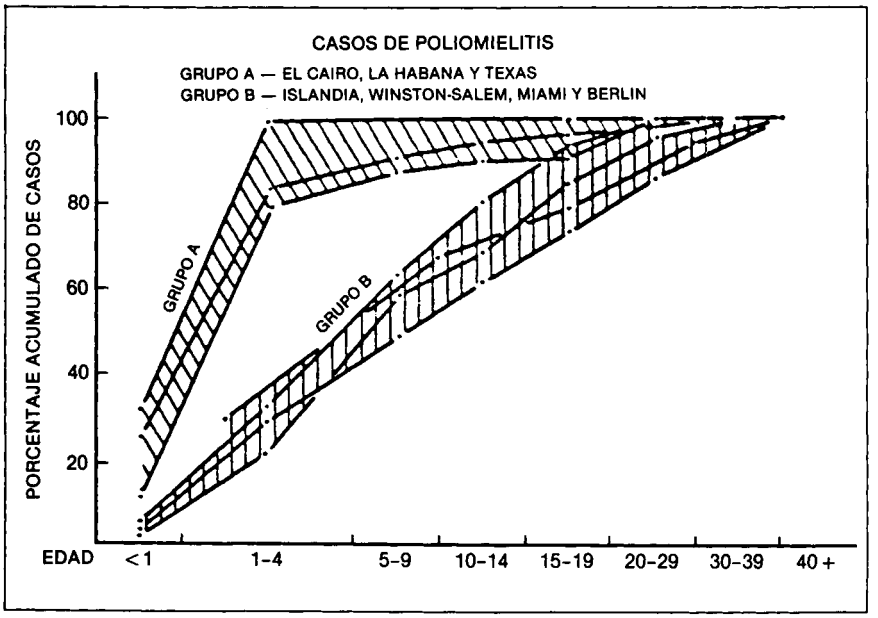


Figura 8. Las curvas de edad acumulada indican cuándo se adquiere la poliomielitis en dos grupos de población (A y B), divididos como se indicar en la Figura 7.



el anticuerpo neutralizante de Lansing. Esta correlación es bastante estrecha al menos en cuatro de las siete poblaciones, lo que sugiere que las investigaciones de este tipo sobre el anticuerpo neutralizante de Lansing pueden a veces servir como un índice de la inmunidad general a la poliomielitis en ciertas poblaciones, pero que el índice no tiene una validez universal.

Referencias

(1) Sabin, A. B. The epidemiology of poliomyelitis: problems at home and among the armed forces abroad. *JAMA* 134:749-756, 1917.

(2) Hammon, W. McD. Immunity in poliomyelitis. *Bact Rev* 13:135-159, 1949.

(3) Hammon, W. McD., G. E. Sather y N. Hollinger. Preliminary report of epidemiological studies on poliomyelitis and streptococcal infections. *Am J Public Health* 40:293-306, 1950.

(4) Turner, T. B., D. H. Hollander, S. Buckley, U. P. Kokko y C. P. Winsor. Age incidence and seasonal development of neutralizing antibodies to Lansing poliomyelitis virus. *Am J Hyg* 52:323-347, 1950.

(5) Paul, J. R. y J. T. Riordan. Observations on serological epidemiology. Antibodies to the Lansing strain of poliomyelitis virus in sera from Alaskan Eskimos. *Am J Hyg* 52:202-212, 1950.

(6) Paul, J. R., J. T. Riordan y L. M. Kraft. Serological epidemiology: antibody patterns in North Alaskan Eskimos. *J Immunol* 66:695-713, 1951.

(7) Gear, J.H.S. Poliomyelitis in Southern Africa. *Actas, 4° Congreso Internacional de Medicina Tropical y Malaria.* Washington, D.C., Secretaría de Estado. 1:555-567, 1948. *Véase también:* Gear, J.H.S., V. Measroch y J. Bradley. Poliomyelitis in South Africa. Studies in an urban native township during a non-epidemic year. *S Afr Med J* 25:297-301, 1951.

(8) Paul, J. R., F. R. Corria y D. M. Horstmann. Analyses from a tropical epidemic of poliomyelitis which occurred in Florida and Cuba in 1946. *Am J Trop Med* 29:543-554, 1949.

(9) Nicoll, M., Jr. Epidemiologic data in the poliomyelitis epidemic in New York State. *Am J Dis Child* 14:69-79, 1917.

(10) Olin, G. y N. O. Heinertz. Das Auftreten der Kinderlägmung in Schweden 1930-39. *Ztschr f Hyg u Infektionskrankheiten* 125:153-174, 1943. *Véase también:* Olin, G. y N. O. Heinertz. The epidemiological pattern of poliomyelitis in Sweden, 1925-1944. *Acta Pathol* (Suppl.) 91:139-151, 1951.

(11) Paul, J. R. The peripheral spread of poliomyelitis through rural and urban areas: observations from a recent epidemic. *Yale J Biol Med* 19:521-536, 1947.

(12) Melnick, J. L. y N. Ledinko. Social serology: antibody levels in a normal young population during an epidemic of poliomyelitis. *Am J Hyg* 54:354-382, 1951.

(13) Paul, J. R., J. L. Melnick, V. H. Barnett y N. Goldblum. A survey of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus in Cairo, Egypt. *Am J Hyg* 55:402-413, 1952.

(14) Paul, J. R., W. P. Havens y C. E. Van Rooyen. Poliomyelitis in British and American troops in the

Middle East. The isolation of virus from human faeces. *Br Med J* 1:841-843, 1944.

(15) Paul, J. R., J. T. Riordan y J. L. Melnick. Antibodies to three different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North Alaskan Eskimos. *Am J Hyg* 54:275-285, 1951.

(16) Paul, J. H. y H. L. Freese. An epidemiological and bacteriological study of the "common cold" in an isolated Arctic community (Spitsbergen). *Am J Hyg* 17:517-535, 1938.

(17) Dingle, J. H. Comunicación personal.

(18) Clark, E. M. y A. J. Rhodes. Poliomyelitis in Canadian Eskimos: Laboratory studies II. *Can J Med Sci* 29:216-235, 1951.

(19) Sigurjónsson, J. Epidemiologic characteristics of poliomyelitis in Iceland. *Am J Hyg* 51:109-125, 1950.

(20) Sigurdsson, B., J. Sigurjónsson, J. H. Sigurdsson, J. Thorkelsson y K. R. Gudmundsson. A disease epidemic in Iceland simulating poliomyelitis. *Am J Hyg* 52:222-238, 1950.

(21) Anders, W. Epidemiologische Studien über die Poliomyelitis 1947-48 in Gross-Berlin. En: *Die Poliomyelitis: bearbeitet nach den Erfahrungen bei den Berliner Epidemien* 1947-49. Aktuelle Fragen der inneren Medizin. Berlin, W. De Gruyter and Co., 1949, págs. 12-40.

(22) Sabin, A. B. Paralytic consequences of poliomyelitis infection in different parts of the world and in different population groups. *Am J Public Health* 41:1215-1230, 1951.

PREDICCION Y POSIBLE PREVENCION DE LA CARDIOPATIA CORONARIA[1]

Ancel Keys[2]

Los problemas de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía coronaria son tan numerosos e importantes que se deberían hacer grandes esfuerzos para solucionarlos, aunque se deben reconocer varias limitaciones al respecto. Con toda la información disponible, no hay razón para pensar que la cardiopatía coronaria nunca podrá ser curada en el sentido que un cáncer puede ser "curado" por extirpación quirúrgica, o incluso que la tuberculosis pueda ser permanentemente detenida. Lo que es más, hay motivos para dudar si, en la actualidad, un diagnóstico precoz de la cardiopatía coronaria cambiaría mucho el pronóstico definitivo.

En casi todos los casos de cardiopatía coronaria la lesión básica es el depósito de materias lípidas en las paredes de las arterias coronarias. Estos depósitos ateroscleróticos, una vez que están bien establecidos, son casi, o quizás totalmente, irreversibles. En el control de la cardiopatía coronaria debe darse especial atención a la manera de prevenir que estos depósitos se desarrollen más. Una parte esencial de este problema radica en la cuestión de predecir la amenaza de la cardiopatía coronaria, lo que prácticamente es lo mismo que reconocer la tendencia de la aterosclerosis a progresar.

Hasta hace poco se daba por sentado que la arteriosclerosis, y en particular la variedad llamada aterosclerosis, formaba parte esencial del proceso de envejecimiento. Esa creencia provocaba una actitud de frustración y una lamentable falta de interés por la investigación. Sin embargo, ahora está claro que la edad por sí sola no trae consigo los depósitos de colesterol en las arterias, que constituyen hoy en día la causa básica que origina más defunciones en los Estados Unidos que cualquier otro tipo de enfermedad.

La aterosclerosis es un trastorno de desarrollo progresivo y parece muy probable que la aparición definitiva de la cardiopatía coronaria clínica represente por lo común el efecto acumulativo de uno o varios factores que actúan durante un período de años. La edad, por sí misma, no es desde luego la causa, como lo demuestran las grandes diferencias entre individuos de la misma edad, a pesar de una progresión promedio con la edad *(1, 2)*. Es probable que haya muchos factores involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis y en la aparición clínica de la cardiopatía coronaria, pero ya no cabe duda de que la concentración, a través del tiempo, de colesterol, lípidos relacionados con él y lipoproteínas en el suero sanguínero constituyen un factor importante *(3-7)*. Aún no se ha identificado ninguna otra influencia etiológica de importancia comparable.

En este punto, sin embargo, comienza la controversia sobre qué sustancias particulares en la sangre son más significativas a este respecto. En este artículo no son esenciales los argumentos detallados sobre los méritos relativos de los diferentes análisis de sangre para reconocer o predecir la cardiopatía coronaria *(8-12)*. Está bastante claro que el colesterol total, el colesterol libre, los fosfolípidos, las betalipoproteínas, y las lipoproteínas de varios tamaños y densidades, tal como se puedan separar por ultracentrifugación, están íntimamente relacionados y ninguno, por sí solo, proporciona una base segura para predecir el proceso de la enfermedad en el individuo. No hay duda de que cada uno de los diferentes métodos analíticos para reconocer estas sustancias puede dar valores medios que diferencian estadísticamente a *grupos* de pacientes con cardiopatía coronaria clínica, y a *grupos* de personas clínicamente sanas que son comparables en los demás aspectos. Con la información disponible en la actualidad no es posible aceptar

Fuente: *American Journal of Public Health* 43:1399-1407, 1953.

[1]Comunicación presentada en la Conferencia Anual de Salud de Nueva York, Lake Placid, Nueva York, 3 de junio de 1953.

[2]Director, Laboratorio de Higiene Fisiológica, y Profesor, Escuela de Salud Pública, Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, E.U.A.

la opinión de Gofman y sus colegas de California acerca del gran valor de la ultracentrifugadora a este respecto. Pero es preciso llamar la atención aquí para que no se sobreestime cualquiera de estos datos de laboratorio en relación con pacientes específicos.

Es fácil comprender las razones para darle un lugar destacado al colesterol total en sangre en cualquier consideración de los aspectos de salud pública relacionados con este tema. Como un elemento para distinguir entre los enfermos de cardiopatía coronaria y los individuos sanos, la medición del colesterol total tiene al parecer un valor similar al de algunas otras medidas, como por ejemplo, el fraccionamiento de lipoproteínas, y la ultracentrifugación (no se pretende que sea mucho más preciso), pero, tiene una considerable ventaja práctica porque es relativamente simple, es mucho más adecuada para aplicaciones a gran escala y se conoce mucho mejor. Además, no hay que olvidar que el colesterol por sí mismo es el factor principal en las lesiones de las arterias coronarias. Este colesterol proviene de la sangre.

Como se verá, el nivel de colesterol en la sangre (y el nivel de las lipoproteínas relacionadas con él) puede estar influenciado por la dieta, tanto en el hombre como en algunas especies de animales. La confusión ha surgido al confiar demasiado en los experimentos con especies de animales que difieren del hombre en cuanto al metabolismo del colesterol. Al añadir cantidades iguales de colesterol a la dieta, se producen resultados muy diferentes en varias especies estudiadas hasta ahora; el conejo y el pollo están en un extremo, mientras que el hombre, el perro, y probablemente el mono están en el extremo opuesto *(12)*. La aterosclerosis se puede producir fácilmente en el conejo y en el pollo dándoles una dieta que contiene grandes cantidades de colesterol añadido *(13)*. No cabe duda que los depósitos de colesterol en las arterias que resultan de esa medida están directamente relacionados con la concentración de colesterol en la sangre, que alcanza valores elevados en estas especies, mientras que el darle colesterol al hombre o al mono tiene muy poco efecto en la sangre, aun cuando se le suministre en dosis muy elevadas *(12-15)*.

La dieta enriquecida en colesterol que por lo general se utiliza para producir hipercolesterolemia y, subsiguiente, aterosclerosis en el conejo, contiene de 1 a 5% de colesterol añadido. Una dieta del 2% de colesterol para el conejo, que es lo que por lo común se utiliza, corresponde aproximadamente a 15 g de colesterol en una dieta de 3.000 calorías para el hombre. Esa cantidad de colesterol es muchísimo más elevada que el contenido en cualquier dieta humana natural, siendo el límite superior de esta de 1 g en 3.000 calorías, aproximadamente. Inclusive con concentrados de alimentos que naturalmente tienen un alto contenido de colesterol, es difícil establecer una dieta regular que aporte, experimentalmente, más de 2 g de colesterol a la dieta diaria *(16-18)*.

Puede deducirse que el contenido de colesterol en la dieta no es importante para el hombre por el hecho de que la producción biliar de colesterol por el hígado humano es entre 10 y 20 veces mayor que la cantidad diaria de colesterol en cualquier dieta de alimentos naturales. Investigaciones dietéticas cuidadosamente repetidas en un gran número de personas a las que se les midió el colesterol en sangre, fracasaron cada vez que intentaron descubrir una relación entre el colesterol en la dieta y en el suero *(19-21)*. Tanto en niños como en adultos se observa esta falta de relación entre el contenido del suero y el suministro exógeno de colesterol *(22)*, pero esto no significa que la dieta no sea importante en relación con el colesterol en la sangre. Experimentos controlados en hombres muestran claramente que el colesterol en suero cambia en relación directa con un cambio en la cantidad total de grasa en la dieta *(7, 23-25)*. Tanto las grasas animales como las vegetales causan este efecto y la adición o eliminación del colesterol en la dieta no cambia el resultado. Sin embargo, el nivel de colesterol en la sangre puede disminuir si la dieta está compuesta casi exclusivamente por grasa pura y está libre de hidratos de carbono *(26)*; este experimento completamente artificial no parece tener relevancia en situaciones naturales.

Siendo este el caso en cuanto a experimentos controlados de solo unos pocos meses de duración, es importante descubrir cuál sería la situación cuando hay diferencias en la cantidad de grasa de la dieta durante toda la vida. Además, hasta ahora los experimentos controlados se han limitado a individuos que siempre se han alimentado con dietas de contenido relativamente alto en grasas.

El hecho es que casi todos los habitantes de los Estados Unidos consumen en la actualidad

una dieta relativamente alta en grasas. Hace 40 años, la media de las calorías procedentes de grasas era ligeramente superior al 30% de las totales y hoy en día las materias grasas procedentes de los alimentos vendidos al por menor en los Estados Unidos proporcionan, en promedio, más del 40% de las calorías totales *(27, 28)*.

Al parecer ningún otro país iguala este nivel de consumo de grasas; los países con valores más próximos, del 38 al 39% de calorías procedentes de grasas, son Australia, Nueva Zelandia y el Canadá. En el Reino Unido, los Países Bajos y los países escandinavos entre el 30 y el 35% del total de calorías proceden de grasas. Un consumo mucho menor de grasas es característico de Italia, Portugal y España donde, en promedio, el consumo total de grasas supone solo del 19 al 23% del total de calorías. En zonas de América Latina se encuentran valores aún más bajos, mientras que el porcentaje menor del total de calorías procedentes de grasas, 10% o menos, se encuentra en Asia y Africa.

Antes de examinar los datos obtenidos en otros países sobre el colesterol en la sangre, es preciso considerar la situación en los Estados Unidos. Los datos relativos a la clase media urbana fueron obtenidos de varios miles de hombres clínicamente sanos de Minnesota *(29)*, y los resultados están de acuerdo con los de otros grupos más pequeños estudiados en otras ciudades de dicho país *(8, 30-32)*. La característica principal de estos datos es una marcada tendencia curvilínea según la edad y una variación considerable entre individuos de cualquier edad dada. El valor medio para hombres de 20 años de edad es de aproximadamente 180 mg de colesterol total por 100 ml de suero, y tiende a elevarse con la edad en forma más o menos lineal hasta cerca de los 50 años; la media entre los 50 y los 60 años de edad es de 260 mg aproximadamente; en personas de edad muy avanzada predominan los valores bajos. Esta tendencia de acuerdo con la edad, de colesterol en el suero es muy parecida a hallazgos en las autopsias sobre la incidencia elevada de aterosclerosis *(1, 33)*.

Estas características en hombres clínicamente sanos en ciudades de los Estados Unidos deben compararse con los resultados de estudios recientes en Italia, Inglaterra y España *(12, 33-35)*. El primero de estos estudios comparativos comenzó en 1952 en Nápoles, donde el promedio general de las dietas, tanto en la población general como entre los hombres estudiados, era aproximadamente del 20% de calorías procedentes de todo tipo de grasas.

Los valores del colesterol en suero mostraron que las tendencias en Minnesota y en Nápoles no eran significativamente diferentes en los jóvenes, pero alrededor de los 30 años comenzaban a diferir. En la década de los 50, los hombres de Minnesota estudiados tenían un promedio del 40-50 mg por ciento más alto que los napolitanos. A este respecto, los hombres italianos no envejecían como los sujetos americanos estudiados. Podría preguntarse si esta diferencia está relacionada con la obesidad relativa en los dos países. Sin embargo, las medidas mostraron que los sujetos italianos estudiados eran casi tan gruesos como los hombres de Minnesota; la comparación se efectuó tanto por el peso relativo del cuerpo como por la medida del espesor de la grasa subcutánea.

Como estos hallazgos tenían connotaciones sumamente interesantes resultaba importante comprobarlos con otras poblaciones, lo que se pudo hacer en España. Se observó que los sujetos madrileños observados, pertenecientes a 105 familias pobres, subsistían característicamente con una dieta baja en grasa y calorías totales. Por lo general, eran más delgados que los sujetos de Minnesota o los italianos, pero el contenido de colesterol en suero era bastante similar al de los italianos. Comparando de nuevo los datos con los de los Estados Unidos, resultó notable la similitud entre los jóvenes y la diferencia después de los 30 años de edad. En la década de los 50 estos madrileños presentaban un promedio de colesterol en suero inferior en más de 50 mg al de los habitantes de Minnesota.

En España, la gran mayoría de la población es pobre y subsiste con una dieta baja en grasa y calorías. Por el contrario, la dieta de la clase media y de los profesionales es por lo menos tan rica y tan alta en grasas y calorías como la de los Estados Unidos. Los estudios efectuados en Madrid sobre una muestra de hombres de clase media clínicamente sanos mostraron que eran muy similares a los de Minnesota con respecto a la grasa corporal y a la concentración de colesterol en suero. Como se puede apreciar en los Cuadros 1 y 2, en aquella época había una diferencia notable entre los españoles pobres y los que eran relativamente ricos.

Por último, fue posible estudiar en Inglaterra una muestra de hombres clínicamente sanos de la región de Londres. Por lo general, estos hom-

Cuadro 1. Media de la concentración total de colesterol en suero, en mg por 100 ml, en hombres clínicamente sanos de Nápoles, Londres y españoles pobres y ricos. Todos los valores se refieren al nivel no basal y por tanto no son directamente comparables con las normas basales de Minnesota.

			Españoles	
Edad	Nápoles	Londres	Pobres	Ricos
20	135	187	181	202
30	216	205	215	217
40	231	248	223	243
50	229	255	210	264

bres eran considerablemente más delgados que los habitantes de Minnesota, los napolitanos, y los españoles ricos. Sus dietas, que se estudiaron individualmente mediante una investigación cuidadosa, mostraban en promedio que el 35% de las calorías totales provenían de las grasas, es decir, que se parecían mucho más a las dietas de los habitantes de Minnesota y a la de los españoles ricos que a las de los napolitanos y los españoles pobres. En el Cuadro 1 figuran las medias de los valores de colesterol en suero para estos ingleses. Las tendencias relativas a partir de los 30 años de edad, que se muestran en el Cuadro 2, indican de una forma más precisa las diferencias entre las poblaciones. Toda la serie de datos sugiere claramente que la concentración de colesterol en suero y la tendencia de acuerdo con la edad se relaciona principalmente con el contenido de grasa en la dieta, pero no con la cantidad de grasa corporal. Hasta ahora, pues, tenemos que el colesterol en suero es más o menos independiente de la dieta durante la juventud pero que, progresivamente, después de los 30 años aproximadamente, el nivel en suero está directamente relacionado con el total de grasas en la dieta. Al parecer, el efecto de la obesidad por sí misma no es tan importante, aunque en cada población encontramos cierta relación entre la obesidad y el colesterol en suero. La próxima pregunta es si todo esto tiene relación con la incidencia y la mortalidad de la cardiopatía coronaria y enfermedades asociadas del corazón.

En cuanto a España, solo podemos decir que la cardiopatía coronaria es muy poco frecuente en la población en general, como se pudo comprobar mediante investigaciones en hospitales y clínicas públicas. Sin embargo, había muchos casos entre los pacientes ricos de nuestros amigos, "los médicos de moda". Lamentablemente, las estadísticas vitales prácticamente no existen en España o son relativamente poco fiables, lo que hace imposible citar cifras válidas respecto a la mortalidad específica por edad y sexo. Sin embargo, en otros países se dispone de estadísticas comparables, tanto para las tasas de mortalidad como para las dietas nacionales que resultan muy interesantes.

En el Cuadro 3 se resumen las tasas de mortalidad para hombres de 40-44 y de 50-54 años de edad atribuidas a todas las enfermedades circulatorias y a lo que se pueda denominar "enfermedad degenerativa del corazón" (predominantemente cardiopatía coronaria), como fueron calculadas de acuerdo con las estadísticas oficiales de varios países en los años 1948-1949. El valor aparente indica una variación muy importante en las cifras para hombres de la raza blanca en los Estados Unidos y las correspondientes a hombres japoneses. Estos datos indican que, para el grupo de edad de 50-54 años, la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria y enfermedades del miocardio asociadas en los Estados Unidos es más de cuatro veces la de los hombres

Cuadro 2. Media de la concentración total de colesterol en suero a los 30-35 años de edad en varias poblaciones de hombres clínicamente sanos, expresada para cada población como un porcentaje del valor medio a la edad de 30 años.

				Madrid	
Edad	Minnesota	Nápoles	Londres	Pobres	Ricos
30	100	100	100	100	100
40	112	107	121	103	112
50	127	106	124	98	122
55	131	109	127	100	127

Cuadro 3. Mortalidad en hombres en 1948-1949, tasas por 1.000 a la edad dada, atribuida a todas las enfermedades del aparato circulatorio (Categoría Internacional VII) y a enfermedades degenerativas del corazón (enfermedades del miocardio y cardiopatía coronaria, Categorías 93 y 94 de la Lista Internacional de 1938).

	Todas las enfermedades del aparato circulatorio		Enfermedades degenerativas del corazón	
Categoría	40-44	50-54	40-44	50-54
Estados Unidos (blancos)	1,66	5,65	1,19	4,44
Canadá	1,10	4,03	0,89	3,43
" %E.U.A.	66%	71%	75%	77%
Inglaterra y Gales	0,70	2,73	0,27	2,04
" %E.U.A.	42%	48%	22%	46%
Italia	0,63	1,86	0,25	1,02
" %E.U.A.	38%	33%	21%	23%
Japón	0,55	1,25	0,14	0,37
" %E.U.A.	33%	22%	12%	8%

italianos y más de diez veces la de hombres japoneses de la misma edad.

Es preciso señalar que, en general, las tasas de mortalidad atribuidas a causas específicas no son muy fiables, incluso en las mejores circunstancias. En realidad no se podría decir que los valores que aparecen en el Cuadro 3 para "enfermedades degenerativas del corazón" son estrictamente comparables en los distintos países, ni sería razonable sugerir que son exactos los valores dados para todas las enfermedades circulatorias. Sin embargo, aquí no estamos tratando con la minuciosidad del diagnóstico diferencial de enfermedades relativamente raras. ¿Podría sugerirse seriamente que en el Canadá no se registran como tal una tercera parte de las defunciones por enfermedades circulatorias? ¿O, por el contrario, que cada año en los Estados Unidos, miles de certificados de defunción de hombres relativamente jóvenes llevan falsa o erróneamente la descripción de una u otra variedad de enfermedad circulatoria cuando en realidad debería haber sido neumonía, tuberculosis o alguna otra causa para nada relacionada con enfermedades circulatorias? Se debe señalar que en 1949 más de una tercera parte de las defunciones ocurridas en hombres de 40 a 44 años de edad se registraron como debidas a enfermedades del aparato circulatorio. Para disminuir las tasas a los niveles de Italia o de Japón habría que asumir que la gran mayoría de las defunciones por enfermedades circulatorias registradas en los Estados Unidos se debieron a otras causas, o que en Italia y Japón solo se reconocieron como tales de una cuarta a una décima parte de las defunciones que verdaderamente deberían haberse atribuido a enfermedades del aparato circulatorio.

Es conveniente referirnos ahora a la tasa total de mortalidad por todas las causas, manteniendo, por supuesto, la especificación esencial por edad y sexo. El Cuadro 4 muestra esa información para 17 países en el período 1947-1949, expresada como porcentajes de las correspondientes tasas de mortalidad en los Estados Unidos en 1949; se supone que para los fines indicados estas tasas de mortalidad por todas las causas no están sujetas a grandes errores.

La característica más notable en el Cuadro 4 es que muestra que la mortalidad por todas las causas es sorprendentemente alta en los Estados Unidos, en comparación con otros países, para los adultos de 40 a 65 años de edad. Esta inferioridad relativa del "estado de salud", de acuerdo con las tasas de mortalidad de los hombres en los Estados Unidos, es particularmente notable. Solo Japón y Portugal tienen tasas mayores, y en estos países la elevada incidencia de enfermedades infecciosas y parasitarias explica la elevada mortalidad total. La razón de la elevada mortalidad entre hombres adultos de los Estados Unidos es, desde luego, la excesiva mortalidad por enfermedades del corazón.

En muchos países, la mejora de los registros de estadísticas vitales y la precisión de los certificados de defunción en los cuales están basados,

Cuadro 4. Tasas de mortalidad, por todas las causas, en 17 países con una población total de 310 millones aproximadamente. Todos los valores son para el período 1947-1949 y están expresados como porcentajes de las tasas correspondientes en los Estados Unidos en 1949.

	Edad y sexo					
	40-44		50-54		60-64	
País	H	M	H	M	H	M
Australia	75	91	87	96	94	94
Bélgica	96	89	91	96	97	101
Canadá	78	91	76	92	84	96
Dinamarca	59	83	63	88	70	100
Escocia	93	97	93	100	97	107
Francia	96	100	91	91	93	91
Inglaterra y Gales	68	78	76	83	93	88
Irlanda	80	78	57	86	69	88
Italia	91	100	77	88	75	97
Japón	156	216	111	153	113	207
Noruega	64	78	53	65	54	68
Nueva Zelandia	55	72	66	81	85	88
Países Bajos	52	69	56	76	63	89
Portugal	139	125	99	96	99	103
Sudáfrica	93	108	102	115	94	104
Suecia	61	86	63	85	68	92
Suiza	78	97	78	97	88	108
Media	84,3	97,5	78,8	93,4	84,5	101,1

ha llegado a un punto en el cual el análisis detallado es de mucho valor. Ese trabajo está en marcha en nuestro laboratorio de Higiene Fisiológica y sus resultados son muy interesantes. Por ejemplo, cuando comparamos los datos de hombres de edades iguales en los Estados Unidos e Italia, encontramos sustancialmente los mismos valores en los dos países en las edades de 40 a 60 años, para todas las neoplasias, cirrosis del hígado, nefritis y nefrosis, y lesiones intracraneales de origen vascular. Entre las principales causas de defunción solo las tasas de mortalidad atribuidas a enfermedades del corazón son, en realidad, muy diferentes. ¿Por qué? Los análisis adicionales de las tasas de mortalidad por todas las enfermedades circulatorias muestran que, cuando se excluye el grupo de enfermedades coronarias degenerativas, angina de pecho y enfermedades del miocardio, las tasas de mortalidad de todas las demás enfermedades de la circulación son bastante similares en los dos países. ¿Por qué? Desde cualquier punto de vista, el análisis nos lleva de nuevo a la conclusión de que existe una gran diferencia entre estos países en cuanto a la incidencia y mortalidad de las enfermedades coronarias. Este problema es mayor entre los hombre de los Estados Unidos y tiende a ser progresivamente menor en los países donde las grasas contribuyen cada vez menos a la dieta total. Según la información disponible, la situación del colesterol en sangre en la población sana coincide con los datos de la dieta y los de mortalidad.

Debe reconocerse que, además del tipo de dieta, es posible que haya otro factor implicado. No se pueden descartar las diferencias en la actividad física habitual ya que, por lo general, los grupos de población que consumen dietas con menor contenido de grasas también se caracterizan por un nivel más alto de actividad física. Se están realizando estudios especiales sobre este tema.

Volvamos a referirnos a la dieta. Hay razones bastante buenas para sospechar que la dieta actual en los Estados Unidos, con un elevado contenido de grasas, favorece poco a la salud de los hombres adultos, aunque sería prematuro culparle de ser la única causa de la excesiva mortalidad por enfermedades del corazón en este país. No se pueden ignorar los cambios en la

mortalidad en países que tuvieron que alterar sus dietas durante la última Guerra Mundial. Estos cambios concuerdan con el concepto de que la proporción de grasas en la dieta está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades arterioscleróticas del corazón *(36-38)*. Los cambios en la mortalidad por diabetes entre los pacientes de más de 45 años, que están muy relacionados con la aterosclerosis, fueron también evidentes durante la guerra, y el paralelismo con el cambio de dieta es notable *(39-40)*.

Desde que los registros sistemáticos de la Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos comenzaron a ser aceptables en 1909, la proporción de grasas en el abastecimiento nacional de alimentos ha aumentado constantemente desde aproximadamente el 30% del total de calorías hasta más del 40% en 1950-1952. Los mismos datos muestran que la contribución de las proteínas al total de calorías permaneció sustancialmente constante, alrededor del 12%, o quizás algo menos. Debido a la incertidumbre que hay en cuanto a los alimentos desperdiciados en la cocina o en la mesa, no es posible especificar con mucha precisión el consumo real de los diferentes alimentos básicos; pero no cabe duda de que el consumo de grasas totales por persona en los Estados Unidos es más alto que en cualquier otra parte y que ha estado y continúa aumentando. En vista de los hechos y los conceptos presentados, esto constituye un verdadero problema de salud pública.

Entre otras preguntas que surgen de inmediato está la relativa a los distintos orígenes de las grasas en la dieta nacional actual. Según la clasificación de la Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos, la mayor proporción de grasas totales (entre el 45% y el 50% en los últimos años) procede de "grasas y aceites como tales, excluyendo la mantequilla". Esto incluye las grasas y los aceites utilizados para cocinar y preparar ensaladas—manteca de cerdo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite vegetal hidrogenado, margarina, mayonesa, etc. La mantequilla contribuye aproximadamente en un 5% al total de las calorías procedentes de grasas. Es evidente que se podría lograr una gran reducción en el elevado consumo actual de grasas sin afectar a las grasas asociadas con los alimentos de más valor nutritivo. En otras palabras, no debería ser difícil reducir el consumo total de grasas y tener aún una dieta excelente en los demás aspectos.

En este artículo se ha tratado de presentar algunas características interesantes de un problema importante y complejo. Aunque los datos provienen de varios campos, en general proporcionan una base consistente y valiosa para otros estudios y tal vez para una mayor atención por parte de la salud pública. Nuestro interés se ha centrado en hombres de 30 a 70 años de edad. Sabemos mucho menos sobre las mujeres, pero al parecer el problema de las cardiopatías coronarias es de menos importancia entre ellas y aparece más tarde en su vida. Al final de cuentas, las mujeres tampoco son inmortales, y en los Estados Unidos la tasa de mortalidad por enfermedades degenerativas del corazón es elevada, siendo la característica principal en ellas que se presentan a una edad más avanzada que en los hombres. De acuerdo con un estudio sobre estadísticas vitales, parece que las mujeres son menos propensas a sufrir angina de pecho y una súbita oclusión coronaria mortal, una condición crónica menos espectacular que lleva por lo general a un diagnóstico de miocarditis crónica o degeneración del miocardio. Finalmente, el efecto de las diferencias habituales en el grado de actividad física apenas ha recibido atención en la investigación. Estas y otras muchas preguntas pueden y deben ser aclaradas por medio de extensos y críticos estudios epidemiológicos.

Referencias

(1) White, N. K., J. E. Edwards y T. J. Dry. The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age, in men. *Circulation* 1:645, 1950.

(2) Ackerman, R. F., T. J. Dry y J. E. Edwards. Relationship of varios factors to the degree of coronary atherosclerosis in women. *Circulation* 1:1345, 1950.

(3) Morrison, L. M., L. Hall y A. L. Chaney. Cholesterol metabolism: Blood serum cholesterol and ester levels in 200 cases of acute coronary thrombosis. *Am J Med Sc* 216:32, 1948.

(4) Dock, W. Causes of arteriosclerosis. *Bull NY Acad Med* 26:182, 1950.

(5) Gubner, R. y H. E. Ungerleider. Arteriosclerosis: A statement of the problem. *Am J Med* 6:60, 1949.

(6) Duff, G. L. y G. C. McMillan. Pathology of atherosclerosis. *Am J Med.* 11:92, 1951.

(7) Allen, E. V., A. Keys y J. W. Gofman. Atherosclerosis. A symposium. *Circulation* 5:98, 1952.

(8) Gertler, M. M., S. M. Garn y H. B. Sprague. Cholesterol, cholesterol esters and phospholipids in

health and in coronary artery disease. II. Morphology and serum lipids in man. *Circulation* 2:380, 1950.

(9) Gofman, J. W., H. B. Jones, F. T. Lindgren, T. P. Lyon, H. A. Elliott y B. Strisower. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation.* 2:161, 1950.

(10) Keys, A. Cholesterol, "giant molecules," and atherosclerosis. *JAMA* 147:1514, 1951.

(11) Barr, D. P., E. M. Russ y H. A. Eder. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis an related conditions. *Am J Med* 11:480, 1951.

(12) Keys, A. Atherosclerosis: A problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp* 20:118, 1953.

(13) Katz, L. N. y J. Stamler. *Experimental Atherosclerosis.* Springfield, Ill., Thomas, 1953.

(14) Messinger, W. J., Y. Porosowska y J. M. Steele. Effect of feeding egg yolk and cholesterol on serum cholesterol levels. *Arch Int Med* 86:189, 1950.

(15) Moses, C. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Am J Med Sci* 224:212, 1952.

(16) Okey, R. Cholesterol content of foods. *J Am Diet Assoc* 21:341, 1945.

(17) Lange, W. Cholesterol, phytosterol, and tocopherol content of food products and animal tissues. *J Am Oil Chem Soc* 27:414, 1950.

(18) Pihl, A. Cholesterol studies. I. The cholesterol content of foods. *Scand J Clin Lab Invest* 4:115, 1952.

(19) Keys, A. The physiology of the individual as an approach to a more quantitative biology of man. *Fed Proc* 8:523, 1949.

(20) Gertler, M. M., S. M. Garn y P. D. White. Diet, serum cholesterol and coronary artery disease. *Circulation* 2:696, 1950.

(21) Wilkinson, C. F., Jr., E. Blecha y A. Reimer. Is there a relation between diet and blood cholesterol? *Arch Int Med* 85:389, 1950.

(22) Heyman, W. y F. Rack. Independence of serum cholesterol from exogenous cholesterol in infants and in children. *Am J Dis Child* 65:235, 1943.

(23) Keys, A., O. Mickelsen, E. v.O. Miller y C. B. Chapman. The relation in man between cholesterol levels in the diet and the blood. *Science* 112:79, 1950.

(24) Hildreth, E. A., S. M. Mellinkoff, G. W. Blair y D. M. Hildreth. The effect of vegetable fat ingestion on human serum cholesterol concentration. *Circulation* 3:641, 1951.

(25) Anderson, J. T. y A. Keys. Dietary fat and serum cholesterol. *Fed Proc* 12:169, 1953.

(26) Kinsell, L. W., G. Michaels, L. De Wind, J. Partridge y L. Boling. Serum lipids in normal and abnormal subjects; observations on controlled experiments. *California Med* 78:5, 1953.

(27) Consumption of Food in the United States 1909-1948. Misc Publ. 691. Washington, D.C., Secretaría de Agricultura (EUA), 1949.

(28) Consumption of Food in the United States. Misc. Publ. 691, Supp. for 1949. *Ibid.* También datos de años siguientes de los archivos de la Oficina de Economía Agrícola, 1950.

(29) Keys, A., O. Mickelsen, E. v.O. Miller, E. R. Hayes y R. L. Todd. The concentration of cholesterol in the blood serum of normal man and its relation to age. *J Clin Invest* 29:1347, 1950.

(30) Collen, M. F. Blood cholesterol studies in coronary artery disease. *Permanente M Found Bull* 7:55, 1949.

(31) McMahon, A., H. N. Allen, C. J. Weber y W. C. Missey, Jr. Hypercholesterolemia. *Southern M J* 44:993, 1951.

(32) Schaefer, L. E., S. R. Drachman, A. G. Steinberg y D. Adlersberg. Genetic studies of hypercholesteremia: Frequency in a hospital population and in families of hypercholesteremic index patients. *Am Heart J* 46:99, 1953.

(33) Keys, A. The cholesterol problem. *Voeding* 13:539, 1952.

(34) Keys A., F. Fidanza, V. Scardi y G. Bergami. The trend of serum-cholesterol levels with age. *Lancet* 263:209, 1952.

(35) Keys, A. Diet and the incidence of heart disease. *Bull Univ Minnesota Hosp Minnesota M Fond* 24:376, 1953.

(36) Malmros, H. The relation of nutrition to health. A statistical study of the effect of the war-time on arteriosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis and diabetes. *Acta Med Scand [Supp.]* 245:137, 1950.

(37) Strøm, A. y A. R. Jensen. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940-1945. *Lancet* 260:126, 1951.

(38) Pihl, A. Cholesterol studies. II. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 4:122, 1952.

(39) Himsworth, H. P. Diet in the aetiology of human diabetes. *Proc R Soc Med* 42:323, 1949.

(40) Keys, A., J. Brozek, A. Henschel, O. Mickelsen y H. L. Taylor. *The Biology of Human Starvation,* (Vol. II. Minneapolis, Minn., University of Minnesota Press, 1950. págs. 1040-1050.

ESTUDIO DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN EL CANCER DEL CUELLO DEL UTERO[1]

Ernest L. Wynder,[2] Jerome Cornfield,[3] P. D. Schroff[4] y K. R. Doraiswami[5]

El presente trabajo representa un estudio de la posible función que desempeñan los factores ambientales en la producción de cáncer del cuello uterino. Se fundamenta en un estudio clínico-estadístico llevado a cabo de manera conjunta en los Estados Unidos y la India.

La incidencia de cáncer del cuello uterino y los diversos factores que se cree han influido en esas tasas han servido como principal estímulo para la presente investigación. Por lo tanto, se examinará brevemente la incidencia de cáncer del cuello uterino registrada en varios grupos de población y se esbozarán los factores que se sospecha han influido en esta pauta de incidencia.

INCIDENCIA

Datos generales. El segundo sitio más frecuente donde se presenta el cáncer en las mujeres estadounidenses es el cuello uterino; representa el 10%, aproximadamente, de todos los casos nuevos diagnosticados y alrededor del mismo porcentaje del total de defunciones debidas al cáncer. En diferentes ciudades estadounidenses su incidencia anual varía de 30 a 60 por 1.000 mujeres *(1)*. Las tasas de incidencia son casi iguales en Europa Occidental *(2)*. Informes aislados procedentes de Asia indican que en países de ese continente el cuello uterino ocupa el sitio de mayor importancia y tal vez represente el 40% o más de todos los casos de cáncer recién diagnosticados *(3-6)*.

Mujeres judías. La incidencia de cáncer del cuello uterino dista mucho de ser uniforme en diferentes grupos de población. Ya en 1906 a Vineberg *(7)* le llamó la atención su infrecuencia entre las mujeres judías. Desde aquella época se han producido informes similares procedentes de Alemania, Austria, Inglaterra, Hungría, Holanda y varios centros de los Estados Unidos *(8-17)*. El Cuadro 1 presenta, en forma resumida, algunos datos de los Estados Unidos *(18, 19)*. La frecuencia relativamente baja de cáncer del cuello uterino en las mujeres judías, que parece ser uniforme, ha estado bien documentada por Sorsby *(20)*, Wolff *(21)*, Davidsohn *(22)*, Sugar y Levy *(23)* y en fecha más reciente por Kennaway *(24)*.

Mujeres de Fiji. Handley *(25)* señala la frecuencia relativamente baja de cáncer del cuello uterino entre las mujeres de Fiji. El examen de los registros de hospital de las Islas Fiji, donde viven 70.000 indios y 90.000 nativos, revela 26 carcinomas uterocervicales entre las mujeres indias y solo tres entre las nativas de Fiji.

Mujeres musulmanas. Las mujeres musulmanas presentan una frecuencia baja de cáncer del cuello uterino comparadas con otros grupos religiosos de su comunidad. Un informe del Instituto de Patología de Indonesia, que abarca el período de 1939 a 1949, muestra que el 1,6% de las pacientes indonesias y el 4,9% de las chinas tienen cáncer del cuello uterino. En Indonesia el 90% de las indonesias, pero ninguna de las chinas, es de religión musulmana *(26)*. En el Cuadro 2 se muestra la frecuencia de este cáncer en dos poblaciones hospitalarias de la India entre diferentes grupos religiosos. En ambos hospitales el cáncer del cuello uterino es mucho menos frecuente entre las musulmanas que entre las hindúes.

Mujeres negras. Los estudios sobre incidencia llevados a cabo recientemente por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos muestran una incidencia uniformemente más elevada

Fuente: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 68(4): 1016-1052, 1954.

[1]Presentado en una reunión de la Sociedad Obstétrica de Nueva York, Nueva York, el 10 de noviembre de 1953.

[2]División de Medicina Preventiva, Sloan-Kettering Institute, Memorial Center, Nueva York, Nueva York, E.U.A.

[3]Oficina de Biometría, Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública, Secretaría de Salud, Educación y Bienestar, Bethesda, Maryland, E.U.A.

[4]Departamento de Cirugía, Tata Memorial Hospital, Bombay, India.

[5]Departamento de Radiología, Premier Radiological and Cancer Institute, Madrás, India.

Cuadro 1. Incidencia relativa de cáncer del cuello uterino en mujeres judías y no judías en tres hospitales de los Estados Unidos.

Hospital	Años	Total de casos	Incidencia de cáncer del cuello uterino en mujeres no judías en relación con las mujeres judías
Mt. Sinaí, Nueva York	1893-1906	18	17,0:1
	1909-1918	85	12,5:1
Bellevue, Nueva York	1928-1948	323	5,3:1
	1925-1945	1.317	5,9:1
Memorial Center, Nueva York	1916-1937	3.106	8,5:1

Cuadro 2. El cáncer del cuello uterino, expresado como porcentaje del total de admisiones de mujeres con cáncer, en el Tata Memorial Hospital, Bombay (1941-1950) en el Premier Radiological Institute and Cancer Hospital, Madrás (1950-1952).

	Tata Memorial		Premier Radiological Institute	
	Total de admisiones de mujeres con cáncer	% de cáncer del cuello uterino	Total de admisiones de mujeres con cáncer	% de cáncer del cuello uterino
Hindúes	3.828	45	280	53
Cristianas	575	29	60	29
Musulmanas	818	16	67	18
Parsis	396	13	–	–

de cáncer del cuello uterino entre las mujeres negras que entre las blancas *(1)* (Cuadro 3), hallazgo que comprueban varios estudios hospitalarios *(27-29)*.

Grupos de ingreso bajo. El cáncer del cuello uterino ocurre de manera más común entre los grupos de ingresos más bajos. El General Registrar de la Gran Bretaña *(30)* muestra que cuanto más bajo es el nivel de la clase social, más alta es la mortalidad producida por este cáncer. De manera análoga, Clemmesen *(31)* demuestra que en Copenhague el carcinoma del cuello uterino ocurre más comúnmente en los distritos de viviendas pobres.

Estado civil. Numerosos autores han encontrado una incidencia más baja de cáncer del cuello uterino entre las mujeres solteras. Stocks *(32)* encuentra que "El riesgo de contraer cáncer del cuello uterino es mayor en cualquier edad entre las mujeres casadas y viudas que entre las solteras, y en especial entre los 45 y 65 años de edad, cuando es unas siete veces mayor". Maliphant *(33)* señala que, "Una mujer que ha llegado a los 35 años de edad o más tiene el doble de riesgo de contraer cáncer del cuello uterino si está casada". Dorn *(34)*, Lombard y Potter *(35)* y Gilliam *(36)* notifican resultados similares. Gagnon *(37)* pone de relieve la incidencia aparentemente muy baja de cáncer del cuello uterino entre las monjas. En un grupo de monjas estudiado en el Canadá, Gagnon encontró 12 cánceres del cuerpo del útero, pero ninguno en el cuello de este. En otro grupo de 130 neoplasmas registrados entre monjas, de nuevo no se encontraron carcinomas del cuello uterino.

Prostitutas. En una encuesta dinamarquesa reciente efectuada por Rojel *(38)* se muestra que el número de prostitutas con cáncer del cuello uterino es cuatro veces mayor que el de otras mujeres de grupos socioeconómicos comparables.

Cuadro 3. Número de casos nuevos diagnosticados de cáncer del cuello uterino por 100.000 mujeres, blancas y no blancas[a].

Ciudad	Blancas	No blancas
Nueva Orleans	59	72
Chicago	28	65
Dallas	44	65
Birmingham	52	73
Detroit	37	54
Filadelfia	33	65

[a]Fuente: Oficina Federal de Seguridad, Servicio de Salud Pública, *Cancer Morbidity Series* No. 1-10, 1950-1952.

POSIBLES FACTORES ETIOLOGICOS

Se han hecho numerosos intentos por explicar las variaciones entre los diferentes grupos de población achacándolas a posibles factores etiológicos que varían en intensidad de la misma manera de un grupo a otro.

Circuncisión. Uno de los primeros en sugerir la falta de circuncisión como un posible factor etiológico fue Handley, quien señala que todos los grupos con una frecuencia baja de cáncer del cuello uterino (judías, mujeres de Fiji, musulmanas), practican la circuncisión de su población masculina. Así en 1936 Handley *(25)*, escribió "Se tienen pruebas de que la existencia de fimosis, o a falta de esta el descuido en cuanto a la higiene y limpieza subprepucial, es una amenaza aun más grave para el sexo femenino que para el sexo en que se originan". Khanolkar *(39)* señala también que las musulmanas en la India, que circuncidan a los varones entre los 6 y los 12 años de edad, tienen una frecuencia relativamente baja de cáncer del cuello uterino.

El ritual de la abstinencia. Kennaway, en un examen admirable del carcinoma del útero en el que destaca en particular la baja incidencia del cáncer del cuello uterino en las mujeres judías, expone que los datos indican que una causa para esa baja incidencia es "un factor al que se opone la práctica judía de abstinencia de la relación sexual durante gran parte de la primera mitad del ciclo ovulatorio". Kennaway *(24)* observa que las parsis, que exhiben una frecuencia de cáncer del cuello uterino relativamente baja, se supone asimismo que guardan un período de abstinencia después del menstruo. Vineberg *(40)* así como Sorsby *(21)* y Smith *(14)* también atribuyen importancia a ese factor. Weiner *et al. (18)* sugieren que la frecuencia aparentemente mayor de ese carcinoma en las mujeres judías de la actualidad, comparadas con las del comienzo de este siglo, pudiera posiblemente explicarse en términos de una mayor laxitud de las mujeres judías en cuanto a seguir la ley de la abstinencia.

Otros factores raciales. Varios autores creen que la baja incidencia de cáncer del cuello uterino en las mujeres judías se basa en una inmunidad genética de estas a dicho tipo de cáncer, según subraya Maliphant *(33)*. Clemmesen *(41)* también sugirió en fecha reciente que la rara incidencia de cáncer del cuello uterino en las mujeres judías puede que se base en "una condición hormonal especial en estas mujeres".

Hormonas. Los experimentos realizados con animales han demostrado que la administración de estrógenos puede incrementar la incidencia de cáncer del cuello uterino en los ratones susceptibles *(42)*. Hofbauer *(43)* estima que la estimulación ovárica excesiva en las mujeres multíparas pudiera tener significación etiológica. Ayre *(44)* cree que el estrógeno es un factor estimulante del crecimiento de cáncer del cuello uterino ya que encontró que el 90% de 50 pacientes con ese tipo de cáncer mostraban, mediante pruebas basadas en la cornificación de la vagina y el cuello del útero, estrógenos excesivos en los tejidos. Khanolkar *(39)* formula la teoría de que las mujeres de los grupos de ingresos, más bajos, por las consecuentes deficiencias dietéticas, pudieran desarrollar disfunción del hígado y, ulteriormente, tener un nivel hormonal en sangre más elevado debido a que el hígado dañado no tiene capacidad de destoxicar los estrógenos. Con base en la hiperplasia endometrial asociada, Bainborough *(45)* sugiere que la estimulación excesiva de los estrógenos es un factor en la producción de cáncer del cuello uterino, conclusión que refutan Bayly y Greene *(46)* quienes no encuentran un grado significativo de hiperplasia endometrial entre las pacientes con cáncer del cuello uterino. Nieburgs *(47)* formula la idea contrapuesta de que los niveles bajos de estrógeno pudieran tener significación etiológica. Lombard y Potter *(35)* sugieren que a los factores hormonales pudiera atribuirse el matrimonio prematuro y las altas tasas de divorcio entre las pacientes de cáncer del cuello uterino.

Bajo nivel económico. Kennaway *(24)* destaca un factor al que cabe achacar una elevada incidencia de cáncer del cuello uterino, "un factor que se intensifica en las mujeres, casadas y solteras, por el descenso en la escala económica". Lombard y Potter *(35)* indican que el bajo nivel económico tiene posible importancia etiológica y exponen, "Concomitantes con el bajo nivel económico existen factores tales como: atención obstétrica deficiente, vivienda inadecuada y mala nutrición". Smith *(14)* cree que "la atención obstétrica y del posparto deficientes y el no prestar atención a los síntomas del cuello uterino lacerado y ulcerado explican la mayor frecuencia de cáncer del cuello uterino entre las clases más pobres". Clemmesen *(41)* también observa una incidencia mayor por el nivel económico bajo, pero subraya que las zonas rurales de Dinamarca tienen una incidencia relativamente baja de cáncer del cuello uterino comparadas con las zonas de bajos ingresos de las ciudades. Cree él que la actividad sexual puede ser el denominador común que explique esta diferencia observada en la incidencia. Es interesante recordar la opinión de Vineberg *(40)* expuesta en 1919. "Cuando uno se detiene a considerar que el número total (1.995) de mujeres judías tenían cuellos uterinos intensamente lacerados... y que estaban viviendo en el peor ambiente higiénico posible, en medio de la mayor suciedad y privación, como las que reinaban en la ciudad en la zona este baja, resulta en verdad notable que se detectaran entre ellas tan pocos casos de cáncer del cuello uterino".

Dieta. Khanolkar estima que el cáncer del cuello uterino es muy común en las mujeres hindúes que tienen un régimen alimentario mal equilibrado y deficiente, en especial durante el período de gestación y considera que esto ejerce un posible efecto en el hígado. Horwitz *(15)* considera que las leyes rituales con respecto al régimen alimentario entre las mujeres ortodoxas judías tienen una posible significación etiológica. Ayre *(44)* sugiere que las deficiencias de tiamina y riboflavina pudieran dar lugar a una mayor susceptibilidad de los tejidos del cuello uterino a la formación de cáncer.

Cervicitis crónica. Gagnon *(37)* atribuye mucha importancia a la cervicitis crónica como factor etiológico en el cáncer del cuello uterino. Manifiesta que en más de 3.000 casos de cervicitis crónica, tratados de manera sistemática, no se observó carcinoma, y que la rareza de la cervicitis crónica en las mujeres vírgenes explica la baja incidencia del cáncer del cuello uterino entre ellas; considera que "la erradicación de la cervicitis equivale a la supresión del cáncer del cuello uterino". McKelvey *(48)* estima que el factor de la cervicitis no podría explicar la baja incidencia del carcinoma epidermoide del cuello uterino entre las mujeres judías, las que no es poco común que tengan cervicitis crónica.

Laceraciones sin corregir. Ewing *(49)* sugiere que las laceraciones sin corregir del cuello uterino tienen importancia etiológica en ese cáncer. Lombard y Potter *(35)* encuentran que el 26% de sus pacientes con cáncer del cuello uterino y el 13,2% equivalente de testigos tienen laceraciones del cuello uterino. Manifiestan que la "relación entre el cáncer del cuello uterino y las laceraciones sin corregir fue significativa cuando se computaron las correlaciones parciales".

Lavado vaginal con alquitrán. Lombard y Potter *(35)* encuentran indicios significativos, aunque no concluyentes, de que los derivados del alquitrán de hulla tienen importancia etiológica en el cáncer del cuello uterino. Smith *(14)* nota en su estudio que no hay diferencia significativa en el tipo de lavados vaginales utilizados por mujeres italianas y judías.

Sífilis. Varios autores han informado sobre una asociación positiva entre las sífilis y el cáncer del cuello uterino, tema bien resumido por Levin *et al. (50-52).* Wallingford *(53)* sugiere que la mayor frecuencia del coito que se sospecha practican las mujeres que padecen de sífilis puede explicar su mayor posibilidad de que desarrollen cáncer del cuello uterino.

Embarazo. Algunos autores han informado sobre la existencia de una asociación positiva entre el número de embarazos y el cáncer del cuello uterino, en tanto que otros la han refutado *(33, 35, 36).* Clemmesen *(54)* encuentra que la diferencia en los datos dinamarqueses de incidencia entre las ciudades y el campo no se puede explicar por una simple relación directa entre la tasa de nacimientos y el cáncer del cuello uterino. Denoix *(55)* llega a una conclusión similar fundamentada en datos franceses.

Flujo vaginal. Hausdorff *(56)* sugiere que el flujo vaginal puede ser un factor causativo en la producción de cáncer del cuello uterino.

EL PRESENTE ESTUDIO

En esta investigación hemos tratado de estudiar los factores que se han sugerido como factibles de evaluar mediante la realización de entrevistas. Algunos de ellos, como la circuncisión, se adaptan bien para estudiarse por medio de una entrevista con un grupo de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos adecuados. Por consiguiente, si la diferencia en la incidencia del mencionado cáncer entre mujeres judías y no judías cabe atribuirle de hecho solo a la falta de circuncisión en el último grupo, las mujeres no judías con maridos circuncidados deberían tener una incidencia tan baja como las judías. A la inversa, si el matrimonio a una edad temprana es en verdad un factor etiológico importante, entonces grupos con una incidencia elevada, como el de las mujeres negras, deberían tener un alto nivel de matrimonios en edad temprana. El presente estudio fue concebido, por tanto, como un intento de determinar mediante entrevistas personales: a) si los factores que pudieran explicar las variaciones en la incidencia de cáncer del cuello uterino entre los diferentes grupos de población pudieran explicar también las variaciones dentro de cada grupo, y b) si los factores que explicaron las variaciones dentro de los diferentes grupos de población pudieran explicar asimismo las variaciones entre ellos. Por consiguiente, se emprendieron estudios paralelos entre mujeres blancas no judías y mujeres negras con objeto de determinar si factores como la circuncisión y la iniciación temprana del primer coito variaban entre el grupo con cáncer del cuello uterino y los grupos testigos para cada población por separado. Además, se emprendieron estudios de mujeres judías e indias para ver si las características que ocurrían con mayor frecuencia entre las indias se presentaban con menos frecuencia entre las judías.

Otros factores etiológicos de los que se sospecha, como la constitución genética y las laceraciones del cuello del útero, no se adaptan bien para el estudio por medio de entrevistas, y no se pudieron explorar.

En vista de la importancia del nivel económico que, por supuesto, es más un índice de factores etiológicos que un factor etiológico en sí, pareció esencial contar con testigos del mismo nivel económico que el de los casos de cáncer del cuello uterino. Por esa razón, nos limitamos casi por completo a las poblaciones clínicas, en las que puede darse por supuesta una igualdad, por lo menos aproximada, en la situación económica y social.

Hospitales. Este estudio consistió en una investigación en cooperación que comprendió el hacer entrevistas en 12 hospitales diferentes en los Estados Unidos. En el Cuadro 4 se muestra la distribución de los casos entrevistados, por hospital y edad.

Material de casos. El grupo testigo fue entrevistado en los servicios ginecológicos. En el Cuadro 5 se presenta un desglose de los diversos estados ginecológicos encontrados entre las testigos. Es de notar que la cervicitis crónica y los pólipos del cuello uterino se observaron con tanta frecuencia en las pacientes judías como en las blancas no judías o en las pacientes negras.

Además de los casos de las testigos y del cuello uterino que se muestran en los Cuadros 4 y 5, fueron entrevistadas las siguientes pacientes adicionales con cáncer del cuello uterino, pero no se incluyen en ninguno de los análisis que siguen:

	Blancas		Negras
	No judías	Judías	
Adenocarcinoma	14	4	15
Carcinoma in situ	18	3	13

La entrevista. Regeena Goodwyn y Florence Moreno entrevistaron a todas las pacientes en la Memorial Clinic y Memorial Wards,[6] así como en Jersey City y Filadelfia. El Dr. Charles Miller entrevistó a todas las pacientes de San Luis. Las pacientes de Washington, D.C., fueron entrevistadas por los Dres. F. Ablondi, Tom Higgins, Mary Kiernan, James Leonard, Marion MacLean y Ernest Wynder.

El enfoque de la entrevista fue el mismo para todas las pacientes, ya que todas padecían de trastornos ginecológicos. A la paciente se le dijo que la entrevista era necesaria para completar su historial y que eso ayudaría a evaluar su problema particular. Se subrayó que todas las preguntas tenían que contestarse de manera correcta, aunque algunas pudieran parecer personales, porque pudieran estar relacionadas con la evolución de su enfermedad. Se aseguró a la paciente

[6] Algunas de las pacientes judías con cáncer del cuello uterino en Memorial Wards fueron entrevistadas por la Srta. E. Schwab y por E. L. Wynder.

Cuadro 4. Número de pacientes con cáncer del cuello uterino y testigos, por edad y hospital de entrevista, blancas no judías, judías y negras.

	Mujeres blancas				Negras	
	No judías		Judías			
Hospital	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Nueva York						
Memorial Gyn. Clinic	129	302	7	264	56	95
Memorial Hospital Wards	12	4	8	7	3	2
James Ewing	16	45	1	32	8	14
Bellevue Radiologic Clinic	26	41	1	13	13	12
Harlem Hospital	1	0	0	0	20	52
Jersey City						
Margaret Hague Med. Center	28	86	1	1	9	42
Filadelfia						
Univ. of Pennsylvania Hospital	33	31	1	6	45	66
Washington, D.C.						
Georgetown	11	13	0	3	6	32
Walter Reed	28	9	0	0	3	2
Gallinger	3	1	0	0	16	39
Warwick Clinic-George Washington Hospital	15	2	0	0	19	11
San Luis						
Barnes	24	28	1	0	9	15
Barnard	28	32	0	0	8	9
Total	354	594	20	326	215	391
Edad al hacerse la entrevista						
Menos de 30 años	14	54	0	13	10	59
30-39	60	107	7	52	58	137
40-49	110	184	4	131	68	117
50-59	110	154	6	101	51	51
60 y más	60	95	3	29	28	27
Total	354	594	20	326	215	391

Cuadro 5. Número de pacientes testigos, por diagnóstico: blancas no judías, judías y negras, Memorial Clinic y todos los hospitales combinados.

	Memorial Clinic			Todos los hospitales		
	Mujeres blancas			Mujeres blancas		
Diagnóstico	No judías	Judías	Negras	No judías	Judías	Negras
Utero, maligno	31	12	8	71	21	37
Utero, benigno	44	49	21	87	60	152
Cervicitis, crónica	71	60	26	111	63	43
Pólipo del cuello uterino	20	26	5	31	28	16
Carcinoma del ovario	13	2	4	26	4	17
Carcinoma de la vulva	9	7	1	13	9	3
Maligno, diverso	7	14	5	25	17	15
Benigno, diverso	69	59	17	120	64	73
Sin lesiones ginecológicas positivas	38	35	8	110	60	35
Total	302	264	95	594	326	391

que sus respuestas se mantendrían absolutamente confidenciales.

Se puso cuidado especial en asegurar la exactitud en la pregunta sobre la circuncisión. Se reconoció que algunas mujeres consideran un prepucio flojo y corto como circuncisión. En consecuencia, se dieron instrucciones a los entrevistadores para que no aceptaran como respuesta un simple "sí" o "no", sino que persistieran a fin de contar con información concreta. Cuando se carecía de esa información, se pidió a la mujer que preguntara a su marido y luego nos diera su respuesta. Si esto no era posible, o la información todavía era inconclusa, la respuesta se dejaba como "No sabe". Se siguieron procedimientos idénticos para los casos del cuello uterino y las testigos.

Después de completarse la entrevista se examinaron los gráficos para tener el diagnóstico definitivo. En muchos de los casos no se disponía del diagnóstico en ese preciso momento y hubo que agregarlo después. En todos los casos de cáncer del cuello uterino, se disponía del informe de la biopsia.

Entrevista ciega. En la Memorial Gynecological Clinic las pacientes que iban a ser entrevistadas se seleccionaban diariamente de la lista de las pacientes presentes en la consulta; la lista no ofrecía indicio alguno acerca del estado de la paciente. Así, las entrevistas en la Memorial Clinic se hacían completamente a ciegas. En los demás hospitales, sin embargo, no siempre fue posible asegurar tal control automático sobre la objetividad del entrevistador. Por esa razón se han analizado por separado los datos obtenidos en la Memorial Clinic.

Estandarización de pacientes por hospital y edad. Las distribuciones, por edad, de las pacientes de cáncer del cuello uterino y de las testigos al efectuarse la entrevista no son las mismas. Solo dos de 129 pacientes blancas no judías en la Memorial Clinic tenían menos de 30 años de edad, en tanto que una proporción considerablemente mayor de las testigos—22 de 302—eran de esa edad. De manera similar las distribuciones por el hospital donde se llevó a cabo la entrevista no fueron las mismas. Por ejemplo, en la Memorial Clinic se entrevistó a un tercio de los casos estudiados de cáncer del cuello uterino de mujeres no judías y la mitad de los casos testigo. Con objeto de eliminar los efectos de esas diferencias en edad y distribución por hospitales en las comparaciones entre pacientes de cáncer y testigos, se han ajustado de manera uniforme los resultados de las pacientes testigos a la distribución por hospitales y edad de los casos de cáncer del cuello uterino.

El procedimiento utilizado se elaboró para dar a cada grupo testigo, por hospital y edad, el mismo peso relativo que tenía en el grupo de cáncer del cuello uterino. Así, si la proporción w_i de todos los casos de cáncer del cuello uterino en el grupo edad-hospital era del orden i y si la proporción p_i de los casos testigo en este grupo edad-hospital tenía alguna característica, por ejemplo, la de ser casada, la estimación estandarizada por hospital y edad de la proporción casada es w_ip_i, extendiéndose el total a todos los grupos por hospital y edad. En forma rutinaria este ajuste se llevaba a cabo asignando un multiplicador a cada grupo por hospital y edad en las testigos y anotando ese multiplicador en la tarjeta perforada correspondiente a cada persona en ese grupo. Si w_i denota el número de casos entre las testigos en el grupo de mujeres en hospitales por edades del orden i, el multiplicador para ese grupo fue w_i/n_i. La estimación estandarizada por hospital y edad de la proporción de las testigos que tienen una determinada característica, por ejemplo, la de ser casada, se obtiene entonces mediante: a) la selección de las tarjetas correspondientes a todas las pacientes testigos que estaban casadas; b) la obtención en una tabuladora de la suma de los multiplicadores de todas las testigos casadas. Las 594 testigos, ajustadas por hospital y edad sobre esa base, dan resultados de menos precisión, sin embargo, de los que se hubieran obtenido con 594 testigos emparejadas sobre una base por hospital y edad con las pacientes de cáncer del cuello uterino. Las 594 testigos ajustadas dieron resultados de precisión equivalente a la que se hubiera obtenido con 330 testigos emparejadas. Por esa razón hemos tomado el total de testigos como 330 y nos hemos referido al número de casos resultantes de este procedimiento en los diversos cuadros como el número equivalente de casos después de tener en cuenta la estandarización por hospital y edad.

Las testigos negras fueron ajustadas a la distribución por hospitales y edad de los casos de negras con cáncer del cuello uterino. Las 391 testigos entrevistadas y ajustadas fueron equivalentes en precisión a las 287 testigos emparejadas y sin ajustar. Los casos de testigos judías

blancas no fueron ajustados al grupo de cáncer del cuello uterino de judías blancas, el cual es demasiado pequeño para justificar el análisis estadístico, sino más bien al grupo de cáncer del cuello uterino de blancas no judías. En lo que se refiere a los datos de las mujeres indias, los resultados por edad se ajustaron de la misma manera.

En algunos puntos del análisis siguiente fue necesario estandarizar otros factores, como la edad al contraer el primer matrimonio. El procedimiento empleado en estos casos es idéntico al utilizado para la estandarización por hospital y edad.

RESULTADOS DE ESTADOS UNIDOS

En el grupo siguiente de cuadros comparamos la distribución porcentual de pacientes con cáncer del cuello uterino y testigos por separado con respecto a los grupos de blancas no judías y negras.

Los resultados se muestran por separado en lo que corresponde a la Memorial Clinic y a todos los hospitales combinados para las clasificaciones de un solo sentido. La Memorial Clinic representa alrededor de un tercio de todos los casos en todos los hospitales combinados tanto en los grupos de cáncer del cuello uterino como en los grupos testigos, tanto en los grupos de blancas no judías como de negras después de la estandarización por hospital y edad. En lo que respecta a las clasificaciones cruzadas solo se muestran los resultados correspondientes a todos los hospitales combinados. Todos los datos se presentan sobre una base estandarizada por hospital y edad.

También se muestran datos comparables correspondientes a testigos judías en la Memorial Clinic; el examen de esos resultados aparece en la página 357. Induciría a error presentar distribuciones porcentuales con respecto a los 20 casos de mujeres judías, los que se presentan en el Cuadro 20.

Estado civil. Se observa una proporción constante más pequeña de mujeres solteras en el grupo de cáncer del cuello uterino cuando se compara con el grupo testigo, tanto en lo que se refiere a mujeres blancas como a negras, en la Memorial Clinic y en todos los hospitales (Cuadro 6). En el grupo de ese cáncer también hay una proporción constantemente más elevada de mujeres divorciadas y separadas. Hay una proporción más alta de viudas en el grupo de cáncer uterocervical entre las blancas, pero no entre las negras.

Número de matrimonios. Hay una proporción mayor en todo momento de mujeres que han estado casadas dos o más veces en el grupo de cáncer del cuello uterino (Cuadro 7). En el grupo de blancas no judías de la Memorial Cli-

Cuadro 6. Distribución porcentual de cáncer del cuello uterino y pacientes testigos clasificadas por estado civil, blancas no judías, judías y negras.

Estado civil al efectuarse la entrevista	Mujeres blancas			Negras	
	No judías		Judías		
	Cuello uterino	Testigos	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
Casadas	59	67	71	31	36
Nunca casadas	2	9	4	2	9
Divorciadas y separadas	12	8	8	38	28
Viudas	27	16	17	29	27
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
Casadas	62	65		40	43
Nunca casadas	2	9		4	10
Divorciadas y separadas	14	11		33	27
Viudas	22	15		23	20
Total	100	100		100	100

Cuadro 7. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que habían estado casadas alguna vez, clasificadas por número de matrimonios, blancas no judías, judías y negras.

	Mujeres blancas			Negras	
	No judías		Judías		
No. de matrimonios	Cuello uterino	Testigos	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
1	71	88	89	65	78
2	28	11	11	31	18
3 o más	1	1	0	4	4
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
1	70	86		65	78
2	28	12		30	20
3 o más	2	2		5	2
Total	100	100		100	100

nic, el 29% de las que padecen de este cáncer se habían casado dos o más veces. Entre las testigos la cifra comparable es 12%, o sea, menos de la mitad. Con respecto a todos los hospitales combinados los resultados fueron casi idénticos. En el grupo de mujeres negras de la Memorial Clinic, habían ocurrido matrimonios múltiples entre el 35% del grupo de las alguna vez casadas que tenían cáncer del cuello uterino, pero eso solo se había producido entre el 22% de las testigos que habían estado casadas alguna vez.

¿Hasta qué punto es esta diferencia en la frecuencia de los matrimonios múltiples una consecuencia de la diferencia en el estado civil como se muestra en el Cuadro 6? En el Cuadro 8 mostramos por separado la frecuencia de matrimonios múltiples con respecto a mujeres que estaban casadas, divorciadas, separadas o viudas cuando se llevó a cabo la entrevista. Las diferencias persisten para los tres grupos. Los datos sugieren que hay menos diferencia en la frecuencia de los matrimonios múltiples entre las pacientes viudas con cáncer del cuello uterino y las testigos que con respecto a los otros dos grupos. Ahora bien, esa diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico. Se llega a la conclusión de que la diferencia en la frecuencia de los matrimonios múltiples entre los

Cuadro 8. Porcentaje de pacientes con cáncer del cuello uterino y testigos que habían estado casadas alguna vez, casadas dos o más veces, clasificadas por estado civil, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

	Blancas, no judías				Negras			
	No. de casos		% de casadas dos o más veces		No. de casos		% de casadas dos o más veces	
Estado civil al efectuarse la entrevista	Cuello uterino	Testigos[a]	Cuello uterino	Testigos[a]	Cuello uterino	Testigos[a]	Cuello uterino	Testigos[a]
Casadas	220	219	33	14	86	125	47	26
Divorciadas o separadas	49	34	37	11	71	75	21	16
Viudas	76	49	19	16	49	59	35	19
Total	345	302	30	14	206	259	35	22

[a]Número equivalente de casos después de la estandarización por hospital y edad.

grupos con cáncer del cuello uterino y las testigos no se produce debido a diferencias en el estado civil.

Edad en el primer matrimonio y primer coito. Las pacientes de cáncer del cuello uterino, tanto blancas como negras, en la Memorial Clinic y en todos los hospitales, muestran una edad señaladamente más temprana de matrimonio que las pacientes testigo (Cuadro 9). Se observa, así, que el 13% del grupo de la Memorial Clinic de blancas judías con dicho cáncer estaban casadas a los 16 años de edad, en comparación con el 5% de las testigos comparables. Con respecto al grupo de negras de la Memorial Clinic con el mismo tipo de cáncer, el 32% estaban casadas a los 16 años de edad y el 13% de las testigos. Las diferencias con respecto a todos los hospitales combinados son ligeramente menores, pero de todo modos son acentuadas.

Cualquiera que sea la importancia etiológica de esta diferencia, es evidente que la edad cuando tuvo lugar el primer coito puede ser una variable más importante que la edad al contraer el primer matrimonio, si bien puede que no se notifique con tanta precisión. Puede apreciarse (Cuadro 10) que las diferencias entre los grupos de pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos en la edad al tener el primer coito son un tanto mayores que en la edad al contraer el primer matrimonio. En el caso de las blancas no judías de la Memorial Clinic, los porcentajes comparativos para el primer coito a los 16 años son del 17% para el grupo con cáncer del cuello uterino y del 6% para las testigos, en comparación con el 13 y el 5% para el primer matrimonio al llegar a esa edad. De manera similar, para los 25 años de edad, los porcentajes comparativos correspondientes al primer coito para esa edad son del 12% para el grupo con cáncer del cuello uterino y del 26% para las testigos, en comparación con el 18 y el 31% para los primeros matrimonios a esa edad. También es interesante señalar que tanto en lo que se refiere a mujeres blancas como negras el 1% de todas las pacientes de cáncer del cuello uterino informó no haber tenido nunca coito. El 7% de las testigos blancas y el 2% de las testigos negras informaron no haber tenido tales relaciones.

¿En qué medida esta diferencia en edad al tener el primer coito es simplemente una consecuencia de las diferencias en el número de matrimonios mostrado en el Cuadro 7? En el Cuadro 11 se han clasificado las pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos tanto por edad al tener el primer coito como por el número de matrimonios. En el cuadro se aprecia con claridad que esas características están correlacionadas, en el sentido de que las mujeres que tienen el primer coito a una edad temprana tienden a

Cuadro 9. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que habían estado casadas alguna vez, clasificadas por edad al contraer el primer matrimonio, blancas no judías, judías y negras.

	Mujeres blancas			Negras	
	No judías		Judías		
Edad al contraer el primer matrimonio	Cuello uterino	Testigos	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
16 o menos	13	5	4	32	13
17-19	38	26	15	39	38
20-24	31	38	46	19	25
25 o más	18	31	35	10	24
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
16 o más	14	8		32	19
17-19	40	25		36	34
20-24	29	39		21	29
25 o más	17	28		11	18
Total	100	100		100	100

Cuadro 10. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos, clasificadas por edad al tener el primer coito, blancas no judías, judías y negras.

Edad al tener el primer coito	Mujeres blancas			Negras	
	No judías		Judías		
	Cuello uterino	Testigos	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
16 o menos	17	6	4	45	28
17-19	38	27	15	41	44
20-24	32	34	43	13	16
25 o más	12	26	34	2	11
Nunca	1	7	4	0	1
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
16 o más	19	10		55	36
17-19	41	25		30	39
20-24	26	36		12	16
25 o más	12	22		2	7
Nunca	1	7		1	2
Total	100	100		100	100

Cuadro 11. Número de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos, clasificadas por edad al tener el primer coito y número de matrimonios, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

Edad al tener el primer coito	Cuello uterino Número de matrimonios				Testigos[a] Número de matrimonios			
	Total	0	1	2+	Total	0	1	2+
Blancas no judías								
16 o menos	66	1	35	30	34	1	25	8
17-19	143	1	93	49	83	1	60	22
20-24	98	1	77	20	117	1	107	9
25 o más	40	2	32	6	72	4	65	3
Nunca	3	3	0	0	22	22	0	0
No hay informe	4	0	4	0	2	0	2	0
Total	354	8	241	105	330	29	259	42
Negras								
16 o menos	119	4	70	45	103	5	71	27
17-19	64	3	42	19	112	9	82	21
20-24	25	1	17	7	48	5	35	8
25 o más	5	0	5	0	20	5	15	0
Nunca	0	0	0	0	5	5	0	0
No hay informe	2	0	1	1	2	0	2	0
Total	215	8	135	72	290	29	205	56

[a]Número equivalente de casos después de la estandarización por hospital y edad.

casarse más de una vez. Desde nuestro punto de vista actual, sin embargo, es más importante señalar que las diferencias entre las pacientes de este tipo de cáncer y las testigos, en la edad al tener el primer coito, persisten incluso cuando se elimina el efecto del número de matrimonios. Así, en lo que se refiere al grupo de blancas no judías que habían estado casadas una vez, una proporción considerablemente menor del grupo de cáncer del cuello uterino que del grupo de testigos había tenido el primer coito después de los 25 años de edad, el 14% en lo que respecta a las primeras y el 25% en cuanto a las segundas. De manera similar, las diferencias entre el grupo de pacientes con cáncer del cuello uterino y el grupo de testigos en el número de matrimonios persisten incluso después de eliminar el efecto de la edad al tener el primer coito. En lo que respecta al grupo de blancas no judías que tuvieron su primera relación sexual de los 20 a los 24 años de edad, una proporción considerablemente mayor del grupo con ese cáncer que del grupo testigo había estado casada dos o más veces, el 20% con respecto a las primeras y el 8% en cuanto a las segundas.

En el Cuadro 12 mostramos la distribución porcentual por edad al formularse el diagnóstico de los grupos de mujeres blancas y negras con cáncer del cuello uterino. Se observará con respecto a cada grupo que a las pacientes que tuvieron coito a una edad temprana se les diagnosticó la presencia de cáncer a una edad más temprana. La edad media de comienzo de cáncer del cuello uterino para pacientes blancas cuya primera relación sexual tuvo lugar antes de los 16 años de edad, es de 44 años; en el caso de aquellas cuyo primer coito no tuvo lugar hasta después de los 25 años de edad, es de 54 años. Con respecto a las pacientes negras con el mismo tipo de cáncer es evidente la misma tendencia, aunque la concentración de casos con coito temprano hace que la tendencia sea un tanto errática y más dudosa. Ahora bien, en lo que se refiere a las testigos también se encuentra una tendencia aproximadamente similar.

Número de embarazos. Hay una diferencia pequeña pero firme entre las pacientes con cáncer del cuello uterino alguna vez casadas y las pacientes testigos en la proporción de las que

Cuadro 12. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos, clasificadas por edad cuando se hizo el diagnóstico y al tener el primer coito, blancas no judías y negras en todos los hospitales combinados.

	Cuello uterino Edad al tener el primer coito					Testigos Edad al tener el primer coito				
Edad cuando se hizo el diagnóstico	16 o menos	17-19	20-24	25+	Nunca[a]	16 o menos	17-19	20-24	25+	Nunca[a]
Blancas no judías										
30 o menos	7	3	2	3	(0)	2	2	6	3	(6)
31-40	30	15	14	12	(0)	34	21	19	6	(11)
41-50	30	35	29	21	(67)	18	34	37	30	(23)
51-60	19	28	40	38	(0)	38	24	26	41	(20)
61+	13	18	15	26	(33)	8	19	12	20	(41)
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Edad media	44	49	51	54	(47)	48	48	47	54	(56)
Negras										
30 o menos	6	5	(0)	(0)	–	5	5	4	(0)	(3)
31-40	31	18	(27)	(20)	–	34	22	28	(16)	(10)
41-50	28	37	(42)	(20)	–	29	40	24	(26)	(26)
51-60	25	25	(19)	(20)	–	24	22	27	(39)	(0)
60+	10	15	(12)	(40)	–	8	11	17	(19)	(61)
Total	100	100	100	100	–	100	100	100	100	100
Edad media	45	47	(45)	(55)		45	47	48	(53)	(51)

[a]Las distribuciones porcentuales basadas en menos de 30 casos se muestran entre paréntesis.

nunca han estado embarazadas. En el grupo de las blancas, tanto en la Memorial Clinic como en todos los hospitales, el 9% del grupo de dicho cáncer nunca habían estado embarazadas, en comparación con el 12% del grupo de las testigos (Cuadro 13). Entre las mujeres negras estudiadas la diferencia es mayor: el 11% en el grupo con cáncer del cuello uterino y el 17% en las testigos de la Memorial Clinic y el 11% y el 18% en todos los hospitales. Cuando se tiene en cuenta el efecto del número de embarazos entre las mujeres que nunca han estado embarazadas, aparece una diferencia adicional entre los dos grupos para las blancas pero no para las negras. El 17% de las pacientes que habían estado alguna vez embarazadas del grupo de mujeres blancas con cáncer del cuello uterino en la Memorial Clinic informó de siete o más embarazos, en comparación con el 11% en las testigos. Con respecto a todos los hospitales combinados, la proporción con siete o más embarazos es del 20% en el grupo de cáncer del cuello uterino y del 11% en las testigos.

Cabría sospechar, por supuesto, la existencia de alguna relación entre la edad al contraer el primer matrimonio y el número de embarazos, y reviste alguna importancia conocer el grado en que cada una de esas características está asociada independientemente con el desarrollo de cáncer del cuello uterino. En el Cuadro 14 hemos clasificado las pacientes con el mencionado cáncer y las testigos simultáneamente por número de embarazos y edad al contraer el primer matrimonio. De esa tabulación se puede apreciar con claridad que hay una asociación estrecha entre esos dos factores. De las 49 pacientes blancas con cáncer que habían estado casadas a los 16 años de edad, solo una nunca había estado embarazada. De las 58 que no se habían casado hasta después de los 25 años de edad, 13 nunca

Cuadro 13. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que han estado casadas alguna vez, clasificadas por número de embarazos, blancas no judías, judías y negras.

	Mujeres blancas			Negras	
	No judías		Judías		
No. de embarazos	Cuello uterino	Testigos	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
0	9	12	11	11	17
1 o más	91	88	89	89	83
Total	100	100	100	100	100
Embarazada					
1-2 veces	35	41	42	50	38
3-4	32	29	38	18	28
5-6	16	19	13	14	19
7-8	10	7	4	14	6
9 o más	7	4	3	4	9
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
0	9	12		11	18
1 o más	91	88		89	82
Total	100	100		100	100
Embarazada					
1-2 veces	37	44		46	46
3-4	27	29		25	25
5-6	16	16		14	16
7-8	10	6		8	5
9 o más	10	5		7	8
Total	100	100		100	100

Cuadro 14. Número de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que han estado alguna vez casadas, clasificadas por número de embarazos y edad al contraer el primer matrimonio, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

	Cáncer del cuello uterino Edad al contraer el primer matrimonio					Testigos[a] Edad al contraer el primer matrimonio				
No. de embarazos	Total	16 o menos	17-19	20-24	25 o más	Total	16 o menos	17-19	20-24	25 o más
Blancas no judías										
0	30	1	7	9	13	37	1	3	8	25
1-2	116	13	37	38	28	114	3	22	50	39
3-4	87	12	39	27	9	78	6	23	35	14
5-6	53	10	28	10	5	41	5	14	17	5
7-8	30	7	8	13	2	17	4	8	4	1
9 o más	30	6	19	4	1	14	4	6	3	1
Total	346	49	138	101	58	301	23	76	117	85
Negras										
0	23	2	5	7	9	46	4	9	14	19
1-2	84	24	27	22	11	97	16	30	32	19
3-4	45	18	21	4	2	53	13	22	11	7
5-6	25	11	8	6	0	34	7	11	14	2
7-8	14	7	6	1	0	12	5	5	2	0
9 o más	14	4	7	3	0	17	5	10	2	0
Total	205	66	74	43	22	259	50	87	75	47

[a]Número equivalente de casos después de la estandarización por hospital y edad.

habían estado embarazadas. Esa asociación es valedera también para las pacientes tanto de cáncer del cuello uterino como testigos, blancas y negras.

¿Ejercen efectos independientes ambos factores, pese a esa asociación, como en los casos de la edad al tener la primera relación sexual y el número de matrimonios (Cuadro 11), o es solo uno de los factores verdaderamente independiente? De su examen se desprende con claridad que incluso cuando el efecto del número de embarazos se mantiene constante, los grupos de pacientes con cáncer del cuello uterino y de las testigos difieren en la edad al contraer matrimonio por primera vez. Un poco más del 10% de todas las pacientes blancas con ese tipo de cáncer que habían estado embarazadas solo una o dos veces se habían casado a los 16 años de edad, en comparación con menos del 3% en el caso de las testigos. Lo que dista de estar claro, sin embargo, cuando se mantiene constante la edad al contraer el primer matrimonio, es el que subsista alguna diferencia en la frecuencia de embarazos en los dos grupos. Así, de las pacientes blancas con cáncer del cuello uterino que se casaron entre los 17 y los 19 años, siete de 138 nunca habían estado embarazadas. Tres de 76—o sea el 4%—de las pacientes blancas testigos que se habían casado a esa edad nunca habían estado embarazadas. No parece haber diferencia en el historial de embarazos cuando la comparación se restringe a mujeres que se casaron a la misma edad. A fin de tener la certeza de que las impresiones inducidas por ese examen no son engañosas, en el Cuadro 15 hemos compensado por estandarización el efecto de la edad al contraer matrimonio de la misma manera que se eliminaron los efectos por edad y hospital (pág. 344). Las distribuciones de los grupos de pacientes de cáncer del cuello uterino y de testigos por número de embarazos mostrados en este cuadro son esencialmente las mismas.

Se concluye que estos datos no proporcionan pruebas de que exista una asociación entre el hecho del embarazo o del número de embarazos y el desarrollo de cáncer del cuello uterino. Por supuesto, en un grupo de pacientes con dicho cáncer se encontrará un número menor de mujeres que nunca han estado embarazadas, pero esto ocurre aparentemente porque se verán menos mujeres solteras en un grupo semejante. Asimismo, se verá un número un tanto mayor de

Cuadro 15. Distribución porcentual estandarizada[a] de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos y edad al contraer el primer matrimonio, clasificadas por número de embarazos, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

	Blancas no judías		Negras	
No. de embarazos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos
0	9	9	11	15
1-2	33	33	41	36
3-4	25	28	22	22
5-6	15	16	12	13
7-8	9	8	7	6
9 o más	9	6	7	8
Total	100	100	100	100

[a]Datos obtenidos del Cuadro 14 mediante la ponderación de la distribución porcentual por el número de embarazos correspondientes a cada clase de edad al contraer el primer matrimonio en el grupo de testigos por el número de casos en esa clase en el grupo con cáncer del cuello uterino.

mujeres con numerosos embarazos en un grupo con cáncer del cuello uterino, pero solo debido a que este grupo comprende un número mayor de mujeres que se casaron a edad temprana.

Edad en el primero y el último embarazos. Cuando se comparan las pacientes con cáncer del cuello uterino y las testigos con respecto a la edad en el primer embarazo y la edad en el último, aparecen diferencias acentuadas, tanto en el grupo de las blancas no judías como en el de las negras. Solo el 18% de las pacientes blancas no judías de ese tipo de cáncer, pero el 34% de las testigos, tuvo su primer embarazo a los 25 años de edad o más tarde (Cuadro 16). De manera similar, el 32% de las pacientes blancas no judías con dicho cáncer, pero solo el 25% de las testigos, tuvo su último embarazo a los 25 años de edad o antes.

Se esperaría, por supuesto, que la edad, tanto en el primero como en el último embarazo, dependería de la edad que se tuviera al contraer matrimonio. Cuando los grupos testigo se hacen comparables a las pacientes con cáncer del cuello uterino en ese aspecto, mediante la estandarización con respecto a la edad al contraer el primer matrimonio, se observará que las diferencias quedan prácticamente eliminadas. Por lo tanto, las diferencias en edad en el primero y el último embarazo no parecen ser variables independientes, sino que meramente reflejan diferencias previas en la edad al contraer matrimonio.

Abortos espontáneos y provocados. También hemos investigado las distribuciones de las poblaciones estudiadas por número de abortos espontáneos y provocados. No hay diferencias señaladas o

Cuadro 16. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que alguna vez han estado embarazadas, clasificadas por edad en el primero y el último embarazos, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

	Testigos blancas no judías			Testigos negras		
Edad en el embarazo	Cuello uterino	Bruta[a]	Estandarizada[b]	Cuello uterino	Bruta[a]	Estandarizada[b]
Primero						
16 o menos	9	3	6	31	18	26
17-19	36	23	36	34	32	33
20-24	37	40	36	24	31	25
25 o más	18	34	22	11	19	16
Total	100	100	100	100	100	100
Ultimo						
20 o menos	12	7	10	30	20	23
21-25	20	18	18	27	24	24
26-30	26	25	25	17	24	21
31-35	25	24	24	14	15	15
36 o más	17	26	23	12	17	17
Total	100	100	100	100	100	100

[a]Estandarizada con respecto a la edad y el hospital de la entrevista, pero no con la edad al contraer el primer matrimonio.
[b]Estandarizada además con respecto a la edad al contraer el primer matrimonio.

constantes aparentes. Así, pues, este acervo de datos no ha aportado pruebas de que haya diferencias entre las poblaciones con cáncer del cuello uterino y las de testigos, en ninguna de las características asociadas con el embarazo, ya sea en el número de tales embarazos, en la edad a que ocurrieron, o fenómenos asociados, como los abortos espontáneos y los provocados.

Sífilis. En estudios anteriores se ha informado que hay el doble de pacientes sifilíticas entre mujeres con cáncer del cuello uterino que en la población general *(50-52)*. Encontramos una diferencia similar entre nuestras pacientes blancas no judías de ese cáncer y las testigos. Sin embargo, esencialmente no se encontró diferencia entre las pacientes negras con dicho cáncer y las testigos. (Informaron de un historial pasado de sífilis 41 de 215 de las primeras y 46 de 290 de las segundas.)

En vista de la escasa confiabilidad general de la información sobre sífilis obtenida basándose solamente en entrevistas personales, no se puede atribuir gran peso a nuestros resultados. Es interesante, sin embargo, el hecho de que quienes dieron cuenta de un historial de sífilis, también informaron, como cabía esperar, de una edad temprana al tener el primer coito. En realidad, la relación entre la edad al tener el primer coito y la prevalencia de la sífilis es tal que induce a esperar una diferencia doble entre las pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos solo en razón de su diferencia en edad al tener el primer coito. Este resultado, aunque fragmentario, concuerda con las observaciones de Levin *(50)* y de Wallingford *(53)* en el sentido de que la asociación estadística entre la sífilis y el cáncer del cuello uterino podría derivarse de la mayor frecuencia del coito en el primer grupo.

Situación de la pareja en cuanto a la circuncisión. En el Cuadro 17 presentamos la distribución de

Cuadro 17. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos con experiencia sexual, clasificadas por situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión, blancas no judías y negras.

	Blancas				
	No judías			Negras	
Situación de los compañeros	Cuello uterino	Testigos	Testigos judías	Cuello uterino	Testigos
Memorial Clinic					
Esposos circuncidados solamente:					
Ningún otro compañero	3	9	93	0	8
Compañeros pre, extra o posmaritales	3	3	2	8	5
Esposos circuncidados y sin circuncidar	4	3	1	2	5
Esposos no circuncidados solamente	80	75	1	65	47
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	10	10	3	25	35
Total	100	100	100	100	100
Todos los hospitales combinados					
Esposos circuncidados solamente:					
Ningún otro compañero	5	14	1[a]	9	
Compañeros pre, extra o posmaritales	3	4	7	9	
Esposos circuncidados y sin circuncidar	6	3	5	4	
Esposos no circuncidados solamente	75	69		66	49
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	11	10		22	29
Total	100	100		100	100

[a]Menos del 0,5% (un caso en 215).

las pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos según la situación de su pareja en cuanto a la circuncisión. Se observará que las mujeres con maridos circuncidados y sin otros compañeros sexuales se encuentran con menos frecuencia en los grupos de las que tienen cáncer del cuello uterino que en los grupos testigo. Así, en los grupos de blancas no judías de la Memorial Clinic, el 3% de las pacientes de dicho cáncer, pero el 9% de las testigos tenían relaciones solo con los esposos circuncidados. En todos los demás hospitales combinados las cifras comparables son del 5% para los grupos de cáncer del cuello uterino y del 14% para las testigos. En el caso de las pacientes negras las diferencias son aun mayores: 0% y 9% en todos los hospitales.

Hay un grupo adicional de mujeres con esposos circuncidados que han tenido relaciones con otros hombres. En la mayoría de esos casos el estado de circuncisión de la pareja adicional es desconocido para la paciente, aunque en vista de la frecuencia relativamente baja de la circuncisión de los grupos estudiados cabe suponer que en la mayoría de esos contactos intervino por lo menos un compañero no circuncidado, en particular cuando hubo más de un compañero extramarital. Se desconoce la amplitud de esta exposición adicional. Si fuera infrecuente, entonces es de presumir que este grupo también debe ser tratado como expuesto realmente solo a hombres circuncidados. Si esa exposición fuera extensa y comprendiera muchos compañeros, sería utópico tratarlas de esa manera. Al carecer de ese conocimiento, solo podemos decir que entre el 5% y el 8% del grupo de pacientes blancas no judías con cáncer del cuello uterino estuvieron expuestas de hecho solo a hombres circuncidados, en tanto que las cifras comparables correspondientes a las testigos fueron entre el 14 y el 18%. En el caso de las mujeres negras las cifras comparables son de 0 al 7% en las del grupo de cáncer y del 9% al 18% para las testigos. El elemento de indeterminación introducido por este grupo no plantea una duda en cuanto a si la circuncisión representa una diferencia, sino cuál es el grado de esa diferencia.[7]

[7]Ese elemento de indeterminación se podría haber evitado obteniendo información acerca de compañeros pre, extra o posmaritales de mujeres con esposos no circuncidados. Cuando estaba planificándose la encuesta no nos sentimos inclinados a formular preguntas semejantes a los que no pertenecían a los grupos circuncidados, con respecto a los cuales esto era obviamente necesario. No previmos, por supuesto, la dificultad actual.

Un número considerable de pacientes no supo decirnos cuál era la situación de sus compañeros con respecto a la circuncisión. En muchos casos pudimos obtener esa información del propio compañero, pero incluso esto era ineficaz cuando la paciente era viuda, divorciada o se había vuelto a casar. En consecuencia, el 10% de las pacientes blancas no judías y del 20% al 30% de las pacientes negras no pudieron informar acerca de la situación de sus compañeros en cuanto a la circuncisión. En el caso de las pacientes que habían estado casadas solo una vez, la proporción desconocida fue menor, pero de todos modos lejos de ser trivial, ya que resultó del 8% para las blancas y del 20% para las negras. Mediante la formulación de supuestos suficientemente desfavorables sobre la situación de circuncisión de los desconocidos, se podría borrar la diferencia en materia de circuncisión entre los grupos de pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos.

Hemos tratado de comprobar los resultados referentes a la circuncisión mostrados en el Cuadro 17 mediante la utilización de un método diferente de recopilación de información: las entrevistas directas con hombres en las salas de algunos de los hospitales donde se estudió a las mujeres. De 489 hombres blancos, 80, o sea el 16%, estaban circuncidados; 37 de 208, es decir 18% de los hombres negros estaban circuncidados. Esos porcentajes concuerdan con los notificados por las mujeres. También confirman que en la población de las salas de hospital y las clínicas la circuncisión es igualmente común entre blancos y negros. Este resultado se explica, al menos en parte, por los hechos siguientes: 1) el número de hombres blancos nativos circuncidados es el doble por lo menos que el de los nacidos en el extranjero; los hombres negros son nativos en grado predominante, y 2) muchos negros son circuncidados en los años de su adolescencia.

En el Cuadro 18 mostramos la distribución simultánea de casos de cáncer del cuello uterino y testigos por situación de circuncisión del compañero y el número de veces que ha contraído matrimonio. En lo que se refiere a las casadas una vez, el 10% de los grupos con cáncer del cuello uterino y aproximadamente el 20% de las testigos notificaron que el esposo estaba circuncidado. Esto fue aplicable a los grupos de blancas no judías y de negras. En lo que respecta a las casadas dos veces, la proporción con ambos esposos circuncidados es menor, por supuesto,

Cuadro 18. Número de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos con experiencia sexual, clasificadas por situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión y número de matrimonios, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

Situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión	Cuello uterino Número de matrimonios			Testigos[a] Número de matrimonios		
	0	1	2+	0	1	2+
Blancas no judías						
Esposos circuncidados solamente:						
Ningún otro compañero	0	15	1	0	42	2
Compañeros pre, extra o posmaritales	0	9	2	0	10	4
Esposos circuncidados y sin circuncidar	0	0	21	0	0	8
Esposos no circuncidados solamente	0	197	67	0	188	26
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	5	20	14	6	21	2
Total	5	241	105	6	261	42
Negras						
Esposos circuncidados solamente:						
Ningún otro compañero	0	1	0	0	23	3
Compañeros pre, extra o posmaritales	0	12	3	0	22	4
Esposos circuncidados y sin circuncidar	0	0	10	0	0	10
Esposos no circuncidados solamente	0	96	45	1	113	25
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	8	26	14	23	46	13
Total	8	135	72	24	204	55

[a]Número equivalente de casos después de la estandarización por hospital y edad.

pero la diferencia entre los grupos con cáncer del cuello uterino y las testigos apunta en la misma dirección y es de la misma magnitud aproximadamente para los grupos tanto de blancas no judías como de negras, aunque solo para los primeros grupos la diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico.

En el Cuadro 19 mostramos la distribución simultánea de los casos de cáncer del cuello uterino y testigos por situación de circuncisión del compañero y edad al tener el primer coito para las casadas solo una vez. Este cuadro muestra que las diferencias en la frecuencia de la circuncisión entre los grupos con cáncer del cuello uterino y las testigos persisten con respecto a los grupos tanto de blancas no judías como de negras, aun después de mantenerse constante el efecto de la edad al tener la primera relación sexual. También se tiene la impresión de que notifican con más frecuencia la situación circuncidada de los esposos las que informan de un primer coito tardío, aunque el efecto no es grande y en cualquier caso no puede explicar las diferencias en la situación relacionada con la circuncisión.

Menstruo. La edad del comienzo del menstruo fue la misma tanto en el grupo con cáncer del cuello uterino como en el de las testigos y en las blancas como en las negras de la Memorial Clinic y de todos los hospitales combinados. En todos los casos la edad media fue de 13 a 14 años. La comparación de la duración del flujo tampoco mostró diferencias esenciales entre los dos grupos.

Abstinencia después del menstruo. Alrededor de la mitad de las pacientes blancas no judías y negras dieron cuenta de cierto grado de abstinencia después del menstruo, tanto en el grupo con cáncer del cuello uterino como en el de las testigos. De las que manifestaron que se abstenían, alrededor del 40% informó de uno o dos días como período usual de abstinencia, pero

Cuadro 19. Número de pacientes de cáncer del cuello uterino y testigos que estuvieron casadas una vez, clasificadas por situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión y edad al tener el primer coito, blancas no judías y negras, todos los hospitales combinados.

Situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión	Edad al tener el primer coito				Testigos[a] Edad al tener el primer coito			
	16 o menos	17-19	20-24	25+	16 o menos	17-19	20-24	25+
Blancas no judías								
Esposos circuncidados solamente:								
Ningún otro compañero	0	6	6	3	2	6	17	16
Compañeros pre, extra o posmaritales	2	4	1	2	2	1	2	5
Esposos no circuncidados solamente	30	76	64	24	20	48	80	39
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	3	7	6	3	2	4	10	6
Total	35	93	77	32	26	59	109	66
Negras								
Esposos circuncidados solamente:								
Ningún otro compañero	1	0	0	0	4	9	6	4
Compañeros pre, extra o posmaritales	5	6	1	0	12	6	3	1
Esposos circuncidados solamente	48	31	12	4	42	44	20	5
Situación desconocida en cuanto a la circuncisión	16	5	4	1	14	22	4	5
Total	70	42	17	5	72	81	33	15

[a]Número equivalente de casos después de la estandarización por hospital y edad.

este porcentaje de nuevo fue el mismo en los grupos de dicho cáncer y de las testigos, lo mismo para las pacientas blancas no judías como para las negras. De las que se abstenían en el grupo de blancas no judías, el 16% de las testigos y el 11% del grupo con cáncer del cuello uterino dieron cuenta de un período de abstinencia de siete días o más. Entre las negras las cifras comparables fueron del 5% y el 6%. Así, pues, no parece haber diferencia en la práctica de la abstinencia entre los grupos con cáncer del cuello uterino y el de las testigos.

Solo el 30% de las testigos judías informó no practicar abstinencia, en tanto que, de las que se abstenían, el 40% manifestó que la abstinencia era de siete días completos. Hubo una diferencia considerable por grupos de edad. El 83% de las que tenían más de 50 años de edad informó de alguna abstinencia, pero el 62% de las de menos de 50 años se abstenía. De las de más de 50 años que se abstenían, el 50% manifestó que se abstenía durante siete días completos. Para las que tenían menos de 50 años la cifra comparable fue del 28%. Hay una diferencia considerable, por lo tanto, en la práctica de la abstinencia entre la población judía y no judía, y una diferencia adicional entre las mujeres judías más jóvenes y de más edad. Cabe presumir que las mujeres judías tenían presente la proscripción talmúdica mientras daban respuesta a esta pregunta, en tanto que las no judías no la tenían. Por consiguiente, las respuestas puede que no tengan los mismos significados para ambos grupos. En particular, las mujeres judías que contestaban "sí" puede que hayan tenido presente una práctica más habitual que las no judías. En vista de la falta de diferencia notificada entre los grupos con cáncer del cuello uterino y de las testigos es difícil, sin embargo, sacar una conclusión firme con respecto a la importancia de la abstinencia en la etiología de cáncer del cuello uterino.

Lavado vaginal. No se encontró diferencia entre los grupos con cáncer del cuello uterino y

de las testigos con respecto al tipo o frecuencia del lavado vaginal. Una quinta parte de las pacientes blancas no judías de los grupos con ese cáncer y de las testigos informó no haber utilizado nunca el lavado vaginal. El 40% de ambos grupos notificó hacerlo con frecuencia. Las prácticas entre las testigos judías eran esencialmente las mismas. Las pacientes negras, tanto con cáncer del cuello uterino como las testigos, informaron de una frecuencia de lavado vaginal un tanto mayor que las blancas. Específicamente, el 52% de las testigos notificó lavados frecuentes, en tanto que solo el 6% dijo que nunca hacía ese lavado. En los grupos de cáncer del cuello uterino las cifras comparables fueron 50 y 13%. De las que se hacían el lavado vaginal, no hubo diferencias aparentes entre los grupos con cáncer del cuello uterino y el de las testigos, ni en la frecuencia del lavado ni en los tipos de lavados vaginales utilizados. Ambos grupos informaron, en particular, acerca de la utilización con igual frecuencia de una marca registrada de un derivado de alquitrán.

Anticonceptivos. No se encontraron diferencias importantes en la práctica anticonceptiva entre los grupos con cáncer del cuello uterino y el de las testigos. Un tercio de las pacientes blancas no judías informó que no recurría a la anticoncepción, tanto en los grupos con ese cáncer como los de testigos. Alrededor del 40% de las pacientes negras, tanto de los grupos con cáncer de ese tipo como de las testigos, notificó que no utilizaba métodos anticonceptivos. Una proporción ligeramente menor de pacientes blancas no judías con dicho cáncer que de testigos informó que utilizaba condones, tanto en la Memorial Clinic como en todos los hospitales, pero no se encontró tal diferencia entre las pacientes negras. Cabe señalar que entre las pacientes que utilizaban anticonceptivos no se obtuvieron datos fidedignos en cuanto a la frecuencia relativa con que se utilizaban estos.

Otros factores. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con cáncer del cuello uterino y testigos al comparar el historial de flujo vaginal irritante, gonorrea, terapia hormonal, método de alumbramiento o abstinencia después del parto.

Mujeres judías. En el Cuadro 20 se enumeran algunas de las características de las 20 mujeres judías con cáncer del cuello uterino a las que se examinó en el curso de este estudio. De ellas, 17 fueron examinadas en el Memorial Hospital y tres en otras partes. De las 17 que se vieron en el Memorial Hospital, siete casos se encontraron en el curso de las entrevistas ciegas en la clínica ginecológica. Durante el mismo período fueron entrevistadas 264 testigos judías. En esta clínica fueron entrevistadas 431 mujeres blancas no judías, de las que 129 tenían cáncer del cuello uterino. Estos resultados realzan de nuevo la relativa infrecuencia del carcinoma del cuello uterino entre la población judía. Después de que había cesado la mayor parte de la tarea de entrevistar, se entrevistaron 10 pacientes judías adicionales con carcinoma del cuello uterino porque se tenía la esperanza de obtener más datos acerca de las características de las mujeres judías con dicho tipo de cáncer.

Difícilmente pueden extraerse conclusiones firmes de 20 casos. Es interesante señalar, sin embargo, que de las 20 pacientes, nueve informaron haber tenido coito con hombres no circuncidados, número significativamente más elevado del que hubiera podido esperarse con base en las testigos judías. De esas nueve, seis tenían esposos circuncidados y notificaron otras exposiciones. Tres de las 20 tenían, sin embargo, esposos no circuncidados, y esto también está significativamente por encima de las expectativas sobre la base de las testigos judías (cinco esposos no circuncidados de 246 testigos judías casadas).

Se observará que la edad del comienzo del cáncer del cuello uterino de las 11 expuestas solo a hombres circuncidados es clara y significativamente más elevada que la de las nueve con otras exposiciones, pero esto puede deberse simplemente a la edad más temprana del primer coito del último grupo. El total de las 20 tenían una edad un tanto más temprana al tener el primer coito que las testigos comparables. No se manifiestan otras diferencias.

Riesgos relativos estimados. En los resultados anteriores se ha considerado el grado en que difieren las pacientes de cáncer del cuello uterino y las testigos con respecto a determinadas características. Es útil invertir la discusión y considerar la medida en que personas con determinadas características difieren con respecto a su incidencia de ese cáncer. En lugar de preguntar cuánto más temprano ocurre el coito en el grupo con cáncer del cuello uterino, ahora preguntamos

Cuadro 20. Veinte casos de carcinoma epidermoide del cuello uterino entre mujeres judías, características seleccionadas.

Edad al hacerse el diagnóstico	No. de matrimonios	Edad en el primer matrimonio	Edad en la primera relación sexual	Edad en el primer embarazo	Número de embarazos	Abstinencia después del menstruo (días)	Clave de la circuncisión[a]
53	1	22	22	23	3	0	1
61	1	19	19	20	3	0	1
67	1	20	20	21	7	7	1
59	1	24	24	26	2	4	1
54	1	24	24	–	0	3	1
43	1	21	21	21	1	5	1
52	1	19	19	19	2	0	1
46	1	24	24	25	4	7	1
50	1	27	27	–	–	7	1
46	1	24	24	25	3	7	1
58	1	25	25	26	3	7	1
39	2	25	15	33	1	0	2
32	1	23	18	24	1	0	2
39	1	23	18	24	2	0	2
36	1	18	16	18	3	0	2
45	1	18	18	19	3	0	2
32	1	25	25	25	2	0	2
66	3	16	16	16	2	2	3
36	1	27	19	20	5	3	4
34	2	22	22	24	2	0	4

[a]Clave de la circuncisión:
1. Esposo circuncidado y ningún otro compañero.
2. Esposo circuncidado, pero otros compañeros.
3. Circuncisión mixta en los esposos.
4. Esposos no circuncidados.

cuánto más cáncer del cuello uterino ocurre entre las que tuvieron coito a una edad temprana.

Los supuestos necesarios y los métodos por los que se puede hacer la inversión se han examinado por varios autores (Cornfield, *57,* Sadowsky *et al. 58* y Doll y Hill *59).* Todo lo que necesita repetirse aquí es que incluso cuando se han satisfecho todos los supuestos necesarios, el error de muestreo de las estimaciones es grande. Son útiles en cuanto a mostrar los órdenes de magnitud de las diferencias, no sus valores precisos. En el Cuadro 21 mostramos el riesgo relativo, estimado de los datos del Cuadro 11, como función del número de matrimonios y de la edad al tener el primer coito. Hemos tomado como unidad el riesgo de las mujeres casadas una vez, con el primer coito de los 20 a los 24 años de edad.

Sobre esa base, las mujeres casadas una vez que han tenido el primer coito a los 16 años o antes tienen el doble de riesgo, en las poblaciones tanto blanca como negra; las que su primer

Cuadro 21. Riesgo relativo de desarrollar cáncer epidermoide del cuello uterino clasificado por número de matrimonios y edad al tener el primer coito, mujeres blancas no judías y negras.

Categorías	Blancas no judías	Negras
Vírgenes	0,2	0
Otras mujeres solteras	1,0	0,7
Casadas una vez		
Edad al tener el primer coito:		
16 o menos	1,9	2,0
17-19	2,2	1,0
20-24	1,0	1,0
25 o más	0,7	0,7
Casadas dos veces o más		
Edad al tener el primer coito:		
16 o menos	5,3	3,4
17-24	3,1	1,8
25 o más	2,8	–

Riesgo para las mujeres casadas una vez que tuvieron el primer coito a los 20-24 años = 1,0.

coito tuvo lugar después de los 25 años, tienen un riesgo alrededor de 30% menor. En el caso de las que estuvieron casadas dos o más veces, los riesgos se duplican aproximadamente.

En el Cuadro 22 (mitad superior) mostramos los riesgos relativos estimados, tomándose como unidad el riesgo de las mujeres expuestas solo a hombres no circuncidados. En lo que se refiere a las casadas solo una vez, aquellas con esposos circuncidados tienen solo el 40% de riesgo de desarrollar cáncer del cuello uterino que las casadas con esposos no circuncidados, tanto entre las blancas como entre las negras. En el caso de las casadas dos veces, ese riesgo es menor, pero no en medida importante.

Hay tan pocos casos de cáncer del cuello uterino entre las mujeres judías que no es posible hacer un cálculo similar, pero las diferencias son cualitativamente las mismas.

Diferencias raciales. Consideramos aquí la medida en que las diferencias entre las mujeres no judías, judías y negras en la incidencia del cáncer del cuello uterino puede explicarse por los factores descubiertos en el examen anterior: edad al tener el primer coito, número de veces casadas y situación del compañero en lo que se refiere a la circuncisión.

La tasa más alta entre las mujeres negras es cualitativamente compatible con su edad más temprana al tener el primer coito y elevada tasa de nuevos matrimonios y la tasa más baja entre las mujeres judías es cualitativamente compatible con su exposición más baja a hombres no circuncidados y edad más tardía al tener el primer coito. Sin embargo, tanto cuantitativa como cualitativamente, es deseable la concordancia. La incidencia de cáncer del cuello uterino es aproximadamente el 50% más alta entre las mujeres negras que entre las blancas no judías. ¿Puede deducirse una diferencia de esta magnitud de los riesgos relativos presentados en el Cuadro 21 y la diferencia entre las testigos blancas no judías y negras en la edad al tener el primer coito y en las tasas de repetición del matrimonio que se muestran en el Cuadro 11? En el Cuadro 23 se muestra en detalle el procedimiento de estimación. Sobre la base de esos cálculos se esperaría que la incidencia del cáncer del cuello uterino fuera de alrededor del 40% más alta entre las mujeres negras que entre las blancas no judías. Esto es del mismo orden de magnitud que la diferencia real del 50 al 60% (Cuadro 3). Llegamos a la conclusión de que las diferencias entre las mujeres blancas y las negras en la incidencia de este tipo de cáncer son cuantitativa y cualitativamente compatibles con sus diferencias en la edad al tener el primer coito y la tasa de repetición del matrimonio.

Cuadro 22. Riesgo relativo de desarrollar cáncer epidermoide del cuello uterino, clasificado por situación de los compañeros en cuanto a la circuncisión, blancas no judías y negras.

Categorías	Blancas no judías	Negras
Casadas una vez		
Esposo circuncidado	0,4	0,4
Ningún otro compañero	0,3	0,1
Otros compañeros	0,9	0,8
Esposo no circuncidado	1,0	1,0
Casadas dos veces o más		
Esposo circuncidado	0,2	0,2
Ningún otro compañero	0,2	0,0
Otros compañeros	0,2	0,4
Circuncisión mixta	1,0	0,6
Esposo no circuncidado	1,0	1,0

Riesgo para las mujeres con esposos circuncidados = 1,0 separadamente para las que estuvieron casadas una vez y dos o más.

Las diferencias entre las mujeres judías y no judías en la incidencia de cáncer del cuello uterino no se conocen con la misma precisión que las existentes entre las mujeres negras y las blancas no judías. Los datos procedentes de Bellevue, Mount Sinai y Memorial Center (Cuadro 1) indican que es de un quinto a un décimo más alta que en las mujeres judías, pero a fin de tener una estimación fidedigna es preciso hacer una encuesta de población. Debido al elemento básico de indeterminación que señalamos en nuestros resultados acerca de la circuncisión, no podemos decir si son compatibles con una diferencia de esta magnitud.

Si el grupo apropiado para utilizarlo en la medición del riesgo relativo debido a la falta de circuncisión es el que tiene los esposos circuncidados y sin otros compañeros, los riesgos relativos debidos a la falta de circuncisión son compatibles con una diferencia de cinco veces entre las mujeres judías y no judías. Si el grupo apropiado es el grupo completo con esposos circuncidados, sin tener en cuenta otros compañeros, el riesgo relativo debido a la falta de circuncisión no es compatible con una diferencia de cinco veces entre la población judía y no judía. Aun-

Cuadro 23. Riesgo estimado de desarrollar cáncer epidermoide del cuello uterino en mujeres negras con relación a las blancas no judías con base en las diferencias en la edad al tener el primer coito y en el número de matrimonios.

	Distribución porcentual de testigos		Riesgo relativo		Riesgo estimado utilizando riesgos relativos de blancas		Riesgo estimado utilizando riesgos relativos de negras	
Categoría	Blancas no judías (1)	Negras (2)	Blancas no judías (3)	Negras (4)	Blancas (1)x(3)	Negras (2)x(3)	Blancas (1)x(4)	Negras (2)x(4)
Vírgenes	6,7	1,7	0,2	0	1,34	0,34	0	0
Otras mujeres solteras	2,1	8,3	1,0	0,7	2,10	8,30	1,47	5,81
Casadas una vez								
Edad al tener el primer coito:								
16 o menos	7,6	24,6	1,9	2,0	14,44	46,74	15,20	49,20
17-19	18,3	28,5	2,2	1,0	40,26	60,50	18,30	28,50
20-24	32,7	12,1	1,0	1,0	32,70	12,10	32,70	12,10
25 o más	19,7	5,2	0,7	0,7	13,79	3,64	13,79	3,64
Casadas dos o más veces								
Edad al tener el primer coito:								
16 o menos	2,4	9,4	5,3	3,4	12,72	49,82	8,16	31,96
17-24	9,4	10,1	3,1	1,8	29,14	31,31	16,92	18,08
25 o más	0,9	0	2,8	–	2,52	0	(2,52)	0
Total	99,8	99,9			149,01	212,75	109,06	149,29
			Riesgo relativo		100	143	100	137

que la diferencia en la edad al tener el primer coito entre la población judía y no judía pudiera representar parte de la diferencia no explicada, no podría representarla por completo.

RESULTADOS DE LA INDIA

Al mismo tiempo que en los Estados Unidos, se obtuvieron resultados en el Tata Memorial Hospital en Bombay. Todos los datos se obtuvieron a través de entrevistas personales. Trescientos cuatro casos de cáncer del cuello uterino fueron casos histológicamente probados de carcinoma epidermoide. Además, fueron entrevistadas siete pacientes con adenocarcinoma (cuatro hindúes, dos cristianas y una musulmana). No todas las testigos fueron entrevistadas por completo, ya que algunas de ellas se les interrogó solo con respecto a la edad al contraer el primer matrimonio, la edad al tener el primer embarazo y el número de embarazos (Cuadro 24). En la mayoría de los casos el entrevistador (P. S. Schroff) conocía el diagnóstico con anterioridad a la entrevista.

Cuadro 24. Número de casos de cáncer del cuello uterino y de testigos, clasificados por grupo religioso en el Tata Memorial.

Grupo	Pacientes de cáncer del cuello uterino	Testigos	
		Completos	Total
Hindú	255	146	238
Mulsumán	26	44	135
Indio cristiano	22	29	80
Parsi	–	22	72
Judío	1		

Las hindúes, musulmanas y cristianas indias procedían esencialmente de la misma estirpe racial, *(60)* en tanto que las parsis eran de ascendencia persa.

Distribución por edad. En el Cuadro 25 se muestra la distribución de las pacientes estudiadas por la edad a la que se vieron. Las pacientes de cáncer del cuello uterino tienen claramente una edad más temprana de inicio del cáncer que las de los Estados Unidos. Esto no es muy sorpren-

Cuadro 25. Número de pacientes de cáncer del cuello uterino y de testigos, clasificados por edad al efectuarse la entrevista, por grupo religioso y por hospital, Tata Memorial Hospital.

	Hindúes		Musulmanas		Cristianas		Parsis	
Edad al efectuarse la entrevista	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos
30 o menos	17	54	5	22	1	12	–	7
31-40	86	66	6	54	3	16	–	16
41-50	97	74	9	42	8	24	–	22
51-60	39	36	3	7	8	18	–	13
61 o más	16	8	3	10	2	80	–	4
Total	255	238	26	135	22	80	–	62

dente habida cuenta de que la población india en general es más joven que la de los Estados Unidos, hecho que también se refleja en la distribución por edad de las testigos. Se tiene un indicio de que las musulmanas tienen una edad más temprana de comienzo del cáncer del cuello uterino y las cristianas una edad más tardía, pero dado que esto también se puede aplicar a las testigos, no se puede formular con seguridad una interpretación. A fin de completar el historial correspondiente a las parsis, con respecto a las cuales no se hicieron entrevistas de casos de cáncer del cuello uterino, se presenta la distribución por edad de 45 casos de dicho cáncer en este grupo, tomada de los registros de admisión del Tata Memorial Hospital (1941-1950), como sigue:

Edad (en años)	No. de pacientes
30 o menos	0
31-40	2
41-50	7
51-60	14
61 o más	22
Total	45

Edad en el primer matrimonio y primer coito. El primer matrimonio tiene lugar en una edad mucho más temprana en la India que en los Estados Unidos. El primer coito, que puede ocurrir muchos años después del matrimonio, también es mucho más temprano. En el Cuadro 26 son interesantes las observaciones de que: 1) el primer coito y el primer matrimonio tienen lugar antes en el grupo hindú de cáncer del cuello uterino que en el de las testigos; 2) las testigos hindúes y musulmanas no muestran diferencia importante en la edad del primer coito o en la del primer matrimonio, y 3) tanto las cristianas indias como las parsis muestran una edad claramente más tardía en el primer matrimonio y en el primer coito que los grupos hindú y musulmán.

Número de embarazos. Merece la pena señalar que la distribución por número de embarazos de pacientes hindúes de cáncer del cuello uterino y de testigos es esencialmente la misma (Cuadro 27). También es interesante observar que los dos grupos con edad más tardía al contraer matrimonio y en el primer coito, las parsis y las indias cristianas, tienen un número menor de embarazos (Cuadro 27).

Circuncisión. En la India tanto los musulmanes como los judíos practican la circuncisión. Ninguno de los demás grupos circuncida de manera sistemática a sus varones.

La edad corriente de la circuncisión de los hombres musulmanes es entre los 6 y 12 años de edad. No se encontraron diferencias esenciales en la edad al realizarse la circuncisión entre los esposos de las pacientes con cáncer del cuello uterino y los de las testigos. En 11 casos de ese cáncer, fueron examinados los esposos para ver hasta qué punto estaba completa la circuncisión y se encontró que el surco estaba libre en todos los casos.

El material del Tata Memorial Hospital contiene un caso de cáncer del cuello uterino en una mujer india judía cuyo esposo fue circuncidado al nacer. Contrajo matrimonio a los 12 años y no manifestó historia de coito extramarital.

Comienzo del menstruo. El inicio del menstruo no revela diferencia significativa entre los grupos con cáncer del cuello uterino y las testigos.

Aspectos diversos. El lavado vaginal se practicaba solo rara y esporádicamente entre las mu-

Cuadro 26. Distribución porcentual de pacientes de cáncer del cuello uterino y de testigos, clasificadas por edad al contraer matrimonio y al tener el primer coito por grupo religioso, Tata Memorial Hospital.

	Hindúes		Musulmanas		Cristianas		Parsis	
	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos	Cuello uterino	Testigos
Edad al contraer matrimonio								
13 o menos	67	52	(58)	18	(5)	4		2
14	11	13	(8)	17	(5)	1		2
15	12	12	(0)	22	(13)	5		5
16	3	9	(15)	13	(9)	14		11
17-19	4	9	(15)	20	(32)	37		32
20 o más	3	5	(4)	10	(36)	38		48
Total	100	100	100	100	100	100		100
Edad al tener el primer coito								
13 o menos	40	23	(39)	13	(5)	0		
14	17	26	(15)	25	(5)	0		
15	20	22	(4)	22	(14)	10		
16	11	12	(19)	14	(10)	5		
17-19	8	12	(15)	15	(33)	55		20
20 o más	4	5	(8)	11	(33)	30		80
Total	100	100	100	100	100	100		100

Cuadro 27. Número de embarazos de pacientes de cáncer del cuello uterino y de testigos, clasificadas por religión. Las testigos se han ajustado por edad a sus grupos respectivos de cáncer. Tata Memorial Hospital.

Número de embarazos	Hindúes		Musulmanas		Cristianas		Testigos parsis
	Cáncer	Testigos	Cáncer	Testigos	Cáncer	Testigos	
0	3	5	(4)	7	(0)	4	6
1 o más	97	95	(96)	93	(100)	96	94
Si la paciente ha estado alguna vez embarazada							
1-2	16	20	(16)	27	(14)	17	24
3-4	17	19	(21)	18	(23)	31	31
5-6	23	26	(28)	24	(41)	28	18
7-8	22	17	(19)	17	(18)	7	14
9 o más	22	18	(16)	14	(4)	17	13
Total	100	100	100	100	100	100	100

jeres estudiadas. No se observaron diferencias entre los grupos con cáncer y las testigos. Por una razón similar se pueden eliminar los anticonceptivos, ya que solo una de las mujeres interrogadas los había utilizado.

El factor de la abstinencia durante el menstruo y después también fue negativo, dado que solo de manera ocasional alguna mujer no se abstenía durante el menstruo y solo unas pocas se abstenían después del período menstrual. Cabe subrayar en este aspecto que, en contra de una teoría expresada anteriormente, no se encontró abstinencia después del menstruo entre las 62 mujeres parsis a las que se interrogó.

Casi todas las mujeres entrevistadas se abstenían del coito desde un mes hasta un año después de cada alumbramiento, medida empleada principalmente como un medio de control de la natalidad. Sin embargo, no se observaron diferencias importantes en ese aspecto entre los

grupos con cáncer del cuello uterino y el de las testigos.

Higiene peneal. Habida cuenta de que la circuncisión se consideró como una variable positiva en este estudio, hemos llevado a cabo algún trabajo de investigación con respecto al grado de higiene peneal entre los hombres estadounidenses y los indios. Si se deseara estudiar este factor como una influencia directa en el desarrollo del cáncer del cuello uterino, sería preciso efectuar un estudio de los compañeros sexuales de las mujeres con dicho cáncer. Debido a la dificultad obvia que representa hacer un estudio de esa índole, simplemente hemos muestreado la población general de hospitales, desglosándola en pacientes privados, clínicos, blancos no judíos, negros y judíos. En los grupos no judíos solo se consideraron los individuos no circuncidados. Los datos de la India se descompusieron en los varios grupos religiosos. Además, el material del Tata Memorial Hospital se separó en deccani, gujarati, y otros grupos hindúes debido a que los deccanis son de nivel económico más bajo que los otros dos grupos hindúes.

Los datos hospitalarios deben considerarse con cautela, ya que puede que muchos pacientes hombres tomen un baño especial antes de presentarse al examen. En general, los datos estadounidenses muestran un porcentaje más elevado de formación de "esmegma" entre los pacientes de clínicas que entre los privados. Ofreció cierto interés la observación del paciente judío ocasional que, aunque circuncidado, mostraba ciertos indicios de "esmegma" (Cuadro 28).

Los datos indios muestran que entre los deccanis es donde es más prevalente la higiene peneal deficiente, en tanto que la menor deficiencia se registra entre los parsis y los musulmanes. Los musulmanes, por supuesto, están todos circuncidados. Dos de los musulmanes que se encontraban en el Tata Memorial Hospital tenían circuncisiones incompletas, en tanto que del grupo examinado en Madrás, una porción considerable tenía una pequeña parte del prepucio sobre el surco, donde se observó una ligera formación de "esmegma".

La higiene peneal parece ser una consecuencia de la situación económica, como se muestra por los datos tanto estadounidenses como indios. Con base en esos datos no se puede llegar a la conclusión de que la deficiente higiene peneal sea de importancia etiológica en el cáncer del cuello uterino, pero en vista de los datos relativos a la circuncisión, los de la higiene son indicadores.

Interpretación de los datos

El acervo de datos presentados en las páginas precedentes confirma ciertas asociaciones esta-

Cuadro 28. Distribución porcentual de la formación de "esmegma" entre los hombres estadounidenses e indios.

	Número de casos	Ninguna (%)	Moderada (%)	Señalada (%)
Estadounidenses				
No judíos				
Blancos (privados)	580	92	7	1
Blancos (clínica)	125	70	24	6
Judíos	980	99,4	0,6	0
Negros (clínica)	100	54	38	8
Indios (Bombay)				
Hindúes (deccani)	130	56	28	16
Hindúes (gujarati)	90	74	16	10
Hindúes (otros)	70	70	29	1
Cristianos	50	56	30	14
Musulmanes	130	100	0	0
Parsis	50	94	4	2
Indios (Madrás)				
Hindúes (mixtos)	61	16	66	18
Cristianos	48	27	63	10
Musulmanes	31	58	42 (ligera)	0

dísticas encontradas previamente y sugiere otras. Por supuesto, las asociaciones estadísticas por sí mismas no establecen necesariamente la importancia etiológica de los factores asociados. Es pertinente indagar si de las asociaciones encontradas se desprende alguna pauta. Las principales asociaciones que sugiere o confirma este estudio son el estado civil, la edad al contraer el primer matrimonio, la edad al tener el primer coito y la situación en lo que se refiere a la circuncisión del compañero.

Circuncisión. Los datos que obtuvimos relativos a la circuncisión no son ideales. El ideal llevaría consigo el examen directo de cada compañero sexual de una mujer entrevistada, lo que es difícil de lograr. La técnica de la entrevista a ciegas utilizada en la Memorial Clinic elimina la posibilidad de que las diferencias entre los grupos con cáncer del cuello uterino y el grupo testigo hayan surgido de la idea preconcebida del entrevistador. No hemos podido imaginar cualesquiera otros errores en la técnica de las entrevistas que pudieran crear una diferencia artificial. El hecho de que esa diferencia se encuentre por separado con respecto a las poblaciones blanca no judía y negra, e incluso en la pequeña muestra de mujeres judías con cáncer del cuello uterino, así como en la Memorial Clinic y en todas las clínicas combinadas, refuerza los resultados de la prueba puramente estadística de significación e indica que esta no es la clase de diferencia aleatoria que surge en ocasiones en el análisis de cuerpos pequeños de datos. Los resultados son claramente consecuentes con las diferencias conocidas en la incidencia de cáncer del cuello uterino entre mujeres judías y no judías y con las diferencias aparentemente grandes en frecuencia entre mujeres musulmanas e hindúes.

No entra en el ámbito de este informe especular acerca de las razones en favor de que la circuncisión sea una variable positiva. Debe señalarse, no obstante, que los datos son compatibles con investigaciones previas acerca del cáncer peneal, en el que se indicaba que un factor presente bajo el prepucio del hombre puede ser carcinógeno. Tal vez revista interés, más que el puramente teórico, observar que muchos de los mismos grupos de población con elevada incidencia de cáncer del cuello uterino también tienen una incidencia relativamente alta de cáncer peneal. En ese aspecto puede que cobre importancia nuestra observación de que los pacientes de niveles de ingreso bajos observan una higiene peneal más deficiente que los de grupos de ingreso elevado. Si la falta de circuncisión demuestra tener importancia en el desarrollo del cáncer del cuello uterino, puede esperarse una reducción gradual de este tipo de cáncer en los Estados Unidos. Entre el personal reclutado de la marina de guerra de 20 a 29 años de edad, Zullo *(61)* encontró que el 39% estaba circuncidado. De estos, el 55% había sido circuncidado al nacer, el 33% entre las edades de 1 y 9 años, y el resto antes de los 20 años de edad. Entre la generación más joven la tasa de circuncisión es todavía más alta en los Estados Unidos. Un estudio reciente de los hospitales norteamericanos mostró que en todos los hospitales privados y en muchos de los hospitales de las ciudades encuestados la tasa de circuncisión entre los hombres no judíos promedia alrededor del 80 al 85% *(62)*. Esa tasa parece haberse mantenido por espacio de 10 a 20 años en muchos de esos hospitales. Al evaluar el efecto futuro de esos datos de la circuncisión en la incidencia de cáncer del cuello uterino, también deberá tenerse en cuenta, por supuesto, la posible edad más temprana al tener el primer coito entre los más jóvenes en contraste con la generación más vieja.

El factor del matrimonio. Los efectos positivos del matrimonio, la edad al contraer el primer matrimonio y tener el primer coito, y el número de matrimonios concuerdan con: a) las diferencias entre las mujeres blancas y negras en los Estados Unidos; b) las aparentes diferencias en la India entre las parsis y las cristianas por una parte y las hindúes por la otra; c) la relativa rareza de cáncer del cuello uterino entre las monjas, y d) la incidencia aparentemente más alta de este tipo de cáncer entre las mujeres con sífilis.

La edad temprana al contraer el primer matrimonio en el grupo con cáncer del cuello uterino también es consecuente con la incidencia más elevada de este cáncer en las clases sociales y económicas de nivel más bajo, entre las que es más común el matrimonio a temprana edad. Así, de unos 400 pacientes examinados en la Strang Cancer Prevention Clinic, que atrae pacientes de un nivel social más elevado que la Memorial Gynecological Clinic, solo el 12% se había casado antes de cumplir 20 años de edad, proporción que se compara con más del doble de esta cifra entre las testigos de la Memorial Gynecological Clinic.

La importancia etiológica de estas diferencias

es discutible, por supuesto. La asociación con el matrimonio a edad temprana podría ser el resultado, como sugieren Lombard y Potter *(35)*, de una mayor sensibilidad de los tejidos jóvenes y de excesiva estimulación hormonal. Podría ser una medida de la duración e intensidad de la exposición y también podría ser un índice de la mayor frecuencia del coito y con un número mayor de compañeros. También pudiera argumentarse que el matrimonio y el coito a edades tempranas y la repetición del matrimonio aumenta la exposición a hombres con deficiente higiene peneal. Ahora bien, para que esto sea algo más que una conjetura plausible se necesitan más pruebas, en particular acerca de los posibles efectos carcinógenos del "esmegma" *(63, 64)*.

Embarazo. Al comparar el número de embarazos en los grupos de cáncer del cuello uterino y de testigos, hemos podido mantener constantes los efectos de dos variables asociadas, la situación económica y la edad al contraer el primer matrimonio. La primera fue controlada aproximadamente al restringir las entrevistas casi por entero a la población de clínicas; la segunda mediante la tabulación cruzada directa contra la edad al contraer el primer matrimonio. Cuando se controlan estas dos variables principales, no es aparente diferencia alguna en el número de embarazos entre las mujeres con cáncer del cuello uterino y un grupo comparable que padece otras dolencias ginecológicas. La acentuada asociación entre la edad al contraer el primer matrimonio y el número de embarazos se muestra no solo en nuestros datos, sino también en el estudio sobre la fecundidad del Milkbank Memorial Fund *(65)*. Esa asociación parecería sugerir la conveniencia de hacer un nuevo examen de resultados anteriores sobre la función que desempeña el número de embarazos a la luz de los posibles efectos perturbadores introducidos por las diferencias en la edad al contraer el primer matrimonio.

Efecto de la abstinencia. En vista de la sugerencia de que la ley judía de la abstinencia después del menstruo pudiera explicar en parte la incidencia más baja de cáncer del cuello uterino entre las mujeres judías, estudiamos este factor con interés especial. Los datos relativos a la abstinencia no muestran tendencias uniformes. Es cierto que las pacientes judías con ese tipo de cáncer observan con menos frecuencia la ley talmúdica de la abstinencia que las pacientes testigo, pero después de tener en cuenta el factor de las relaciones extramaritales y el coito en edad más temprana entre las pacientes de cáncer del cuello uterino, no subsisten diferencias aparentes. Sin embargo, la muestra restante con dicho cáncer es muy pequeña. Si los datos sobre la abstinencia notificados por mujeres no judías fueron completamente exactos, la ausencia de cualquier diferencia entre las pacientes con cáncer y las testigos en ese aspecto sería muy importante. Las grandes dificultades que entraña informar en forma exacta de una práctica, cuya importancia puede cambiar con el paso de los años, indican la necesidad de evaluar este resultado con alguna reserva. Puede que llegue a disponerse de más información con respecto a la cuestión de la abstinencia cuando las mujeres judías jóvenes, que no practican la ley en la misma medida, lleguen a la edad susceptible al cáncer. Incluso aquí, sin embargo, el primer coito a una edad temprana, así como la posible mayor exposición a hombres no circuncidados, presenta una complicación obvia.

Anticonceptivos. Es difícil hacer una evaluación apropiada del factor de los anticonceptivos debido a que nuestros datos acerca de la frecuencia de su uso son insuficientes. Los datos dan a entender que entre las pacientes de cáncer del cuello uterino es ligeramente menor el uso de los condones que entre las pacientes testigo. También hay la indicación de que entre las pacientes de dicho cáncer fue mayor el número de las que nunca practicaron métodos anticonceptivos de las que se encontraron entre los grupos respectivos de testigos. Dada la falta de datos adecuados acerca de la frecuencia en la utilización de anticonceptivos, no se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de esos datos.

Diferencias histológicas. Los resultados del estudio se basan en el tipo epidermoide de cáncer del cuello del útero. Los datos referentes a los adenocarcinomas del cuello uterino son demasiado pocos para permitir hacer evaluaciones similares a las hechas con respecto al cáncer epidermoide del cuello uterino. Sin embargo, los datos actuales de frecuencia de adenocarcinomas entre las mujeres judías indican que la etiología de este tipo de cáncer puede ser diferente de la de los cánceres epidermoides. El hecho de que los carcinomas predominen cuando el cáncer del cuello uterino ocurre en mujeres jóvenes

también señala una pauta diferente de etiología de este tipo. Es interesante observar que al hacerse la biopsia de una paciente judía se informó que tenía un carcinoma de células escamosas, pero más tarde, al hacerse la operación, se mostró que se trataba de un adenocarcinoma. Esta paciente fue incluida entre los casos de adenocarcinoma en este informe.

El cáncer del cuello uterino de tipo epidermoide puede ocurrir en vírgenes aparentes y en mujeres con breve duración de exposiciones sexuales, aunque solo en medida relativamente rara. Esto también parece evidente por el informe de Pollack y Taylor *(66)*, en el que figuran cuatro casos de cáncer epidermoide del cuello uterino en pacientes menores de 20 años de edad. La paciente más joven de ese tipo de cáncer mencionada en la literatura es de 16 años. Entre estos grupos los adenocarcinomas parecen más comunes. En el presente estudio se incluye una muchacha de 16 años, una virgen con adenocarcinoma del cuello uterino.

Los datos sobre carcinomas in situ también son demasiado pocos para poder sacar conclusiones definitivas. La tasa de divorcio y la edad al tener el primer coito estuvieron en consonancia con los datos relativos a los cánceres epidermoides. Hubo tres pacientes judías incluidas en este informe con carcinoma in situ, una de las cuales presentó un historial de exposiciones múltiples a varones no circuncidados. Tendría que disponerse de más datos para que este tipo particular de investigación pudiera contribuir a resolver el problema de determinar qué proporción de cánceres in situ se convierte en cáncer epidermoide invasivo.

Otros factores. Algunos de los factores etiológicos sugeridos que se han enumerado en la introducción a este informe, como régimen alimentario, laceraciones cervicales y cervicitis crónica, no se pueden investigar con facilidad mediante una entrevista y por consiguiente no se han tratado. Sin embargo, la frecuencia de la cervicitis crónica entre nuestras testigos blancas no judías, judías y negras es aproximadamente la misma, lo que da a entender que, aun en el caso de que sea etiológicamente importante, se precisan otros factores para explicar la diferencia en incidencia entre esos grupos, según ha subrayado anteriormente McKelvey *(48)*.

Resultados relativos a los datos de incidencia. Los efectos del coito a edad temprana, la repetición de matrimonios y la circuncisión concuerdan con las diferencias en incidencia entre mujeres judías y no judías, blancas y negras, y los varios grupos religiosos en la India. Así, esos factores cobran importancia adicional. Apenas es necesario recalcar que si las subsiguientes investigaciones confirman la función que desempeña la circuncisión, las consecuencias de índole preventiva en muchas partes del mundo distarán mucho de ser triviales.

Factores etiológicos múltiples. La carcinogénesis representa el efecto de numerosos factores, algunos de los cuales pueden ser endógenos y otros exógenos. En el desarrollo del cáncer epidermoide, los factores exógenos pueden revestir importancia particular. No obstante, incluso este tipo de neoplasma es el resultado de factores múltiples, muchos de los cuales siguen constituyendo incógnitas para nuestro estado actual de conocimientos.

En nuestros estudios pudimos proyectar luz solo sobre algunos de esos factores, con la esperanza de que, a través de ellos, pudiéramos avanzar en nuestra comprensión de los demás. De todos modos, si nuestra comprensión de un factor dado cualquiera, por pequeña que sea, puede llevar a una posible reducción de ese cáncer mediante la aplicación de medidas preventivas prácticas, entonces, aunque el mecanismo total de producción del cáncer pueda permanecer indeterminado, nuestros esfuerzos deben canalizarse en esa dirección.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Por medio de la técnica de entrevistas se estudiaron los factores que se sospecha desempeñan una función en el desarrollo del cáncer del cuello uterino.

2. El material consistió en pacientes de cáncer del cuello uterino atendidas en varios hospitales de los Estados Unidos y de la India. Los grupos de testigos estadounidenses estuvieron representados por pacientes con enfermedades pélvicas distintas del cáncer del cuello uterino.

3. Debido a diferencias básicas en las tasas de incidencia, el análisis de mujeres blancas no judías, judías y negras, se llevó a cabo de manera independiente. De igual modo, los datos de la India se analizaron separadamente con respecto a pacientes hindúes, musulmanes, cristianas y parsis.

4. Las pacientes de cáncer del cuello uterino tuvieron edades significativamente más tempranas en el primer coito y al contraer el primer matrimonio que las de los grupos de testigos.

5. La edad al tener el primer coito fue más temprana entre las testigos negras y más tardía entre las testigos judías. En el estudio sobre las mujeres indias, la edad al tener el primer coito fue más temprana entre las mujeres hindúes y musulmanas y más tardía entre las pacientes cristianas y parsis.

6. Se encontró que los matrimonios múltiples eran mucho más comunes entre las pacientes de cáncer del cuello uterino que entre las pacientes testigo.

7. Las pacientes de cáncer del cuello uterino estuvieron expuestas con más frecuencia a hombres no circuncidados que las pacientes testigo correspondientes.

8. La utilización de anticonceptivos sigue siendo una variable dudosa debido a la dificultad asociada con la obtención de información sobre la frecuencia de su uso.

9. No se pudo obtener asociación estadística entre el número de embarazos y el cáncer del cuello uterino después de eliminar los efectos de la edad al contraer el primer matrimonio, considerándose solo las mujeres casadas y comparándose grupos de similar situación económica.

10. Las pruebas actuales acerca del efecto de la abstinencia indica que esta, después del menstruo, puede que no sea un factor tan importante como se había supuesto.

11. Los datos sobre la sífilis sugieren que la asociación estadística entre esta enfermedad y el cáncer del cuello uterino podría explicarse por la edad más temprana al tener el primer coito entre las pacientes de dicho cáncer con sífilis, en comparación con pacientes de cáncer del cuello uterino sin sífilis.

12. Las variables negativas incluyen el comienzo y flujo del menstruo, el método del parto, la descarga irritante, la frecuencia del lavado vaginal y el historial de gonorrea.

13. El cáncer epidermoide del cuello uterino se ha observado en mujeres expuestas solamente a hombres circuncidados y en vírgenes. Por lo tanto deben existir otros factores etiológicos ajenos a los que entrañan el coito y la falta de circuncisión.

14. El examen de la higiene peneal entre los varios grupos estudiados muestra que los hombres pertenecientes a grupos de población que tienen una elevada incidencia de cáncer del cuello uterino observan una higiene peneal deficiente.

15. Los presentes resultados son compatibles con el concepto de que aquellos grupos de población cuyo primer coito y primer matrimonio tienen lugar a una edad tardía y una tasa baja de repetición del matrimonio, cuyos hombres están circuncidados, tienen una tasa más baja de carcinoma del cuello uterino.

16. Se han examinado las posibles interpretaciones de estos resultados y sus consecuencias de índole preventiva.

Deseamos expresar nuestra gratitud a los jefes de personal de los varios servicios, enunciados en el Cuadro 4, que nos han permitido entrevistar a sus pacientes. También queremos dar las gracias a los Dres. Willard M. Allen y Rieva Rosh por su útil asesoramiento y asistencia en el inicio de esta investigación. También queremos dejar constancia de nuestro reconocimiento a las siguientes personas que han examinado con juicio crítico el borrador final en los aspectos clínicos: Dres. Willard M. Allen, Alexander Brunschwig, Harold Burrows, M. Edward Davis, R. Gordon Douglas, Alfred Gellhorn, John B. Graham, E. H. Horning y Ernest L. Vennaway. En los aspectos estadísticos: Dres. Irwin Bross, J. Clemmesen, Richard Doll, Morton L. Levin, Herbert L. Lombard y L. D. Sanghvi.

Por último, hemos contraído una gran deuda con nuestros principales entrevistadores, Regeena Goodwin y Florence Moreno, sin cuyos interrogatorios cuidadosos no hubiera sido posible llevar a cabo el presente estudio, y con Marianne Bardeleben Vargish por la ayuda que nos prestó en la compilación de los datos estadísticos.

DISCUSION

DR. JOSEPH NATHANSON. A fin de poder apreciar el impresionante trabajo presentado por estos señores, en especial desde el punto de vista de adhesión a las leyes rituales, confío en que me permitan ofrecer un resumen de ellas. En primer lugar, en ninguna religión en la historia del devenir de la raza humana, han tenido una existencia tan prolongada las leyes, tal como son conocidas en hebreo, Nidah, que significa separación del esposo. Estas fueron promulgadas en tiempos bíblicos, desde luego hace más de cuatro mil años, y pese a las muy numerosas

diásporas, se han venido acatando con un alto grado de adhesión hasta hace unos cien años.

Ahora bien, ¿qué son estas leyes? En primer lugar, son leyes en virtud de las cuales, ya sea que una mujer menstrúe normalmente cinco días o un día, el tiempo mínimo durante el cual debe llamarse a sí misma absolutamente impura es de cinco días. En otras palabras, si menstrúa solo un día al mes durante toda su vida se le conoce, desde el punto de vista de las leyes mosaicas, como una mujer impura por espacio de cinco días más un período de siete días adicionales.

Otro caso, a cualquier mujer que tenga alguna mancha de dimensión mayor de unos dos centímetros de diámetro en cualquier época del mes se la ve o considera inmediatamente como una mujer impura. Es análoga a la que está menstruando y, por lo tanto, está sujeta a las leyes mosaicas de menstruación. Si una mujer menstruara durante tres días tendría necesariamente un período impuro de doce días. Si tuviera manchas después del primer coito, de nuevo en su caso tendría que pasar por un período de doce días más. Las consecuencias de esos episodios son aparentes de inmediato. Reduce el período de exposición al coito, como lo han expuesto los que han preparado el ensayo, en grado considerable. En realidad, este racionamiento deshonra el prevaleciente en los días felices del Nuevo Trato. A algunas de estas mujeres se las relegaba literalmente al "ostracismo sexual".

Aunque los ensayistas no tocaron la cuestión de la anticoncepción, creo que es importante examinarla. Si el esmegma es irritante, y si el hombre lleva un dispositivo anticonceptivo debe reducirse el factor irritante. Si el hombre no lo utiliza, pero la mujer emplea un anticonceptivo, ¿está impidiendo que el esmegma irrite el cuello uterino, o está a su vez irritando el cuello uterino por el anticonceptivo? Vale la pena investigar este punto.

Es importante señalar que en la propia raza judía, si una pareja se adhiere a las leyes mosaicas de las prácticas sexuales, el hombre no puede utilizar él mismo ningún dispositivo ni anticonceptivo. Por otra parte, a la mujer se le permite usar un anticonceptivo.

Con respecto a cuántas mujeres observan realmente al pie de la letra las leyes mosaicas de la menstruación, o incluso de manera parcial, en la actualidad, quisiera darles a ustedes algunas cifras que el finado Dr. Hiram Vineberg presentó en un documento hace unos 30 años, acerca del mismo tema que se discute, es decir, las diferencias en la incidencia racial del carcinoma del cuello uterino. Durante esos años, de 1893 a 1903, encontró que el cáncer del cuello uterino en la ciudad de Nueva York era 20 veces más frecuente en las mujeres no judías que en las judías. Eso es significativo, porque recordarán que ese fue el período en que se registró el nivel máximo de inmigración procedente de Europa Oriental. La mayoría de las mujeres judías observaba durante ese período las leyes mosaicas de la menstruación con suma fidelidad. Después, en el decenio de 1909 a 1918, esa tasa había descendido a 7,5 veces más de frecuencia en las mujeres no judías que en las judías. Incluso en Israel hay ahora una incidencia apreciable del carcinoma del cuello uterino. Puede que les resulte interesante, y bastante sorprendente para ustedes, saber que, en mis propios 30 años de ejercicio de la medicina, nunca he visto un caso de carcinoma primario del cuello uterino en una paciente privada. He visto unos pocos casos de carcinoma de muñón en el Woman's Hospital en pacientes judías, y carcinoma del cuello uterino en unas pocas mujeres judías en otro pabellón de servicio.

Creo que no se puede atribuir categoría de definitivas a las leyes mosaicas de la menstruación como una explicación de la baja incidencia del cáncer del cuello uterino en la raza judía. En la actualidad creo que desempeñan una función más bien insignificante y estimo, por consiguiente, que hay otro aspecto que merece meditarse seriamente. La respuesta no puede venir, y no vendrá, hasta que hayan pasado por lo menos dos generaciones, tal vez tres, ya que son pocas las mujeres judías que hoy están acatando las leyes mosaicas de la menstruación. A mi juicio alrededor del 95% de las mujeres judías de esta ciudad no están observando las leyes de Nidah. Esta no es mi propia estimación; colegas que tienen tipos similares de práctica médica están de acuerdo conmigo. Incluso los rabinos me han informado en las últimas semanas que su impresión es similar a la nuestra. Un rabino que dijo hace poco tiempo que en un período de 18 años nunca había sido consultado por ninguna mujer judía de su congregación acerca de cómo cumplir las leyes mosaicas de la menstruación. Así, pues, en la actualidad, no creo que con la información que tenemos a nuestro alcance se justifique que declaremos que la leyes mosaicas por

sí son el factor importante en la prevención del carcinoma del cuello uterino en la raza judía.

Creo que el Dr. Wynder dijo que una de las observaciones más concretas era que si la mujer se casaba tarde y tenía el primer coito ya tarde en la vida la incidencia del cáncer es menor. ¿Estoy en lo correcto?

DR. WYNDER. Eso es correcto.

DR. NATHANSON. En ese caso resulta paradójico observar que el Antiguo Testamento exhortara a la raza judía a que se casara a una edad temprana. Por lo tanto deberíamos haber tenido una mayor incidencia de carcinoma en las mujeres judías porque se casaban más pronto y tenían el primer coito a una edad más temprana. ¿Cómo puede usted explicar la discrepancia? Tengo la creencia y, desde luego, esto solo es una creencia, de que esto se resolverá en una cuestión en la que el experto en genética dará respuesta final al problema. En otras palabras, creo, o por lo menos hasta cierto punto, que, por una u otra razón, ya sea que se llame biología, o bien que se deba a que durante un período de más de 4.000 años las mujeres judías han observado las leyes de la menstruación y, por consiguiente, han estado sujetas a menos irritación durante generaciones, digamos un par de cientos de generaciones, el epitelio cervical de la mujer judía ha llegado a dotarse de la capacidad de resistir los cambios neoplásticos de tipo maligno mejor de lo que lo puede hacer su hermana no judía, que no ha tenido el beneficio de una irritación acentuadamente reducida del tracto genital inferior.

DR. FRANK R. SMITH. Aunque no sabía que el Dr. Wynder estaba haciendo este trabajo en conexión con el servicio ginecológico en el Memorial Hospital, me interesó ver que ha seguido muy de cerca la pauta de estudio que yo emprendí en el mismo hospital en 1927.

En un esfuerzo por descubrir por qué algunas mujeres desarrollaban cáncer, tomanos un grupo de pacientes de cáncer y otro grupo de testigos y utilizamos un cuestionario.

El punto llamativo que surgió de nuestro estudio fue el de la diferencia racial. Después de encontrar que aparecía en las cifras comencé a indagar en la literatura y descubrí que la infrecuencia del cáncer del cuello uterino en las mujeres judías se mencionaba en un informe de la Clínica Mayo unos cinco años antes. El otro factor que salió a la luz fue el uso de los lavados vaginales con Lysol. Fue asombroso observar el número de mujeres que utilizaban ese tipo de lavados en el grupo de ese cáncer y la ausencia práctica de su uso en el grupo de las testigos. También observamos en el grupo de cáncer que el intervalo entre el matrimonio y el primer embarazo parecía ser más prolongado que en el de las testigos.

La observación acerca del lavado vaginal con Lysol ilustra uno de los peligros de este tipo de análisis. La razón por la que las mujeres con cáncer del cuello uterino empleaban los lavados vaginales con Lysol era que padecían leucorrea. Las testigos que fueron tomadas de otros hospitales no tenían necesidad de los lavados vaginales.

Me pasé cuatro años y medio antes de la guerra persiguiendo monos en búsqueda de la respuesta al problema del Lysol. Cada día uno de nosotros aplicaba Lysol en dosis de diferente densidad a la vagina en tampones. Cada tres meses hacíamos una biopsia de los cuellos uterinos. Era bastante difícil conseguir monos que hubieran tenido crías y que se encontraran en buen estado de salud, pero utilizamos unos 18 en total. Estábamos justo comenzando a obtener lo que parecían ser cambios en las capas basales del cuello uterino en el grupo en el que estaba aplicándose la solución más fuerte de Lysol, cuando la guerra puso término al trabajo. Así, el experimento, excepción hecha de las diapositivas que todavía conservo, parece haber sido inútil. No demostró ni refutó nada. El grupo de Allen, en New Haven, utilizó esmegma en varias soluciones atenuadas para inyectarlas al cuello uterino pero sin ningún resultado positivo.

Debemos reconocer el peligro de utilizar cifras y tener mucho cuidado con las interpretaciones. En nuestro estudio encontramos que si bien las mujeres judías representaban alrededor del 48 al 49% de los casos benignos en el Memorial Hospital, comprendían menos del 4% de nuestro grupo de pacientes con cáncer. Las mujeres italianas, que son bastante prolíficas, constituían solo el 8% de nuestra sección representativa, sin embargo su proporción era de más del 20% de nuestros casos de cáncer del cuello uterino.

Dudo que el régimen alimentario tenga mucho que ver con la protección contra el cáncer del cuello uterino, lo que nos lleva a la cuestión de la circuncisión como explicación de la baja incidencia de ese cáncer en las mujeres judías. La circuncisión no es, por supuesto, peculiar del pueblo judío. En las Islas Fiji, donde la población

está constituida por dos grupos, distintos racial y culturalmente, el cáncer del cuello uterino no se presenta nunca en el grupo que practica la circuncisión.

DR. SAMUEL WOLFE. La inmunidad de las mujeres judías al cáncer del cuello uterino puede ser resultado de la resistencia racial o bien de prácticas sexuales diferentes de las seguidas por otros pueblos. Oradores anteriores ya han considerado los factores que entran en la circuncisión del hombre y la práctica de la abstinencia sexual durante una semana después de haber cesado el menstruo.

La investigación, según se ha informado en esta sesión, sugiere una resistencia natural al cáncer por las mujeres judías, pero para dar validez a esto es necesaria una investigación que siga líneas antropológicas más amplias. Los pueblos de Europa y América son de raza indoaria en tanto que los de linaje judío son de ascendencia semítica. También deben ser investigados de manera similar, como grupo testigo, otros pueblos de origen semítico, como los árabes. Si mediante esos estudios se muestra que solo las mujeres judías están libres del cáncer del cuello uterino, la conformidad a sus regulaciones sexuales religiosas puede entonces inferirse como el factor probable de que estén libres de cáncer. Si las mujeres judías como árabes mostraran una baja incidencia de carcinoma, la resistencia racial parecería ser la respuesta a la incógnita.

DR. HOWARD C. TAYLOR, JR. Quisiera llamar la atención a la importancia general del método que se nos ha demostrado para el estudio del cáncer del cuello uterino. Este método, mediante el cual se examina con gran detalle el ambiente previo de la paciente, se puede aplicar a un gran número de tipos de enfermedades crónicas.

Dudo que se hayan llevado a cabo anteriormente estudios del cáncer del cuello uterino con tanto detalle y tal grado de consideración en cuanto a la validez de las estadísticas, como el que se ha presentado aquí esta noche.

A título de oyentes, sin embargo, sí tenemos que llegar a algunas conclusiones tangibles derivadas de estos datos estadísticos. Los primeros esfuerzos para encontrar tal conclusión concreta son tal vez un poco decepcionantes. Me parece que se han expuesto dos teorías más bien contrapuestas. Un punto de vista parece ser que factores extrínsecos, en los que son importantes varios aspectos de la higiene del sexo, desempeñan la función principal en el origen del cáncer del cuello uterino. El otro punto de vista parece indicar que las diferencias son intrínsecas, constitucionales, o tal vez genéticas. Me pregunto si el orador, en su conclusión, dirigiría sus observaciones hacia esos dos puntos de vista un tanto divergentes.

DR. SAUL B. GUSBERG. Desearía hacer una pregunta: ¿existe esta misma disparidad entre estos grupos en el carcinoma intraepitelial del cuello uterino? Esta es una pregunta que nos hemos hecho con frecuencia.

DR. WYNDER (cierre de la reunión). En primer lugar quisiera declarar que es mucho lo que hemos aprendido de los varios puntos planteados por los participantes. Nos percatamos muy bien de que el trabajo realizado por el Dr. Smith y otros nos ha dado muchas iniciativas para nuestros estudios. Los estudios presentados no son más que extractos de una empresa mucho más amplia, que ha entrado a analizar con cierto detalle muchos de los puntos formulados.

Hemos estudiado la cuestión de los lavados vaginales y hemos encontrado que no tenían importancia estadística los lavados vaginales con Lysol ni con ningún otro tipo de lavado. En la India casi ninguna de las pacientes, ya sea en los casos de las testigos o las de cáncer del cuello uterino, utiliza el lavado vaginal.

La cuestión de los anticonceptivos es sumamente difícil. Encontramos un uso ligeramente mayor de los condones en el grupo de las testigos en comparación con las de cáncer del cuello uterino, pero habida cuenta de la dificultad de obtener datos acerca de los anticonceptivos, no atribuimos demasiado valor a esto. Los diafragmas se utilizaron en menos del 5% del grupo de las pacientes estudiadas.

Debe ponerse de relieve que las pacientes testigo en este tipo de estudio son muy importantes, cuestión que no se reconoce con frecuencia. Cada paciente testigo es tan importante como cada paciente con el tipo de cáncer que se estudia. Hemos analizado a las pacientes testigo no solo en lo que repecta a edad y situación económica, sino también en lo que se refiere a religión, antecedentes de nacionalidad y ascendencia, así como en lo atinente a los hospitales de admisión. En aquellos casos en que existían diferencias, las hemos estandarizado para compensarlas, por lo tanto creemos que nuestras testigos son tan comparables como es posible con los casos de cáncer del cuello uterino.

En lo que atañe a la abstinencia debemos considerar lo siguiente: es indudable que una mujer que se abstiene durante siete días y es verdaderamente religiosa es mucho menos probable que tenga relaciones extramaritales, de modo que es muy difícil mantener aparte esos dos hechos. Encontramos que aquellas mujeres judías con cáncer del cuello uterino que sí tenían relaciones extramaritales no practicaban la abstinencia. Por lo tanto, esos factores son muy difíciles de separar.

Se mencionó el factor de prostitución. En una visita a Dinamarca hecha el mes pasado tuve ocasión de ver un estudio, que aún no se había publicado, hecho por el Dr. Røjel, en el que se encontró que las prostitutas de Dinamarca tenían hasta cuatro veces más cáncer del cuello uterino que las demás mujeres de la misma situación económica.

El Dr. Symeonidis señaló que había una tasa relativamente elevada de circuncisión entre los negros. Inicialmente encontramos un hecho similar, pero a medida que nos fuimos haciendo más cuidadosos en nuestras preguntas sobre la circuncisión, descubrimos que no se circuncida más a los negros al nacer, pero que sí practican un grado ligeramente mayor de circuncisión en sus años de adolescentes. Sin embargo, encontramos una respuesta peculiar entre los negros. Por ejemplo, si se le preguntaba a un paciente negro, "¿Te circuncidaron?", con frecuencia contestaba "Sí", porque estimaba que si decía que no había sido circuncidado, pudiéramos hacerle la operación.

Un punto que me interesa es la aparente menor frecuencia o incidencia de cáncer del cuello uterino en Israel que en la ciudad de Nueva York. ¿Pudiera posiblemente explicarse esto basándose en el hecho de que si una mujer tiene relaciones extramaritales en la ciudad de Nueva York es más probable que las tenga con un hombre no circuncidado que en Israel, donde la mayoría de estos están circuncidados?

Se hizo una pregunta acerca de la ocurrencia de cáncer del cuello uterino en pacientes de clínicas y pacientes privadas. Es un hecho conocido que el cáncer del cuello uterino es menos corriente entre las pacientes privadas. Como hemos demostrado, es incuestionable que hay mejor higiene peneal entre pacientes del grupo de ingreso más alto. También debe tenerse en cuenta que la edad al contraer el primer matrimonio es más tardía en las pacientes privadas. Hemos hecho un estudio de las citadas pacientes en el Memorial Hospital y encontrado una edad significativamente más tardía al contraer el primer matrimonio en ellas por comparación con nuestras pacientes de clínica.

Hay otro punto relacionado con las variaciones histológicas que merece comentarse. Separamos nuestros resultados en cáncer epidermoide, carcinoma in situ y adenocarcinoma. No se dispuso de datos suficientes sobre el carcinoma in situ para analizarlos estadísticamente, pero parecen ir en la misma dirección que los datos del cáncer epidermoide. En el adenocarcinoma, que no analizamos estadísticamente, encontramos, como ya se ha señalado antes, que la incidencia entre las mujeres judías es la misma que entre las no judías. Creo que esto reitera el argumento de que la etiología del cáncer epidermoide y del adenocarcinoma es enteramente diferente.

Otra cuestión que quisiera subrayar se refiere a los factores genéticos y al impulso hormonal con respecto al cáncer del cuello uterino. Con frecuencia se había pensado que los factores genéticos tienen importancia etiológica en muchos tipos de cáncer, como el del hígado entre los bantúes, hasta que se mostró que determinados factores relativos al régimen alimentario podían explicar la elevada incidencia de este cáncer. De manera similar, en el cáncer de pulmón se sugirió que las mujeres tienen una resistencia genética a él, hasta que se mostró que el hábito más intenso de fumar entre los hombres podía explicar esa diferencia.

En la India tenemos antecedentes genéticos similares en los hindúes, musulmanes y cristianos, los que proceden todos del mismo linaje racial. La mayoría de los musulmanes y cristianos son conversos de la religión hindú. La señalada diferencia en la frecuencia de cáncer del cuello uterino como mejor puede explicarse tal vez es en razón de los factores exógenos esbozados.

¿Qué cabe decir del factor del impulso hormonal que influye en el impulso sexual de una mujer determinada? Creo que las tradiciones y costumbres sociales rigen el comienzo y la intensidad del coito más que el impulso hormonal.

Quisiera señalar, por último, un factor que está aceptándose cada vez más. El cáncer epidermoide se comporta de manera muy diferente de la de los demás cánceres. Los epidermoides rara vez ocurren en lugares no expuestos a factores exógenos de irritación. El cáncer epidermoide de pulmón es una ocurrencia muy rara entre los que no son fumadores. El cáncer epidermoide de la lengua, la mucosa bucal y la

laringe es muy raro en pacientes no expuestos a algún factor exógeno de irritación. El cáncer epidermoide del cuello uterino es muy raro entre las mujeres vírgenes. Por lo tanto, creo, habida cuenta de las pruebas actuales, que la hipótesis provisional debe ser que en este funcionan factores extrínsecos. Nos percatamos muy bien de que el cáncer es un esfuerzo coordinado de muchos factores endógenos y exógenos, pero debemos atacar a aquellos factores a los que podemos someter con el mayor grado de éxito práctico.

Referencias

(1) Instituto Nacional del Cáncer. Cancer Illness. Cancer Morbidity Series, Number 1-10, 1950-1952. Bethesda, Md., Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública de los E.U.A.

(2) Organización Mundial de la Salud. *Epidemiological and Vital Statistics Report,* vol. 5, No. 1-2. Ginebra, 1952.

(3) Bleich, A. R. *JAMA* 143:1054, 1950.

(4) Jefferys, W. H. y J. L. Maxwell. *The Diseases of China, Including Formosa and Korea,* 2ª ed. Shanghai, China Medical Association, pág. 479.

(5) Khanolkar, V. R. Comunicación personal.

(6) Cooray, G. H. *Indian J Med Res* 32:71, 1944.

(7) Vineberg, H. N. *Am J Obstet Gynecol* 53:410, 1906.

(8) Theilhaber, A. y S. Greischer. *Z Krebsforsch* 9:530, 1910.

(9) Peller, S. *Z Krebsforsch* 34:128, 1931.

(10) Theilhaber, A. *Z Krebsforsch* 8:466, 1910.

(11) Hoffman, F. L. *Am J Cancer* 17:142, 1933.

(12) Kennaway, E. L. Comunicación personal.

(13) Treusch, J. V., A. B. Hunt y A. A. Rousuck. *Am J Obstet Gynecol* 52:162, 1946.

(14) Smith, F. R. *Am J Obstet Gynecol* 41:424, 1941.

(15) Horwitz, A. *Surg Gynecl Obstet* 44:355, 1927.

(16) Rothman, A., L. P. Rapoport e I. Davidsohn. *Am J Obstet Gynecol* 62:160, 1951.

(17) Rubin, I. C. Citado por H. N. Vineberg. *J Mt Sinai Hosp* 10:33, 1943-44.

(18) Weiner, I., L. Burke y M. A. Goldberger. *Am J Obstet Gynecol* 61:418, 1951.

(19) Kaplan, I. I. y R. Rosh. *Am J. Roentgenol* 57:659, 1947.

(20) Sugar, M. y W. E. Levy. *New Orleans M.S.J.* 103:424, 1951.

(21) Sorsby, M. *Cancer and Race; A Study of the Incidence of Cancer Among Jews.* Nueva York, N.Y., William Wood y Company, 1931.

(22) Wolff, G. *Am J Hyg* Sect. A 29:121, 1939.

(23) Davidsohn, I. *Medical Leaves,* 1939, pág. 19.

(24) Kennaway, E. L. *Br J Cancer* 2:177, 1948.

(25) Handley, W. S. *Lancet* 1:987, 1936.

(26) Tjokronegoro, S. Comunicación personal.

(27) Robinson, B. W. *Am J Roentgenol* 66:783, 1951.

(28) Quinland, W. S. y J. R. Cuff. *Arch Pathol* 30:393, 1940.

(29) Hynes, J. F. *Am J Roentgenol* 60:368, 1948.

(30) Register-General, Gran Bretaña. *Statistical Review of England and Wales (1936).* Londres, H. M. Stationery Office, 1937-1938.

(31) Clemmesen, J. y A. Nielsen. *Br J Cancer* 5:1959, 1951.

(32) Stocks, P. Citado por W. L. Harnott. *Br J Cancer* 3:433, 1949.

(33) Maliphant, R. G. *Br Med J* 1:978, 1949.

(34) Dorn, H. F. *Human Biol* 15:73, 1943.

(35) Lombard, H. L. y E. A. Potter. *Cancer* 3:960, 1950.

(36) Gilliam, A. G. *J Natl Cancer Inst* 12:287, 1951-1952.

(37) Gagnon, F. *Am J Obstet Gynecol* 60:516, 1950.

(38) Rojel, J. *The Interrelation Between Uterine Cancer and Syphilis,* Copenhague, Nyt Nordisk Forlag, 1953.

(39) Khanolkar, V. R. *Acta U Internat contra Cancrum* 6:881, 1948-1950.

(40) Vineberg, H. N. En: *Contributions to Medical and Biological Research, Dedicated to Sir William Osler.* Nueva York, N.Y., Paul B. Hoeber, Vol. 2, pág. 1217, 1919.

(41) Clemmesen, J. *J Natl Cancer Inst* 12:1, 1951-1952.

(42) Gardner, W. U. *Surgery* 16:8, 1944.

(43) Hofbauer, J. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 46:232, 1939.

(44) Ayre, J. E. *Am J Obstet Gynecol* 54:363, 1947.

(45) Bainborough, A. R. *Am J Obstet Gynecol* 61:330, 1951.

(46) Bayly, M. A. y R. R. Greene. *Am J Obstet Gynecol* 64:660, 1952.

(47) Nieburgs, H. E. *Am J Obstet Gynecol* 62:93, 1951.

(48) McKelvey, J. L. Debate sobre Gagnon (Ref. 37).

(49) Ewing, J. *Surg Gynecol Obstet* (Supp. 2) 44:165, 1927.

(50) Levin, M. L., L. C. Kress y H. Goldstein. *NY State J Med* 42:1737, 1942.

(51) Belote, G. H. *Am J Syph* 15:372, 1931.

(52) Harding, W. G., II. *Cancer Res* 2:59, 1942.

(53) Wallingford, A. J. Citado por M. L. Levin *et al.* (Ref. 50).

(54) Clemmesen, J. Comunicación personal.

(55) Denoix, P. F., M. P. Schützenberger y G. Viollet. *Bull Inst Natl Hyg 6:573, 1951.*

(56) Hausdorff, H. *Zentralbl Gynakol* 72:1901, 1950.

(57) Cornfield, J. *J Natl Cancer Inst* 11:1269, 1950-1951.

(58) Sadowsky, D. A., A. G. Gilliam y J. Cornfield. *J Natl Cancer Inst* 13:1237, 1952-1953.

(59) Doll, R. y A. B. Hill. *Br Med J* 2:1271, 1952.

(60) Sanghvi, L. D. y V. R. Khanolkar. *Ann Eugenics* 15:52, 1949.

(61) Zullo, R. J. Comunicación personal.

(62) Wynder, E. L. Datos inéditos.

(63) Plaut, A. y A. C. Kohn-Speyer. *Science* 105:391, 1947.

(64) Fischer, R. *Obstet Gynecol Surv* 8:232, 1953.

(65) Kiser, C. V. y P. K. Whelpton. *Milkbank Mem Fund Quart* 22:72, 1944.

(66) Pollack, R. S. y H. C. Taylor, Jr. *Am J Obstet Gynecol* 53:135, 1947.

MUERTE POR CIRROSIS DE HIGADO Y PRECIO DE LAS BEBIDAS ALCOHOLICAS

John R. Seeley[1]

Cualquier condición que sea causa de defunción tendrá interés para los médicos, aunque su prevalencia sea relativamente baja. Particularmente, el interés podría ser mayor si, a la vez, la prevalencia se incrementara aunque las medidas para reducir estas tasas de mortalidad, incluso las más simples, parezcan estar disponibles. Si, además, las medidas propuestas no aumentaran el volumen de trabajo del médico, de por sí sobrecargado, quizás sean tanto más gratas, como la disminución de mosquitos en relación con la fiebre amarilla.

Es muy posible que la cirrosis de hígado como causa de defunción pertenezca a esta categoría. Su contribución a la mortalidad es baja, aunque no precisamente insignificante, en las naciones occidentales más desarrolladas. En el Canadá, durante los últimos 50 ó 60 años, las tasas *(1)* han variado entre un mínimo de 5,2 y un máximo de 11,4 por 100.000 adultos. Las defunciones por esta causa también han oscilado entre aproximadamente el 0,25 y el 0,667% de la mortalidad *(1)*. Tal tasa de mortalidad se puede comparar con las tasas de suicidio o leucemia.

Si limitamos el campo de interés a los años 1921-1956, para los cuales existen datos relativamente dignos de crédito, tenemos la impresión de un ascenso bastante espectacular de la proporción de mortalidad general atribuida a la cirrosis de hígado, y esto durante un período de tiempo en el cual las deficiencias nutricionales (consideradas por lo común como causa contribuyente) han ido disminuyendo de forma considerable y constante. El aumento anual medio de la tasa relativa ha sido de alrededor del 4% de la tasa del año anterior, y la tendencia es tan constante que, estadísticamente, "explica" el 92% de la varianza de la mortalidad *(2)*, como se muestra en la Figura 1. Además, los resultados son similares si se considera como fuente de datos todo el Canadá, solo Ontario, o incluso una zona tan pequeña como Toronto *(3)*.

Tampoco se puede atribuir, de forma importante, este aumento a los cambios de composición por edad y sexo de la población. Si los datos brutos se contabilizan de nuevo como tasas de mortalidad específicas por edad y sexo, y la mortalidad "esperada" se refiere a un "millón estándar" de población, un ajuste lineal de los datos en función del tiempo sigue explicando el 86% de la variación total. En otras palabras, se puede atribuir solo aproximadamente el 6% a cambios por edad y sexo *(4)* de la composición de la población. La Figura 2 ofrece una representación gráfica.

Por varios motivos, nuestro interés en las muertes por cirrosis de hígado se orientó en las direcciones siguientes.

BASE LOGICA DEL ESTUDIO

Algunos tipos de cirrosis de hígado, y sobre todo algunas cirrosis suficientemente graves para ser causa de defunción, por lo general y desde hace mucho tiempo se han considerado como una "complicación producida por el alcoholismo" *(5)*. En efecto, se piensa que la relación es tan estrecha que las tasas de mortalidad por cirrosis de hígado han servido de base para estimar casi todas las tasas de prevalencia del alcoholismo *(6, 7)*, aunque no se conozca la proporción de tales muertes debidas o asociadas al alcoholismo *(8-10)*.

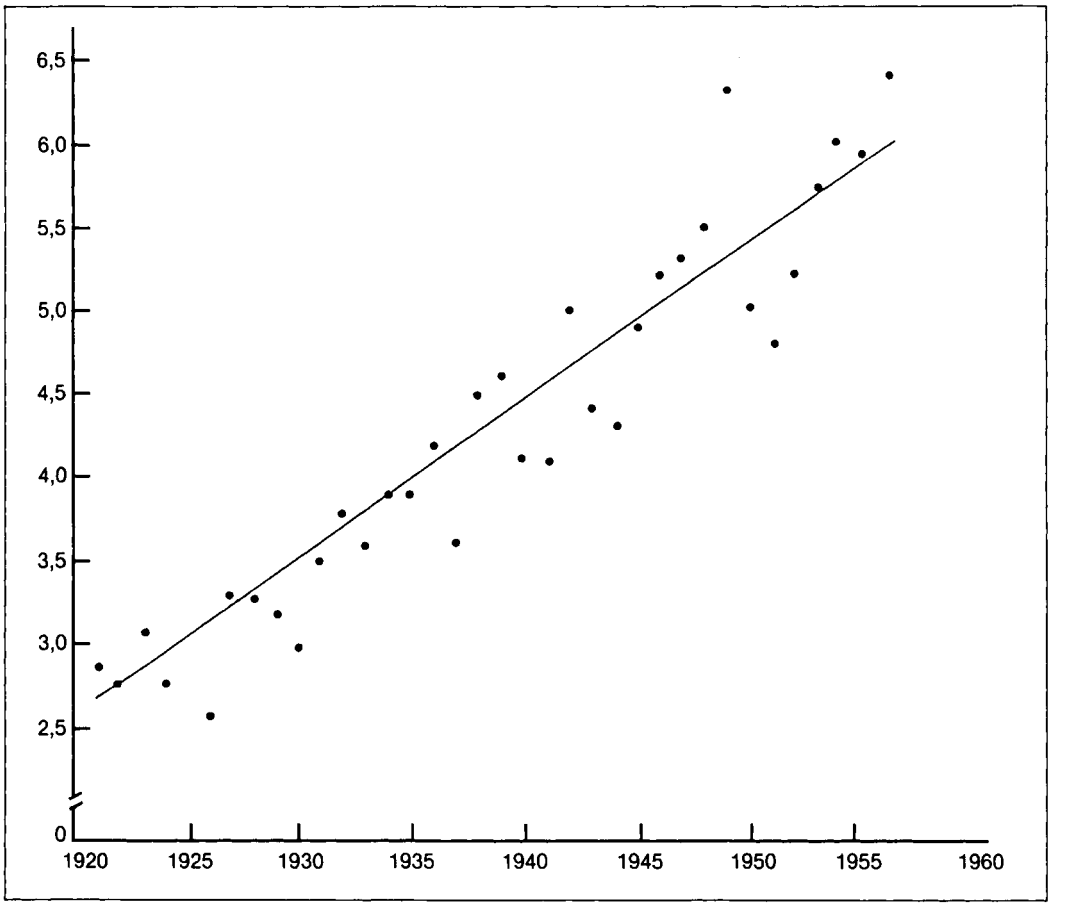
No obstante, dado que existe una asociación estrecha entre la muerte por cirrosis de hígado y la "prevalencia del alcoholismo", bien podemos preguntarnos cuál es la asociación entre la tasa de mortalidad por cirrosis y el consumo de bebidas alcohólicas.

Si, además, se descubre que esta asociación es estrecha y positiva, entonces un interés en la economía o en la salud pública nos llevará a

Fuente: *Canadian Medical Association Journal* 83:1361-1366, 1960.

[1]Alcoholism Research Foundation of Ontario, Canadá.

Figura 1. Mortalidad por cirrosis de hígado, por 1.000 defunciones por todas las causas. Canadá, 1921-1956.



investigar la relación de dependencia entre el consumo y el precio del alcohol. Estos dos aspectos se investigan de forma particular en este artículo.

Datos. Los datos siguientes existen disponibles *(1)* para Ontario y el Canadá: a) las tasas de mortalidad por cirrosis de hígado, b) los valores de venta en dólares de las bebidas alcohólicas permitidas, c) el volumen en galones por tipo de bebida (cerveza, vino, licores), d) la población de 20 años y más, e) los ingresos personales disponibles (ingresos personales totales menos impuestos) y f) los índices de precios al consumidor, si se desea.

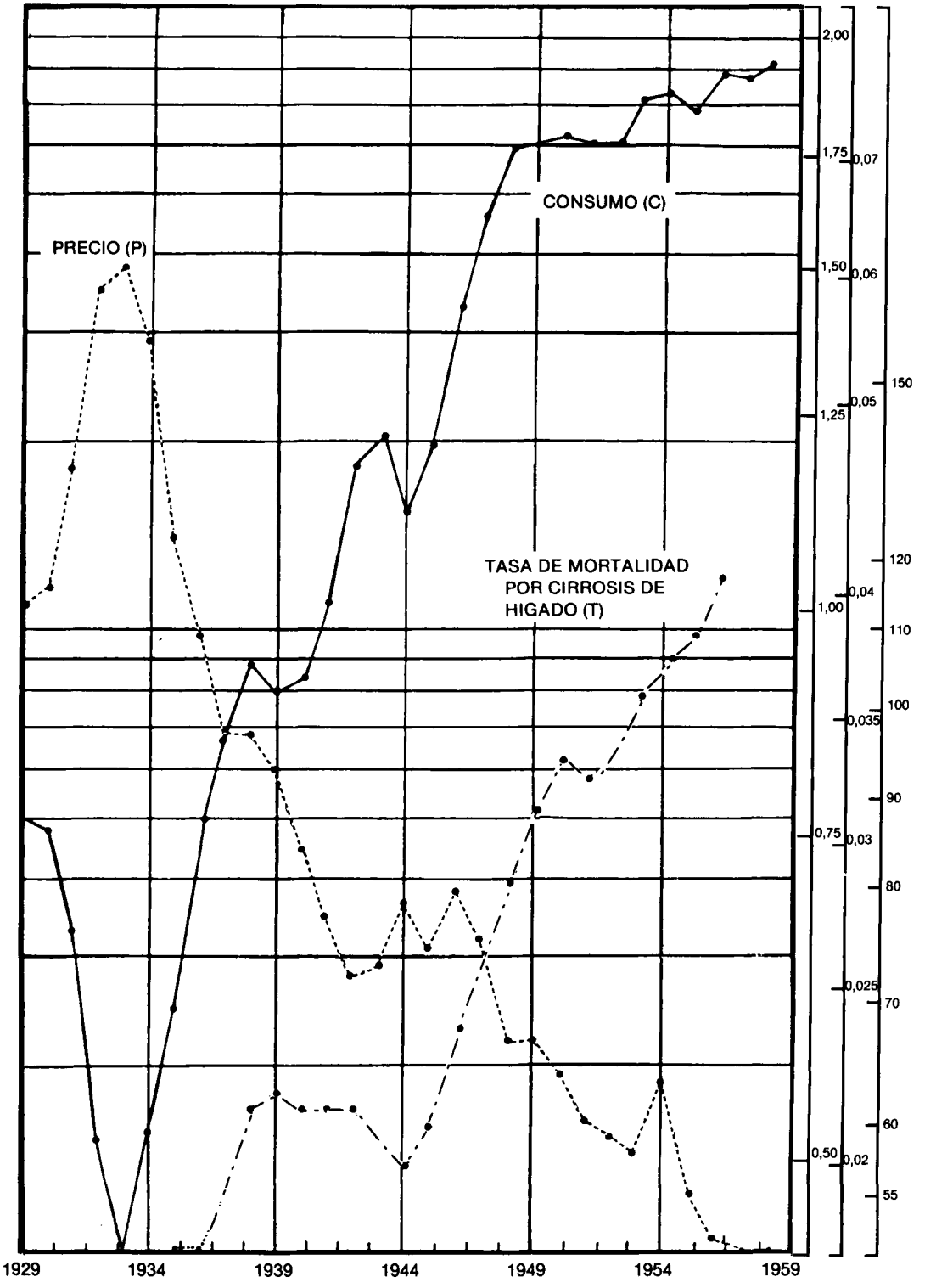
Precio. De b), c) y f), se puede calcular el precio medio anual de un galón de alcohol absoluto en dólares estándar. De la misma manera, de d), e) y f) se pueden calcular los ingresos personales disponibles por adulto en dólares estándar. Y de estos dos cálculos, se puede obtener el precio de un galón de alcohol expresado como una fracción de los ingresos medios disponibles por adulto. Este "precio relativo" es el que utilizaremos a continuación.

Consumo. De c) y d) se puede calcular el consumo de alcohol absoluto por cada "adulto" (definido como persona de 20 años y más).

Mortalidad. Tenemos la cifra de defunciones por cirrosis de hígado por 100.000 adultos de a).

Estas tres series de variables del Canadá y Ontario, en los años para los cuales hay datos disponibles, se presentan en los Cuadros 1 y 2.

Figura 2. Precio y consumo de alcohol y tasa de mortalidad por cirrosis de hígado. Ontario, 1929-1958.



Cuadro 1. Canadá. Precio relativo estándar medio del alcohol, consumo medio de alcohol y tasa media de mortalidad de adultos por cirrosis de hígado.[a]

Año	Precio del alcohol[b]	Consumo de alcohol[c]	Tasa no estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado[d]	Tasa estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado[e]
1926	0,047	0,62	–	–
1927	0,049	0,62	–	–
1928	0,037	0,77	–	–
1929	0,041	0,85	–	–
1930	0,042	0,87	–	–
1931	0,046	0,76	–	–
1932	0,049	0,65	–	–
1933	0,065	0,46	–	–
1934	0,065	0,46	–	–
1935	0,052	0,56	64,34	38,62
1936	0,049	0,63	65,17	38,75
1937	0,046	0,67	64,86	38,28
1938	0,044	0,74	68,38	40,05
1939	0,044	0,70	69,94	40,64
1940	0,040	0,74	67,08	38,68
1941	0,037	0,82	68,55	39,35
1942	0,034	0,91	72,60	41,44
1943	0,035	0,98	71,10	40,24
1944	0,039	0,82	69,13	38,98
1945	0,037	0,94	72,31	40,72
1946	0,035	1,20	76,38	42,76
1947	0,033	1,33	79,09	44,12
1948	0,028	1,46	83,09	46,33
1949	0,030	1,41	87,78	48,88
1950	0,028	1,44	88,59	49,20
1951	0,025	1,47	87,90	48,61
1952	0,025	1,46	91,30	50,58
1953	0,028	1,44	96,33	53,49
1954	0,028	1,46	98,28	54,33
1955	0,026	1,39	100,30	55,35
1956	0,024	1,51	107,99	–

[a]Los datos primarios sobre los cuales se basaron todas las tasas del cuadro se presentan en *Statistics of Alcohol Use and Alcoholism in Canada, 1871-1956.* Todas las tasas de mortalidad por cirrosis de hígado se corrigieron para tomar en consideración los efectos de la Sexta revisión de las listas internacionales de enfermedades y causas de muerte.

[b]Precio medio de 1 galón imperial de alcohol absoluto, dado como fracción de los ingresos anuales medios personales disponibles de los adultos.

[c]Consumo medio por "adulto" (personas de 15 años y más) en galones imperiales de alcohol absoluto. (Nota del editor: 1 galón imperial equivale a 4,456 litros.)

[d]Defunciones atribuidas a cirrosis de hígado, por 1.000.000 de "adultos" (personas de 20 años y más); medias centradas móviles por cada dos años.

[e]Defunciones esperadas por millón estándar de población.

ANALISIS

Consumo de alcohol y tasa de mortalidad por cirrosis de hígado

Hay tres puntos de gran interés con respecto a la relación entre el consumo de alcohol y la tasa de mortalidad por cirrosis de hígado: a) ¿Cuán *íntima* es la correlación? b) ¿Cuál es la *forma* aparente de la relación? c) ¿En qué punto del consumo se puede esperar que las muertes por cirrosis de hígado tengan un valor *mínimo?*

La respuesta a la primera pregunta parece ser que las correlaciones son altas y positivas; cuanto mayor es el consumo, tanto más alta es la tasa de mortalidad. En el Canadá, la correlación entre el consumo de alcohol y la tasa bruta de mortalidad por cirrosis de hígado es 0,960,

Cuadro 2. Ontario. Precio relativo estándar medio del alcohol, consumo medio de alcohol y tasa media de mortalidad de adultos por cirrosis de hígado.[a]

Año	Precio del alcohol[b]	Consumo de alcohol[c]	Tasa no estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado[d]	Tasa estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado[e]
1929	0,0400	0,765	–	–
1930	0,0409	0,752	–	–
1931	0,0471	0,662	–	–
1932	0,0589	0,515	–	–
1933	0,0605	0,446	–	–
1934	0,0555	0,518	–	–
1935	0,0434	0,605	51,30	27,56
1936	0,0036	0,764	51,40	28,30
1937	0,0342	0,840	55,61	31,45
1938	0,0342	0,922	61,34	34,24
1939	0,0327	0,892	63,30	34,78
1940	0,0298	0,908	61,27	33,64
1941	0,0273	0,997	60,75	33,33
1942	0,0254	1,175	61,51	33,46
1943	0,0256	1,222	58,96	31,78
1944	0,0278	1,107	57,18	30,88
1945	0,0262	1,197	60,06	32,59
1946	0,0280	1,435	66,70	36,07
1947	0,0265	1,601	74,79	40,43
1948	0,0234	1,737	80,99	43,96
1949	0,0234	1,760	89,26	48,42
1950	0,0225	1,766	94,63	51,49
1951	0,0213	1,757	92,72	50,61
1952	0,0209	1,775	94,99	51,99
1953	0,0203	1,850	102,42	56,44
1954	0,0222	1,876	106,69	58,84
1955	0,0194	1,828	108,27	59,64
1956	0,0183	1,917	115,49	–

[a]Los datos primarios sobre los cuales se basaron todas las tasas del cuadro se presentan en *Statistics of Alcohol Use and Alcoholism in Canada, 1871-1956.* Todas las tasas de mortalidad por cirrosis de hígado se corrigieron para tomar en consideración los efectos de la Sexta revisión de las listas internacionales de enfermedades y causas de muerte.

[b]Precio medio de 1 galón imperial de alcohol absoluto, dado como fracción de los ingresos anuales medios personales disponibles de los adultos.

[c]Consumo medio por "adulto" (personas de 15 años y más) en galones imperiales de alcohol absoluto.

[d]Defunciones atribuidas a cirrosis de hígado, por 1.000.000 de "adultos" (personas de 20 años y más); medias centradas móviles por cada dos años.

[e]Defunciones esperadas por millón estándar de población.

lo que "explica" (estadísticamente) el 92% de la variación. La correlación entre el consumo de alcohol y la tasa de mortalidad estandarizada por edad y sexo es más baja, pero considerable aún ($p = 0{,}910$), y explica solamente un poco menos (el 83%) de la varianza. Las correlaciones correspondientes en Ontario son muy similares ($p = 0{,}969$ y 0,959, respectivamente).

El *hecho* de una relación (estadística) es difícil de discutir. La *forma* de la relación es más difícil de establecer. El problema esencial es si la relación básica es lineal (entonces, la tasa de mortalidad por encima de cierto punto será un múltiplo simple de la tasa de consumo, y las muertes tendrán un valor mínimo cuando el consumo tenga un valor mínimo), o si la relación es logarítmica, en cuyo caso las tasas de mortalidad tendrán tendencia a subir tanto por encima como por debajo de un nivel determinado del consumo. El análisis estadístico favorece la segunda opinión (aunque no consigue establecerla inequívocamente). Si recordamos que el "consu-

mo" del cual estamos hablando es el consumo "oficial" (es decir, el consumo de alcohol proveniente solo de proveedores autorizados), la conclusión no resultaría contraria, ni al sentido común, ni a la experiencia de otros momentos y otros lugares, ya que resulta creíble que, por debajo de cierto nivel de consumo lícito, se dispone de una cantidad suficiente de alcohol ilícito para agregar al verdadero consumo total, y quizás aumentar el daño físico por cada unidad consumida.

Si se acepta la hipótesis de una relación logarítmica, entonces parece que:

a) En el Canadá: 1) La tasa no estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado tendría un valor mínimo (66 muertes por millón de adultos por año) cuando el consumo baje a un promedio de 0,60 galones de alcohol absoluto por cada adulto y año. En otras palabras, deberíamos esperar una reducción del 38% en las tasas de mortalidad del año 1956, si el consumo bajara un 60%. 2) La tasa estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado tendría un valor mínimo (39 muertes por millón de habitantes de la población estándar por año) cuando el consumo baje a un promedio de 0,65 galones de alcohol absoluto por adulto por año. Esto significaría una reducción de muertes de aproximadamente el 30%, dado un descenso del consumo de alcohol de 57%.

b) En Ontario: 1) La tasa de mortalidad por cirrosis de hígado estaría en el mínimo (56 muertes por millón de adultos por año), cuando el consumo bajara al promedio de 0,89 galones de alcohol absoluto por cada adulto y año. Esto significa el 48% de las muertes actuales, con un descenso del 54% en el consumo actual. 2) La tasa estandarizada de mortalidad por cirrosis de hígado estaría en el mínimo (31 muertes por millón de la población estándar por año), cuando el consumo bajara a un promedio de 0,88 galones de alcohol absoluto por año. Esto implica el 52% de defunciones, dado un descenso del 54% en el consumo.

Las relaciones anteriores se presentan en forma sinóptica en el Cuadro 3.

Apenas puede esperarse una consistencia mayor que la mencionada, entre los resultados de Ontario y el Canadá, o entre las tasas estandarizadas y no estandarizadas de cada serie, dada la heterogeneidad de todo el Canadá y los diferentes significados que en realidad tienen las tasas estandarizadas y no estandarizadas, respectivamente. Lo que parece harto evidente es que las tasas de mortalidad, de ambos tipos y en ambas unidades políticas, tienen una relación estrecha con el consumo de alcohol, y que se podrían "esperar" reducciones desde una tercera parte hasta la mitad, si el consumo de alcohol se redujera hasta la tercera parte o la mitad, o a un punto medio.

Cuadro 3. Canadá y Ontario. Consumo de alcohol y tasas estandarizadas y no estandarizadas de mortalidad por cirrosis de hígado.

	Tasa de mortalidad por cirrosis de hígado			
	No estandarizada		Estandarizada	
Estadística	Canadá	Ontario	Canadá	Ontario
Correlación entre consumo y tasa de mortalidad	0,96	0,97	0,91	0,96
Porcentaje de varianza "explicada"	0,92	0,94	0,83	0,92
Tasa mínima de mortalidad esperada:				
a) por millón de adultos	0,66	0,56	0,39	0,31
b) como porcentaje de la tasa de mortalidad de 1955-1956	62%	48%	70%	52%
Nivel de consumo para tasa mínima de mortalidad:				
a) en galones de alcohol absoluto	0,60	0,89	0,65	0,88
b) como porcentaje de la tasa de consumo de 1956	40%	46%	43%	46%

Esta predicción presupone que las otras condiciones de "aprovisionamiento" de alcohol quedarán iguales. Es por este motivo que se eligió solo el período 1935-1956 para correlacionar el consumo de alcohol y las tasas de mortalidad por cirrosis de hígado; con anterioridad, las condiciones de suministro de alcohol eran suficientemente diferentes para que no se aplicara la constricción "siendo las demás condiciones iguales" *(7)*.

En efecto, desde 1929 hasta 1934, las muertes por cirrosis de hígado *no* varían íntimamente según el precio y el consumo (los cuales, sin embargo, varían a la inversa durante todo este mismo período). No obstante, si se eligiera un período de tiempo más largo, por ejemplo, desde el principio del período de prohibición, aproximadamente en 1915, hasta la actualidad, sería evidente una estrecha covariación entre el consumo de alcohol y la tasa de mortalidad por cirrosis de hígado, y se reflejaría estadísticamente en altas correlaciones.

Cuadro 4. Canadá y Ontario. Precio y consumo de alcohol.

Estadística	Región	
	Canadá	Ontario
Correlación entre precio y consumo	–0,99	–0,96
Porcentaje de varianza "explicada"	98%	92%
Consumo mínimo esperado:		
a) en galones de alcohol absoluto	0,51	0,49
b) como porcentaje del consumo de 1956	34%	25%
Precio al cual se espera un consumo mínimo:		
a) como fracción de los ingresos[a]	0,057	0,053
b) como porcentaje del precio de 1956	238%	293%

[a]Precio dado como fracción de los ingresos medios personales disponibles de las personas adultas.

Precio del alcohol y consumo de alcohol

Queda por demostrar cómo el consumo de alcohol depende del precio del mismo.

Como los resultados que se esperaban de estos datos eran idénticos a los que se esperaban de la relación entre las tasas de mortalidad y el consumo de alcohol, en lugar de volver a expresar los hallazgos en palabras parece preferible resumirlos en el Cuadro 4.

De nuevo, los datos parecen indicar que la relación entre el precio y el consumo es muy estrecha, y que al bajar el precio aumenta el consumo.

Además, parecen afirmar que el consumo estaría en un mínimo de alrededor de medio galón de alcohol absoluto por adulto por año, tanto en Ontario como en todo el Canadá, cuando el precio de un galón de alcohol absoluto era aproximadamente la vigésima parte de los ingresos medios de un adulto. Tal precio representaría un aumento del 137,5% en el Canadá, y casi un 200% en Ontario, pero es necesario observar, para apreciarlo en su debida magnitud, que los precios estaban más altos en el Canadá en 1933 y 1934, y en Ontario desde 1932 hasta 1934. Además, el consumo de menos de medio galón de alcohol absoluto por adulto efectivamente aconteció en el Canadá durante estos dos años, y en Ontario en el año 1933.

Precio del alcohol y tasas de mortalidad por cirrosis

Si omitimos el consumo de alcohol como "variable intermedia" (aunque esto lo dicta el sentido común), y calculamos directamente la regresión entre el precio del alcohol y las tasas de mortalidad, obtendremos resultados muy parecidos a los anteriores. El espacio no permite más de una exposición de las correlaciones obtenidas (Cuadro 5); para más detalles, las personas inte-

Cuadro 5. Canadá y Ontario. Precio del alcohol y tasas de mortalidad por cirrosis de hígado. Correlaciones estandarizadas y no estandarizadas.

Región	Estadística	Tasa de mortalidad por cirrosis de hígado correlacionada con el precio del alcohol	
		No estandarizada	Estandarizada
Canadá	p	–0,93	–0,91
	p^2	(0,86)	(0,83)
Ontario	p	–0,93	–0,90
	p^2	(0,86)	(0,81)

resadas pueden consultar los documentos básicos *(11)*.

Estas parecen ser relaciones directas un tanto sorprendentes.

La Figura 2, que muestra los movimientos de los precios del alcohol, el consumo de alcohol y la tasa no estandarizada de mortalidad por cirrosis en Ontario de 1929 a 1958, evitará (al menos, así lo esperamos) una interpretación demasiado limitada de las correlaciones obtenidas: no es solo el hecho de que la serie de precios haya bajado constantemente mientras que la otra serie haya subido constantemente. La covariación entre todos, tanto por impresión visual como por análisis estadístico, parece ser inmediata, detallada e íntima.

DISCUSION

Establecer el hecho y la naturaleza de una relación en un período histórico corto es una cosa, y otra es suponer una relación causal, la cual, además, se puede extrapolar al futuro.

Solo hay una manera de comprobar este par de suposiciones, y es por el camino de la experimentación. Si, por parte de un gobierno idóneo, se intentara cambiar (en un sentido u otro) de forma apreciable (digamos en el 20 o el 30%) el precio controlado del alcohol, durante un período suficientemente largo (digamos por tres años), se podría determinar si, en efecto, el consumo de alcohol lícito y, consecuentemente, la tasa de mortalidad por cirrosis de hígado cambiarían en la dirección y proporción esperadas.

Si este cambio del precio fuera en el sentido de un alza, podríamos esperar razonablemente evitar algunas defunciones, además de obtener un aumento de los conocimientos científicos, y el comienzo de una posibilidad de mejora de la salud pública sobre la base de medidas económicas bien planificadas. También se puede demostrar *(11)*, debido a la curiosa y afortunada relación entre las variables, que el incremento de los impuestos necesarios para conseguir el aumento del precio, y la reducción del consumo y de las tasas de mortalidad, proporcionarán al gobierno ingresos adicionales suficientes (aunque se reduzca el consumo) para permitir el incremento significativo de las sumas destinadas a los programas de salud pública, o cualquier otro programa del gobierno. En Ontario, por ejemplo, se podría esperar que, aumentando el precio al doble, el gobierno obtendría aproximadamente el doble en ingresos netos por el alcohol, a pesar de la reducción del consumo que esto provocaría. (Y, al mismo tiempo, podríamos aprender algo sobre cómo varían el suministro ilícito de alcohol y los métodos para regular el consumo de alcohol según el precio del alcohol lícito.) En todo caso, el efecto anticipado en los ingresos se podría considerar también como un asunto de comprobación experimental. Es cierto que tenemos aquí una situación en la cual los costos anticipados no representan, a primera vista, ningún impedimento para realizar ensayos que puedan resultar en medidas para mejorar la salud pública.

Los problemas éticos que implican el alza del precio de un artículo de consumo para todos, para impedir el desastre de algunos, merecen una discusión amplia, en otro momento y lugar. En efecto, esto no es muy diferente de lo que ocurre cuando los hospitales son subvencionados parcialmente por los impuestos generales, en particular por impuestos sobre artículos de comercio interior o ventas. En este caso, si las medidas discutidas fueran efectivas, aliviarían al contribuyente y a la economía de un gasto existente, al menos si se asumiera que, cuando bajen las tasas de mortalidad, las tasas de morbilidad y los costos públicos de hospitalización bajarán también. Además, el aumento de los ingresos por impuestos se podría usar para crear más servicios generales, de tal forma que los consumidores no tendrían que pagar contribuciones para los bebedores problema, sino para los servicios de interés común.

RESUMEN

Parece que las muertes por cirrosis de hígado, aunque en bajo número, están aumentando rápidamente, y oscilan con el consumo medio de alcohol. También parece que el consumo de alcohol oscila de manera inversa con el precio del alcohol. Esto es harto creíble como para justificar un experimento social que determine si un aumento del precio del alcohol provocaría una reducción de la mortalidad por cirrosis de hígado, al mismo tiempo que proporcione un aumento considerable de los ingresos del gobierno y, por lo tanto, resulte en un incremento de los servicios del gobierno o una reducción de otras formas de impuestos.

Referencias

(1) Popham, R. E. y W. Schmidt. *Statistics of Alcohol Use and Alcoholism in Canada, 1871-1956.* Toronto, University of Toronto Press, 1959, pág. 98.

(2) Seeley, J. R. y W. Schmidt. Substudy 1-1 y 4-58. Toronto Alcoholism Research Foundation of Ontario. Inédito.

(3) Seeley, J. R. y W. Schmidt. Substudy 1-1 y 4-58. Toronto, Alcoholism Research Foundation of Ontario, pág. 3. Inédito.

(4) Seeley, J. R. y W. Schmidt. Substudy 1-7 y 4-60. Toronto, Alcoholism Research Foundation of Ontario. Inédito.

(5) Jolliffe, N. y E. M. Jellinek. Cirrhosis of the liver. En: E.M Jellinek (ed.), *Effects of Alcohol on the Individual,* Vol. 1. New Haven, Yale University Press, 1942, pág. 273.

(6) Organización Mundial de la Salud. *Higiene mental.* Ginebra, Serie de Informes Técnicos No. 42, 1953.

(7) Popham, R. E. *Q J Stud Alcohol* 17:553, 1956.

(8) Seeley, J. R. *Q J Stud Alcohol* 20:245, 1959.

(9) Jellinek, E. M. *Q J Stud Alcohol* 20:261, 1959.

(10) Brenner, B. *Q J. Stud Alcohol* 20:255, 1959.

(11) Seeley, J. R. Substudy 23-1-60; 23.1-1-60; 23.1-1-1-60; 23.2-1-60; 23.3-1-60; 23.4-1-60; 23.4-1-1-60; 23.4.4-1-60; 23.5-1-60; 23.6-1-60. Alcoholism, Toronto, Research Foundation of Ontario. Inédito.

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS DE CAMBIOS CULTURALES

John Cassel[1] y Herman A. Tyroler[2]

En el transcurso de los últimos 40 años, Carolina del Norte (EUA) ha pasado de ser un estado predominantemente agrícola a uno que se está industrializando rápidamente. Su población total ha aumentado de 2.559.123 en 1920 a 4.556.155 en 1960, mientras que la proporción de la que se ocupa de labores agrícolas ha disminuido durante ese período del 58,6 al 27% aproximadamente. Por lo tanto, Carolina del Norte ofrece la oportunidad de estudiar, a pequeña escala, algunos de los extensos cambios que en mayor o menor medida están ocurriendo hoy en día en todo el mundo, y, en particular, la de analizar el impacto de la industrialización en la salud.

El proceso de rápida industrialización ha permitido estudiar en numerosas ocasiones el efecto que tiene sobre la salud un medio ambiente físico cambiante. Sin embargo, ha habido menos estudios de las consecuencias para la salud de los drásticos cambios, sociales y culturales que acompañan a la industrialización, y es precisamente este aspecto del proceso el que encontramos más interesante y sobre el cual estamos realizando una serie de estudios epidemiológicos.

A pesar de un creciente conjunto de teorías que destacan la importancia de los factores sociales y culturales en la etiología de la enfermedad *(1-10)*, aún no se ha logrado definir un conjunto unificado de conceptos que describan esos procesos socioculturales. La sociología y la antropología han proporcionado numerosos esquemas estructurales pero hay poco acuerdo en lo que respecta a cuáles son los procesos relacionados con la salud, cuántos procesos críticos hay, y cómo se vinculan con los estados de salud.

Como una posible contribución a este campo de estudio, hemos presentado en otra parte un esquema conceptual generalizado que esboza lo que consideramos que constituye la naturaleza de algunos de los procesos culturales y sociales relacionados con la salud *(11)*. Ahora estamos realizando una serie de estudios con el propósito de poner a prueba la utilidad de este esquema.

La presente investigación, que es la primera de la serie, tiene por objeto poner a prueba una proposición general derivada de ese esquema. Según esta proposición, los recientes cambios socioculturales aumentarán la probabilidad de discrepancias entre la cultura del emigrante y la situación social en la que vive. Las discrepancias producirán cargas de adaptación excesivas en los grupos sociales en los cuales interactúa el emigrante y en el sistema de personalidad de cada emigrante. Cuando estas tensiones no sean absorbidas por las organizaciones de pequeños grupos o por el sistema de personalidad individual, es probable que se produzca un aumento en las tasas de enfermedades psicológicas, somáticas y sociales entre los emigrantes recientes a un ambiente industrial.

El estudio se llevó a cabo en una pequeña ciudad industrial de unos 5.000 habitantes, situada en la parte oeste de Carolina del Norte. Hace unos 50 años, esta ciudad era un pueblo en las montañas con solo 100 habitantes. En aquel tiempo, una gran empresa de ámbito nacional estableció una fábrica en este pueblo y de acuerdo con su política, utilizó para casi toda su fuerza laboral los habitantes de los alrededores. Esta política continúa vigente en la actualidad. La población de la cual se nutre la fuerza laboral es étnicamente homogénea, siendo predominantemente de ascendencia inglesa, y ha estado establecida en la zona por más de un siglo. Casi no ha habido emigración hacia esta región durante este período.

En la fábrica fue posible identificar dos grupos, de acuerdo con el tiempo transcurrido desde que habían sufrido los cambios que acompañan a la industrialización.

Fuente: *Archives of Environmental Health* 3:31-39,1961.

[1]Profesor de Epidemiología, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte, y Director Médico, Fundación para Investigaciones de Salud, E.U.A.

[2]Profesor Asociado de Epidemiología, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte y Director Médico, Fundación para Investigaciones en Salud.

1. Un grupo de empleados de la "primera generación". Este grupo de empleados de la fábrica en la actualidad, formado por hijos de agricultores, representa a aquellos que más recientemente han sufrido el cambio de una cultura rural "popular" a un medio social industrial.

2. Un grupo de empleados de la "segunda generación". Este grupo, también de empleados actuales de la fábrica, se diferencia del anterior en que está constituido por hijos de empleados de la fábrica, y se supone que su aprendizaje cultural ha sido más consistente con el medio industrial en el cual viven y trabajan ahora.

En los términos de nuestra proposición general, la hipótesis específica que se somete a prueba es que los empleados de la "primera generación" de la fábrica tendrán índices más altos de enfermedad que los de la "segunda generación".

METODO

La muestra

Para esta investigación inicial, la población estudiada se limitó a hombres de la raza blanca que recibían un sueldo por hora como empleados de la fábrica y que por tanto figuraban en la nómina de personal fijo de la empresa durante el período de 40 meses del estudio (de enero de 1956 a mayo de 1959). Un total de 1.968 empleados satisfacían estas condiciones, y de ellos se tomó para el estudio una muestra aleatoria estratificada de 390 individuos. La estratificación se hizo en base a la edad, el absentismo y el estado de salud. Esto último se determinó mediante exámenes médicos completos bienales a los cuales tenían derecho todos estos individuos.[3]

Esta población de 390 individuos objeto del estudio fue dividida en empleados industriales de la "primera generación" y de la "segunda generación". Ninguno de los padres de los de la "primera generación" había sido empleado de la fábrica. Como casi no había otros trabajos locales más que los de naturaleza agrícola, la gran mayoría de los padres de estos empleados de la "primera generación" eran agricultores. Los empleados de la "segunda generación" habían tenido por lo menos uno de sus padres trabajando en la fábrica.

Debe señalarse que la muestra, tal como fue elegida, refleja un sesgo de selección conocido. No se incluyó en ella a ninguno de los individuos que se incorporaron a la población o la abandonaron durante el período de estudio. Por lo tanto, se excluyeron de la población estudiada todos los fallecimientos, jubilaciones, bajas por incapacidad, y bajas voluntarias e involuntarias. El promedio de movimiento de personal durante el período de estudio fue del 3 al 5% anual. Así, se estima que para el período de estudio de 40 meses se excluyó del 10 al 15% de la población para los fines de este estudio. Además, como ya se indicó, la muestra se limitó a empleados que recibían un sueldo por horas, excluyendo capataces, personal administrativo y ejecutivos (este último grupo será objeto de otro estudio).

Datos obtenidos

Para cada miembro de la muestra se obtuvieron datos sobre la edad, "generación" (como se ha definido anteriormente), antigüedad, estado civil, y dos índices generales del estado de salud. El primero de estos índices fue una tasa de morbilidad basada en la cantidad de ausencias de más de tres días consecutivos por enfermedad, y el segundo, la cantidad de respuestas positivas obtenidas del Cuestionario de Salud del Indice Médico de Cornell. Aunque en ambos casos se trataba de índices brutos del estado de salud, se consideraron adecuados para una primera comprobación de la hipótesis. Nuestra confianza en la utilización de las ausencias como un índice general de la cantidad de episodios de enfermedad fue mayor debido a la política de la empresa de exigir que todo individuo que faltara presentara, al volver a su trabajo, un certificado de su médico particular y se sometiera a un examen por el servicio médico de la empresa.

RESULTADOS

Descripción de la muestra: edad y años de servicio en cada grupo de generación[4]

Las edades de los 390 hombres de la muestra oscilaban entre los 20 y los 50 años. Como había

[3]Se establecieron tres categorías de acuerdo con los exámenes médicos: aquellos en los que se diagnosticó algún trastorno médico grave o potencialmente grave; aquellos sin ningún trastorno médico o con trastornos menores, y aquellos que no fueron examinados.

[4]Como menos del 4% de la población no estaba casado, el estado civil no se pudo incluir como variable.

una mayor proporción de empleados de la primera generación que de la segunda en los grupos de edad más avanzada, cada grupo de generación fue dividido en un grupo de "jóvenes" (20-34 años) y un grupo de "viejos" (35-50 años), y se hizo un análisis por separado de cada grupo de edad. El Cuadro 1 muestra la media de edad y la media de años de servicio de los grupos "jóvenes" y "viejos" de cada generación. Debe notarse que cada grupo de edad de empleados de la primera generación tenía la misma media de años de servicio que los correspondientes a los grupos de edad de empleados de la segunda generación.

Tasa de morbilidad

Como ya se indicó, las tasas de morbilidad en este estudio se basaron en el número de ausencias de más de tres días consecutivos atribuidas a enfermedad. De estos datos se derivaron dos tasas: 1) tasa de frecuencia—el número de tales episodios de tiempo perdido por cada 1.000 personas y por año; y 2) tasa de incapacidad—la media del número de días perdidos por persona y por año.

Para el total de la muestra, la tasa de frecuencia fue 570 episodios de tiempo perdido por cada 1.000 personas y por año, mientras que la tasa de incapacidad fue 13,6 días perdidos de trabajo por persona y por año. Estas tasas son considerablemente mayores que las del país en general. La Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos arrojó tasas de incapacidad de solo 7,2 días perdidos de trabajo por persona y por año para los hombres mayores de 17 años *(12)*. Estas tasas, calculadas para personas "que trabajan habitualmente", incluyen todas las ausencias de cualquier duración, mientras que en el presente estudio solo se incluyeron ausencias de más de tres días. Si se hubiesen incluido ausencias de tres días o menos, las tasas de esta población hubieran sido mayores. Estas tasas no solo son mayores que las de la media nacional, sino que también son mayores que las correspondientes a las demás dependencias de la misma empresa localizadas en otros estados, que fabrican productos similares a los de la de Carolina del Norte y cuyos empleados están sujetos a idénticas políticas y costumbres empresariales. La tasa de incapacidad en esas dependencias es de aproximadamente 10 días perdidos de trabajo por persona y por año, en comparación con los 13,6 en la fábrica de Carolina del Norte.

A continuación se explican varias razones posibles para estas elevadas tasas en términos de los resultados del estudio.

Diferencias en las generaciones

El Cuadro 2 muestra el número de episodios de enfermedad y su duración en las dos generaciones, por los años de servicio en intervalos de cinco años para cada uno de los dos grupos de edad. En el Cuadro 3 se han calculado las tasas de frecuencia y las tasas de incapacidad de los episodios de enfermedad para los mismos grupos. A fin de ayudar en la visualización de algunas de las relaciones indicadas en el Cuadro 3, la Figura 1 presenta las líneas de mayor ajuste según cuadrados mínimos de máxima adaptación de todos estos episodios de tiempo perdido para cada grupo. Al calcular estas líneas, se consideró cada ausencia por cada año de servicio.

Cuadro 1. Media de edad y media de años de servicio, de acuerdo con los grupos de cada generación.[a]

	Primera generación (265)				Segunda generación (125)			
	20-34 años (60)		35-50 años (205)		20-34 años (72)		35-50 años (53)	
	Media	D.S.[b]	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.
Edad	30,2	2,9	42,8	4,7	28,5	3,4	39,6	4,1
Años de servicio	5,8	4,3	16,3	7,1	6,4	4,3	16,4	6,8

[a]Los números entre paréntesis indican el número de individuos en cada categoría.
[b]Desviación estándar.

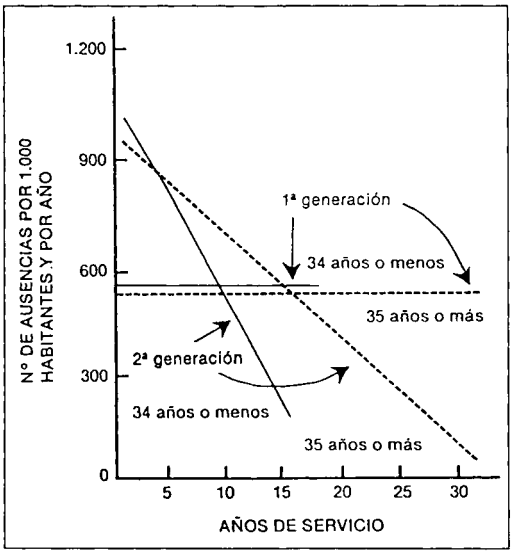
Cuadro 2. Número de episodios de enfermedad y su duración en las dos generaciones, por años de servicio en los dos grupos de edad (20-34 años y 35-50 años).

	Generación	Todos los años de servicio	Años de servicio 1-5	6-15	16-31
20-34 años					
No. en la muestra	1ª	60	34	26	0
	2ª	72	36	36	0
No. de episodios de enfermedad	1ª	113	62	51	–
	2ª	166	108	58	–
No. de días de enfermedad	1ª	2.787	1.352	1.435	–
	2ª	3.333	2.002	1.331	–
35-50 años					
No. en la muestra	1ª	205	13	91	101
	2ª	53	5	24	24
No. de episodios de enfermedad	1ª	382	11	198	170
	2ª	83	19	33	31
No. de días de enfermedad	1ª	9.509	256	5.298	4.045
	2ª	1.998	490	782	726

Cuadro 3. Tasas de frecuencia y tasas de incapacidad de los episodios de enfermedad en las dos generaciones, por años de servicio, en los dos grupos de edad (20-34 años y 35-50 años).

	Generación	Todos los años de servicio	Años de servicio 1-5	6-15	16-31
20-34 años					
Tasa de frecuencia	1ª	565	547	588	
	2ª	692	900	483	
Tasa de incapacidad	1ª	13,9	11,9	16,6	
	2ª	13,9	16,7	11,1	
35-50 años					
Tasa de frecuencia	1ª	599	323	653	505
	2ª	470	1.140	413	388
Tasa de incapacidad	1ª	14,0	5,9	17,5	12,0
	2ª	11,3	29,4	9,8	9,1

Figura 1. Cambio en el número de ausencias con los años de servicio en las dos generaciones, por grupos de edad (líneas de mejor ajuste según cuadrados mínimos).



Tasa de frecuencia

Como se observa en el Cuadro 3 y la Figura 1, la tasa de frecuencia de episodios de enfermedad en la primera generación de empleados de la fábrica no muestra un cambio consistente con el aumento de los años de servicio en ninguno de los dos grupos de edad. Por el contrario, en los empleados de la segunda generación hay un descenso notable en la tasa de frecuencia de episodios de enfermedad con el aumento de los años de servicios en ambos grupos de edad.[5] Por lo tanto, los empleados de la primera generación tienden a tener tasas de episodios de enfermedad más bajas que los de la segunda generación en los primeros años de servicio, y tasas más altas al aumentar los años de servicio.

[5]En la segunda generación, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, la edad, los años de servicio y su interacción explicaron el 10% de la variación de las ausencias. El coeficiente estandarizado de regresión parcial indicó que el efecto de los años de servicio fue aproximadamente seis veces mayor que el efecto de la edad. Un análisis de covarianza mostró que la tasa de cambio de las ausencias con el aumento de los años de servicio era diferente en las dos generaciones, y la diferencia era estadísticamente significativa ($0{,}01 < p \leq 0{,}05$). La aplicación de la regresión lineal múltiple no mostro ninguna relación significativa entre las variables estudiadas (edad y años de servicio), y las de ausencias en la primera generación.

Tasa de incapacidad

Esta tasa, una medida de la cantidad de tiempo perdido debido a enfermedad, muestra un esquema similar para las dos generaciones, al igual que la tasa de frecuencia. Como se muestra en el Cuadro 3, los empleados de la primera generación en ambos grupos de edad tienden a perder menos tiempo que los de la segunda generación en los primeros años de servicio, pero pierden más tiempo al aumentar los años de servicio.

Puntuación del Indice Médico de Cornell

Se han asignado tres puntuaciones a las respuestas al Indice Médico de Cornell, en base al número total de síntomas informados, el número de órganos afectados, y el número total de respuestas positivas al "componente emocional" del índice (Secciones M-R).

Se eligieron estas puntuaciones en vista de que experiencias previas con el Indice Médico de Cornell han indicado que estas puntuaciones están estrechamente relacionadas con las valoraciones del estado de salud efectuadas independientemente por médicos *(13-21)*.

Las puntuaciones, como se muestra en los Cuadros 4, 5 y 6, indican que, para el total de la muestra, aquellos individuos con ausencias numerosas tenían puntuaciones más altas que aquellos que no tenían ninguna ausencia o solo una durante el período de estudio de 40 meses. Además, tanto la puntuación total como el número de sistemas de órganos afectados, mostraron aumentos al aumentar la edad (hallazgo que es consistente con otros informes) *(18)*. Para comparar las diferencias entre las dos generaciones, fue necesario controlar tanto la edad como las ausencias. Además, las puntuaciones se basaron en pruebas realizadas al final del período de estudio, es decir, después que habían ocurrido todas las ausencias, y para aquellos grupos con muchas ausencias, puede que estas puntuaciones estén influenciadas en gran medida por las ausencias que habían ocurrido anteriormente. Para eliminar el efecto producido por esas ausencias previas, nuestras conclusiones en cuanto a las diferencias entre las generaciones se han limitado a las puntuaciones de individuos sin ninguna ausencia, o a un máximo de una ausencia durante el período de estudio. Las puntuaciones de estos grupos se indican en la Figura 2.

Cuadro 4. Media total de las puntuaciones del Indice Médico de Cornell en las dos generaciones, por edad, y niveles de ausencia.

		Edad en años							
		Todas las edades		21-34		31-40		41-50	
		N.	Media	N.	Media	N.	Media	N.	Media
Todos los niveles de ausencia	Total	390	13,5	80	11,9	160	13,1	150	14,8
	1ª gen.	265	14,4	31	12,8	103	14,0	131	15,0
	2ª gen.	125	11,8	49	11,3	57	11,6	19	13,4
0 a 1 ausencia	Total	233	10,7	37	6,9	104	9,9	92	12,4
	1ª gen.	162	11,4	16	9,3	70	10,6	76	12,6
	2ª gen.	71	8,1	21	5,1	34	8,4	16	11,3
2 o más ausencias	Total	157	18,2	43	16,2	56	19,1	58	18,7
	1ª gen.	103	19,0	15	16,5	33	21,1	55	18,4
	2ª gen.	54	16,6	28	16,0	23	16,3	3	24,3

Cuadro 5. Número medio de sistemas orgánicos involucrados en el Indice Médico de Cornell en las dos generaciones, por edad, y niveles de ausencia.

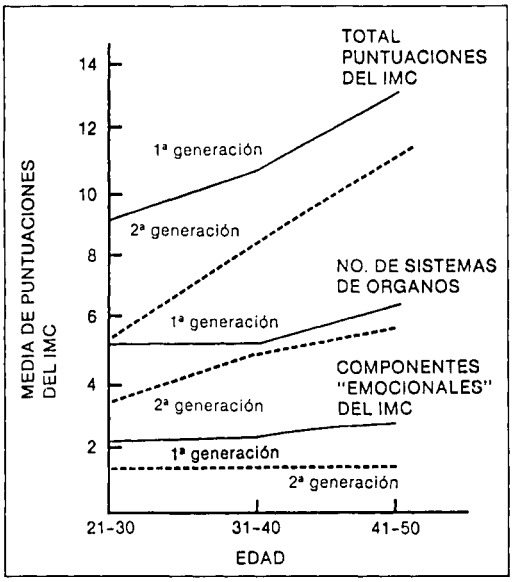
		Edad en años			
		Todas las edades	21-30	31-40	41-50
Muestra total, todos los niveles de ausencia		6,3	5,5	6,3	6,8
0 a 1 ausencia	Total	5,5	4,0	5,3	6,3
	1ª gen.	5,9	4,9	5,5	6,4
	2ª gen.	4,7	3,4	5,0	5,9
2 o más ausencias	Total	7,6	6,8	8,2	7,6
	1ª gen.	7,8	6,7	8,6	7,6
	2ª gen.	7,2	6,8	7,6	7,8

Cuadro 6. Media de puntuación por el "componente emocional"[a] del Indice Médico de Cornell en las dos generaciones, por edad, y niveles de ausencia.

		Edad en años			
		Todas las edades	21-30	31-40	41-50
Muestra total, todos los niveles de ausencia		2,9	2,8	3,2	2,9
0 a 1 ausencia	Total	2,1	1,6	2,0	2,5
	1ª gen.	2,4	2,1	2,2	2,7
	2ª gen.	1,4	1,3	1,5	1,5
2 o más ausencias	Total	4,0	3,8	4,7	3,5
	1ª gen.	4,1	3,8	5,3	3,5
	2ª gen.	3,8	3,8	3,8	3,8

[a]Respuestas positivas a las secciones M-R del Indice Médico de Cornell (síntomas relativos a desórdenes del estado de ánimo, los sentimientos y el comportamiento).

Figura 2. Media de puntuaciones del Indice Médico de Cornell (IMC) en las dos generaciones, por edad, para los trabajadores sin ausencias o con solo una ausencia durante el período de 40 meses.



Los datos de los Cuadros 4, 5 y 6 y la Figura 2 indican que los empleados de todas las edades de la primera generación que no habían tenido ausencias o habían tenido solo una ausencia durante el período de estudio tienen puntuaciones más altas en el Indice Médico de Cornell que los empleados de la segunda generación con las mismas ausencias. Por lo tanto, los empleados de la primera generación tienen más síntomas totales (distribuidos en más sistemas de órganos) y tienen más síntomas relacionados con los trastornos del estado de ánimo, sentimientos y comportamiento que los empleados de la segunda generación.

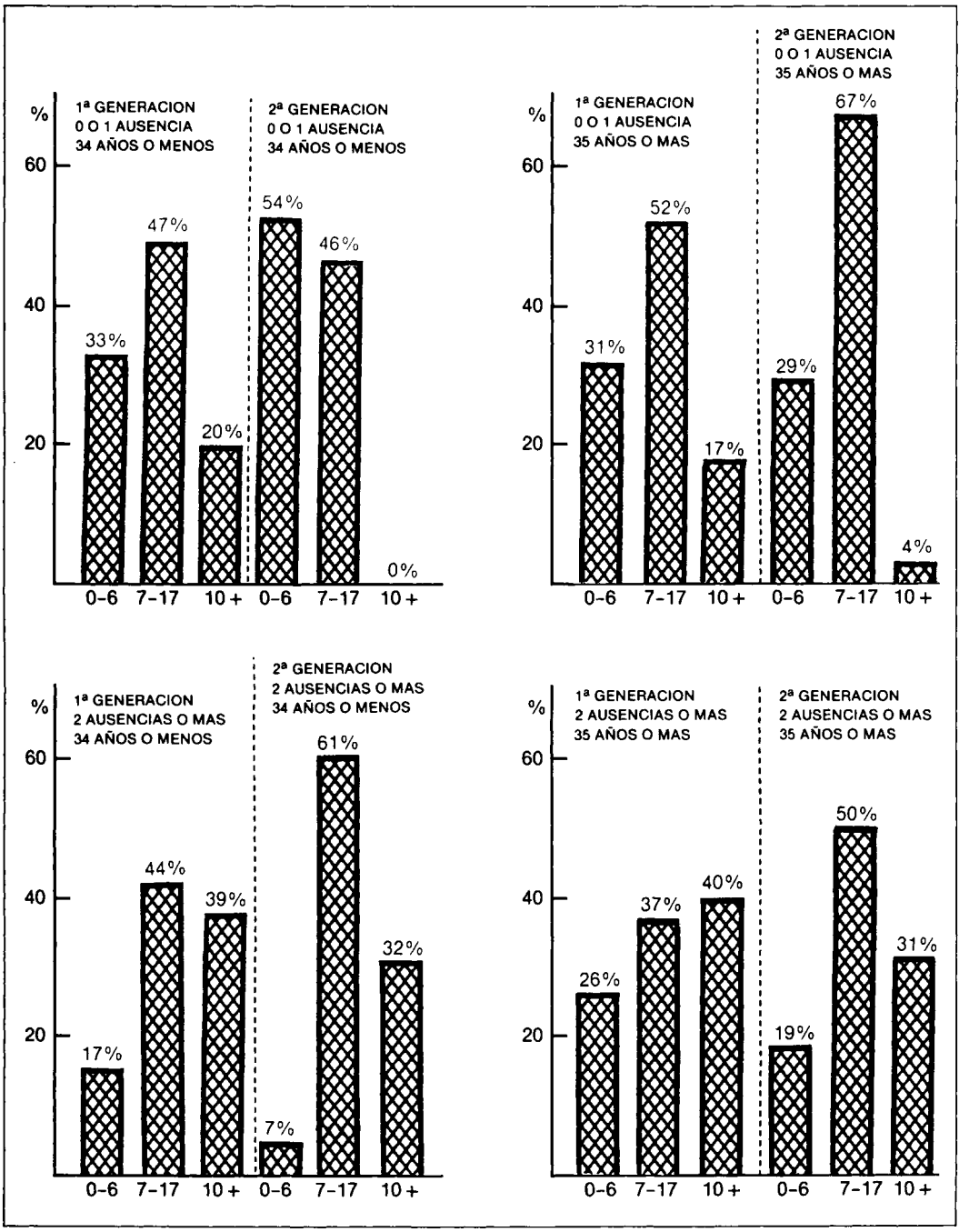
En un intento de comprender mejor las razones para el aumento en la puntuación media total que ocurre con el aumento de edad en ambas generaciones y grupos de niveles de ausencias (Cuadro 4), se delinearon las distribuciones de frecuencia de estas puntuaciones para el total de la muestra y los resultados fueron agrupados en cuartiles. En la Figura 3 se representan estas distribuciones por cada generación en dos grupos de edad y niveles de ausencias. Como se puede ver en esta figura, en la primera generación sin ausencias o con una sola, el 20% del grupo más joven, y una proporción casi igual (17%) del grupo más viejo, tenían puntuaciones en el cuartil más alto. En los empleados de la primera generación con dos o más ausencias, aumentaron las proporciones en el cuartil más alto, pero de nuevo eran constantes en los dos grupos de edad (39 y 40%, respectivamente). De forma similar, en el grupo de la segunda generación, el porcentaje de personas con puntuaciones en el cuartil más alto era casi igual, tanto en el grupo joven como en el viejo, cuando se controló el nivel de ausencias (0 y 4% en el grupo de ausencia 0-1, 32 y 31% en el grupo de dos o más ausencias). Por lo tanto, el aumento de la puntuación media total con el aumento de edad que se observa en el Cuadro 4 se obtiene porque un número mayor del grupo más viejo tenían puntuaciones en los cuartiles intermedios, en lugar de en el cuartil más bajo, mientras que el número en el cuartil superior quedó relativamente constante. Estos resultados sugieren que, en todas las edades, hay una cantidad pequeña, relativamente fija, de personas "enfermas" que aportan la mayor parte de la patología experimentada por ese grupo, un descubrimiento que está de acuerdo con el de Hinkle *(22, 23)*.

Si la distribución de puntuaciones entre los empleados de la primera generación se compara con las de los de la segunda generación, se puede ver que en cada nivel de ausencias y edad, la proporción de puntuaciones de la primera generación en el cuartil más alto siempre es mayor que la proporción de puntuaciones de la segunda generación en este cuartil. Estos resultados sugieren que en cada nivel de ausencias hay más de estas personas "enfermas" en la primera que en la segunda generación correspondiente.

COMENTARIO

No se pretende que los resultados de este primer estudio hayan "probado" en sentido riguroso nuestra hipótesis original. La población de la cual se tomó esta muestra es única, y no es necesariamente representativa de cualquier otra población industrial. Por lo tanto, será necesaria una réplica extensa de estos resultados en grupos con grandes diferencias entre sí antes de que se pueda confiar en su generalización. Lo que este estudio demuestra es que, en la muestra tomada, los resultados son consistentes con

Figura 3. Distribución porcentual de las puntuaciones en el Indice Médico de Cornell, por cuartiles, para toda la población del estudio.



una hipótesis a la cual se ha llegado independientemente, sin ningún conocimiento previo sobre las tendencias de enfermedad en las dos generaciones.

En esta muestra, una proporción mayor de empleados de la primera generación tenían peores puntuaciones en cuanto a sus condiciones de que los de la segunda generación de edad comparable que trabajaban en la misma fábrica, sujetos a las mismas costumbres y políticas de la empresa, y procedentes de un mismo grupo étnico homogéneo. En cuanto a ausencias atribuidas a enfermedad, los empleados de la primera generación, que eran empleados recientes, tenían menos episodios de enfermedad que los de la segunda generación. Sin embargo, al aumentar los años de servicio, no mostraron la disminución en las ausencias características de los de la segunda generación, y, en consecuencia, sus tasas eran mayores.

De acuerdo con nuestro esquema conceptual general, estos hallazgos pueden ser explicados en base a la inconsistencia postulada entre la condición cultural de los trabajadores de primera generación y la situación social en la cual viven actualmente. La suposición sería que su sistema de valores, actitudes y los conocimientos que se les dieron durante sus años de formación, fueron adecuados para la situación social en la cual crecieron—la sociedad "popular" de la montaña—pero no son adecuados para la situación industrial en la que ahora trabajan. En consecuencia, un aumento en la duración de los años de servicio no aumenta su adaptación a la situación industrial tan fácilmente como lo hacen sus compañeros de la segunda generación, para los que el cambio del hogar a la fábrica representa mucho menos cambio cultural, ya que su educación les ha capacitado más adecuadamente para anticiparse y ajustarse a las demandas con las que se enfrentan en el medio industrial.

En la fábrica de Carolina del Norte, al estar situada en una zona rural, probablemente hay más empleados que recientemente han experimentado este cambio cultural que las otras dependencias de la empresa que están situadas en centros urbanos. La mayoría de las industrias de los Estados Unidos probablemente tienen menos trabajadores "recientemente industrializados" que en el caso de esta fábrica. En términos de la hipótesis desarrollada en este artículo, estos factores se deben al hecho de que las tasas de incapacidad sean mayores en esta población que en otras dependencias de la empresa o en el país en general.

A pesar de que los resultados de este estudio concuerdan con nuestro esquema conceptual general, reconocemos que podrían ser explicados por medio de otras hipótesis alternativas. De estas, la posibilidad de los factores de selección es una de las más difíciles de eliminar. Por factores de selección queremos decir la posibilidad de que los empleados de la primera generación se diferenciaban de los de la segunda generación no por lo reciente de su cambio cultural, sino porque estaban enfermos o más propensos a enfermarse antes de empezar a trabajar en la fábrica. Esta selección podría haber ocurrido ya sea porque los empleados de la primera generación representaban a una población con una morbilidad más alta que los de la segunda generación, o porque los individuos de la primera generación que abandonaron sus granjas para buscar otro empleo eran los miembros peor adaptados del grupo. Para determinar definitivamente si tales factores de selección explican nuestros resultados habría que hacer un estudio prospectivo de las familias de los posibles empleados de la primera y la segunda generación, y examinar a tales empleados antes y después de empezar a trabajar en la fábrica. La probabilidad de que tales factores de selección expliquen la mayor parte de nuestros resultados, está disminuida, aunque no eliminada, por la política de la empresa que requiere que todos los empleados potenciales se sometan a un examen médico previo al empleo. Por lo tanto, los individuos con trastornos médicos importantes no habrían sido admitidos.

Consideramos que el valor principal de estos resultados es que señala el camino para emprender otros estudios, que tendrían que concentrarse en un intento de replicar estos resultados en grupos muy diferentes. Estos estudios hacen falta no solo para dar validez a estos resultados, sino también para indicar en qué circunstancias los procesos postulados ocurren o no ocurren.

Otra serie de estudios debería concentrarse en la búsqueda de los medios que permitan demostrar la proposición general de una forma más directa. En esos estudios deberán plantearse las siguientes preguntas:

1. ¿Existen realmente mayores inconsistencias entre la cultura de los empleados de la pri-

mera generación y su situación social que en los de la segunda generación?

2. Existe mayor semejanza entre el grupo "enfermo" de la segunda generación y el grupo "enfermo" de la primera en cuanto a inconsistencias culturales respecto a otros trabajadores de la segunda generación?

3. ¿Existe mayor semejanza entre el grupo "no enfermo" de la primera generación y el grupo "no enfermo" de la segunda en cuanto a inconsistencias culturales respecto al grupo "enfermo" de la primera generación?

Para poder realizar estos estudios habrá que encontrar los medios que permitan medir los atributos culturales seleccionados y utilizar índices de salud más refinados que los que se utilizaron en este estudio. Actualmente estamos desarrollando estos medios.

Si estos futuros estudios confirman nuestro esquema conceptual, será posible preguntarse: ¿En qué circunstancias un cambio cultural rápido lleva a un mal estado de salud y a un gran número de ausencias? ¿Es esto igualmente cierto, por ejemplo, en trabajadores que experimentan este cambio junto con sus familias, como lo es en los solteros? ¿Influye en los efectos de este cambio la política de la empresa? ¿Se modifica el efecto de este cambio según el vecindario donde se vive? Es posible que estas preguntas y otras similares den la pauta respecto a la acción que es necesario y factible tomar si deseamos proteger la salud o aumentar la eficacia de los trabajadores de la industria, sin esperar a que se enfermen o se vuelvan ineficaces para tomar las medidas pertinentes.

* * *

Deseamos dejar constancia de nuestro agradecimiento al Dr. Logan T. Robertson, Consultor en Salud Ocupacional, por facilitarnos datos para este artículo, así como al Sr. Reuben Robertson, por su aliento y apoyo financiero, que hicieron posible este estudio.

Referencias

(1) Simmons, I. W. y H. G. Wolff. *Social Science in Medicine.* Nueva York, Russel Sage Foundation, 1954.

(2) Caudill, W. *Effects of Social and Cultural Systems in Reactions to Stress.* Social Science Research Council Pamphlet, No. 14, junio de 1958.

(3) Galdston, I. (Ed.). *Beyond the Gerin Theory,* Nueva York, Health Education Council, 1954.

(4) Epidemiology of cardiovascular disease: cultural, societal, familial, psychological, and genetic influences. *Am J Public Health* (Supp.) 50:71-89, 1960.

(5) Slotkin, J. S. Culture and psychipathology. *J Abnorm Soc Psychol* 51:269-275, 1955.

(6) Hinkle, J. F. y H. G. Wolff. The nature of man's adaptation to his total environment and the relation of this to illness. *AMA Arch Intern Med* 99:442-460, 1957.

(7) Hinkle, I. E. *et al.* Ecologic investigations of the relationship between illness, life experiences, and social environment. *Ann Intern Med* 49:1373-1388, 1958.

(8) Mangus, A. R. Medical sociology: Study of the social components of illness and health. *Sociol Soc Research* 39:158-164, 1955.

(9) Simmons, I. W. The relation between the decline of anxiety inducing and anxiety resolving factors in a deteriorating culture and its relevance to bodily disease. En: *Life Stress and Bodily Disease* (research publication of the Association for Research in Nervous and Mental Disease). Baltimore, Md., Williams and Wilkins Company, 1950. Cap. 9, p. 29.

(10) Interrelations Between the Social Environmental and Psychiatric Disorders. Nueva York, Milbank Memorial Fund, 1953.

(11) Cassel, J., R. Patrick y L. D. Jenkins. Epidemiological analysis of the health implications of culture change: A conceptual model. *Ann NY Acad Sci* 84:938-949, 1960.

(12) Estadísticas de salud del US National Health Survey, Series B10, mayo de 1959.

(13) Brodman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index: An adjunct to medical interview. *JAMA* 140:530-534, 1949.

(14) Brodman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: II. As a diagnostic instrument. *JAMA* 145:152-157, 1951.

(15) Brodman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge, C. Gershenson y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: III. The evaluation of emotional disturbances. *J Clin Psychol* 8:119-124, 1952.

(16) Broadman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge, L. C. Gershenson y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: IV. The recognition of emotional disturbances in a general hospital. *J Clin Psychol* 8:289-293, 1952.

(17) Erdmann, A. J., Jr., K. Brodman, I. Lorge y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: V. The outpatient admitting department of a general hospital. *JAMA* 149:550-551, 1952.

(18) Brodman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: VI. The relation of patient's complaints to age, sex, race, and education. *J Geront* 8:339-342, 1953.

(19) Brodman, K., A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge, J. Deutschberger y H. G. Wolff. The Cornell Medical Index-Health Questionnaire: VII. The prediction of psychosomatic and psychiatric disabilities in army training. *Am J Psychiat* 111:37-40, 1954.

(20) Erdmann, A. J., Jr., K. Brodman, J. Deutsch-

berger y H. G. Wolff. Health questionnaire use in an industrial medical department. *Industr Med Surg* 22:355-357, 1953.

(21) Brodman, K., J. Deutschberger, A. J. Erdmann, Jr., I. Lorge y H. G. Wolff. Prediction of adequacy for military service. *US Armed Forces Med J* 5:1802-1808, 1954.

(22) Hinkle, I. F., Jr. y N. Plummer. Life stress and industrial absenteeism: Concentration of illness and absenteeism in one segment of the working population. *Industr Med Surg* 21:363-375, 1952.

(23) Hinkle, I. F. *et al.* Studies in human ecology: Factors relevant in the ocurrence of bodily illness and disturbances in mood. Thought, and behavior in 3 homogenous population groups. *Am J Psychiatry* 114:212-220, 1957.

ESQUIZOFRENIA Y CLASES SOCIALES

E. M. Goldberg[1] y S. L. Morrison[2]

Desde que Faris y Dunham *(1)* observaron que la tasa de ingreso en hospitales mentales de esquizofrénicos procedentes de los barrios bajos de Chicago era mayor que la del resto de la ciudad, se han efectuado numerosos estudios de la relación entre los ingresos con diagnóstico de esquizofrenia y las clases sociales más bajas. Con pocas excepciones *(2, 3)* estos estudios han confirmado que las personas de los grupos sociales más bajos (que en este país corresponden a la clase V de la clasificación del Registro Civil) tienen las tasas de ingreso más altas. Algunos de estos estudios han sido "ecológicos" o "indirectos"; así, las tasas de ingreso se han calculado y comparado por zonas específicas de la ciudad, por ejemplo barrios bajos, barrios de clase obrera o de clase media. Otros estudios han sido "individuales" o "directos", y en ellos las tasas de ingreso se han calculado por agrupaciones de individuos, definidos como miembros de clases sociales específicas, y las tasas entre clases se han comparado. Una investigación ecológica como la de Faris y Dunham puede demostrar que las tasas son más altas en los distritos pobres, pero no necesariamente indica que los pacientes ingresados sean también pobres. No obstante, estudios individuales muestran que las tasas más altas de ingreso se dan entre trabajadores no calificados.

Para profundizar en las implicaciones de la asociación entre altas tasas de ingreso por esquizofrenia y clases sociales bajas, es necesario decidir si esta asociación se debe o no a la enfermedad en sí misma. ¿La ocupación de un puesto de trabajo no calificado se debe al hecho de que, antes del primer ingreso en un hospital mental, ha ido bajando en la escala ocupacional a causa de una personalidad premórbida o de la evolución de la infermedad? La explicación alternativa, el que una alta proporción de estos pacientes nacieron en familias de clases sociales más bajas que la media sugiere que los factores socioeconómicos son una parte de la etiología. La hipótesis "del descenso" podría extenderse a los padres de los pacientes. Podría ser que los elementos genéticos (o familiares) de la esquizofrenia se manifestaran por una tendencia al descenso en la estructura de clases sociales en la generación de los padres, respecto a la de los abuelos, y que un nuevo descenso de clase social de los pacientes ocasione la distribución entre las clases sociales que observamos.

Decidimos llevar a cabo un estudio clínico sobre hombres jóvenes ingresados en dos hospitales mentales y sobre sus familias, en un intento de resolver estas y otras cuestiones. Pensamos seguir a todos los pacientes ingresados, independientemente de su diagnóstico, para a) obtener un grupo de pacientes cuyo diagnóstico de esquizofrenia había sido analizado por psiquiatras y b) comparar nuestros descubrimientos sobre pacientes esquizofrénicos con los datos de hombres que padecían otras enfermedades. Estudiamos detalladamente la historia ocupacional de los pacientes, la de sus padres y, en lo posible, la de sus abuelos, tíos y hermanos. (Otros factores estudiados, como las actitudes y relaciones familiares, se presentarán en otra oportunidad.) Esperábamos encontrar entre los pacientes esquizofrénicos el conocido exceso de hombres de la clase V. Quisimos conocer, además, si sus padres estaban incluidos en este exceso y, si así fuera, si los padres habían descendido de una distribución de clases más "normal" entre sus abuelos.

Poco después de comenzar el estudio encontramos que los pacientes manifestaban la concentración esperada en trabajos no calificados, pero que sus padres parecían representar una muestra ocupacional típica de la población en el momento del ingreso de sus hijos en un hospital mental. Al llegar a este punto, decidimos llevar a cabo un estudio documental a gran escala, con el apoyo de la Oficina Central del Registro Civil, con objeto de complementar la investigación clí-

Fuente: *British Journal of Psychiatry* 109:785-802, 1963.

[1]Unidad de Investigación de Medicina Social, Consejo de Investigaciones Médicas, London Hospital, Londres.

[2]Departamento de Salud Pública y Medicina Social, Instituto Usher, Warrender Park Road, Edimburgo, Reino Unido.

nica continua de los pacientes y sus familias. Para claridad de la exposición, los hallazgos del estudio documental a nivel nacional se presentarán antes que los del estudio clínico.

PRIMERA PARTE. ESTUDIO DOCUMENTAL

Este estudio tuvo por objeto comprobar la hipótesis de que los pacientes jóvenes del sexo masculino, ingresados por primera vez en un hospital mental, aunque inmediatamente antes de este primer ingreso mostraban un marcado exceso de ocupaciones pertenecientes a la clase V, habían nacido en familias de clases sociales similares a las de la población general.

Método

La Oficina Central del Registro Civil recibe una ficha que contiene, entre otros datos, el nombre, la fecha de nacimiento, la ocupación y el diagnóstico de cada paciente ingresado en un hospital mental de Inglaterra y Gales. El Secretario General del Registro Civil amablemente consintió en obtener una muestra de estas fichas, y luego buscar en los registros de nacimientos los datos de cada paciente consignados al nacimiento. Estos incluyen la ocupación del padre cuando nació el paciente. De esta manera se podría determinar la clase social del paciente en el momento de su ingreso en el hospital y la clase social de su padre cuando nació el paciente, para comparar ambas distribuciones.

Se tomó una muestra de hombres ingresados por primera vez en 1956, que tenían entre 20 y 34 años en el momento de su admisión. Se eligió este grupo porque correspondía al grupo de edad de sus padres cuando nacieron los pacientes. En particular, se propuso estudiar a los pacientes de 25 a 34 años, ya que cabe presumir que habían alcanzado su estado ocupacional casi "definitivo", porque la edad normal de aprendizaje y estudios había sido superada.

Como las fichas estaban archivadas en orden alfabético, la muestra se efectuó mediante la selección de todas las fichas con apellidos que empezaban con la letra A, hasta la H; en total se incluyeron 672 fichas. Por lo tanto, no se trata de una muestra seleccionada estrictamente al azar.[3]

[3]La muestra se tomó en dos mitades en momentos diferentes. Los resultados de la primera mitad se presentaron antes *(4)*. Ambas mitades dan resultados muy parecidos, y en este artículo se han combinado y tratado como una muestra única.

La extracción de las fichas y la búsqueda de los registros de nacimientos correspondientes las realizó el personal de la Oficina Central del Registro Civil; en los resultados que recibimos no figuraban los nombres y direcciones.

De los 672 registros de nacimientos buscados se encontraron 509 (75%); una gran proporción de los pacientes cuyos registros no se encontraron tenían nombres extranjeros y probablemente nacieron fuera del país.

Resultados

En el Cuadro 1 se compara la distribución de clases sociales de los pacientes de 25 a 34 años en el momento de su primer ingreso con la distribución de la de todos los trabajadores del sexo masculino del mismo grupo de edad, según el censo de 1951. La distribución muestra el conocido exceso de pacientes de la clase social V (90 observados contra 39 esperados). El Cuadro 1 compara también la clase social de los padres cuando nacieron los pacientes con la de los trabajadores del sexo masculino de 20 a 34 años en el momento del censo de 1931, es decir que se supone que los padres se encontraban en este grupo de edad, y que los pacientes nacieron alrededor del año 1930. Esta comparación demuestra que la clase social de los padres es muy parecida a la de la población general, y por lo tanto confirma la hipótesis.

El Cuadro 2 representa los movimientos de padres e hijos entre las clases sociales de los 351 pacientes a los cuales se podía asignar una clase social, tanto a los pacientes como a sus padres. De padres a hijos, hay movimientos hacia arriba y hacia abajo, pero más hacia abajo que hacia arriba.

Los resultados para los hombres de 20 a 24 años son difíciles de interpretar, y por lo tanto no se comentarán. Los pacientes muestran un exceso en la clase V, pero los padres no se parecen tanto a la población general como los padres de los pacientes de 25 a 34 años. Los números son mucho más pequeños y se necesita una nueva muestra.

Discusión

Los resultados de este estudio documental muestran que los pacientes de 25 a 34 años nacieron en familias con una distribución de clases sociales muy parecida a la de la población general. Por lo tanto, el ambiente socioeconómico en

Cuadro 1. Distribución de clases sociales de los pacientes esquizofrénicos y sus padres (hombres de 25 a 34 años, ingresados por primera vez en hospitales, Inglaterra y Gales, 1956).

	Pacientes en el momento del ingreso		Padres al nacimiento de los pacientes	
Clase social	Observados	Esperados[a]	Observados	Esperados[b]
I	12	12	14	8
II	21	44	42	42
III	178	203	192	192
IV	52	55	66	68
V	90	39	55	59
Total	353	353	369	369
No especificados	18	–	2	

[a]Distribución de hombres de 25 a 34 años, según el censo de 1951.
[b]Distribución de hombres de 20 a 44 años, según el censo de 1931.

Cuadro 2. Clase social de los pacientes esquizofrénicos con relación a la de sus padres (hombres de 25 a 34 años, ingresados por primera vez en hospitales, Inglaterra y Gales, 1956).

Clase social de los pacientes en el momento del ingreso	Clase social del padre al nacimiento del paciente					
	I	II	III	IV	V	Total
I	2	7	2	1	–	12
II	3	7	10	1	–	21
III	8	16	105	25	24	178
IV	–	4	23	19	4	50
V	–	4	43	19	24	90
Total	13	38	183	65	52	351

el cual crecieron estos pacientes esquizofrénicos no parece ser muy anormal, y es improbable que sea un factor importante en la evolución de la enfermedad. Este resultado es muy diferente del de Hollingshead y Redlich *(5);* posteriormente se comentarán algunas posibles causas de esta diferencia.

El estudio documental deja sin contestar muchas preguntas. El estudio clínico, con menos casos, intenta contestar algunas y completar el esquema del estudio documental. Se ideó para averiguar si las familias seguían mostrando una distribución normal de clases sociales, utilizando un diagnóstico de la esquizofrenia más riguroso de lo que era posible en el estudio documental, y para explorar en detalle las diferencias entre los tipos de trabajo de los padres y de los hijos. Además, el estudio clínico se planeó para describir la historia ocupacional y educacional de los pacientes, y averiguar en qué etapa de sus carreras habían caído por debajo de las expectativas habituales de los jóvenes de una clase social determinada, por ejemplo, cuántos jóvenes de la clase V "descendieron" desde ocupaciones mejores, o si nunca habían tenido puestos mejores.

SEGUNDA PARTE. ESTUDIO CLINICO

La primera parte demostró que los padres de una muestra nacional de pacientes esquizofrénicos jóvenes del sexo masculino al nacimiento de los pacientes tenían una distribución laboral muy parecida a la de la población general, mientras que los pacientes mostraron un exceso en la clase V. Este descubrimiento implica la existencia del "descenso" social, porque una proporción considerable de los pacientes esquizofréni-

cos con trabajo no calificado o semicalificado no nacieron en familias pertenecientes a la clase V. No obstante, el estudio documental, basado en solo dos punto de una cadena de hechos, no puede arrojar mucha luz sobre los procesos que podrían explicar el descenso. Por ejemplo, ¿son los padres de los pacientes esquizofrénicos personas algo inadaptadas e inestables, que tienden a degradarse en el desempeño de su trabajo en un período más avanzado de su vida y bajan a barrios inferiores, limitando de este modo las oportunidades de sus hijos? ¿Existe una incapacidad social evidente en otros hombres de la familia, hermanos, abuelos y tíos, o es que el descenso se limita a los hijos esquizofrénicos?

Para conocer más sobre los procesos por los cuales los pacientes esquizofrénicos se concentran en las clases sociales más bajas, realizamos un estudio intensivo de una serie de ingresos consecutivos de hombres menores de 30 años en dos hospitales mentales.

El hospital A recibe pacientes de dos barrios opuestos. El primero es una comunidad suburbana de expansión rápida y opulencia creciente en un distrito de las afueras de Londres; el segundo, un barrio de clase obrera con población decreciente, ubicado al lado de los muelles de Londres. El hospital está situado dentro de su zona de influencia, y tenemos motivos para creer que pocos pacientes locales ingresan en otros hospitales mentales. Por lo tanto, el hospital A ofrece una buena oportunidad para estudiar la movilidad ocupacional, tanto por la composición de la población local como por su cobertura.

El hospital B atiende a una zona poblada principalmente por clase obrera del este de Londres, cuya población ha ido disminuyendo desde hace muchos años y cuyos ciudadanos más prósperos tienden a "emigrar". Además, el hospital está situado a una distancia de 20 millas de su zona de influencia, y hay indicios que demuestran que una parte de los pacientes que padecen el primer episodio de enfermedad mental son admitidos en otros hospitales. Por lo tanto, es difícil estudiar la movilidad social en esta zona. Por estos motivos, concentraremos la atención en los descubrimientos del estudio realizado en el hospital A.

Las muestras

En el hospital A hicimos un seguimiento de todos los hombres menores de 30 años ingresados entre enero de 1958 y diciembre de 1960, cuyos padres vivían en Gran Bretaña. Esta muestra se llamará la muestra A. Como quisimos estudiar la movilidad social entre generaciones, así como la movilidad social personal, y comparar estos resultados con los datos del censo local, se excluyeron del estudio intensivo los pacientes que nacieron en el extranjero, y también los pacientes irlandeses cuyas familias vivían en Irlanda. Asimismo se excluyeron los pacientes subnormales graves y los epilépticos. Sobre todos estos casos "excluidos" se recogió la información más completa posible de los registros del hospital, y de los mismos pacientes, pero no la de sus padres. (En el Apéndice se encuentra una descripción más detallada de los pacientes excluidos del estudio.)

En el hospital B hicimos un seguimiento de todos los pacientes del sexo masculino menores de 30 años ingresados entre marzo de 1959 y abril de 1960, excluyendo de la misma manera a los pacientes que nacieron en el extranjero, a los irlandeses y a los pacientes subnormales graves o epilépticos. Esta muestra se llamará la muestra B.

Diagnóstico

Psiquiatras de los dos hospitales se comprometieron amablemente a clasificar a los pacientes observados, después de un período adecuado de observación, en tres categorías diagnósticas: "claramente esquizofrénico" (E), "posiblemente esquizofrénico" (PE) y "claramente no esquizofrénico" (NE). En 1961 se realizó un estudio complementario sobre todos los pacientes de las muestras A y B, y, una vez terminado este estudio, el especialista en psiquiatría de este centro, en colaboración con los psiquiatras de ambos hospitales, revisaron los diagnósticos a la luz de toda la información disponible. Así, algunos de los pacientes que al comienzo fueron clasificados como "posiblemente esquizofrénicos" demostraron ser "claramente esquizofrénicos", y otros claramente "no esquizofrénicos". Por otro lado, el diagnóstico de algunos pacientes clasificados al inicio como "claramente esquizofrénicos" se puso en duda por lo que aconteció con posterioridad, y por fin se clasificaron como "posiblemente esquizofrénicos". Lo más importante es que el grupo de pacientes "claramente esquizofrénicos" quizás estaba formado por aquellos que los psiquiatras de este país por lo común

Cuadro 3. Distribución de las muestras por edad, al momento del ingreso, según el diagnóstico "final".[a] (Muestra clínica de los ingresos consecutivos de hombres en dos hospitales mentales.)

	Hospital A				Hospital B			
Edad	E	PE	NE	Total	E	PE	NE	Total
	4	6	9	19	4	1	4	9
	14	5	16	35	16	0	4	20
	34	5	8	47	22	1	12	35
Total	52	16	33	101	42	2	20	64
Edad media	25	22	22		25	21	24	

[a]Diagnóstico después de revisión por el psiquiatra del Centro, 1962.

diagnosticarían como esquizofrénicos. Todos padecían, en una u otra fase de su enfermedad, de ilusiones, alucinaciones, ideas fijas o condicionantes, o ambas, incongruencia o desinterés en el afecto, o ambos.

Cerca de la mitad de los pacientes "posiblemente esquizofrénicos" padecieron de una enfermedad corta, parecida a la esquizofrenia, que comenzó con un ataque agudo, pero retornaron pronto a la vida normal. Cinco pacientes padecieron de una enfermedad muy larga con síntomas esquizoides imprecisos, y el resto mostraba un cuadro muy variado.

En el grupo de los "no esquizofrénicos" había algunos casos de trastornos del comportamiento, varios tipos de neurosis de angustia y algunos casos de psicosis orgánica.[4]

El Cuadro 3 presenta la distribución por edad de las muestras y el número de casos en cada categoría de diagnóstico.

Se puede observar que en el hospital A casi la mitad de los pacientes esquizofrénicos eran de primeros ingresos, mientras que estos no llegaban a la cuarta parte entre los pacientes del hospital B. En el hospital A, solo la quinta parte de los pacientes esquizofrénicos habían ingresado previamente tres o más veces, mientras que entre los pacientes del hospital B eran la mitad. Además, la tercera parte de los pacientes del hospital B ingresaron por primera vez en otros hospitales, en comparación con solo tres pacientes de la muestra A. Por lo tanto, los ingresados en el hospital A parecen representar una muestra razonable de todos los ingresados de la zona de influencia, mientras que aquellos del hospital B no constituyen una muestra típica. Esta es otra razón para concentrarnos en comentar los descubrimientos del hospital A.

Como nuestro interés principal radica en los problemas de la movilidad social en relación con la esquizofrenia, no atenderemos al grupo de los "posiblemente esquizofrénicos", por la incertidumbre de su diagnóstico.

Método de trabajo

Los pacientes fueron entrevistados en el hospital, poco después de su ingreso, y se obtuvo de ellos toda la información posible acerca de su historia escolar y laboral. De los registros del hospital se tomaron detalles importantes acerca de la historia de los pacientes. Se visitó a los padres con autorización de los pacientes y psiquiatras. La historia ocupacional de los padres se exploró con el máximo detalle; también se trató de obtener información sobre el trabajo principal de los abuelos paternos y maternos, de los tíos por parte del padre y de los hermanos de los pacientes. La historia escolar y laboral de los pacientes se discutió detalladamente. Se hicieron visitas complementarias a los padres u otros familiares clave, y de nuevo se prestó especial atención a la situación de empleo de los pacientes. Además de la información reunida por entrevistas, se obtuvieron informes escolares de la mayoría de los pacientes; el personal del Registro Civil amablemente buscó y encontró casi todas sus partidas de nacimiento.

[4]Los diagnósticos finales de los 33 pacientes "no esquizofrénicos" de la muestra A fueron los siguientes: neurosis de angustia, 16; trastornos de la conducta, 8; personalidad psicopática, 5; psicosis orgánica, 4.

RESULTADOS

Clase social de padres e hijos

Tal como en el estudio documental de la primera parte, hemos comparado la distribución de clases sociales de los pacientes en el momento de su primer ingreso en el hospital con la de los trabajadores del sexo masculino de la misma zona de residencia, según el censo de 1951. De la misma forma, hemos comparado la distribución de clases sociales de los padres de los pacientes, al nacimiento de estos, con la de los hombres de la misma localidad según el censo de 1931 (Cuadro 4).

En ambos hospitales había un exceso de pacientes de las clases IV y V,[5] y un déficit en las clases I y II, con respecto a los hombres de la misma localidad. Estos resultados son similares a los del estudio nacional. En el hospital A, la distribución de clases sociales de los padres cuando nacieron los pacientes era muy parecida a la de los demás hombres de sus zonas de residencia, lo que confirma de nuevo los resultados del estudio documental. La visión de conjunto no es tan clara en el caso del hospital B, en el este de Londres. Aquí hay un apreciable exceso de padres en las clases IV y V, así como un déficit en las clases I, II y III. No obstante, cuando se comparan los puestos de trabajo de los padres que residían en el este de Londres alrededor del año 1951 con los de los trabajadores del sexo masculino de esta misma zona, según el censo de 1951, las cifras observadas y esperadas se aproximan mucho (Cuadro 5). Esto sugiere que, aunque los padres del este de Londres quizás no habían alcanzado la posición esperada cuando nacieron sus hijos, se parecían mucho a la generalidad de la población local en una fase más avanzada de su vida laboral.

Las carreras ocupacionales de los padres

El primer problema que se plantea es saber si los padres realmente eran tan "normales" en cuanto a sus ocupaciones como lo indican las cifras. Posiblemente, los datos reflejados en las partidas de nacimiento daban una idea exagerada de los verdaderos puestos de trabajo (aunque concordaban muy bien con la información dada a los investigadores durante las entrevistas). ¿Puede ser que posteriormente su rendimiento fuera empeorando?

Si se toman tres datos de las historias ocupacionales de los padres: 1) el trabajo que tenían cuando nacieron los pacientes; 2) su trabajo principal, definido como el puesto que ocuparon durante más tiempo, y 3) su último puesto, se observa (Cuadro 6) que los niveles de trabajo de los padres de los pacientes del hospital A suben apreciablemente durante sus carreras. El 29% alcanza las clases sociales I y II por su trabajo principal; a continuación se produce un descenso esperado en su último trabajo, y la proporción en las clases IV y V se incrementa. Los padres de los pacientes en el hospital B también mejoraron su posición ocupacional. Estas cifras reflejan carreras bastante estables y prósperas, lo que se confirma con la regularidad con la cual trabajaban la mayoría de los padres. De la muestra A, 38 conservaron su trabajo principal durante 20 años o más; de ellos, 29 continuaron en la misma empresa o servicio durante todo este período. Solo cuatro cambiaron repetidamente y en rápida sucesión sus puestos, y estos además resultaron ser inestables en otros aspectos.

Otro método de comprobar la "normalidad" de los atributos de clase social de los padres es investigar si las carreras de los padres que vivían en el distrito más próspero se diferenciaban mucho de las de los padres que vivían en barrios de clase obrera. Así es, en efecto, como se muestra en el Cuadro 7.

El 10% de los padres del municipio suburbano se encuentra en las clases IV y V, frente al 39% del barrio de clase obrera. Casi la mitad de los padres que vivían en el municipio suburbano, de los cuales la mayoría además habían nacido en dicho municipio, pasaron a ocupar posiciones en las clases sociales I y II, mientras que apenas lo consiguieron el 10% de los del otro barrio. Se observará que la distribución de clases sociales de los padres de este barrio es muy parecida a la de los padres del este de Londres. Esto es lo que se podía esperar, ya que, según el Registro Civil, la composición de clases sociales en ambos barrios es muy similar (Cuadro 8).

Se puede alegar que las clasificaciones del Registro Civil no proporcionan un índice muy sensible de la posición social, pero hay otros indicios que demuestran que, en efecto, estos padres son trabajadores prósperos, tal como lo indica esta clasificación.

[5]Debido a que en el estudio clínico los números eran muy bajos, para facilitar la comparación se decidió combinar la clase I con la II y la clase IV con la V, a pesar de que en el estudio documental las cinco clases se mantuvieron separadas.

Cuadro 4. Distribución de clases sociales de los pacientes esquizofrénicos en el momento de su primer ingreso, y la de sus padres al nacimiento de los pacientes. (Muestra clínica de ingresos de hombres esquizofrénicos en dos hospitales mentales.)

	Pacientes en el momento del ingreso				Padres al nacimiento de los pacientes			
	Hospital A		Hospital B		Hospital A		Hospital B	
Clase social	Observados	Esperados	Observados	Esperados[a]	Observados	Esperados[b]	Observados	Esperados[b]
I y II	2	8	–	4	7	8	1	4
III	21	23	16	21	28	26	15	19
IV y V	21	13	24	15	15	16	21	14
Total	44	44	40	40	50	50	37	37
Estudiantes	6		–					
Escolares	–		1					
Sin ocupación	2		1					
No conocidos	–				2		5	

[a]Distribución de todos los hombres ocupados en su zona de residencia, según el censo de 1951.
[b]Distribución de todos los hombres ocupados en su zona de residencia, según el censo de 1931.

Cuadro 5. Hospital B. Trabajos principales de los padres, comparados con los de todos los trabajadores del sexo masculino en sus zonas de residencia en 1951. (Muestra clínica de los ingresos de hombres esquizofrénicos en el hospital B.)

Clase social	Observados	Esperados
I y II	3	4
III	22	21
IV y V	16	16
Total	41	41
No conocidos	1	

El Cuadro 9 muestra que las carreras de los padres que alcanzan las clases sociales I y II por sus trabajos principales son todas consecuentes, con la posible excepción de un solo caso. Por lo tanto, tenemos motivo para creer que los datos de las partidas de nacimiento de los pacientes corresponden a la realidad. Si tomamos otro índice de las condiciones sociales de los padres, por ejemplo, el tipo de vivienda, observamos que todos son propietarios de sus viviendas, salvo tres que ocupan un alojamiento ligado a su puesto de trabajo. (De estos tres hombres, dos se jubilan pronto y están buscando casas

Cuadro 6. Distribución de clases sociales de los padres de los pacientes esquizofrénicos; 1) al nacimiento del paciente, 2) trabajo principal, 3) trabajo actual o más reciente. (Muestra clínica de los ingresos en dos hospitales mentales de hombres esquizofrénicos.)

	Hospital A						Hospital B					
	Trabajo al nacimiento del paciente (1)		Trabajo principal (2)		Trabajo actual o más reciente (3)		Trabajo al nacimiento del paciente (1)		Trabajo principal (2)		Trabajo actual o más reciente (3)	
Clase social	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I y II	7	14	15	29	13	26	1	3	3	7	4	10
III	28	56	25	48	22	43	15	40	22	54	17	45
IV y V	15	30	12	23	16	31	21	57	16	39	17	45
Total	50	100	52	100	51	100	37	100	41	100	38	100
No conocidos	2				1		5		1		4	

Cuadro 7. Movilidad de clases sociales de los padres de los pacientes esquizofrénicos en tres distritos. (Muestra clínica de los hombres esquizofrénicos ingresados en dos hospitales mentales.)

	Hospital A								Hospital B			
	Municipio suburbano				Municipio de clase obrera				Este de Londres			
	Trabajo del padre al nacimiento del paciente		Trabajo principal del padre		Trabajo del padre al nacimiento del paciente		Trabajo principal del padre		Trabajo del padre al nacimiento del paciente		Trabajo principal del padre	
Clase social	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I y II	7	24	13	45	–	–	2	9	1	3	3	7
III	18	62	13	45	10	48	12	52	15	40	22	54
IV y V	4	14	3	10	11	52	9	39	21	57	16	39
Total	29	100	29	100	21	100	23	100	27	100	41	100
No conocidos	–		–		2		–		5		1	

Cuadro 8. Distribución de clases sociales de hombres empleados (porcentajes), según el censo de 1951.

Clase social	Municipio de clase obrera	Este de Londres
I y II	9	9
III	49	52
IV y V	42	39
	100%	100%

para comprar; el tercero falleció durante el curso de este estudio.)

Los padres de la muestra B también reflejan con bastante exactitud la generalidad de las ocupaciones que prevalecen en el barrio donde viven. Por ejemplo, algunos de ellos son sastres o estibadores. No obstante, solo uno alcanzó la clase social II (un sastre con su propio negocio); y los otros dos padres cuyas ocupaciones principales pertenecían a la clase social II vivían fuera de Londres desde hacía mucho tiempo.

Cuadro 9. Historias laborales de los padres de las clases sociales I y II (trabajos principales) y sus viviendas. (Muestra clínica de hombres esquizofrénicos ingresados en el hospital A.)

No. del paciente	Trabajo al nacimiento del paciente	Trabajo principal	Vivienda
S2	Superintendente municipal	Superintendente municipal	Municipal
S3	Encargado de ultramarinos	Encargado de ultramarinos	Piso facilitado por el empleo
S9	Desconocido (encargado de bar)[a]	Encargado de bar	Piso anexo al bar
S15	Encargado/comerciante de vinos	Encargado de bodega de vinos	Casa propia
S20	Vendedor de alfombras	Comprador (alfombras)	Casa propia
S21	Empleado de editorial	Calculador de costos	Casa propia
S24	Vendedor de vidrios	Fabricante de espejos	Casa propia
S26	Sup. de reclamaciones de seguros	Sup. de reclamaciones de seguros	Casa propia
S27	Director de escuela	Catedrático de idiomas	Casa propia
S28	Fogonero	Ingeniero en combustibles	Casa propia
S35	Sastre (maestro)	Sastre (con negocio propio)	Casa propia
S38	Pescadero	Pescadero (negocio propio)	Casa propia
S45	Ultramarinos (negocio propio)	Contable	Casa propia
S48	Empleado en oficina de empleo	Superintendente de O. de Empleo	Casa propia
S52	Empleado en importación de carnes	Encargado de una naviera	Casa propia

[a]Aunque no se encontró la partida de nacimiento del paciente, la historia ocupacional tomada de la entrevista indica que cuando nació el paciente el padre era encargado de un bar.

La clase social de otros familiares del sexo masculino

Preguntamos también por las ocupaciones de los abuelos, tíos y hermanos de los pacientes, y descubrimos (Cuadro 10) que tenían una distribución de clases sociales similar a la de los padres.

Así parece que los pacientes esquizofrénicos de la muestra A provenían de familias cuyo rendimiento ocupacional y posición social en general estaba de acuerdo con las normas de sus comunidades locales. El bajo rendimiento ocupacional de los pacientes esquizofrénicos no se puede atribuir a los modelos e influencias ocupacionales que les rodeaban durante la infancia y adolescencia por su familia y parientes.

Las carreras ocupacionales de los pacientes

Hasta aquí, los resultados del estudio clínico indican que hay dos explicaciones posibles de la relación entre las clases sociales y la esquizofrenia que son muy poco probables que fueran el resultado de una clasificación errónea ya sea de las clases sociales o de los diagnósticos *(6)*.

A continuación, hay que preguntarse cómo ha ocurrido que casi la mitad de los pacientes que provenían de familias con razonables niveles de seguridad económica y social tenían ocupaciones no calificadas o semicalificadas, antes de su primer ingreso en el hospital. ¿Es que su rendimiento fue bajo desde el principio, o existe un proceso de deterioro?

Entre los 52 pacientes esquizofrénicos del hospital A, 18 (37%) fueron a institutos o colegios técnicos, y uno fue a una pequeña escuela pública (Cuadro 11). Esto significa un buen resultado con respecto a la media nacional, ya que un 20% de los niños nacidos a principios y mediados de los años 1930-1940 accedieron a centros de enzeñanza secundaria selectiva *(7)*. Además, los pacientes esquizofrénicos de esta muestra se pueden comparar favorablemente con sus hermanos, entre los cuales solo el 24% accedió a puestos en institutos o colegios técnicos. Sin embargo, como se vio antes (Cuadro 10), los hermanos consiguieron mejores posiciones ocupacionales que los pacientes. En el hospital B no hay datos de que los pacientes obtuvieran mejores resultados escolares que sus hermanos.

Por lo tanto, hasta la adolescencia no aparecen indicios de que los futuros pacientes esquizofrénicos se queden atrás en su rendimiento. No obstante, parece ser que algunos de los jóvenes empezaron a experimentar dificultades relacionadas con el trabajo y el rendimiento en su adolescencia, como muestran claramente las evoluciones de los jóvenes de los institutos (Cuadro 12). Según los directores de estos institutos, unos cuantos se hallaban por debajo del promedio. Un joven que obtuvo buenas calificaciones pero no logró ser aceptado en la universidad de su preferencia empeoró lentamente durante sus estudios universitarios y no aprobó los exámenes finales. Otro emprendió un curso académico de

Cuadro 10. Clases sociales de los padres, abuelos paternos y maternos, hermanos y pacientes esquizofrénicos. (Muestra clínica de hombres esquizofrénicos ingresados en el hospital A.)

	Padre		Familiares del sexo masculino								Paciente	
	Trabajo principal		Abuelo paterno Trabajo principal		Abuelo materno Trabajo principal		Tíos paternos[a] Trabajo principal		Hermanos[b] Trabajo principal		Ultimo trabajo 1o. ingreso	
Clase social	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No	%
I y II	15	29	13	28	10	20	23	25	8	21	2	4
III	25	48	23	50	26	51	58	63	22	56	21	48
IV y V	12	23	10	22	15	29	11	12	9	23	21	48
Total	52	100	46	100	51	100	92	100	39	100	44	100
Escolares	–		–		–		–		3		–	
Estudiantes	–		–		–		–		–		6	
Ninguno	–		1		–		7		3		2	
No conocidos	–		5		1		19		1		–	

[a]En dos familias no se disponía de información sobre el número y el trabajo de los tíos paternos.
[b]Había 46 hermanos varones en relación con 30 pacientes.

Cuadro 11. Tipo de institución escolar de los pacientes esquizofrénicos y sus hermanos. (Muestra clínica de hombres esquizofrénicos ingresados en dos hospitales mentales.)

Tipo de institución escolar	Hospital A				Hospital B			
	Pacientes		Hermanos		Pacientes		Hermanos	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Instituto	13	25	9	20	1	2	9	14[a]
Técnica	5	10	2	4	2	5	3	5
Enseñanza secundaria o equivalente	30	58	34	74	32	76	32	50
Educacionalmente subnormal	2	4	1	2	2	5	–	–
Para inadaptados	1	2	–	–	–	–	–	–
Otras	1	2	–	–	4	10	5	8
No conocida	–	–	–	–	1	2	15	23
Total	52	100	46	100	42	100	64	100

[a]De los 9 (el 9%) que iban al instituto, seis pertenecían a una familia que vivía fuera de Londres.

gran dificultad y finalmente fracasó. Otros dos comenzaron un curso de artes, y otro más se preparó para sacerdote, pero tuvo que abandonar en el cuarto año. Solo un paciente consiguió calificarse profesionalmente y practicaba su profesión. Así, salvo una excepción, ninguno de los jóvenes de instituto de la muestra completó ningún tipo de formación profesional o técnica, y la mayoría terminó desempeñando trabajos rutinarios de oficina o como obreros. Existen algunos indicios de que estos pacientes, a pesar de su capacidad innata, buscan trabajos de rutina y con una responsabilidad muy limitada. A varios se les ofreció un ascenso; dos lo rechazaron y otros dos efectivamente "trataron de ocupar puestos de mando", pero uno sufrió un colapso nervioso y el otro volvió a su trabajo de rutina. El descenso del rendimiento de tantos jóvenes de los institutos en sus últimos años escolares sugiere firmemente un inicio insidioso de la enfermedad mucho antes de que se notaran los primeros síntomas, ya que la mayoría de los jóvenes fueron considerados como "bien adaptados" por sus profesores.

Una característica que merece la atención es que la mayoría de los padres de los jóvenes que concurrían a los institutos o emprendían una formación superior estaban en las clases sociales I y II. Así es que, al principio, los jóvenes satisficieron las expectativas normales de su ambiente social, porque existe todavía una fuerte relación entre la clase social del padre y la obtención de lugares en los institutos *(7, 8)*.

Había otros jóvenes que, aunque no iban a un instituto, demostraron tener aptitudes en los años de preadolescencia, y cuyos trastornos se acusaron en el período de la pubertad. También ellos tenían ocupaciones inferiores a las de sus padres. Por ejemplo, un paciente cuyo padre era pintor fue a un colegio técnico, trabajó solamente durante un corto período de tiempo como empaquetador de libros, e ingresó por primera vez en un hospital a los 16 años. Otro joven, hijo del encargado de un comercio, sufrió trastornos tan graves mientras estaba en un internado que tuvo que abandonarlo. Completó su educación en el colegio de enseñanza secundaria local y solo pudo trabajar irregularmente como obrero; terminó por sufrir un colapso pocas semanas después de alistarse en el ejército, cuando tenía 18 años.

Por contraste, algunos pacientes habían trabajado en oficios calificados durante bastante tiempo, hasta que bajaron al nivel de obreros poco antes de su primer ingreso en un hospital. Un carpintero naval, cuyo padre era pintor y decorador, empezó a trabajar como obrero dos meses antes de su primer ingreso en un hospital, debido a que no podía contener sus delirios durante más tiempo mientras estaba embarcado. Un técnico de cabrestante, hijo de un pintor de barcos, había comenzado a trabajar como obrero cuatro meses antes de su primera admisión en un hospital porque no podía concentrarse en trabajos de precisión. Un ingeniero naval calificado, cuyo padre era encargado de compras de una empresa

Cuadro 12. Historias escolares y laborales de los jóvenes de instituto. (Muestra clínica de los hombres esquizofrénicos ingresados en el hospital A.)

No. del paciente	Clase social del padre	Informe escolar	Formación posterior	Historia ocupacional
S3	II	V curso, A; 2 calificaciones "0". Lo dejó con 16-1/2 años	Empezó clases nocturnas de delineante. Demasiado esfuerzo	Empleado de oficina por 3 años. Curso de formación de mecánico de radio. Actualmente reparador de radios
S4	V	Lo dejó con 14 años. Dificultad con los deberes	Ninguna	Trabajos de oficina; desempleado por poco tiempo, a pesar de muchas admisiones. Actualmente, dependiente
S5	II (madre)	V curso, C; 3 calificaciones "0". Lo dejó con 16-1/2 años	Ninguna	Dependiente, oficinista. Ayudó en el comercio de un pariente. Mucho tiempo desempleado; muchas admisiones. Se suicidó en 1961
S9	II	Por debajo de la media. Ningún título. Lo dejó con 16 años	Seminario católico durante 4 años. Fracasó	Fracasó como oficinista. Actualmente, mensajero
S12	III	No obtuvo calificación "A"	Asiste a un curso nocturno de química	Ninguna durante los 4 años hasta su ingreso. Empezó de ayudante del laboratorio después del hospital
S13	III	V curso, en la media. Lo dejó con 15-1/2 años. Insistió en carpintería	Aprendiz de carpintero	Carpintero, con muchos períodos de desempleo
S15	II	Tuvo que repetir 3 asignaturas para obtener "A"	Dentista	Se calificó con 26 años, después de 3 ingresos. Realiza su profesión
S24	I	VI curso, por debajo de la media. Aprobó los exámenes simulados de matriculación. Lo dejó con 16 años. (Cayó enfer(mo)	Colegio de enseñanza acelerada. Reprobó dos veces los exámenes de matriculación. Crisis nerviosa después de la 1ª parte de los exámenes finales	Corto período en el negocio familiar. No estudió ni trabajó durante 6 años aproximadamente. Hospitalizado durante 4 años
S26	I	V Curso inferior. Por encima de la media. Exento del examen de matrícula, sobresaliente en 4 asignaturas	Ninguna; su padre no se la podía costear	Dependiente de librería. 7 años con salario muy bajo. Oficinista después del alta. Actualmente, ayudante de conductor de camión
S27	I	Pequeña escuela pública. Certificado escolar	Curso de artes en colegio técnico. Interrumpido por primeros síntomas de la enfermedad	Trabajos manuales entre muchos ingresos. Actualmente mozo
S31	III	2 años del VI curso; por encima de la media; 8 calificaciones "0". Lo dejó con 19 años.	Ninguna	Ocasionalmente oficinista. Largos períodos en casa. Actualmente, portero de los ferrocarriles británicos
S40	II	2 años del V curso; por debajo de la media. Reprobó 2 veces en el certificado escolar	Ninguna	Taquillero durante 6 años. No trabaja desde su alta hace 2-1/2 años
S41	III	Por debajo de la media; lo dejó con 15-1/2 años. Se negó a volver después de las vacaciones de verano	Academia Real de Artes. Excluido	Trabajos manuales intermitentes entre ingresos. No trabaja desde hace 3 años
S48	II	4 calificaciones "A"	Carrera de ciencias en la Universidad. No aprobó los exámenes finales	Técnico de laboratorio

importante, y que cuando joven había emigrado a Canadá, volvió en barco trabajando como engrasador y padeciendo los primeros trastornos. Finalmente, un carnicero joven, hizo de un empleado de oficina, terminó como limpiador de pollos unas semanas antes de su primer ingreso en un hospital.

Otro pequeño grupo de pacientes ocupaban clases sociales muy diferentes de las de sus padres, principalmente porque eran subnormales además de enfermos mentales, y no tenían esperanza de conseguir más que un trabajo de obrero.

Así, una enfermedad prolongada, y, en algunos casos, la subnormalidad, es la causa principal de la gran diferencia social entre padre e hijo; en los demás casos, las discrepancias se explican muchas veces por la disminución del rendimiento del paciente poco antes de su primer ingreso en el hospital. Estas observaciones indican que alguna característica asociada con la enfermedad es causa de que el paciente ocupe una clase social baja.

El hecho de que este descenso ocupacional se acelera según avanza la enfermedad es evidente si comparamos los trabajos principales que tenían los pacientes antes de su primer ingreso en un hospital con los trabajos que realizaban en el momento de una visita posterior, cuando ya más de la mitad de los pacientes habían sido readmitidos al menos otra vez.

Antes del primer ingreso todavía se observa una gama completa de ocupaciones (Cuadro 13). Hay estudiantes, trabajadores calificados y empleados de oficina, así como obreros semicalificados y no calificados. Los 15 pacientes que se excluyeron de la muestra intensiva tenían una variedad parecida (véase el Apéndice), y entre ellos había dos estudiantes, un fabricante de instrumentos altamente calificado, varios con oficios menos calificados y tres obreros.

El descenso hacia la inactividad

La visión de conjunto cambia considerablemente con el curso de la enfermedad del paciente; esta puede evolucionar de forma pasiva, brotar de vez en cuando con episodios agudos, o ser una enfermedad continua e interminable. La posición ocupacional del paciente va descendiendo poco a poco, y la amplitud y variación de los trabajos se reducen continuamente. Solo uno de los estudiantes llegó a ser un profesional. Apenas permanece un pequeño grupo de trabajadores altamente calificados, y la información más reciente (agosto de 1962) indica que ahora quedan menos todavía. (El pintor se ha convertido en un paciente crónico, el aprendiz de telefonista se ha suicidado y el empleado de oficina trabaja como ayudante de conductor.)

El número de pacientes que ha dejado de trabajar de forma más o menos permanente crece constantemente. Si consideramos a los estudiantes como candidatos potenciales a formar parte de las clases sociales I y II, entonces el descenso ha sido más grave en las clases sociales más altas, y menos grave en los niveles medios. Casi las dos terceras partes de los pacientes con trabajos calificados o semicalificados han podido mantener su posición, mientras que solamente la tercera parte de los trabajadores no calificados (3 de 14) continuaban como obreros;[6] los demás han dejado de trabajar completamente (véase el Cuadro 13). Si se comparan estos resultados con los de un estudio similar llevado a cabo en Bristol *(9)*, hay un amplio acuerdo sobre el descenso en las clases sociales III, IV y V. No obstante, en Bristol el 75% de los pacientes de las clases sociales I y II ha mantenido su posición social. Una explicación puede ser que Cooper incluyó a los estudiantes (en número no especificado) en las clases sociales de sus padres, lo que puede contribuir a oscurecer el proceso de descenso, porque si al final del estudio los jóvenes continuaron siendo considerados como estudiantes, quedarían incluidos en la clase social de sus padres. Otra explicación parcial de las discrepancias puede ser que, aunque ambos estudios se refieren al último empleo antes del primer ingreso en un hospital, la muestra Copper estaba formada exclusivamente por pacientes ingresados por primera vez, mientras que la nuestra incluye primeros y subsiguientes ingresos. Nuestra pequeña muestra tampoco apoya por completo la conclusión extraída del estudio de Bristol, de que la mayoría de los pacientes que bajan de su clase social de origen llegan a ser "empleados no remunerados". Esto se aplica solo a las clases sociales IV y V, desde las cuales es imposible descender más; es decir que una persona que no puede mantener un trabajo no calificado,

[6]Solo tres de los cinco obreros que trabajaban al final del período de la investigación trabajaron como obreros antes de su admisión en un hospital. El cuarto había sido empleado de oficina y el quinto estudiante.

Cuadro 13. Trabajos principales de los pacientes esquizofrénicos antes de su primer ingreso y en la entrevista subsiguiente.[a] (Muestra clínica de los hombres esquizofrénicos ingresados en el hospital A.)

	Trabajo principal antes del ingreso			Trabajo al final del período de la investigación		
Estudiantes	Artes	1		Dentista	1	1
	Odontología	1				
	Derecho	1	5			
	Teología	1				
	Ciencias	1				
Aprendices	Fabricante de instrumentos	2		Carpintero naval	1	
	Ingeniero naval	2		Tornero	1	3
	Ingeniero mecánico	1	7	Soldador	1	
	Carpintero naval	1				
	Soldador	1				
Otros trabajos calificados	Pintor	2		Reparador de radios	1	
	Plomero	1		Técnicos de laboratorio	2	3
	Grabador	1				
	Mantenedor de máquina (imprenta)	1	8			
	Matarife	1				
	Carpintero	1		Pintor	1	2
	Electricista	1		Aprendiz de telefonista	1	
De oficina y venta	Oficinista	9		Oficinista	1	2
	Agente de ventas	1	12	Dependiente	1	
	Dependiente	2				
Semi-calificados	Técnico de cabrestante	1		Aplicador de adhesivo	1	
	Maquinista (sastre)	1	3	Marinero	1	
	Operador de torno	1		Cargador, ferrocarriles británicos	1	
				Chapista	1	9
				Maquinista (sastre)	1	
				Cristalero	2	
				Comprobador de consignaciones	1	
				Marcador (imprenta)	1	
Obreros	De fábrica	6	14	De puertas afuera	5	5
	De puertas afuera	8				
Sin ocupación	Escolares	2	3	En casa (más de 2 meses)	12	27[b]
	En casa	1		Hospitalizados	15	
Total		52			52	

[a]Estos puestos de trabajo se refieren a las actividades principales del paciente antes de su primer ingreso, es decir, la que tenía durante más tiempo, y no se puede comparar con los datos anteriores sobre clases sociales que se referían al último puesto de trabajo del paciente antes de su primer ingreso.

[b]De los 15 pacientes hospitalizados en el momento de la entrevista subsiguiente, 10 habían sido hospitalizados más o menos continuamente desde la muestra de admisiones, y cinco tenían varios períodos de empleo después de su alta. De los 12 que estaban en casa, sin empleo, dos habían estado trabajando durante un período corto después del alta.

es prácticamente inútil para el trabajo. Otro punto relevante es el siguiente: las historias de aquellos que cayeron en el desempleo desde las clases sociales IV y V revelan que solo 4 de esos 15 siempre habían sido obreros; los demás habían descendido hacia las clases sociales más bajas antes del ingreso en un hospital, desde institutos y colegios técnicos, o desde trabajos calificados.

La visión es más triste todavía en el hospital B, donde 16 pacientes, casi la mitad de la muestra, no han tenido ningún trabajo desde el último alta, tres han estado en el hospital continuamente, 13 trabajan como obreros y solo cinco tienen trabajos calificados. Falta información sobre cinco pacientes, tres de los cuales son vagabundos cuyas familias no saben dónde se encuentran.

Las historias laborales del grupo de los "no esquizofrénicos"

La situación de estos pacientes es muy distinta, y hay poco descenso a causa de la enfermedad (Cuadro 14). Aunque ninguno de los aprendices ha completado su formación y se han convertido en trabajadores semicalificados o no calificados, el dependiente llegó a ser gerente, el agente de ventas es gerente de ventas y el camarero es gerente de hotel. Salvo un caso (el grabador es

Cuadro 14. Puestos de trabajo ocupados por los pacientes "no esquizofrénicos" antes de su primer ingreso y durante el período de la investigación subsiguiente. (Muestra clínica de pacientes no "esquizofrénicos" ingresados en el hospital A.)

Primer ingreso				Investigación subsiguiente		
Estudiantes	Artes	1	1			
Aprendices	Ingeniero electricista	2	3	Curso de fabricante de instrumentos	1	1
	Ingeniero	1				
Puestos ejecutivos				Gerente de zapatería	1	3
				Gerente de ventas	1	
				Subgerente de hotel	1	
Trabajos calificado	Soldador	1	7	Soldador	1	6
	Tornero	1		Tornero	1	
	Pintor	1		Pintor	1	
	Albañil	1		Albañil	1	
	Lustrador	1		P.O. técnico	1	
	Grabador	1		Conductor de camión	1	
	Plomero	1				
Servicios de oficina y venta	Camarero	1	7	Mozo	1	3
	Mozo	1		Dependiente	1	
	Agente de ventas	1		Oficinista	1	
	Dependiente	1				
	Oficinista	3				
Semi-calificados	Mantenedor de máquina (imprenta)	2	4	Ayudante de electricista	1	7
	Pintor de muebles	1		Operador de guillotina	1	
	Ayudante de conductor	1		Operador de máquina	1	
				Pintor	2	
				Limpiador de ventanas	1	
				Asistente de funerario	1	
Obreros	De fábrica	6	10	De fábrica	6	9
	De puertas afuera	4		De puertas afuera	3	
Sin ocupación		1	1			3
Desconocido				Desconocido		1
Total			33			33

ahora operador de guillotina), los hombres calificados han mantenido su nivel de trabajo. Las dos adiciones al grupo de los "sin trabajo" corresponden a un joven que sufrió una lesión cerebral orgánica en un accidente y un psicópata toxicómano, que además muestra muchos síntomas esquizoides y paranoides.

En general, aquellos que han tenido éxito y han conservado su nivel de trabajo calificado padecen trastornos neuróticos y depresivos, mientras que, entre los pacientes semicalificados y no calificados, hay una alta proporción de psicópatas.

DISCUSION

Este estudio aclara la naturaleza complementaria de los estudios extensivo e intensivo. El "presentimiento" derivado del estudio piloto clínico, de que los padres de los pacientes esquizofrénicos tenían una distribución normal de ocupaciones, se confirmó en una muestra nacional de pacientes utilizando sus partidas de nacimiento como fuente de información. En su momento, los procesos implicados en el descenso ocupacional (que se demuestran con claridad en ambos estudios) solo se podrían explorar mediante una muestra de historias verdaderas.

La hipótesis del "descenso"

El descubrimiento de que los padres de los pacientes esquizofrénicos representan un perfil típico de la comunidad donde viven, y de que en general tienen carreras ocupacionales constantes y estables, no implica que estén especialmente bien adaptados en otros aspectos, por ejemplo, que sus relaciones familiares no estén perturbadas, o que las relaciones con sus hijos enfermos sean positivas. En un artículo posterior sobre la organización y relaciones familiares se demostrará que el éxito constante del padre puede crear un amplio vacío entre él y su hijo "perezoso", fracasado y desorganizado. Con frecuencia, el hijo está protegido por su madre contra un padre más bien crítico, para quien el éxito tiene importancia. Esto se demuestra en una familia en la cual el padre es un políglota experto, que tiene además pasatiempos intelectuales, y el hijo, que después de una carrera accidentada en un internado y unos intentos musicales, trabaja como obrero. Este paciente está profundamente consciente de su fracaso y quiere la aprobación de su padre, pero es incapaz de conseguir la comunicación con él. El mismo padre, irritado y avergonzado de su hijo, a veces parece estar al borde de una enfermedad mental. Ahora, este joven sigue trabajando como portero en un ambiente más relajado como es el de un hospedaje para clase obrera.

Este estudio demuestra que el proceso del descenso se observa con claridad solamente si la clase social de la familia se distingue de la clase social del paciente. Lo notable del fenómeno es que, a pesar de que muchos de estos pacientes jóvenes vivían en chalés adosados, que sus padres tenían buenas posiciones y que ellos iban a un instituto, finalmente se convirtieron en simples empleados de oficina o en trabajadores semicalificados e incluso no calificados. Si hubiéramos clasificado a los pacientes por un índice que incluyera el lugar de residencia y educación, como lo han hecho Hollingshead y Redlich *(5)*, el proceso del descenso motivado principalmente por la enfermedad se habría oscurecido.

El "índice de posición social" de Hollingshead y Redlich se consiguió ponderando valores correspondientes a la zona de residencia, educación y ocupación; a continuación, colocaron a cada persona en una de las cinco clases sociales de acuerdo con su puntuación final. Usando este índice Hollingshead y Redlich encontraron, en su estudio de las enfermedades mentales bajo tratamiento en New Haven, que el 91% de los pacientes esquizofrénicos estaba en la misma clase que sus familias de origen; entre sus pacientes de la clase V, el 89% provenía de familias de la clase V. Por eso, descartaron la posibilidad de que la movilidad social hacia abajo fuera una explicación del exceso de pacientes en la clase V. Es evidente, tanto de las descripciones de los miembros típicos de cada clase, como de la distribución porcentual de la población de New Haven en estas clases, que no corresponden a las cinco clases del Registro Civil.[7] No obstante, parece que existe, en efecto, una similitud entre

[7]Distribución de clases sociales de los hombres de 25 a 34 años en New Haven e Inglaterra y Gales.

Clase social	New Haven (%)	Inglaterra y Gales (%)
I y II	10,7	15,6
III	23,1	57,8
IV	53,8	15,6
V	12,4	11,0

la clase V en New Haven y en Inglaterra; las proporciones son similares y ambas incluyen una mayoría de trabajadores no calificados. Una comparación entre los *pacientes* de la clase V de ambos estudios demuestra que, en nuestra muestra nacional de 25 a 34 años, el 25% estaba en la clase V, mientras que Hollingshead y Redlich encontraron que el 45% de sus pacientes esquizofrénicos pertenecía a la clase V. Al menos el 89% de los pacientes de New Haven que se encontraban en la clase V procedía de familias de esta clase, mientras que solo el 27% de los pacientes de la clase V en nuestra muestra nacional provenía de familias de la misma clase; y en las muestras clínicas, el porcentaje era aún más bajo.

Nuestros estudios solamente han tratado sobre pacientes esquizofrénicos admitidos en hospitales mentales, y una posible explicación de los resultados diferentes *(10)* que se encontraron en New Haven puede ser que Hollingshead y Redlich incluían a todos los pacientes bajo tratamiento, tanto si estaban o no hospitalizados. Sin embargo, el hecho es que el 92% de sus pacientes esquizofrénicos se encontraba en hospitales estatales y de la administración de veteranos, y que el 98% de sus pacientes esquizofrénicos de la clase V estaba en estos hospitales.

La mayor dificultad para hacer comparaciones resulta de otro aspecto de la selección de los pacientes. En el estudio documental, hemos estudiado los hombres jóvenes ingresados por *primera* vez en un hospital, y, en el estudio clínico, todas las admisiones *corrientes,* Hollingshead y Redlich estudiaron lo que efectivamente era la población de esquizofrénicos crónicos de ambos sexos y de todas las edades en los hospitales mentales en 1950. Ellos refutaron la hipótesis del descenso basándose en 872 pacientes esquizofrénicos de ambos sexos de todas las edades, de los cuales la gran mayoría estaban hospitalizados, y cuyos períodos medios de tratamiento era de aproximadamente 10 años para los de las clases I y II y 15 para los de la clase V. Por lo tanto, sus descubrimientos se refieren principalmente a los pacientes crónicos de larga hospitalización en instituciones mentales, y no se pueden comparar con los nuestros. Aunque sea concebible que, en 10 años, una observación sucesiva de los pacientes de nuestro estudio clínico pueda demostrar que los pacientes que habían estado hospitalizados durante todo el tiempo eran los hombre de la clase V que procedían de familias de la misma clase, tal descubrimiento sería interesante, pero sin importancia en relación con la cuestión principal.

Factores ocupacionales

La observación de que, en el estudio clínico, los candidatos potenciales a las clases I y II han fracasado en la misma medida que los pacientes de las clases IV y V, mientras que los pacientes de la clase III con empleos que requerían cierto grado de trabajo calificado repetitivo parecen desempeñarse mejor, da lugar a ciertas especulaciones.

1. Tal vez un empleo que da al paciente un marco dentro del cual debe desarrollar ciertas actividades que exigen poca iniciativa o control de otros y poca demanda emocional o intelectual, sea especialmente propicio para las necesidades y capacidades del enfermo potencial o real de esquizofrenia.
2. El fracaso de los estudiantes y de los pocos que intentaron dirigir negocios sugiere que el esfuerzo intelectual disciplinado y el grado de aplicación que requiere la mayoría de los estudios académicos, los cursos avanzados de aprendizaje o los empleos ejecutivos, exige más egocentrismo, control e iniciativa que los que puedan lograr los más inteligentes y dotados de los jóvenes enfermos esquizofrénicos.
3. Parece que el obrero no calificado, ya sea porque lo fue desde el comienzo de su vida laboral o como resultado del descenso ocupacional, tiene muy poca posibilidad de cambiar de posición y por tanto, está mucho más expuesto a quedar fuera del mercado de trabajo. También es posible que la naturaleza poco estructurada de la mayoría de los trabajos no calificados dan un apoyo mínimo a un enfermo que parece necesitar algo como un estímulo repetitivo. Muchos de los trabajos no calificados pueden ser por tanto nocivos y de ninguna ayuda para los enfermos esquizofrénicos.

Estas consideraciones son, desde luego, adicionales a los múltiples factores que afectan la capacidad de trabajo del enfermo: por ejemplo, el nivel de desarrollo de su personalidad y de su capacidad intelectual antes de caer enfermo, la gravedad de la propia enfermedad, así como el grado de incapacidad consecutiva y la naturaleza de su ambiente inmediato.

Estudios ulteriores

Algunos indicadores nos surgen hacia estudios de prevención secundaria de la equizofre-

nia, por ejemplo, por la detección precoz y el tratamiento.

1. Debe dedicarse atención especial a los adolescentes escolares y a los estudiantes que decaen en su rendimiento, o fallan en sus exámenes, o ambos, sin ninguna razón aparente.
2. Deben realizarse estudios retrospectivos y prospectivos que permitan conocer mejor los factores que favorecen la permanencia o que llevan al descenso entre estudiantes y jóvenes esquizofrénicos que se encuentren ya en puestos de cierta responsabilidad o profesionales. Tales estudios ayudarán a clarificar las diferencias observadas entre nuestro estudio y el de Bristol respecto al destino de los enfermos de las clases I y II.
3. Los estudios de *enfermos esquizofrénicos trabajadores en todas las clases sociales* deben ser tan útiles como los realizados entre enfermos en sus medios familiares. Aunque estos estudios no ayuden a resolver factores etiológicos, pueden permitir el conocimiento de las condiciones de trabajo convenientes y perjudiciales para las necesidades de los enfermos esquizofrénicos.

RESUMEN Y CONCLUSION

Un estudio *documental* de una muestra nacional de hombres de 25 a 34 años en el momento de su primer ingreso en un hospital mental de Inglaterra y Gales por esquizofrenia mostró el conocido exceso de pacientes en la clase social V. No obstante, la distribución de los padres en el momento en que nacieron los pacientes era muy parecida a la de la población general. Un estudio *clínico* de una serie representativa de ingresos consecutivos de hombres esquizofrénicos de 15 a 30 años, que vivían en una zona de clases sociales diversas, en las afueras de Londres, confirma estos descubrimientos. Se muestra un descenso de posición ocupacional de padre a hijo, y en la propia historia del paciente.

La mayor evidencia del descenso individual es la capacidad de los pacientes esquizofrénicos de conseguir lugar en los institutos, aunque luego terminan por desempeñar trabajos semicalificados o no calificados. Las historias laborales demostraron que, durante la adolescencia, muchos pacientes proseguían carreras variadas, y una proporción importante aspiraba a puestos de trabajo profesionales o técnicos; en términos generales, seguían correspondiendo a las expectativas de carreras de su ambiente familiar.

Las discrepancias de la actuación social entre padre e hijo se podrían atribuir, en su mayor parte, al proceso de la enfermedad. Los pacientes cuya enfermedad se inició de forma insidiosa en la adolescencia no llegaron a tener ninguna calificación profesional o técnica; aquellos cuya enfermedad se inició de forma aguda antes de su ingreso en un hospital, habían descendido de clase social poco antes de su ingreso, mientras que aquellos que eran subnormales mentales, además de esquizofrénicos, no llegaron a tener ningún tipo de calificación.

Este descenso social parece afectar en mayor medida a las clases sociales más altas y más bajas. Solo un paciente de los 13 jóvenes de institutos consiguió una posición en la clase I o II, y más de la mitad de los de la clase social V quedaron excluidos del mercado de trabajo antes de que se terminara este estudio. Por otro lado, las dos terceras partes de los pacientes de las clases sociales III y IV subsistían en los puestos de trabajo que requerían un nivel moderado de preparación.

Estos hallazgos sugieren que es poco probable que la privación socioeconómica a gran escala tenga gran transcendencia etiológica en la esquizofrenia. Por otro lado, los factores ocupacionales, que quedan todavía por definir claramente, parecen afectar la evolución de la enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento más profundo a la Srta. S. Ini, que efectuó el trabajo de campo con los pacientes y familiares del hospital B. Tenemos una gran deuda con los superintendentes médicos y psiquiatras de ambos hospitales, y con nuestro colega psiquiatra del Centro, Dr. E. Shoenberg, todos los cuales nos dieron mucho de su tiempo y sus apreciaciones sobre los problemas de diagnosis y clasificación. También hemos recibido una ayuda invalorable de la Srta. E. M. Brooke, los Sres. I. Murray y G. Rhodes, de la Oficina Central del Registro Civil, y del personal de los archivos de los hospitales. Además queremos agradecer a los directores y profesores de los colegios de los pacientes por su cooperación.

Estamos agradecidos al Profesor J. N. Morris y sus colegas de la Unidad de Investigación de Medicina Social por su ayuda y consejos.

Referencias

(1) Faris, R.E.L. y H. W. Dunham. *Mental Disorders in Urban Areas.* Chicago, 1939.

(2) Clausen, J. A. y M. L. Kohn. Relatio schizophrenia to the social structure of a small. En: Pasamanick, B. (Ed.), *Epidemiology of Mental Disorders.* Washington, D.C., 1959.

(3) Jaco, E. G. *Am Soc Rev* 19:567-577, 1954.

(4) Morrison, S. L. *J Ment Sci* 105:999, 1959.

(5) Hollingshead, A. B. y F. C. Redlich. *Class and Mental Illness.* Nueva York, 1958.

(6) Wardle, C. J. En: Welford *et al.* (Ed.), *Society, Problems and Method Study.* Londres, 1962.

(7) Floud, J. E., A. H. Halsey y F. M. Martin. *Social Class and Educational Opportunity.* Londres, 1958.

(8) Logan, R.F.L. y E. M. Goldberg. *Br J Sociol* 4:323, 1953.

(9) Cooper, B. *Br J Prev Soc Med* 15:17-30, 1961.

(10) Susser, M. W. y W. Watson. *Sociology in Medicine.* Londres, 1962.

APENDICE

Pacientes excluidos del estudio clínico[a]

	Hospital A			Hospital B			
	E	PE	NE	E	PE	NE	NC
Clase social (por muestra de ingresos)							
I y II	–	–	1	–	–	1	–
III	7	1	8	10	1	7	1
IV y V	5	–	6	15	4	4	1
Estudiantes	2	–	1	1	1	–	–
Sin ocupación	–	–	4	2	–	2	–
Total	14	1	20	28	6	14	2
Edad media (en años)	25	24	25	24	24	22	2

[a]Motivos de su exclusión:

	A	B
Rechazo del paciente o su familia, o considerado por el psiquiatra	5	3
Subnormalidad profunda o epilepsia, o ambas	9	3
Nacidos en el extranjero o con los padres fuera del país o inaccesibles, o ambos	15	29
Hospitalizados durante menos de una semana	5	10
Omitidos por error	1	5
	35	50

EPIDEMIOLOGIA DE LA LEUCEMIA INFANTIL EN NORTHUMBERLAND Y DURHAM

George Knox[1]

Nuestros conocimientos sobre la etiología de la leucemia están progresando rápidamente. La diferenciación de leucemia mieloide crónica a través de un cromosoma 21 anormal, un alto riesgo de leucemia aguda en mongólicos, también asociada con anomalías del cromosoma 21, una asociación demostrada entre el riesgo de leucemia y la dosis de radiación recibida, y entre la irradiación terapéutica y las anomalías cromosómicas, indican la importancia de los cambios cromosómicos en muchos casos de la enfermedad. Al menos un veneno, el benceno, también se sabe que ha causado la leucemia en el hombre. En base a experimentos con animales, es posible que otros venenos tengan el mismo efecto.

No obstante, hasta el momento se ha demostrado que los efectos específicos conocidos son responsables de solo una pequeña proporción de las leucemias infantiles, y otros hechos indican la presencia de factores causales no identificados. La enfermedad parece haber sufrido un aumento en su frecuencia, el riesgo en los adultos varía de acuerdo con su ocupación, se ha informado sobre un diferencial de riesgo urbano-rural, se ha demostrado una variación sistemática en la incidencia entre el noroeste y el sureste de Inglaterra, se ha encontrado una variación entre los diferentes estados de los Estados Unidos, se ha señalado una variación estacional de ocurrencia en los niños, la curva multimodal de riesgo según la edad sugiere varias causas aisladas y sobrepuestas, cada una de las cuales actúa principalmente en edades diferentes, y el desarrollo histórico del patrón de edad sugiere que algunas de estas causas han llegado a ser importantes solo durante los últimos 30 años.

También se ha afirmado en diferentes ocasiones que los casos de leucemia aparecen concentrados en el espacio y el tiempo con excesiva frecuencia. Kellett *(1)* fue quizás el primero en indicar esta característica aparente, y más recientemente Pinkel y Nefzger *(2)*, en Buffalo, Nueva York, y Wood *(3)*, en Cornwall, expusieron sugerencias similares. Si esto pudiera comprobarse, sería claramente de la máxima importancia, en especial, aunque no exclusivamente, con respecto a las teorías sobre la etiología de los virus. En otro lugar *(4)* he intentado analizar los problemas metodológicos y conceptuales de la concentración en el espacio y el tiempo, particularmente cuando tratamos con una baja frecuencia de sucesos, como es el caso de la leucemia. Brevemente, se propone que para analizar tales sucesos hace falta una investigación aislada de los tres componentes de la epidemicidad: a) concentraciones espaciales, durante todo el tiempo del estudio; b) concentraciones temporales que abarquen a toda el área del estudio; c) interacciones entre las concentraciones espaciales y temporales. La investigación del último componente significa una búsqueda de la dinámica de las áreas de alta concentración y el método propuesto es la investigación de todos los posibles pareamientos o una selección de ellos, para determinar si las distancias geográficas cortas están positivamente correlacionadas con los intervalos de tiempo cortos.

Utilizando tanto estos métodos como otros más ortodoxos, este artículo presenta un análisis de la distribución en el espacio y el tiempo de la leucemia infantil en el norte de Inglaterra durante un período de 10 años.

MATERIAL Y METODOS

Los casos de leucemia aceptados para el análisis fueron los siguientes: a) aquellos que se presentaron antes de que se cumplieran los 15 años de edad, b) los que ocurrieron dentro de los límites geográficos de Northumberland, Durham y la zona del North Riding de Yorkshire, entre las colinas de Cleveland y el río Teés, y c)

Fuente: *British Journal of Prevention and Social Medicine* 18:17-24, 1964.

[1]Departamento de Salud Infantil, Universidad de Newcastle upon Tyne, Inglaterra.

los que ocurrieron entre el 1 de enero de 1951 y el 31 de diciembre de 1960, 10 años en total.

La región abarca aproximadamente 90 x 45 millas, con una superficie de unas 3.100 millas cuadradas y una población de 2,48 millones según el censo de 1951, en la cual el número de niños en riesgo en 1956 era aproximadamente de 599.500.

El método de verificación incluía: a) el examen de los índices de diagnósticos o de los registros de admisión en sala común de los años en cuestión, y el año siguiente, de los hospitales listados en el Apéndice; b) el examen de los registros de la Oficina de Registro de Cáncer de la región, con referencia secundaria a los hospitales en los cuales se registraron casos aún no confirmados; c) el examen de los certificados de defunción por leucemia entre 1951 y 1960 y hasta la edad de 17 años, con referencia secundaria a las notas hospitalarias. Cuando la muerte se producía en el hospital, este último examen se realizaba de modo directo, y cuando la muerte sucedía en casa, se realizaba llamando al médico que había firmado el certificado de defunción y determinando el hospital que había iniciado las investigaciones y el tratamiento.

De este modo detectamos 185 casos, probablemente todos los casos de la región. No obstante, los datos no eran uniformes. Había cuatro casos forenses de los cuales no se encontraron notas hospitalarias y para estos la fecha de la muerte fue aceptada como la fecha en que se presentó la enfermedad. También había dos casos cuyas notas se habían perdido o destruido, pero de los cuales obtuvimos, a través del registro de admisión, la fecha, edad y domicilio en el momento del primer ingreso por leucemia. En estos casos utilizamos el domicilio inscrito, y aceptamos como fecha en que se presentó la enfermedad la de un mes anterior al ingreso. Finalmente, había un pequeño grupo de ocho enfermos tratados en hospitales que no respondieron a nuestras solicitudes, o fallecidos en casa, cuyos médicos no pudimos encontrar o no pudimos descifrar el nombre del que firmó el certificado, ni encontrar ningún registro de admisión hospitalaria, a pesar de buscar en los índices alfabéticos de los posibles lugares. En estos pocos casos, aceptamos el diagnóstico que aparecía en el certificado, así como el domicilio, y una fecha de ocurrencia de la enfermedad de seis meses anterior a la de la muerte.

La fecha del primer síntoma mencionado en el historial registrado en el momento del primer ingreso fue aceptada como la fecha de ocurrencia. En general, esta era razonablemente exacta, estando relacionada, por ejemplo, con la aparición de palidez o formación de equimosis, o con un inicio relativamente brusco de malestar y anorexia seguidos por otros síntomas o por no ocurrir recuperación de infecciones tales como la otitis media. En algunos casos resultó más difícil, como en el que se superpuso a una ictericia acolúrica preexistente. En cinco niños en los cuales la leucemia era una fase terminal de un linfosarcoma, el inicio de la enfermedad primaria fue considerado como la fecha de ocurrencia.

En cada caso se seleccionó una fecha exacta, aunque a veces arbitraria. Si el primer síntoma era registrado como "hace un mes", se aceptó la fecha exacta de un mes antes de la fecha de admisión. Obviamente no sugerimos que la naturaleza de los síntomas permita una precisión general de este orden, pero es probable que la mayoría de las fechas de enfermedad clínica sean correctas dentro de un margen, digamos, de ± 10 días, y una gran mayoría dentro de ± 30 días.

En las ciudades de mayor tamaño las direcciones fueron identificadas en planos de calles a gran escala, normalmente tomando la localización como el punto medio de la calle. En las pequeñas ciudades y en los pueblos utilizamos un plano a escala de 1 pulgada por milla, y aceptamos un punto central, tal como una estación de ferrocarril o un cruce de carreteras. La Red Nacional de Carreteras está dividida en cuadrados de un kilómetro de lado y se registraron las referencias redondeando las cifras decimales de menor significado al 0,1 km más cercano. La precisión es probablemente tal que una mayoría considerable fueron localizados correctamente dentro de un radio de 0,5 km, y casi todos dentro de un radio de 1 km.

Además de la edad, fecha y lugar de ocurrencia del caso, se registró cualquier otra información disponible, incluyendo datos de citologías, presencia de malformaciones, historiales de enfermedades previas o de exposiciones a radiaciones, el número de hermanos mayores, las edades de la madre y del padre en el momento del parto, el peso al nacimiento, y la ocupación del padre.

RESULTADOS

El Cuadro 1 presenta la distribución de casos por sexo y por edad en el momento en que se presentó la enfermedad, que sigue la forma bien conocida de la distribución por edad de las muertes por leucemia con una frecuencia mínima a los 13 años de edad aproximadamente que separa las leucemias infantiles con el pico en edad preescolar de aquellos con pico en la adolescencia *(5)* y la incidencia creciente entre adultos. La razón hombre:mujer de 3:2 es también una característica bien conocida de la enfermedad.

El Cuadro 1 también indica por separado la distribución por edad de leucemias linfoblásticas y mieloblásticas en zonas urbanas y rurales. Para los propósitos de este cuadro, el término "linfoblástico" también incluye las leucemias agudas no diferenciadas y las que siguen a un diagnóstico inicial de linfosarcoma. El término "mieloblástico" incluye las leucemias consideradas como monocíticas. "Urbano" indica los domicilios dentro de la conurbación de Tyneside, o de las ciudades de 50.000 habitantes como mínimo: Darlington, Middlesbrough, Stockton, Sunderland y West Hartlepool. "Rural" indica el resto, pero se debe entender que, particularmente en el Condado de Durham, una gran proporción de la población "rural" vive en distritos municipales y distritos urbanos de 10.000 a 50.000 habitantes, y que tales agrupaciones suponen aproximadamente 620.000 habitantes de la población total de ese condado.

El Cuadro 1 muestra la distribución por edad de las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas. Esto es un fenómeno bien conocido. No obstante, no se ha informado sobre la diferencia aparente en la distribución por edad de las leucemias linfoblásticas en domicilios urbanos y rurales. La edad media a la que se presentaron las leucemias linfoblásticas era de 5,82 años en las grandes ciudades y de 4,50 en las demás zonas. El nivel de significación está próximo a 0,05, pero es ligeramente superior siendo la F de 3,7. Para las leucemias mieloblásticas hasta los 15 años, la edad media en que se presentaron era de 7,70 años.

Las diferentes distribuciones por edad de las leucemias linfoblásticas urbanas y rurales resultan en una razón urbano:rural que cambia con la edad, y el cambio es más evidente si comparamos los niños de 5 años o menos con los de 6 años o más. Entre los niños de menos edad, había 51 con domicilio urbano y 38 con domicilio rural en la fecha en que se presentó la enfermedad, y 37 con domicilio urbano y 13 rural entre los niños mayores. La razón urbano:rural para la leucemia linfoblástica que se presentó a los 6 años o más no se distingue de la razón para la leucemia mieloblástica a todas las edades inferiores a 15 años.

El Cuadro 2 muestra las tasas por edad y tipo de leucemia, relacionadas con las poblaciones de niños en riesgo. La distribución real por años de edad difería según los años a medida que el aumento de la natalidad después de la guerra iba afectando a los grupos de edad considerados, pero como aproximación, sobre el período completo, la población infantil ha sido considerada igualmente dividida entre los distintos años de edad. La distribución urbano:rural utilizada es la de los niños de 0 a 14 años de edad según el Censo de 1951, y en aquel momento el 56,69% vivía en zonas urbanas, tal como han sido definidas.

Para las leucemias de todos los tipos hasta la edad de 14 años, la tasa era significativamente más alta en las zonas urbanas que en las rurales, con 35,6 casos frente a 24,7 por cada millón años-niños ($\chi^2(1) = 6,7$). Las leucemias linfoblásticas en edades inferiores a 6 años aproximadamente parecen diferir de los demás grupos porque el riesgo es el mismo en las zonas urbanas y rurales; la diferencia total urbano:rural se concentra en los otros tipos. Aquí, la delimitación de edad ha sido seleccionada arbitrariamente, y la justificación para la división depende, como hemos visto, de una diferencia de las edades medias de dudosa significación, pero otras pruebas que se presentarán tienden a justificar esta forma de presentación.

El Cuadro 3 muestra los casos de leucemias linfoblásticas y mieloblásticas según el mes en que se presentó clínicamente; aquí hay evidencia de una variación estacional, llevada al máximo comparando el período de mayo a octubre con el de noviembre a abril. Todos los casos en conjunto muestran 111 casos ocurridos durante el verano frente a 74 en invierno; esto posiblemente está concentrado en la serie linfoblástica con 84 casos en verano y 55 en invierno ($\chi^2 = 6,05$), mientras que la serie mieloblástica tiene 27 y 19 respectivamente. La primera razón es significativamente diferente de una razón de 1:1, incluso si se permite al valor de χ^2 2 grados de libertad, el grado extra de libertad permite

Cuadro 1. Sexo, citología y lugar, por edad a la que se presentaron los casos.

Años cumplidos			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Citología	Linfoblástica	Urbanos	6	8	7	16	8	6	9	5	6	1	4	4	3	0	5	88
		Rurales	5	5	11	7	4	6	2	2	1	3	4	0	0	1	0	51
	Mieloblástica	Urbanos	3	3	1	4	1	1	1	3	1	3	4	2	1	2	3	33
		Rurales	0	0	0	2	2	1	0	0	1	4	1	0	0	0	2	13
Sexo	Varón		8	8	11	17	10	9	5	7	7	7	7	3	2	3	5	109
	Hembra		6	8	8	12	5	5	7	3	2	4	6	3	2	0	5	76
Total			14	16	19	29	15	14	12	10	9	11	13	6	4	3	10	185

Cuadro 2. Tasas de incidencia urbana y rural por cada millón años-niño.[a]

Citología	Lugar	Edad (años) 0-5	6-14
Linfoblástica	Urbano	37-5	18-1
	Rural	36-6	8-3
Mieloblástica	Urbano	9-6	9-8
	Rural	4-8	5-1

[a]Las poblaciones en riesgo están calculadas por la población estimada de 1956 de 0–14 años de edad de 599.500 habitantes, distribuida igualmente entre los años de edad y utilizando la estimación del Censo de 1951 del 56,69% de tales niños que vivían en las zonas urbanas, tal como se ha definido en el texto.

una selección arbitraria de fase. La segunda razón no difiere de modo significativo, pero tampoco es significativa la diferencia entre ambas razones. El Cuadro 4 muestra los casos de leucemia linfoblástica ocurridos en verano e invierno según la edad en que se presentó el caso; la variación estacional es perceptible hasta aproximadamente la edad de 6 años, pero no después de esta. Antes de cumplir los 6 años, 59 casos se habían presentado en verano y 30 en invierno y en edades posteriores, 25 por cada uno. La diferencia es pues mayor en la edad a la cual también se muestra de forma más clara el cambio en la razón urbano:rural.

El grupo de casos asociados con el factor estacional parece capaz de una mayor resolución mediante la exclusión de los niños que en etapas anteriores pudieran estar padeciendo leucemias de etiologías diferentes a la de los demás.

En el grupo total de 185 casos de leucemia, había nueve niños mongólicos y otro que no estaba registrado con un diagnóstico exacto, pero que era "ligeramente mongoloide", deficiente mental, tenía una enfermedad cardíaca congénita, y su madre tenía 42 años en el momento de su nacimiento. Las edades en que ocurrieron los casos en estos 10 niños eran 11, 20, 22, 25, 25, 26, 41, 56, 56, y 66 meses. Otro niño que tenía 6,3 meses en el momento en que se presentó la enfermedad padecía la de Sturge-Weber, la cual a veces está asociada con anomalías cromosómicas *(6)* y es tan poco frecuente que la presencia de un solo caso en una serie de este tamaño puede ser significativa. Como todos estos niños tenían menos de 6 años de edad, podemos decir que aproximadamente el 11% de los niños afectados en este grupo de edad probablemente tenían cariotipos anormales.

Cuadro 3. Tipo de leucemia, según el mes en que se presentó.

Citología	Mes en que se presentó 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Linfoblástica	12	10	8	7	13	23	10	10	14	14	8	10	139
Mieloblástica	4	3	3	4	3	4	3	5	5	7	1	4	46
Total	16	13	11	11	16	27	13	15	19	21	9	14	185

Cuadro 4. Leucemia linfoblástica, por edad en que se presentó y estación.

Edad (años)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Estación	mayo-octubre	9	8	12	16	6	8	5	3	4	3	3	2	1	1	3	84
	noviembre-abril	2	5	6	7	6	4	6	4	3	1	5	2	2	0	2	55
Razón	verano:invierno	59:30 (5 años y menos)							25:25 (6 años y más)								

De estos 11 casos de leucemia, tres fueron clasificados como mieloblásticos y dos como linfoblásticos, y los demás no se clasificaron.

Otras posibles exclusiones son 11 niños con leucemia linfoblástica que tenían un historial de irradiación intrauterina o posterior. La omisión de estos así como del grupo con cariotipos anormales de los casos de leucemia linfoblástica en niños de menos de 6 años de edad, deja un grupo de 68 niños con 48 casos aparecidos en verano y 20 en invierno, lo cual significa una razón de 2,4:1.

El factor estacional parece independiente del factor de concentración urbana en base a los diferentes grupos afectados por cada factor. No obstante, además, los 68 niños citados anteriormente incluían a 37 con residencia urbana y a 31 con residencia rural y las razones verano:invierno respectivas eran de 24:13 y 24:7. Dentro del grupo de edad y tipo citológico apropiado, el factor estacional actúa igualmente tanto en la ciudad como en el campo.

El Cuadro 5, que presenta las frecuencias de los casos ocurridos en verano e invierno de la leucemia linfoblástica en los 68 niños citados, de acuerdo con el año en que se presentaron, muestra que la variación estacional ha estado presente a través de todo el período estudiado, con el exceso en verano en ocho de los 10 años, y un número igual en uno de los otros dos años. Aunque las cifras totales mostraron un alza compatible con el aumento secular de la enfermedad en los años recientes, no fue posible a partir de nuestros datos achacarlo al factor estacional o cualquier otro componente en particular. Los niños con cariotipos anormales y los que habían tenido una exposición registrada a irradiaciones, pertenecían principalmente a la segunda mitad del período, pero esto probablemente se debía al mejor reconocimiento de estas asociaciones.

INTERACCIONES ESPACIO-TIEMPO

Ya se ha comentado lo suficiente como para establecer la existencia en estos datos de concentraciones de incidencia tanto en espacio como en tiempo. Si el espacio y el tiempo se consideran juntos como un bloque tridimensional de espacio-tiempo con las coordenadas de tiempo, latitud y longitud, y si la incidencia (sucesos relacionados con la población en riesgo) se representa dentro del bloque, resulta que debe existir alguna desigualdad. La presencia de estas concentraciones en espacio-tiempo resulta inevitablemente de lo que ya se ha demostrado, aunque los dos factores de concentración parecen ser independientes uno del otro y actuar en diferentes grupos de casos.

Se plantea también la cuestión de si las concentraciones espaciales y temporales muestran cualquier interacción; en otras palabras, si las concentraciones espaciales se mueven en la dimensión temporal o, lo que daría el mismo resultado, si las concentraciones temporales muestran patrones fuera de fase en diferentes zonas geográficas. La independencia aparente de ambos factores, tal como se ha demostrado, hace improbable que descubramos una interacción por parejas cruzadas de los grupos afectados separadamente por estos factores, pero aún queda lugar para interacciones dentro de estos grupos.

Primero, se realizó un análisis computadorizado de los datos sobre el total de los 185 casos. No había evidencia de una interacción. No obstante, este gran número de parejas estaba compuesto en gran parte (aproximadamente la mitad) por parejas cruzadas no informativas entre los dos grupos principales ya diferenciados en términos de citología, edad, estación, y domicilio, y es muy posible que en este contexto fuera difícil distinguir parejas informativas. Podemos

Cuadro 5. Estación y año en que se presentaron los casos de leucemia linfoblástica en niños menores de 6 años de edad.

Año		1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	Total
Estación	mayo-octubre	8	5	5	2	3	5	3	6	8	3	48
	noviembre-abril	3	1	3	3	3	1	0	3	1	2	20

utilizar el lenguaje de las comunicaciones y postular que existía una razón señal/ruido afectada negativamente. Debido a ello, se realizaron análisis separados de los diferentes subgrupos.

Para los siguientes grupos de parejas, se obtuvieron resultados negativos:

a) parejas dentro del grupo de las leucemias mieloblásticas, incluyendo la monocítica, en todas las edades;

b) parejas dentro del grupo de las leucemias linfoblásticas, incluyendo la leucemia indiferenciada, de 6 años o más;

c) parejas cruzadas entre los grupos de la leucemia linfoblástica por encima y por debajo de los 6 años de edad.

En contraste, se obtuvieron resultados positivos de varias agrupaciones de niños afectados antes de cumplir los 6 años. Esto consistió en un número excesivo de parejas que mostraban cortas distancias y cortos intervalos de tiempo. El exceso era evidente sobre un margen de tiempo y distancia hasta de aproximadamente 2 meses y 2 km, pero era más evidente a medida que se redujeron los límites superiores de tiempo y distancia. El Cuadro 6 presenta una de estas tabulaciones, que muestran un exceso a distancias inferiores a 1 km y a menos de 60 días. Este cuadro no representa un máximo demasiado artificial. De los 10 niños en las cinco parejas cercanas, todos salvo uno padecían leucemia linfoblástica, todos tenían menos de 4 años de edad, todos habían sufrido el comienzo de la enfermedad en verano, y ninguno había sido irradiado, de modo que se ofrecen posibilidades de continuar magnificando la discrepancia mediante la selección del grupo examinado y los límites superiores aceptados. Debido a las diferentes distancias medias entre las parejas urbana-urbana, urbana-rural, y rural-rural, se realizó un nuevo análisis de cada tipo de pareja, pero sin poner en duda la conclusión general. La cuestión de significación estadística es compleja y ha sido en general comentada en otro lugar *(4)*, pero en este nivel de asimetría de tabulación, las cinco parejas independientes (de hecho) probablemente pueden ser consideradas como una variable de Poisson, y entonces el resultado es muy significativo.

Los tiempos y distancias reales entre estas cinco parejas cercanas en el grupo de edad de menos de 6 años eran de 53 días y de 0,2 km; 43 días y 0,8 km; 5 días y 0,7 km; 18 días y 0,4 km; 36 días y 0,2 km. Los meses en que se presentaron los casos fueron respectivamente, mayo-junio; julio-agosto; septiembre-septiembre; octubre-octubre; septiembre-octubre. Ninguno de los miembros de una pareja tenían el mismo médico de cabecera y, de hecho, los 10 niños tenían 10 médicos diferentes. Aunque estas cinco parejas constituyen una proporción muy pequeña de todas las posibles parejas, implicaban a 10 niños, lo cual es una proporción considerable de los 96 en el grupo afectado. Después de concluir esta investigación, hemos visto otra pareja cercana, en un período de menos de un mes, y una distancia de 0,2 km aproximadamente; ambos casos se registraron en verano y eran niños de poca edad con leucemia linfoblástica.

OTROS FACTORES

A fin de descubrir cualquier diferenciación confirmatoria entre los grupos leucémicos previamente separados, se examinó todo el grupo de leucemias con respecto a los otros factores registrados, pero se encontró poca diferencia.

No existía una diferenciación clara con respecto al sexo de los niños afectados.

Cuadro 6. Casos de leucemia (96) en niños menores de 6 años de edad, de cualquier tipo celular, excluidos los cariotipos anormales.

Distancia entre ellos (km)		0-1	Más de 1	Total
Tiempo entre ellos	0,59	5	147	152
(días)	60-3.651	20	4.388	4.408
Total		25	4.535	4.560

Esperado: 1 km y 60 días, 0,79
Probabilidad de Poisson de 5 o más, 1/750

Las edades maternas y paternas eran, respectivamente, 27,9 y 30,9 años en el momento del nacimiento de los niños de menos de 6 años de edad (excluyendo a los mongólicos), y de 26,2 y 28,8 para los niños mayores. Estas edades medias no difieren entre los grupos ni tampoco de las medias de la población.

De los 78 niños menores de 6 años (excluyendo a los mongólicos) con orden de registro de nacimiento, 29 (37,2%) eran primogénitos, y de los 51 niños de 6 años o más con orden de registro de nacimiento, 21 (41,2%) eran primogénitos. Estas proporciones no difieren de modo significativo entre ellas, ni tampoco de las proporciones de la población. Los análisis más detallados por grupos más estrechos de edades no revelaron nada significativo.

De los niños menores de 6 años de edad, en 71 casos se registró el peso al nacimiento, y el peso medio era de 7 libras, 6,5 onzas. Los niños afectados después de llegar a la edad de 6 años (41 registrados) pesaron 7 libras, 11,2 onzas. La diferencia se explica principalmente por los cuatro gemelos en el primer grupo y probablemente no es significativa.

Las fechas de nacimiento fueron examinadas para buscar una variación estacional. Esta se registró con precisión en 166 casos. No había sugerencia de un ciclo regular, y la dicotomía máxima era de junio-noviembre:diciembre-mayo, con 70 y 96 respectivamente, lo cual no es una diferencia que pueda considerarse como significativa. Se buscaron, pero no se encontraron interacciones entre el mes de nacimiento, el mes que se presentó la enfermedad, y la edad en ese momento.

Las ocupaciones de los padres, que fueron registradas con suficiente precisión para los propósitos de clasificación en 125 casos, seguían una distribución de clase social no muy diferente de la distribución regional. No obstante, había alguna diferencia en detalle entre los grupos de edad de "5 años o menos" y de "6 años o más". Ocho de los 56 niños de más edad (14%) y 18 de los 73 de menos edad (25%) tenían padres que eran mineros u obreros agrícolas. Es probable que esto sea un reflejo de las diferentes distribuciones urbano-rurales entre los dos grupos.

DISCUSION

La distribución estacional demostrada en este estudio concuerda con el patrón demostrado por Lee *(7)*. Los datos de Lee fueron obtenidos de los Registros Nacionales de Cáncer, los cuales logran solo una comprobación parcial, y por lo tanto se sospecha que los resultados no eran completos y que por algún motivo pudieran haber variado según la estación. Los datos actuales son, en su mayor parte, independientes de los de Lee. Aunque algunos casos fueron registrados bajo el Esquema del Registro de Cáncer, los registros locales de leucemia eran muy incompletos durante el período del estudio. Además de proporcionar confirmación mutua del ciclo, ambas series de datos concuerdan notablemente en sus detalles, dado que junio es el mes más alto en ambas distribuciones y julio muestra una depresión concordante en el medio del exceso de casos en el verano.

Steinberg *(8)* ofrece cifras recientes de las distribuciones estacionales de casos en Nueva Inglaterra (EUA). Emplea χ^2 con 11 grados de libertad para valorar la significación y su conclusión negativa se debe en parte a la ineficacia estadística de este método. La dicotomía del año, como en el estudio actual (mayo-octubre:noviembre-abril) da 242 y 207 casos respectivamente. Esto no es significativo en sí, pero el patrón es suficientemente parecido al actual, y al de Lee como para haber hecho de interés las subdivisiones por tipo celular y grupo de edad.

Una diferencia entre el estudio actual y el análisis de Lee es que la edad así como el tipo de leucemia parecen correlacionarse con la presencia del ciclo. En los datos del norte, el ciclo era evidente hasta aproximadamente la edad de 6 años y no más tarde. Lee no ofrece un análisis detallado por mes y edad, pero los porcentajes trimestrales de casos parecen indicar una distribución por edad más extensa del ciclo en los datos nacionales. El fallo en demostrar el patrón en nuestros propios enfermos de más edad puede deberse, en parte, a una cuestión de números pequeños, pero las variaciones de criterios diagnósticos y su interacción con la edad pueden tener algún papel.

Tanto los datos nacionales como los regionales muestran que la variación estacional ha sido evidente al menos desde 1951 en un patrón anual relativamente regular.

El cálculo de las tasas para las grandes ciudades de población de 50.000 habitantes y más, junto con las del conjunto de los centros urbanos de Tyneside, mostró un exceso de casos en comparación con las demás zonas. De nuevo, esto

mostró diferencias según la edad y el tipo de leucemia, y fue especialmente evidente en los grupos no sujetos, según nuestros datos, al ciclo estacional.

Se observó una diferencia urbano-rural antes de que Stewart Webb y Hewitt *(9)* la descubrieran en Inglaterra y Gales en 1953-1955, aunque dentro de este patrón las tasas (muertes) en las ciudades de 50.000 a 100.000 habitantes fueran mayores que en las ciudades muy grandes y en las conurbaciones. Meadors *(10)* la encontró en las tasas de mortalidad de los Estados Unidos en 1944-1948. Su resultado es de particular interés, porque, entre los casos infantiles, la razón urbano-rural de tasas por cada millón cambiaba con la edad; en los grupos de edad consecutivos —0-4, 5-9, y 10-14— las razones eran de 1,28; 1,44; y 1,59. Este patrón es análogo a nuestros propios resultados y confirma la diferenciación en términos de distribución geográfica entre niños de menos edad y los mayores. Stewart y otros *(9)* no analizaron sus resultados en términos de la edad a la muerte o al momento de presentarse el caso, y ni ellos ni Meadors los analizaron de acuerdo con el tipo citológico de leucemia.

La búsqueda de interacciones produjo un resultado positivo. Entre los niños menores de 6 años de edad, aquellos que se vieron especialmente afectados por la leucemia linfoblástica y por el ciclo estacional, había cinco parejas muy cercanas, con menos de 60 días entre sus fechas de ocurrencia del caso y con menos de 1 km de distancia según el plano. Puesto que el valor proporcional esperado era de 0,79 parejas, la cifra observada, que es siete veces mayor, probablemente pueda considerarse estadísticamente significativa. Nueve de los 10 niños padecían leucemia linfoblástica, todos eran niños pequeños (de 4 años o menos) y en todos la enfermedad se había presentado en verano. Es probable que el factor de concentración sea auténtico y que se deba a un factor íntimamente asociado o idéntico al responsable del factor estacional.

Pinkel y Nefzger *(11)* también describieron concentraciones de espacio-tiempo en la leucemia infantil en Buffalo, Nueva York, pero no separaron la concentración espacial de la concentración temporal de las interacciones espacio-tiempo. Sus pruebas de significación fueron negativas y es dudoso si su definición de una pareja cercana, como pareja dentro de dos años y un tercio de milla está justificada con precisión. En su artículo, dan posiciones en un plano y números de serie, aunque no dan fechas. Ha sido posible efectuar nuevos análisis. Un cuadriculado en centímetros se puso sobre el plano tal como se publicó, se calcularon algunas referencias según esta base, y se consiguió una forma estandarizada de fechar simplemente numerando sucesivamente los 95 casos de Buffalo con fechas desde 1 hasta 95. Los resultados se presentan en el Cuadro 7. El descubrimiento más interesante fue la ocurrencia de ocho parejas adyacentes en el tiempo (es decir, una diferencia de serie de uno) a menos de 1 cm en el plano (aproximadamente dos tercios de milla), frente a un valor esperado de 4,6. Sería útil en esta serie un subanálisis de grupos de edades y tipos celulares particulares.

Aún no es posible una interpretación específica de la naturaleza de la concentración. El factor estacional, el efecto de concentración, la conocida etiología vírica de la leucemia en animales *(12)*, y la leucemia en los ratones producida por la inyección de extractos filtrados de tejidos y sangre de enfermos leucémicos *(13)*, sugieren muy fuertemente que una infección por virus pueda actuar en las leucemias linfoblásticas agudas de los niños de menos edad. No obstante,

Cuadro 7. Análisis de datos de 95 casos en Buffalo, Nueva York *(11)*.

Distancia según el plano	< 1	-2	-4	-8	≥ 8	Total
Casos adyacentes	8 (4,6)	5	28	47	6	94
1 a 4 casos intermedios	20 (18,1)	35	118	170	23	366
5 a 8 casos intermedios	14 (17,3)	34	101	182	19	350
Todas las parejas posibles	221	445	1.423	2.094	282	4.465

Números esperados entre paréntesis. 1 cm en el plano equivale aproximadamente dos tercios de milla.

existen otras interpretaciones posibles, y no hay ninguna sugerencia real en nuestros resultados de que la leucemia fuera transmitida de un caso a otro, sino solamente de que a veces dos casos pueden tener un origen común. Esto podría interpretarse de varias formas, como un agente tóxico más que infectivo, propagado a través de la contaminación atmosférica, o como contaminación de alimentos o del suministro de agua, o como resultado del contacto directo con herbicidas, pinturas, disolventes tóxicos y otros productos venenosos, y así sucesivamente. Además, el riesgo de exposición a muchos de estos factores hipotéticos también puede ser estacional.

Si el factor fuera un agente infectivo o tóxico, después de una corta exposición, debemos considerar la duración probable del intervalo de latencia antes de la aparición del primer síntoma. Debido a que la variación estacional es perceptible en los niños de menos de 1 año de edad y definitivamente en los de menos de 2 años de edad, podemos deducir que este período de latencia puede ser de menos de un año. Este es menor que el período de latencia que sigue a altas dosificaciones de radiación en adultos, es decir de 3 a 5 años *(14)*. Por otra parte, la naturaleza de la enfermedad hace que sea improbable un intervalo muy corto y un margen posible de, digamos, 6 a 18 meses quizás sea una estimación tan exacta como posible. La estación exacta de actuación y por consiguiente la naturaleza del factor estacional son totalmente inciertas.

Por supuesto, el efecto podría representar simplemente un efecto correlacionado estacionalmente con la tasa de desarrollo del proceso patológico en la fase presintomática, o incluso un artefacto relacionado con el reconocimiento o con la memoria de los padres, antes que un suceso de significado etiológico. No obstante, el efecto de interacción se explica menos fácilmente de este modo, y la sugerencia de que tanto la interacción como la variación estacional son manifestaciones comunes de un solo factor tiene alguna relación con la interpretación de esta última. Un suceso concentrado y distribuido estacionalmente, de corta duración, es decir un mecanismo desencadenante, parece ser más probable como explicación.

Este punto puede ser importante en relación con cualquiera de las dos características recientemente demostradas de las enfermedades malignas infantiles. La primera es la concentración geográfica recientemente descrita del linfoma maligno en niños africanos, y la sugerencia de que su distribución coincide con la de la mosca tsetsé o algún otro artrópodo picador, y por consiguiente que el tumor pueda ser de origen infeccioso. La cuestión de un insecto vector en Inglaterra es interesante, pero sería muy difícil de investigar hasta que no tengamos alguna idea de la distribución estacional del supuesto suceso desencadenante.

La segunda es la demostración por Stewart y otros *(9)* de que las infecciones respiratorias graves son excesivamente frecuentes durante los dos años que preceden a la aparición de la leucemia, particularmente las infecciones para las que se administraron antibióticos. Stewart y sus colegas interpretaron esta asociación de una manera indirecta, pero la posibilidad de un efecto directo de un organismo infeccioso, de anoxia, o de los medicamentos utilizados, no ha sido refutada.

La cuestión de diferencias de clase social en las leucemias infantiles es un problema complejo, y diferentes estudios han obtenido diferentes resultados. Stewart y otros *(9)* no descubrieron ninguna diferencia, pero Pinkel y Nefzger *(2)* descubrieron una diferencia interesante en los Estados Unidos, entre los grupos sociales de los niños mayores y menores afectados. Nuestros propios datos no son concluyentes en términos de la distribución total por clase social, pero mostraban diferencias en detalle entre los niños mayores y menores, análogas con los datos de los Estados Unidos; ambos resultados podrían ser secundarios a las diferentes distribuciones geográficas a diferentes edades.

El efecto de la edad materna informado por Stewart y otros *(9)* no estaba presente en nuestros datos. Una posible explicación de la diferencia pudiera ser una notificación deficiente de mongolismo en sus series. La incidencia notificada por Stewart de 16 mongólicos entre 677 casos de leucemia es considerablemente inferior a la nuestra —de nueve, o posiblemente 10 entre 185.

RESUMEN

En Northumberland, Durham, y la región del río Tees, se presentaron 185 casos clínicos de leucemia en niños de menos de 15 años de edad, durante 1951 y 1960. Su distribución espacial y temporal mostró evidencias de a) una variación

estacional con un máximo en verano, y b) un alto riesgo en los niños que vivían en las ciudades más grandes. Estos dos factores parecían afectar a diferentes grupos de casos y ser independientes uno del otro; la variación estacional afectaba especialmente a los casos de leucemia linfoblástica en los niños de menor edad, y la concentración en grandes ciudades era evidente solamente en los casos de leucemia mieloblástica y en los de leucemia linfoblástica de niños mayores de 6 años de edad. Además, existía evidencia de un factor de concentración, una interacción espacio-tiempo, que afectaba a las leucemias linfoblásticas de niños de poca edad, de modo que había una excesiva frecuencia de parejas de casos que ocurrieron dentro de 60 días y a menos de 1 km uno del otro. Los datos sugieren que la variación estacional y el efecto de concentración pueden ser características comunes de un solo factor.

Las series mostraron una alta incidencia de leucemia en los mongólicos. Había una variación entre los grupos ocupacionales de los padres de los niños de menos edad y mayores que se vieron afectados, la cual probablemente era secundaria a las distribuciones urbano-rurales. Aparte de la asociación con el mongolismo, no existía evidencia de variaciones de riesgo por la edad materna o el orden de nacimiento.

Los resultados sugieren más heterogeneidad en la epidemiología y posiblemente en la etiología de la leucemia infantil, y particularmente en el caso de los niños de menor edad, sugieren la exposición a un factor variable según la estación, el cual tiende a localizarse tanto en el espacio como en el tiempo.

Queremos agradecer a la Sociedad de Eugenesia y al Fondo de Investigaciones sobre la Leucemia de Tyneside por su apoyo a esta investigación. También queremos dar las gracias al Secretario del Registro General y al Dr. W. M. Court-Brown por el acceso a la información y la preparación de los datos de los certificados de defunción, a la Oficina Nacional del Registro de Cáncer por el acceso a sus registros, y a todos los pediatras y empleados de los registros hospitalarios que cooperaron en este estudio.

Referencias

(1) Kellett, C. E. *Arch Dis Child* 12:239, 1937.
(2) Pinkel, D. y D. Nefzger. *Cancer* 13:102, 1960.
(3) Wood, E. E. *Br Med J* 1:1760, 1960.
(4) Knox, G. *Br J Prev Soc Med* 17:121, 1963.
(5) Lee, J. A. H. *Br Med J* 1:988, 1961.
(6) Patau, K., E. Therman, D. W. Smith, S. L. Inhorn y B. F. Picken. *Am J Hum Genet* 13:287, 1961.
(7) Lee, J. A. H. *Br Med J* 1:1737, 1962.
(8) Steinberg, A. G. *Cancer* 13:985, 1960.
(9) Stewart, A., J. Webb y D. Hewitt. *Br Med J* 1: 1495, 1958.
(10) Meadors, G. F. *Public Health Rep* 71:103, 1956.
(11) Pinkel, D. y D. Nefzger. *Cancer* 12:351, 1959.
(12) Syverton, J. T. y J. D. Ross. *Am J Med* 28:683, 1960.
(13) Bergol'ts, V. M. Problems of Virology. En: Clark, R. L. y R. W. Cunley (eds.), *Year Book of Cancer 1960-61*.
(14) Court-Brown, W. M. y R. Doll. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. *Med Res Coun Spec Rep Ser* No. 295, H.M.S.O., Londres, 1957.

ANEXO

Relación de hospitales. Bishop Auckland General Hospital, Dryburn Hospital, Fleming Memorial Hospital, Ingham Infirmary, Middlesbrough General Hospital, Newcastle General Hospital, Preston Hospital, Queen Elizabeth Hospital, Royal Victoria Infirmary, Shotley Bridge General Hospital, South Shields General Hospital, Stockton Children's Hospital, Sunderland Children's Hospital, Walkergate Hospital, West Hartlepool General Hospital.

ASPECTOS GEOGRAFICOS Y CLIMATICOS DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE:

REVISION DE LAS HIPOTESIS ACTUALES[1]

Leonard T. Kurland[2] y Dwayne Reed[2]

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica de causa desconocida y frecuentemente es progresiva y fatal. Tiene una distribución geográfica rara que no ha permitido explicar su causa o llegar a un tratamiento efectivo o a su prevención. La enfermedad ha sido objeto de numerosos análisis de mortalidad y morbilidad que proporcionan una excelente ilustración de las técnicas de investigación de la epidemiología de las enfermedades crónicas.

Un primer paso imprescindible para estudios de campo efectivos es la descripción clara del síndrome clínico. Desgraciadamente, en la esclerosis múltiple no existe un procedimiento específico de laboratorio o clínico para confirmar el diagnóstico de casos, y tampoco tenemos la seguridad de que lo que contamos como casos representen la misma enfermedad. Debido a que existen muchas enfermedades neurológicas de etiología genética y desconocida que se parecen a la esclerosis múltiple, con frecuencia se llega al diagnóstico solamente después que el enfermo ha padecido más de un episodio y se han eliminado las otras posibilidades. El error en el diagnóstico es mayor al principio de la enfermedad; sin embargo los casos precoces son los que podrían facilitar la identificación de alguna experiencia que predisponga o precipite la enfermedad. Puesto que los primeros síntomas frecuentemente se desarrollan de modo insidioso y pueden remitir y recurrir, la estación precisa o incluso el año de comienzo puede ser incierto. Además, un retraso de meses o incluso de años entre el comienzo y el diagnóstico no es infrecuente, lo cual implica aún más la identificación de sucesos significativos que pueden haber precidido al comienzo de la enfermedad.

Puesto que las tasas de incidencia son relativamente bajas y difíciles de obtener con precisión, la mayoría de las comparaciones geográficas se han limitado a las tasas de prevalencia. Estas son estadísticamente más estables pero pueden estar sesgadas si la severidad de la enfermedad o la longevidad de los enfermos difiere geográficamente o si existe una migración apreciable de enfermos hacia dentro o hacia afuera de la comunidad bajo estudio. A pesar de estas dificultades, se han emprendido muchas investigaciones epidemiológicas para aclarar la cuestión básica de si la genética o el ambiente es la mayor influencia causal.

En vista de la primera impresión clínica de que la esclerosis múltiple aparecía selectivamente en personas de origen o procedencia del norte de Europa *(1)*, uno de los primeros pasos en la serie de investigaciones epidemiológicas fue examinar el patrón geográfico de mortalidad debido a la esclerosis múltiple. La Figura 1, basada en el estudio de Limburg en 1948 *(2)*, revela una relación inversa entre las tasas brutas de mortalidad por esclerosis múltiple y la temperatura anual media de la ciudad más importante de cada país. Los estudios de mortalidad con tasas ajustadas por edad mostraron un patrón similar. Aunque parece que cuanto más frío es el clima tanto más alta es la tasa bruta de mortalidad, no se pueden ignorar explicaciones alternativas, tales como el número relativo de los servicios de diagnóstico neurológico.

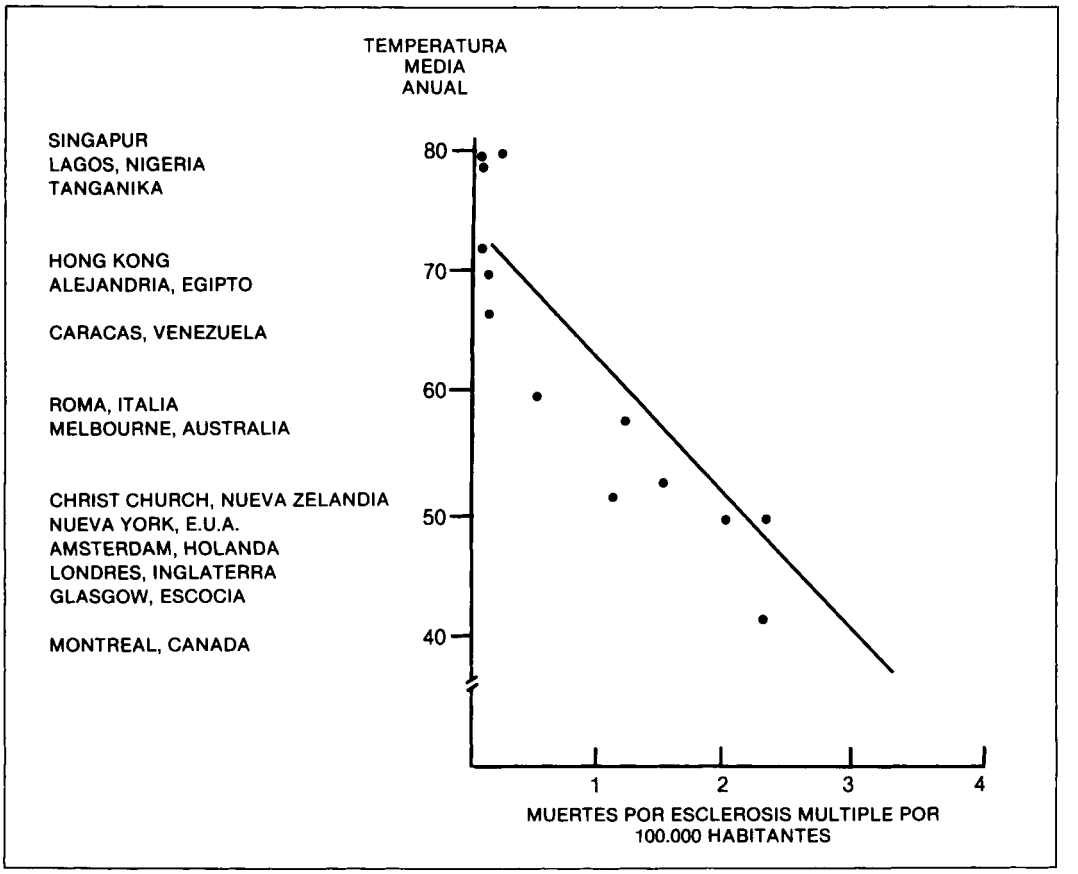
Debido a la falta de uniformidad de muchas fuentes internacionales de notificación de mortalidad, parecía más provechoso dibujar el patrón geográfico sobre un área amplia, que tuviera una codificación, sistemas de clasificación, idioma, y estándares médicos similares. La Figura 2 muestra la distribución de las tasas medias de mortalidad anuales, ajustadas por edad,

Fuente: *American Journal of Public Health* 54:588-597, 1964.

[1]Presentado ante el Sector de Epidemiología de la Asociación Americana de Salud Pública en la Decimonovena Reunión Anual en Miami Beach, Florida, el 18 de octubre de 1962.

[2]Asociados a la Sección de Epidemiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Ceguera, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, E.U.A.

Figura 1. Tasa bruta de mortalidad por esclerosis múltiple en países seleccionados, según la temperatura media anual.[a]



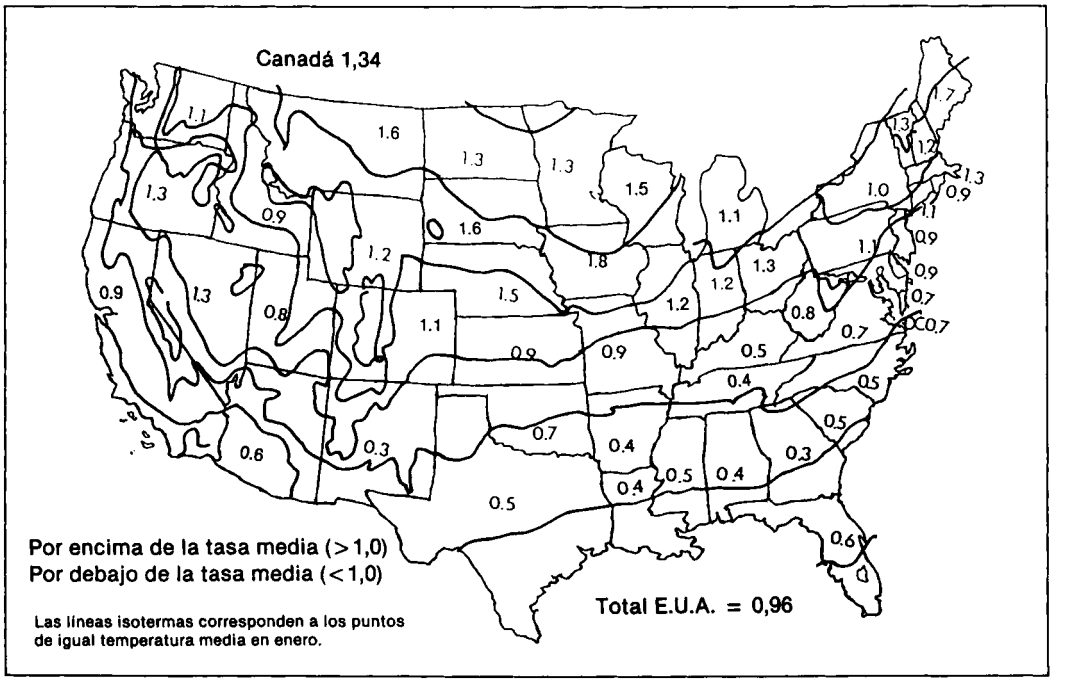
[a]Modificado de Limburg, C. *Multiple Sclerosis and the Demyelinating Diseases.* Baltimore, Williams y Wilkins, 1950, Capítulo II.

de la esclerosis múltiple, por cada 100.000 habitantes de los Estados Unidos y del Canadá. Las altas tasas están asociadas con el norte de los Estados Unidos y Canadá.

El próximo paso fue determinar en detalle la morbilidad y mortalidad de la esclerosis múltiple en algunas comunidades grandes muy separadas en las que los niveles del ejercicio de la medicina eran altos. Estos estudios se llevaron a cabo en Boston, Winnipeg, Nueva Orleans, Denver y San Francisco *(3)*.

Se estudiaron todas las fuentes disponibles de diagnósticos, incluidos los hospitales, clínicas y médicos de cabecera que atendían a las comunidades respectivas, para descubrir casos de esclerosis múltiple y los trastornos asociados. Los duplicados fueron consolidados, se determinó el diagnóstico más reciente y el estado de vida o muerte del enfermo, y se calcularon las tasas de prevalencia para una fecha que precedía al estudio en aproximadamente un año, para compensar en parte el largo retraso entre el comienzo y el diagnóstico. El Cuadro 1 muestra que la prevalencia de la esclerosis múltiple era mucho mayor en las ciudades del norte que en Nueva Orleans. Aunque parece existir un gradiente norte-sur, no había una focalización obvia de casos dentro de estas ciudades. Se encontraron tan pocos casos entre matrimonios o familiares que la transmisibilidad ordinaria o una fuente común de exposición parecía poco probable. A pesar de las diferencias en la prevalencia, las características clínicas eran similares en todas las ciudades; no obstante, la edad media al co-

Figura 2. Tasa medias de mortalidad por 100.000 habitantes, en Canadá y los Estados Unidos, entre la población de raza blanca, 1949-1951.



Cuadro 1. Razón de prevalencia de la esclerosis múltiple entre la población de raza blanca de comunidades del Canadá y de los Estados Unidos (Estudio NINDB).

Comunidad	Latitud °N	Temperatura media de enero °F	Razón de prevalencia por 100.000	
Winnipeg	50	—3,5	42[a]	(40)[b]
Boston	42	28	41	
Denver	40	31	38	
San Francisco	37	50	30	
Nueva Orleans	30	55	13[a]	(6)[b]

[a]Resultado preliminar.
[b]Resultado final después del examen neurológico detallado de los enfermos.

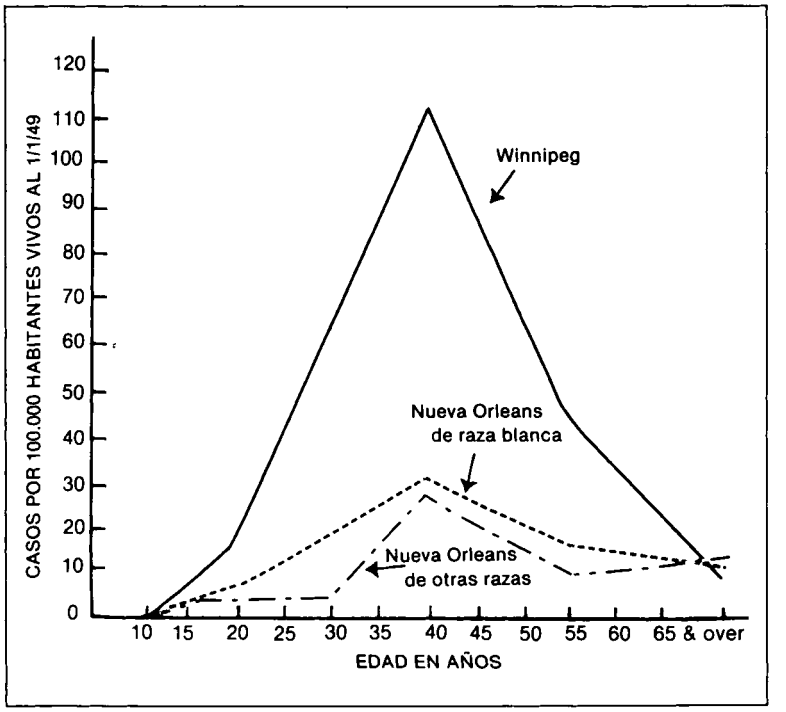
mienzo parecía disminuir progresivamente a medida que aumentaba la tasa de prevalencia. En Nueva Orleans y Winnipeg *(4)*, las dos ciudades cuya latitud y prevalencia de esclerosis múltiple mostraban las mayores diferencias, se efectuó una nueva evaluación particularmente minuciosa que incluyó un examen adicional de los enfermos.

Todos los enfermos detectados por el estudio anterior, más aquellos encontrados por la revisión de todas las fuentes, fueron entrevistados y examinados por un neurólogo. Las cifras entre paréntesis en el Cuadro 1 muestran que el acuerdo con el resultado total de la encuesta anterior era bueno, pero que la estimación previa de una razón de 3,6 a 1 entre Winnipeg y Nueva Orleans era consevadora. La revisión que siguió al examen neurológico reveló una razón de 6,6 a 1. La discrepancia se debía al hecho de que se habían contado muchos casos de Nueva Orleans que no fueron aceptables cuando fueron examinados.

La Figura 3 muestra las razones de prevalencia de la esclerosis múltiple por edad en Winnipeg y por edad y raza en Nueva Orleans. Esta es una representación gráfica de la diferencia en las tasas, a todas las edades, entre ambas ciudades. No había una diferencia estadísticamente significativa entre los caucásicos y los negros en Nueva Orleans.

Otro estudio de seguimiento en Winnipeg

Figura 3. Razones de prevalencia[a] de la esclerosis múltiple por 100.000 habitantes;[b] Winnipeg por edad, Nueva Orleans por edad y raza, al 1 de enero de 1949.



[a]Basada en casos probables que se sabía que vivían en Nueva Orleans o Winnipeg, el 1 de enero de 1949.

[b]Población estimada de Nueva Orleans, en 1947; población de Winnipeg según el censo de 1946.

efectuado por Stazio está ahora en vías de realización, y los resultados preliminares están disponibles *(5)*. No había indicación de algún cambio en las tasas anuales de incidencia durante los 20 años anteriores a 1961. Aproximadamente el 30% de los casos de 1951 no fueron aceptados nuevamente como de esclerosis múltiple, y se incluyó otro 20%, en su mayor parte de casos que habían sido sintomáticos pero que no fueron diagnosticados en 1951. El resultado total en la prevalencia no se vio afectado apreciablemente, pero existe una discrepancia en una proporción considerable de los casos individuales. También se observaron inexactitudes en la notificación de la esclerosis múltiple como causa primaria de la muerte, de las cuales aproximadamente el 40% eran de subnotificación y el 18% de sobrenotificación.

A fin de determinar cualquier tipo de factores etiológicos o asociados, se compararon numerosas características de los enfermos de Winnipeg, antes del comienzo de la enfermedad, con una muestra comparable y representativa de la población de Winnipeg *(4)*.

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la comparación con respecto a las regiones de Europa desde donde habían migrado los individuos o sus antepasados, lugar de nacimiento, orden de nacimiento, educación, ocupación, residencia urbana o rural, procedencia de los alimentos y agua, contacto con animales, vacunaciones e inoculaciones recibidas con anterioridad al comienzo de la enfermedad, enfermedades previas, lesiones vertebrales y lesiones de cabeza.

Las diferencias etnológicas parecían tener poco significado. En Winnipeg, no había una diferencia en la prevalencia entre las personas de descendencia inglesa, francesa o ucraniana. En el estudio anterior de Boston, la tasa entre los caucásicos y los negros era similar, y considerablemente superior a las tasas correspondientes entre los caucásicos y los negros de Nueva Orleans.

En años recientes se han completado otras investigaciones de la población en Irlanda, Escocia, Dinamarca, Canadá y los Estados Unidos *(1, 6-8)*. Estas investigaciones también intentaron enumerar todos los enfermos vivos y bajo asistencia médica que padecían esclerosis múltiple, en una población específica. En la mayoría de casos, los enfermos fueron examinados por el investigador o por un neurólogo consultor, y creemos que los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple que se expresaron o dedujeron son lo suficientemente similares como para justificar una comparación.

Los resultados de estas y otras muchas investigaciones podrían resumirse como sigue: la esclerosis múltiple se encuentra en muchas partes del mundo y entre todos los grupos raciales más importantes. En el hemisferio norte, es más prevalente entre los habitantes del norte de Europa, Gran Bretaña, Canadá, y del norte de los Estados Unidos, donde las tasas varían entre aproximadamente 35 y 65 por 100.000 habitantes. En estas regiones, las tasas están en un margen de alto a moderadamente alto, y es difícil discernir cualquier patrón que sugiera una diferencia en riesgo entre los europeos del norte comparados con los de Canadá y del norte de los Estados Unidos. Las tasas son generalmente más altas (dentro de la misma latitud geográfica) en las comunidades más pequeñas, pero es probable que esto se deba a la mayor intensidad del estudio permitida por poblaciones tan homogéneas. Entre las poblaciones de los países tropicales y subtropicales, las tasas son considerablemente más bajas que en las zonas templadas.

La única zona del hemisferio norte que no muestra el gradiente norte-sur es Japón *(9)*. Se hizo un esfuerzo para llevar a cabo una investigación, empleando las mismas técnicas utilizadas en los Estados Unidos, en dos comunidades japonesas de más de 300.000 habitantes, separadas por 10° de latitud. Los resultados no lograron mostrar una variación en las tasas de prevalencia de la esclerosis múltiple, las cuales eran de aproximadamente 2 por 100.000 habitantes de cada ciudad. Puede ser que esta impresión sea exacta, pero las bajas tasas también pueden deberse a un número de limitaciones y dificultades inherentes al estudio. La neurología se ha desarrollado solo recientemente como una disciplina médica independiente en Japón, y el descubrimiento de casos siempre está influido por el tipo de diagnóstico médico y por las diferencias en la formación neurológica de los médicos. Preferimos considerar estas tasas como valores mínimos, hasta que se completen otras investigaciones que actualmente están en vías de realizarse.

Los datos sobre el hemisferio sur son limitados, pero Acheson *(10)* ha estudiado las tasas de mortalidad por esclerosis múltiple en Australia, Nueva Zelandia y Sudáfrica, y ha encontrado una relación con la latitud parecida a la que existe en el hemisferio norte. Dean *(11)* fue el primero en observar que la esclerosis múltiple es mucho más frecuente entre los inmigrantes europeos a Sudáfrica que entre las personas de descendencia europea nacidas y criadas allí.

Los estudios más recientes de Dean *(12)* muestran que la esclerosis múltiple efectivamente aparece en personas nacidas en Sudáfrica que no han salido del país, pero la tasa es muy baja—aproximadamente de 2 por 100.000. Esta zona está aproximadamente a la misma distancia del ecuador que Nueva Orleans, y las tasas se comparan bastante bien con las de latitudes similares en el hemisferio norte. Entre los inmigrantes de países europeos, la prevalencia de la esclerosis múltiple es casi tan alta como en su país de origen. El hallazgo más interesante de Dean es que la prevalencia de la esclerosis múltiple entre los naturales de Sudáfrica que visitan Europa es aproximadamente siete veces y media mayor que entre los nacidos en Sudáfrica y que no salen del Africa.

El fenómeno de la migración en masa ofrece oportunidades únicas para investigar la cuestión de la influencia geográfica en la esclerosis múltiple. Primero Rozanski *(13)* y luego Alter *(14)* se aprovecharon de la composición insólita de la población de Israel para estudiar esta cuestión.

Un segmento importante de la población judía de Israel ha estado expuesto a las influencias de diversas condiciones climáticas y geográficas. Se han reunido como una población en Israel, donde la inmigración no está limitada por ninguna restricción médica, y donde la razón médico-enfermo es la más alta del mundo.

Los hallazgos indican de modo mucho más importante la asociación con un factor geográfico que con un factor racial. La tasa de prevalencia entre los inmigrantes del norte de Europa era de cinco a diez veces mayor que la que había entre los judíos de origen oriental, del sur de Europa, y de la zona mediterránea. Entre las personas que nacieron en Israel, las tasas eran bajas, independientemente del país de origen

de sus padres. Tanto Alter y otros *(14)* como Dean *(12)* calcularon un período mínimo de latencia (desde la supuesta exposición en las regiones templadas de "alto riesgo" hasta la aparición de los síntomas después de la emigración) de aproximadamente 9 a 12 años entre los inmigrantes a Israel y a Sudáfrica. Aunque este procedimiento introduce varias suposiciones importantes, representa el primer esfuerzo razonable para abordar la cuestión de un "período de incubación" en una enfermedad crónica de este tipo. El mecanismo actual no permite determinar el límite superior de tal intervalo de latencia.

La mayoría de los investigadores han aceptado el mapa geográfico que muestra una distribución más frecuente de esclerosis múltiple según nos alejamos del ecuador. Sin embargo, aún es incierto cuál de los muchos factores posibles, relacionados con la latitud, puede ser relevante en la etiología de la esclerosis múltiple. Varias influencias meteorológicas y climatológicas, tales como temperaturas "más frías" en invierno o una disminución de la luz solar, parecen correlacionarse con la distribución de la esclerosis múltiple. La cuestión de si estos factores actúan directamente en el enfermo o indirectamente, a través de las plantas, animales, o vectores de su ambiente, es en este momento un asunto puramente especulativo.

Se han investigado las deficiencias y excesos en la dieta, incluidos grasas, plomo y cobre, que pueden variar según las diferentes regiones. No existe evidencia concluyente de que cualquiera de estos factores tengan un papel directo, aunque Swank *(15)*, un postulante de la teoría de que una dieta alta en grasas causa la esclerosis múltiple, pretende obtener "resultados asombrosos" con su régimen bajo en grasas. Los virus y las reacciones alérgico-hiperalérgicas han sido propuestos en los continuos esfuerzos de investigación, pero las teorías no se han visto confirmadas por evidencias claras y reproducibles. El informe de Ichelson *(16)* sobre el cultivo "logrado" de espiroquetas del líquido cefalorraquídeo de los enfermos con esclerosis múltiple ha estimulado de nuevo la búsqueda de un microorganismo, pero otros han demostrado que las espiroquetas de Ichelson eran contaminantes en su medio de cultivo.

Una tentativa más reciente de identificar variables significativas correlacionadas con la latitud fue efectuada por Acheson, Bachrach y Wright *(17)*. Estudiaron la distribución de la esclerosis múltiple entre los hombres dados de alta, entre 1954 y 1958, por los Hospitales de la Administración de Veteranos con el diagnóstico de esta enfermedad. Este estudio consideró el lugar de nacimiento de los enfermos, mientras que estudios previos habían considerado la residencia de los enfermos al momento de su muerte o después del comienzo de la enfermedad.

Se realizó un análisis de regresión múltiple utilizando las siguientes variables: tasa de esclerosis múltiple por millón de habitantes en el año medio de nacimiento de los enfermos (1920), grado de latitud norte del lugar de nacimiento, media de horas de luz solar, temperatura media anual por día en grados (un índice de la severidad del invierno), y radiación solar media diaria en diciembre. Las correlaciones más altas de la prevalencia de la esclerosis múltiple se encontraron con el total medio anual de horas de luz solar, y con la radiación solar media diaria en diciembre. El hecho de que la correlación entre la esclerosis múltiple y la iluminación solar era negativa indica que si ésta ejerciera un efecto, sería preventivo o protector antes que nocivo.

En el Cuadro 2 se muestra la mejor ilustración de la posible importancia de la iluminación solar, y ha sido seleccionada de los datos de Acheson. Las tasas de esclerosis múltiple por millón (según lugar de nacimiento) disminuyen desde el norte hasta el sur en tres ciudades principales de la costa del Pacífico. La diferencia principal en el clima de esta costa se encuentra en la iluminación solar (y las precipitaciones) más bien que en la severidad del invierno.

Otra especulación acerca de las cualidades protectoras directas de la radiación solar pro-

Cuadro 2. Razón de prevalencia de la esclerosis múltiple por millón de habitantes en tres ciudades importantes de la costa del Pacífico.

Ciudad	Grados de latitud norte	Casos de esclerosis múltiple por millón de hab.	Medias anuales de horas sol
Seattle	48	31	2.049
San Francisco	38	12	2.935
Los Angeles	34	4	3.217

[a]De Acheson, Bachrach y Wright *(17)*. Algunos comentarios sobre las relaciones de la distribución de la esclerosis múltiple con la latitud, la radiación solar y otras variables. *Acta Psychiat Neurol Scandinav* 35:132-147, 1960.

cede del trabajo de Schneider *(18)*. Identificó una variante de ratones que son, genéticamente, 100% susceptibles al desarrollo de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), cuando se les inocula con una suspensión de tejido cerebral y adyuvante. Cuando estos animales fueron sometidos a una intensidad luminosa de aproximadamente 3.000 candelas-pies desde un conjunto de lámparas fluorescentes de alta potencia, la EAE se redujo en un 50-75%. Schneider piensa que la longitud de onda cercana a los infrarrojos es la responsable de este fenómeno. Un inconveniente es que otros investigadores han observado que el calor y el estrés también pueden tener un efecto similar. La relación entre la esclerosis múltiple y la radiación solar es aún dudosa. Si se supone que el período de latencia desde la "exposición" al comienzo o la exacerbación era constante, se esperaría encontrar una variación estacional en la incidencia. Sin embargo, varias investigaciones no han encontrado ninguna variación de este tipo *(19)*.

En vista de las dificultades para explicar la distribución geográfica de la esclerosis múltiple, Barlow *(20)* buscó una nueva asociación. Representó diferentes series de datos de mortalidad y morbilidad por esclerosis múltiple frente a la latitud geomagnética de la localización en la cual se obtuvieron los datos. Las latitudes geomagnéticas se relacionan con el campo magnético de la tierra, y están desviadas con respecto a los paralelos de latitud geográfica.

Las tasas representadas frente a la latitud geomagnética mostraron un rápido y constante aumento en la esclerosis múltiple entre las latitudes geomagnéticas de 40° y 50°, y un aplanamiento por encima de los 50°. Según Barlow, la distribución de la esclerosis múltiple y particularmente la zona de tasa baja de Japón se correlacionan mejor con las latitudes geomagnéticas que con las geográficas. Uno de los fenómenos que se conoce que está relacionado con la latitud geomagnética es la radiación cósmica, y Barlow consideró conveniente examinar los diferentes parámetros de los rayos cósmicos. Descubrió que la altitud era un parámetro más importante que la latitud en la intensidad de los rayos cósmicos. Al nivel del mar, el cambio de latitud entre 0° y 50° es solo del 14%, mientras que desde el nivel del mar hasta los 6.500 pies hay un aumento del 70%. La dificultad actual con la hipótesis de los rayos cósmicos es que, mientras que el número de partículas de alta energía observadas a altitudes muy altas varía con la latitud, estas partículas parecen filtrarse a través de la atmósfera y al nivel del mar no se puede observar ningún aumento importante en sus efectos.

La aproximación epidemiológica, con su énfasis en la relación huésped-ambiente, no significa que quedemos satisfechos de que no actúe un factor genético. Los resultados de los estudios en Gran Bretaña, Irlanda, Escandinavia, Alemania y los Estados Unidos *(6-8)* han sido interpretados como que muestran que la incidencia familiar es más alta de lo que se esperaría encontrar por casualidad.

En la serie de Sutherland *(8)*, siete de 545 hermanos (1,3%) de 127 enfermos se dijeron que estaban afectados; mientras que en la serie de Hyllested *(6)*, 44 de 11.924 hermanos (0,4%) se consideraron afectados. La dificultad es que estos resultados no diferencian entre los efectos de una exposición ambiental común entre los miembros de una misma familia y una enfermedad genética *(21)*. Se ha estudiado en gemelos idénticos la concordancia con respecto a la esclerosis múltiple, y ha resultado ser baja *(22)*. Este es uno de los argumentos más serios contra una base puramente hereditaria de la esclerosis múltiple. Aparte de la tendencia a una tasa ligeramente superior en las mujeres y una ligera tendencia a una agregación familiar de casos, la aparición de esclerosis múltiple en una comunidad parece tener una base casi aleatoria dentro del grupo de adultos jóvenes.

Una cuestión muy práctica que se plantea con frecuencia es la siguiente: ¿Se debería aconsejar a los enfermos con esclerosis múltiple precoz emigrar a una latitud más cálida donde la prevalencia es baja? La esclerosis múltiple es una enfermedad que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones; en general, cuanto más frecuentes sean las exacerbaciones tanto más rápida es la evolución. La causa de la exacerbación no se comprende mejor que la etiología de la enfermedad. La actitud clínica desde hace mucho tiempo ha consistido en recomendar que los enfermos se trasladen a una región de baja prevalencia, con la esperanza de que las exacerbaciones sean menos frecuentes; no obstante, no existe evidencia de que tal cambio tenga un efecto benéfico. No se ha evaluado cuidadosamente a ningún grupo de enfermos que haya migrado de una zona a otra. El único estudio comparativo trató sobre la esperanza de vida en Nueva Orleans y Winnipeg *(4)*. Aunque la espe-

ranza de vida de los enfermos que se lograron identificar en ambas comunidades parecía igual, los datos eran limitados y por consiguiente los resultados no fueron concluyentes. En ausencia de un tratamiento específico, y hasta que se efectúe un estudio concluyente, parece que la migración a una latitud cálida puede merecer el intentarlo, si no ocasiona una privación económica o emocional, y si el enfermo reconoce que los beneficios son inciertos.

Existen otros muchos campos donde explorar. La similitud de la distribución geográfica de la esclerosis múltiple con la de la fiebre reumática sigue siendo un tema de interés y especulación. Se desconoce la causa de la fiebre reumática, pero se sospecha una reacción hipersensible a los estreptococos. Se ha sugerido que la esclerosis múltiple también puede ser una manifestación de una hipersensibilidad alérgica posiblemente desencadenada por una infección vírica. La analogía entre el tipo específico de tejido de las reacciones de hipersensibilidad encontrada en varios animales inoculados con tejido de riñón y corazón, y el de desmielinización producida en los animales inoculados con sustancia cerebral también puede citarse como evidencia de un factor isoalérgico en la esclerosis múltiple. No obstante, la secuencia de sucesos que pudiera iniciar tal reacción alérgica en el hombre (liberación del antígeno de los tejidos del sistema nervioso central que estimula la formación de anticuerpos, que a su vez reaccionan con el tejido original) es aún totalmente desconocida.

La esclerosis múltiple puede ser un síndrome en el cual un agente específico prevalente en las zonas templadas es raro o está ausente en las zonas tropicales y subtropicales, lo cual explicaría la incidencia geográficamente diferenciada. Otra posibilidad es la de que los casos identificados clínicamente como esclerosis múltiple representan solo una pequeña proporción del espectro total del proceso de la enfermedad, y que, por motivos aún desconocidos, la proporción de casos subclínicos es menor en las zonas templadas que en las demás.

Se continúan los esfuerzos para aislar un virus de los enfermos de esclerosis múltiple. Se ha abierto una nueva área en este campo por los estudios sobre el scrapie, una enfermedad degenerativa neurológica crónica de las ovejas *(23)*. Bajo condiciones naturales, esta enfermedad parece estar genéticamente determinada. Como experimento, se ha conseguido transmitir la enfermedad después de un período de incubación de meses o incluso de años a ovejas, cabras y ratones mediante la inoculación de homogeneizado cerebral de animales afectados. Este posible mecanismo dual de un agente genético y uno infectivo (llamado provirus) podría proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos etiológicos de las enfermedades humanas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple tiene una distribución geográfica singular, con las tasas más altas de prevalencia y de mortalidad en las zonas templadas de ambos hemisferios y con una disminución de las tasas en las zonas tropicales y subtropicales. Esta diferencia está asociada con la geografía, más que con la raza u origen nacional. No se ha identificado ninguna base específica, exógena o genética, para el patrón geográfico, pero se especula que alguna condición climatológica influye en la frecuencia de la enfermedad. Se desconoce si este efecto actúa directamente en el enfermo o indirectamente en la vida animal o vegetal de su ambiente. Las poblaciones migratorias han sido especialmente útiles en estas investigaciones, e indican que la tasa entre las que migran de una zona de alto riesgo a una de bajo riesgo excede la de la población a la cual han inmigrado. En los estudios de poblaciones migrantes, el período mínimo medio de latencia desde la supuesta exposición en su residencia anterior hasta la aparición de los síntomas se ha estimado que es aproximadamente de 9 a 12 años.

Sería imprescindible aclarar muchos de los factores mencionados anteriormente. Se deberían comparar comunidades de la misma latitud pero con climas diferentes con respecto a la temperatura e iluminación solar. Asimismo, la investigación de comunidades de altitudes diferentes podría resultar provechosa.

Bien puede ser que las causas de la esclerosis múltiple estén determinadas por diferentes factores, incluyendo una predisposición genética, y la importancia de cada factor puede variar según las diferentes zonas geográficas. Aun es razonable esperar que las futuras hipótesis etiológicas sean consistentes con la distribución geográfica establecida.

Referencias

(1) McAlpine, D., N. Compston y C. Lumsden. *Multiple Sclerosis and the Demyelinating Diseases.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1955.

(2) Limburg, C. The Geographic Distribution of Multiple Sclerosis and Its Estimated Prevalence in the United States. Capítulo II de *Multiple Sclerosis and the Demyelinating Diseases.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1950.

(3) Kurland, L. T. y K. Westlund. Epidemiological factors in the etiology and prognosis of multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 58:682-701, 1954.

(4) Westlund, K. y L. T. Kurland. Studies on multiple esclerosis in Winnipeg, Manitoba and New Orleans, Louisiana. *Am J Hyg* 57:380-407, 1953.

(5) Stazio, A. Comunicación personal.

(6) Hyllested, K. *Disseminated Sclerosis in Denmark. Prevalence and Geographical Distribution.* Copenhague, Dinamarca, J. Jorgenson, 1956.

(7) Millar, J. y R. Allison. Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 23:29-91, 1954.

(8) Sutherland, J. Observation on the prevalence of multiple sclerosis in Northern Scotland. *Brain* 75:635-654, 1956.

(9) Okinaka, S., D. McAlpine, K. Miyagawa, N. Suwa, Y. Kuroiwa, H. Shiraki, S. Araki y L. T. Kurland. Multiple sclerosis in Northern and Southern Japan. *World Neurology* 1:22-42, 1960.

(10) Acheson, E. Multiple sclerosis in British Commonwealth countries in the Southern Hemisphere. *Br J Prev Soc Med* 15:118-125, 1961.

(11) Dean, G. Disseminated sclerosis in South Africa. *Br Med J* 1:842-845, 1949.

(12) Dean, G. Comunicación personal.

(13) Rozanski, J. Contribution to the incidence of multiple sclerosis among Jews in Israel. *Monthly Rev Psychiat Neurol* 123:65-72, 1952.

(14) Alter, M., L. Halpern, B. Bornstein, J. Silberstein y L. T. Kurland. Multiple sclerosis in Israel. *AMA Arch Neurol Psychiat* 7:253, 1962.

(15) Swank, R., O. Lerstad, A. Strom y J. Backer. Multiple sclerosis in rural Norway. *N. Engl J Med* 246:721-728, 1952.

(16) Ichelson, R. Cultivation of spirochete from spinal fluid of multiple sclerosis cases and normal controls. *Proc Soc Exper Biol Med* 95:57, 1957.

(17) Acheson, E., C. Bachrach y F. Wright. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. *Acta Psychiat Neurol Scandinav* 35:132-147, 1960.

(18) Schneider, H. y J. Lee. The effect of high intensity fluorescent illumination on experimental allergic encephalomyelitis. *Fed Proc* 46th Ann Meeting 21:270, marzo-abril de 1962.

(19) Kurland, L., D. Mulder y K. Westlund. Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis—etiologic significance of recent epidemiologic and genetic studies. *N Engl J Med* 252:649-653, 1955.

(20) Barlow, J. S. Correlation of the geographic distribution of multiple sclerosis with cosmic ray intensities. *Acta Psychiat Neurol Scandinav* 35:108-131, 1960.

(21) Reese, H. y L. T. Kurland. Multiple Sclerosis—An Unsolved Problem in Medicine: A Review of Present Investigation into Etiologic Factors and Pathogenic Mechanisms. *Medicine in Japan.* Vol. V, págs. 741-748, 1959.

(22) Muller, R. Genetic aspects of multiple sclerosis. *AMA Arch Neurol Psychiat* 70:733-740, 1953.

(23) Parry, H. Scrapie: A transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity* 17:75-105, 1962.

NICHO ECOLOGICO DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EN RELACION CON EL AMBIENTE EPIDEMIOLOGICO DE LAS ZOOANTROPONOSIS

E. Pavlovsky

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA TEORIA DEL NICHO ECOLOGICO DE LAS ENFERMEDADES

Zoonosis, antroponosis, zooantroponosis, enfermedades transmisibles

Existen muchas enfermedades del hombre, los animales y las plantas en el mundo. Las enfermedades de los animales se agrupan bajo el término de *zoonosis* (del griego *zoion,* animal y *nozos,* enfermedad). Muchas zoonosis son comunes *solamente* en los animales y no ocurren en el hombre (por ejemplo, la peste en los bovinos, cerdos, etc.). Algunas zoonosis, no obstante, en algunas circunstancias pueden transmitirse de animales enfermos al hombre directamente o mediante un vector. Los vectores son diversos animales invertebrados, principalmente garrapatas e insectos chupadores de sangre, los que cuando pican a un hombre o animal enfermo (o a un parásito huésped saludable) ingieren el agente productor de la enfermedad. Más tarde, cuando pican a un hombre o animal saludable, les transmiten el agente de la enfermedad. Estas enfermedades se conocen como *enfermedades transmisibles.*

En esta forma de transmisión de un patógeno de enfermedad por medio de un vector, algunas zoonosis, por ejemplo, la rabia, se transmiten al hombre. Entre esas zoonosis existen casos de invasión asintomática mediante microbios que, cuando se transmiten al hombre, son obviamente virulentos.

Las enfermedades en este grupo se conocen como *zooantroponosis* o *antroponosis,* es decir, enfermedades comunes a los animales y al hombre (del griego *anthropos,* hombre, *zoion,* animal y *nozos* enfermedad), independientemente de la forma en que se transmiten al hombre.

En el estado actual de evolución del reino animal hay también algunas enfermedades que se presentan exclusivamente en el hombre. No obstante, estas son pocas, por ejemplo, sarampión, escarlatina y difteria entre las enfermedades *no transmisibles* y la malaria humana entre las transmisibles. Estas enfermedades que se presentan solo en el hombre se agrupan bajo el nombre de *antroponosis.*

De aquí en adelante se emplearán estos términos sin explicar de nuevo el significado general de los nombres de los grupos de enfermedades. Esto, sin embargo, no excluye la necesidad de una descripción detallada de las características particulares a la transmisión por un vector de un patógeno o de la adquisición de tales patógenos por otras vías o de otras fuentes.

Requisitos previos para la teoría del nicho ecológico de las enfermedades

Desde hace mucho tiempo, se han conocido casos de varias enfermedades que afectan a los seres humanos en diversas regiones—la taiga, las estepas, los desiertos.

No se piensa en aquellas enfermedades que pueden afectar al hombre en cualquier localidad, sino en las enfermedades típicas de un lugar determinado, a las cuales son susceptibles las personas en ciertas áreas (no desarrolladas o subdesarrolladas). Estas enfermedades son conocidas como *endémicas.*[1]

Esas enfermedades, según circunstancias especiales, se aislaron o propagaron entre comunidades completas de personas. Por ejemplo, en el pasado siglo, en el semidesierto de Asia Central, a lo largo del río Murgab en Turkmenistán,

Fuente: Extracto de E. Pavlovsky, *Natural Nidality of Transmissible Diseases in Relation to Landscape Epidemiology of Zooanthroponoses.* Urbana, University of Illinois Press, 1965. ©Consejo de Administración de la Universidad de Illinois, 1965.

[1] Palabra derivada del griego: *en,* en y *demos,* pueblo, lugar; endémica, característica de un lugar, territorio o país.

regimientos enteros, casi sin excepción, sufrían del botón oriental, enfermedad también conocida como el botón de Penjdeh. Las causas de este misterioso fenómeno permanecieron desconocidas hasta los años treinta del presente siglo.

El botón oriental, o leishmaniasis tropical cutánea, toma su nombre del cirujano británico W. Leishman, que hizo una descripción científica del agente causal de esta enfermedad. Pero incluso antes que Leishman, este parásito había sido identificado en Tashkent por el Prof. P. F. Borovsky, quien publicó un informe sobre su descubrimiento en la *Revista de Medicina Militar* (1898). Por ello, la leishmaniasis cutánea comenzó a conocerse como enfermedad de Borovsky.

La enfermedad debe el nombre de botón de Penjdeh al oasis turkmeniano de Penjdeh, donde esta enfermedad era frecuente. También está difundida en los países tropicales del Este (India, Irak, etc.).

Después de la Gran Revolución Socialista de Octubre, empezaron a recibirse informes sobre enfermedades graves y aparentemente infecciosas que afectaban al cerebro, entre las personas que habían estado en las regiones salvajes de la taiga. Estas enfermedades afectaban a los leñadores, topógrafos, constructores de caminos, y a los residentes de los nuevos pueblos que aparecieron repentinamente cerca de la taiga en los espacios talados. Algunos casos resultaron mortales. Se comprobó que muchos supervivientes padecían parálisis de diferentes grupos de músculos—de los brazos, cuello, etc.—y que estas lesiones les incapacitaban para el resto de sus vidas.

Estos ejemplos de enfermedades humanas en ambientes naturales tienen las siguientes características: *conexión de una enfermedad con un paraje geográfico definido* y con *brotes estacionales de una enfermedad* (en la estación templada del año, en la primavera y comienzos del verano, etc., Figura 1).

Las circunstancias que contribuían a la aparición de enfermedades en ambientes naturales requerían una explicación, que aunque fuera preliminar, estuviera basada en ciertas presunciones o hipótesis de trabajo.

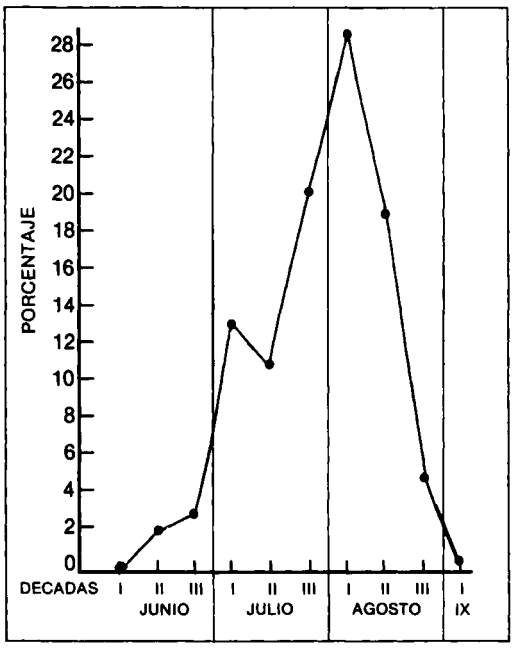
En las localidades no habitadas la infección del hombre por el hombre no es posible; por consiguiente, el origen de una enfermedad habrá de buscarse entre la fauna local. Diferentes parajes geográficos aparentemente deben tener los siguientes agentes:

1) Agentes causales de enfermedades transmisibles, por ejemplo, enfermedades diseminadas a través de *vectores*, principalmente insectos chupadores de sangre y garrapatas. Cuando un vector pica a un animal u hombre que porte un agente productor de enfermedad en su sangre periférica, también pasa a ser infectivo recibiendo el patógeno en la sangre ingerida; dentro del vector el agente productor de enfermedad puede multiplicarse directamente o bien pasar por una fase de su ciclo vital complejo, al final del cual el vector se convierte en *infectivo* y es capaz de transmitir el patógeno (es decir, de infectar a seres humanos o animales sanos susceptibles) mediante una picadura;

2) Animales que pueden ser los que transmiten los agentes causales de estas enfermedades a los vectores;

3) Los vectores en sí, específicamente las especies de garrapatas sanguijuelas o insectos, que transmiten el patógeno que ellos reciben a animales susceptibles, llamados *receptores*. Bajo ciertas condiciones, el hombre también puede ser receptor de un agente causal.

Figura 1. Cambios decenales en la incidencia de la enfermedad en un brote transmisible de tularemia. De la monografía *Tularemia* de N. G. Olsufyev y G. P. Rudnev (1960).



El estudio de las enfermedades misteriosas que pudieran infectar al hombre en ambientes naturales, hizo necesario enviar expediciones a las localidades en cuestión para llevar a cabo investigaciones sobre el terreno.

Los centros principales de estas investigaciones realizadas por el autor y sus colaboradores fueron sucesivamente, la Academia S. M. Kirov de Medicina Militar, el antiguo Instituto A. M. Gorky de Todas las Uniones de Medicina Experimental, el Departamento de Parasitología y Zoología Médica del Instituto de Epidemiología y Microbiología Académico N. F. Gamaleya dependiente de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, el Instituto de Zoología dependiente de la Academia de Ciencias de la URSS, la sucursal de Tadjik de la Academia de Ciencias de la URSS, actualmente Academia de Ciencias de la República de Tadjik, y otras instituciones del sistema del Ministerio de Salud de la URSS y las Academias de la Unión de Repúblicas, particularmente de la República de Kazakh, etc.

Guiados por los requisitos previos mencionados, el autor y otros muchos investigadores llevaron a cabo investigaciones personales, estudios experimentales y de campo durante numerosas expediciones científicas. Los resultados de estas investigaciones, junto con un análisis de la literatura científica disponible sobre medicina, veterinaria y biología, condujeron al autor a resumir sus opiniones sobre el *nicho ecológico de las enfermedades transmisibles* en forma de una teoría, la cual básicamente es aplicable asimismo a las enfermedades parasitarias. Además, recientemente también se ha planteado el problema de estudiar el carácter focal de ciertas infecciones no transmisibles.

Enfermedades no transmisibles es el nombre colectivo dado a las infecciones que no se transmiten por un vector, por ejemplo, la viruela, la difteria, la escarlatina, etc. Sus agentes pueden transmitirse directamente de una persona enferma a una persona sana mediante contacto, por inhalación del aire contaminado con un agente productor de enfermedad mientras se habla, tose o estornuda *(ruta respiratoria de la infección)*, etc.

Los agentes de ciertas enfermedades se propagan con y sin la ayuda de vectores. Por ejemplo, la tularemia, enfermedad parecida a la peste, no solo se transmite por unas 40 especies de vectores, sino también al despellejar ratas de agua afectadas por tularemia, y mediante contacto con agua que contenga ratas de agua muertas; el carbunco puede transmitirse por el uso de botas de fieltro y abrigos hechos de lana y pieles de animales que han muerto de la enfermedad.

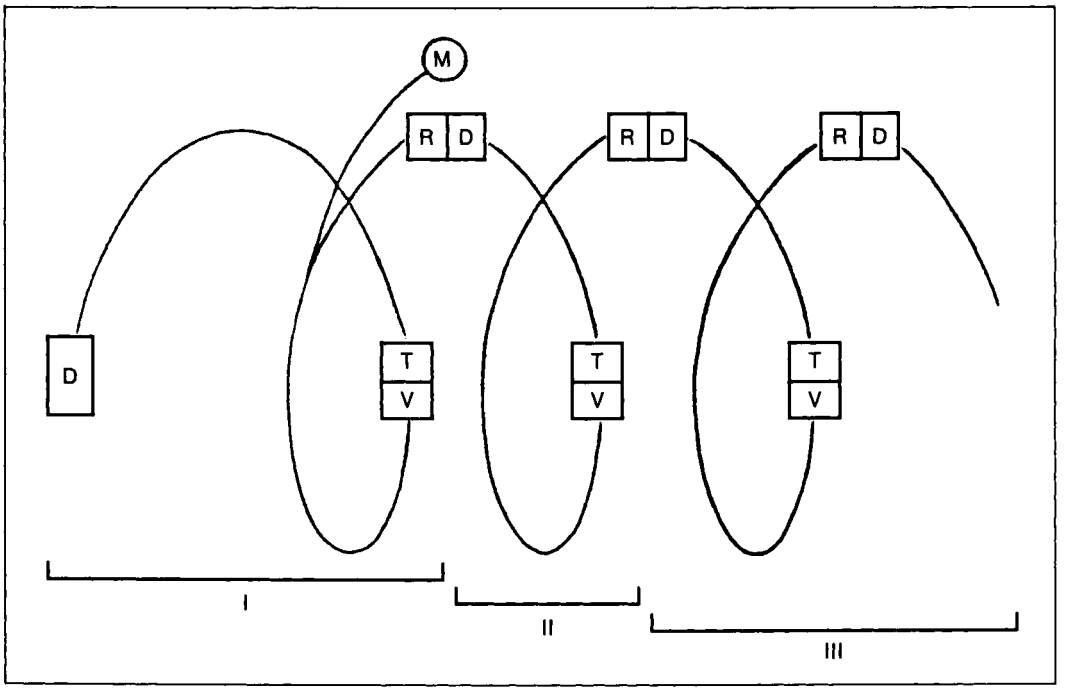
Es característico que los agentes de la mayoría de las enfermedades transmisibles se propaguen *solamente por vectores* (la fiebre amarilla por los mosquitos, la malaria por el mosquito *Anopheles*, la encefalitis transmitida por garrapatas por la *Ixodes persulcatus* y otras *Ixodes*, etc.). Estas enfermedades son conocidas como enfermedades de *transmisión obligatoriamente específica*. Los patógenos de otras enfermedades se transmiten por varias vías, incluidos los vectores. Tales enfermedades, las llamadas *enfermedades facultativas* o *potencialmente transmisibles*, son, por ejemplo, la fiebre tifoidea, el cólera, la tularemia, la peste, etc.

Un número de enfermedades transmisibles se caracterizan por el hecho de que sus focos se limitan a un ambiente no influido por el hombre o modificado por él, deliberadamente o no, en el pasado o en el presente. Los focos de tales enfermedades se conocen como focos naturales y las enfermedades correspondientes como *enfermedades con focos naturales*.

Lo que llamamos el nicho ecológico de las enfermedades transmisibles se caracteriza por los siguientes rasgos:

a) La existencia de cualquier enfermedad transmisible depende del *tránsito sucesivo de su agente causal del cuerpo del animal huésped* (animal enfermo, portador asintomático de virus, o huésped parásito) *al cuerpo del vector. Esta transmisión generalmente tiene lugar cuando el vector chupa sangre del huésped y posteriormente transmite el agente causal al animal receptor, comúnmente también cuando chupa su sangre; el receptor infectado puede a su vez convertirse en transmisor para otro grupo de vectores*, etc. De esta manera, sucede lo que se llama la *circulación* (circulación de tipo espiral, Figura 2) del agente causal de organismo a organismo en la misma o en otra población del foco natural de una enfermedad. La circulación de un patógeno, comenzando con su introducción en un vector desde un animal huésped e incluyendo el tiempo necesario para que el vector llegue a ser infectivo e infecte al animal receptor, el cual, a su vez, se convierte en portador del patógeno para un nuevo vector, se llama el ciclo o recorrido completo del patógeno durante su circulación. Pero tal ciclo no es un círculo completo, puesto que la próxima vez que

Figura 2. Diagrama que muestra la transición "espiral" (circulación del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas de organismo a organismo (D, RD) en un foco natural de la enfermedad a través de garrapatas vectores (TV). Realizado por E. N. Pavlovsky. (M—infección del hombre por las garrapatas (T) que adquirieron el virus de un animal salvaje, el dador del virus (D); (RD)—un mismo animal: (R) como receptor del virus, (D) como dador del virus (en el período de la viremia); (M) fondo de saco en la circulación posterior del virus (hombre); (TV) una misma garrapata: (T) como receptor del virus, (V) como vector del virus, I, II, III—recorridos de circulación.)



el patógeno se transmite por un vector no va al animal del cual procedía originalmente, sino a otro animal de la misma población o a un animal de otra situación sistemática (de otra población específica). Esta transmisión consecutiva del patógeno sucede en forma espiral. El vector que ha recibido el patógeno de un portador salvaje también puede transmitirlo al hombre, que a continuación se infecta y desarrolla la enfermedad correspondiente.

b) Esta circulación *tiene lugar solamente cuando las condiciones ambientales son favorables* (por ejemplo, a una temperatura determinada) o, en todo caso, *cuando no impiden ninguna de las fases.*

Un foco natural de enfermedad existe cuando específicamente el clima, la vegetación, el suelo y el microclima son favorables en los lugares donde se refugian los vectores, portadores y receptores de la infección. En otras palabras, *un foco natural de enfermedad se relaciona con un paraje geográfico específico,* tal como la taiga con una cierta composición botánica, un desierto de arena caluroso, las estepas, etc., es decir, una *biogeocenosis.*

El hombre sucumbe a una enfermedad animal de foco natural solo cuando se encuentra en el territorio del foco natural en una estación determinada del año, y es atacado como presa por los vectores chupadores de sangre hambrientos, que ya han adquirido la infección al picar a animales salvajes, los portadores y dadores de esta enfermedad. Esto explica la aparición estacional de tales enfermedades; en realidad, los vectores en ambientes naturales no son, por regla general, activos durante todo el año, sino solamente en las estaciones cálidas.

No todo individuo de una especie dada de vectores transmite la infección, sino solo aquellos que la han adquirido de un dador animal y, bajo la influencia de factores ambientales, han alcanzado un estadio infectante, es decir, han llegado a ser capaces de infectar a otros animales y al hombre. En tales casos, un vector adquiere

una infectividad *natural o espontánea* y un *poder de infectar.*

Un foco natural de la enfermedad que alberga vectores naturalmente infectados, hambrientos, se dice que se encuentra en un *estado de latencia,* es decir, capaz de infectar tanto a los animales como al hombre.

Los focos naturales de ciertas enfermedades se pueden hallar en parajes geográficos de carácter variado, en los cuales se encuentran conectados con biotipos específicos, también llamados hábitats. En las regiones montañosas, las características importantes son la altitud sobre el nivel del mar, y la orientación norte o sur de las montañas; los focos de las enfermedades están asociados con madrigueras, grietas, rocas salientes, cavernas, huecos debajo de las piedras y corrientes de agua montañosas. En las praderas, los focos de las enfermedades están asociados con riachuelos, desbordamientos fluviales y de lagos; en el litoral, con pequeños reservorios residuales, etc.

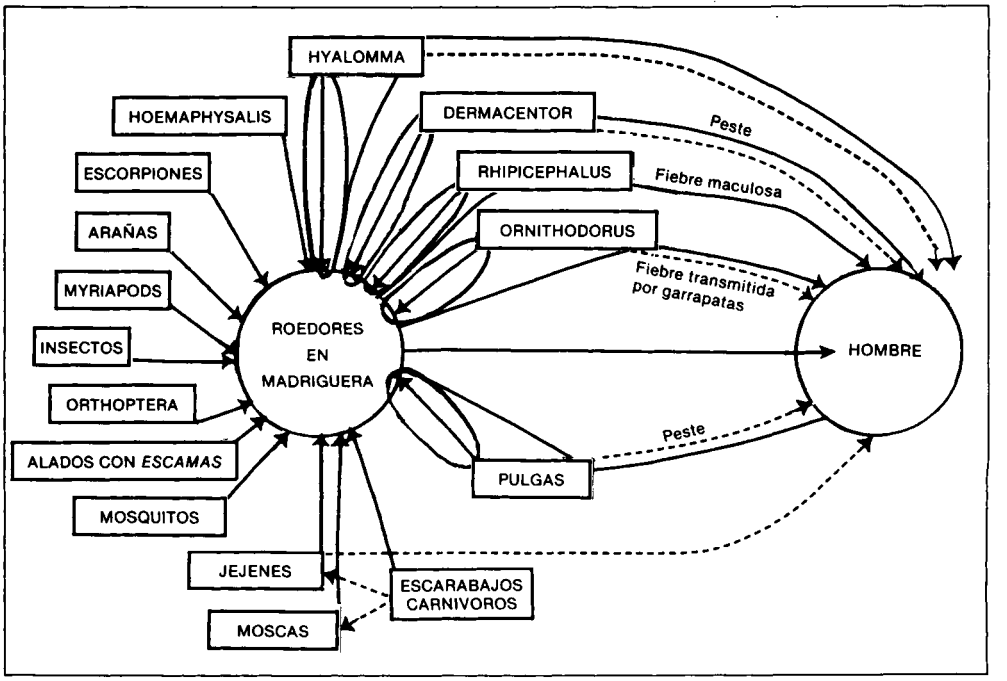
Otras enfermedades con focos naturales están relacionadas de forma más marcada con parajes determinados; los focos del botón de Penjdeh del tipo desierto (rural) están relacionados con la zona de semidesierto.

Un mismo paraje geográfico puede tener simultáneamente focos naturales de dos o tres enfermedades, y un mismo foco específico puede albergar agentes causales de diferentes enfermedades. Un foco se dice que es un *polivector* si está habitado por *varios tipos de vectores* que a veces pertenecen incluso a categorías sistemáticas muy distintas. Un ejemplo son las madrigueras de roedores del Asia Central (Figura 3).

Los focos de dos o tres enfermedades que existen simultáneamente son conocidos como *conjugados,* por ejemplo, los focos de tularemia y peste, del botón de Penjdeh y la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, etc.

Cuando está habitado por diferentes especies de animales—dadores de un agente causal—un foco natural de enfermedad se dice que es *polihuésped* con respecto al agente productor de la enfermedad.

Figura 3. Diagrama que muestra el significado epidemiológico resumido de la biocenosis de la madriguera del roedor como un foco natural de varias enfermedades del hombre y de los animales (antropozoonosis). Realizado por E. N. Pavlovsky. (Las flechas indican los miembros de la biocenosis, venenosos (escorpiones y arañas) o inofensivos para el hombre; las líneas ovaladas representan la ruta de transmisión de los agentes patógenos desde los roedores hasta el hombre.)



Se sabe que actualmente las siguientes enfermedades tienen focos naturales: la espiroquetosis transmitida por garrapatas, la encefalitis transmitida por garrapatas y la encefalitis japonesa, las infecciones altamente virulentas (tularemia, peste), la coriomeningitis linfocítica, la encefalomielitis equina, rickettsiosis transmitida por garrapatas, la leishmaniasis cutánea del tipo desierto, la listeriosis, la erisipeloide, las fiebres hemorrágicas, la nefrosonefritis, y aparentemente la brucelosis, la rabia, la ornitosis, etc.; entre las helmintiasis, la opistorquiasis y la difilobotriasis, la triquinelosis, la bilharziasis, etc. Es muy probable que una enfermedad vírica tal como la fiebre estival así como la psitacosis, la leptospirosis y otras enfermedades también tengan focos naturales. Fuera de la Unión Soviética, las enfermedades originadas en focos naturales son la fiebre amarilla selvática, el kala-azar en Africa, las tripanosomiasis (la enfermedad africana del sueño), y otras. El aislamiento del agente causal de la seudotuberculosis de los roedores, junto con los cultivos de peste, en el distrito de Tsagan-Nur en la República Popular de Mongolia, del ratón campestre de cráneo estrecho da motivos para atribuir también la seudotuberculosis a las enfermedades con focos naturales.

El número de enfermedades conocidas con focos naturales está creciendo constantemente, y continuará creciendo en la medida que progresan las investigaciones, particularmente en los países tropicales. Hay casos frecuentes del descubrimiento de nuevos virus transmitidos por *artrópodos*—garrapatas o mosquitos (arbovirus).

Los animales que son dadores y receptores del agente causal de una enfermedad transmisible o parasitaria, el agente mismo (de cualquier tipo) y los vectores de la infección son todos miembros de una patobiocenosis (E. N. Pavlovsky) asociada con un biotipo específico (o varios biotipos) de un área geográfica en particular, o de una biogeocenosis (tal como la define el profesor V. N. Sukachev).

OBSERVACIONES SOBRE AUMENTOS RECIENTES EN LA MORTALIDAD DEBIDA AL ASMA

F. E. Speizer,[1] R. Doll[2] y P. Heaf[3]

En Australia *(1)*, los Estados Unidos de América *(2)* e Inglaterra *(3)* se ha registrado un aumento en la mortalidad debida al asma, especialmente en niños, y se ha sugerido que dicho aumento se debe a la introducción de nuevos métodos de tratamiento *(4, 5 y 6)*. Por lo tanto, hemos examinado las tendencias de la mortalidad debida al asma en todo el mundo y hemos buscado evidencias que expliquen este aumento en Inglaterra y Gales.

TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD EN TODAS LAS EDADES

Antes de 1948, las defunciones clasificadas como debidas al asma variaban entre diferentes tipos de bronquitis y gripe y defunciones asociadas con una serie de enfermedades cardiovasculares, renales y alérgicas. En 1948, en la sexta revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE), el asma recibió una categoría más específica (No. 241 de la lista), pero aún seguía clasificada junto con algunas condiciones entre las cuales puede que el asma tuviese solo un papel subsidiario; estas incluían "bronquitis asmática" y otras formas de bronquitis donde se mencionaba el asma sin especificar si era alérgica. Al hacerse la séptima revisión de la *Clasificación* en 1955 se eliminaron estos tipos de "bronquitis" y la categoría de asma comenzó a corresponder a una sola entidad de enfermedad (Cuadro 1).

Estos cambios reflejan, en parte, cambios en el concepto clínico de la enfermedad, y se pueden esperar nuevas revisiones a medida que mejore la precisión del diagnóstico y el conocimiento de sus causas. Mientras tanto, las estadísticas disponibles solo se pueden utilizar como una guía inicial de las tendencias de la mortalidad.

En Inglaterra y Gales el número de defunciones disminuyó progresivamente de 1.879 en 1952 a 1.507 en 1957, descendió con la nueva clasificación a 1.214 en 1959, y aumentó a 2.040 en 1966. Entre 1959 y 1966 la tasa de mortalidad aumentó en un 56%, de 2,7 a 4,2 por 100.000 personas.

Las tendencias en 19 países entre 1951 y 1964 fueron resumidas por la Organización Mundial de la Salud en 1966 *(7)*, y muestran que:

1) En casi todos los países hubo un descenso brusco en la tasa bruta de mortalidad entre 1957 y 1959 que supuestamente reflejaba el cambio de la utilización de la sexta revisión de la *Clasificación Internacional* por la séptima revisión.

2) Con excepción de Venezuela, todos los países que tenían datos disponibles antes de 1958 mostraban un exceso de mortalidad en los hombres, y desde 1958 este exceso se ha reducido. Antes de 1958, es probable que el exceso se debiera a la inclusión de una alta proporción de defunciones debidas a bronquitis, condición que es mucho más común entre los hombres.

3) En 1964 la mortalidad bruta variaba entre los países desde 1,1 hasta 9,7 por 100.000 personas, variación que probablemente se debía, en parte, a variaciones en los criterios de diagnóstico.

4) Entre 1959 y 1964 varios países mostraban aumentos esporádicos en la mortalidad, pero por lo general existía una tasa constante, con una ligera tendencia a la disminución.

5) Solamente Inglaterra y Gales mostraban un aumento constante.

TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD ESPECIFICA POR EDAD

Es probable que no todas las defunciones atribuidas al asma se debieran al asma, lo que es particularmente cierto para las ocurridas en la infancia y en la vejez. A edades inferiores a 5

Fuente: *British Medical Journal* 1:335-339, 1968.

[1]Miembro Especial, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América, Unidad de Investigaciones Estadísticas, Consejo de Investigaciones Médicas, Londres, Reino Unido.

[2]Director, Unidad de Investigaciones Estadísticas, Consejo de Investigaciones Médicas.

[3]Médico del Tórax, Hospital University College, Londres.

Cuadro 1. Clasificación Internacional de Causas de Defunción: Descripción de muertes atribuidas al asma entre 1938 y 1966.

	1938-1947—*5ª Revisión de la CIE*	
112	Asma	
	Bronquitis asmática	Asma del heno
	Asma bronquial	Fiebre del heno
	Bronquitis por asma	Asma espasmódica
	Asma catarral	
112.1	Con gripe como causa contribuyente o secundaria	
112.2	Con endocarditis crónica como causa contribuyente o secundaria	
112.3	Con enfermedad miocárdica como causa contribuyente o secundaria	
112.4	Con arteriosclerosis como causa contribuyente o secundaria	
112.5	Con nefritis crónica como causa contribuyente o secundaria	
112.6	Sin ninguna de las complicaciones especificadas aquí (1-5)	
	1948-1957—*6ª Revisión de la CIE*	
241	Asma (bronquial)	
	Alérgica (cualquier causa)	Bronquitis, alérgica
	Esporádica	Asma del heno
	Bronquitis asmática	Fiebre del heno con asma
	Este título excluye el asma cardíaca y el asma neomoconiótica	
	1958- —*7ª Revisión de la CIE*	
241	Asma (bronquial)	
	Alérgica (cualquier causa)	Bronquitis, alérgica
	Esporádica	Asma del heno
		Fiebre del heno con asma
	Este título excluye el asma cardíaca (434.2) y el asma neumoconiótica (523-524). También excluye el asma no indicada como alérgica con mención de bronquitis (aguda) (crónica) (500-502).	

años, el asma se puede confundir con la bronquiolitis o la bronquitis que ha producido obstrucción de las vías respiratorias y que se ha manifestado como una insuflación extrema con sibilancias. Después de los 65 años, el asma por lo común se complica con bronquitis e insuficiencia cardíaca, que puede ser el resultado de la enfermedad respiratoria subyacente o de una enfermedad cardíaca independiente. En ambos grupos de edad la selección del asma como la causa básica de defunción es especialmente subjetiva, y muchas defunciones atribuidas al asma pueden atribuirse justificadamente a otras causas.

Por lo tanto, se puede obtener un conocimiento más preciso de la tendencia de la mortalidad atribuible a la enfermedad si la comparación se limita a edades entre los 5 y los 64 años. A estas edades es aún más pronunciado el aumento de la mortalidad en Inglaterra y Gales; el número anual de defunciones aumentó de 720 en 1959 a 1.401 en 1966, y la tasa de mortalidad correspondiente casi se duplicó (del 2,0 al 3,7 por 100.000 personas).

Las Figuras 1 y 2 muestran que las tasas eran aproximadamente iguales para ambos sexos en tres grupos de edad: 10 a 14 años, 5 a 34 años, y 35 a 64 años. Entre 1957 y 1960, las tasas disminuyeron en el último grupo de edad, lo que se debía en gran parte al cambio en el método de clasificación, pero había un cambio poco consistente en edades inferiores. Desde 1960-1961 las tasas han aumentado.

El Cuadro 2 muestra con mayor detalle los cambios que han ocurrido desde 1959. Como las tasas de hombres y mujeres eran aproximadamente iguales, las cifras para ambos sexos se han combinado para reducir el efecto de la fluctuación aleatoria debido a cifras pequeñas. En el Cuadro 2 se puede observar que se produce un incremento evidente en la mortalidad hacia 1961 y que afecta a todos los grupos de edad entre los 5 y los 64 años. El aumento mayor en

Figura 1. Mortalidad por asma en hombres de 10-14, 5-34 y 35-64 años de edad, en Inglaterra y Gales, 1952 a 1966.

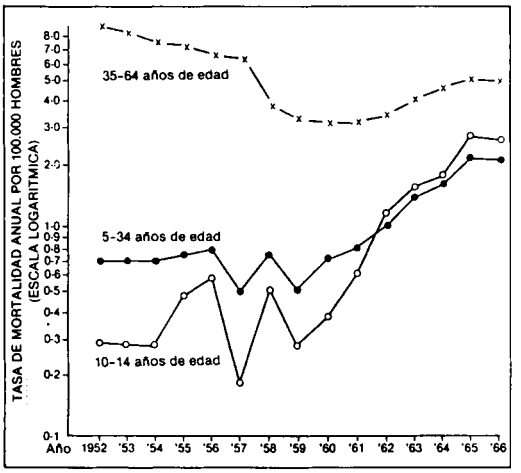
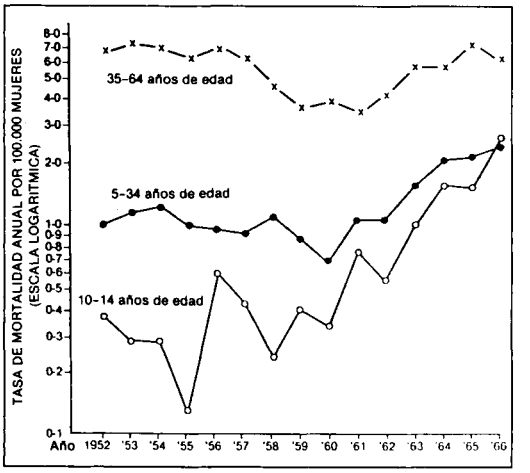


Figura 2. Mortalidad por asma en mujeres de 10-14, 5-34 y 35-64 años de edad, en Inglaterra y Gales, 1952 a 1966.



Cuadro 2. Número de defunciones y tasas de mortalidad por asma por 100.000 personas, por edad: Inglaterra y Gales, de 1959 a 1966.[a]

Edad en años	Defunciones	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
5-9	No.	6	12	6	6	9	23	18	17
	Tasa	0,18	0,37	0,18	0,18	0,27	0,67	0,51	0,47
10-14	No.	12	13	24	29	41	53	66	80
	Tasa	0,33	0,35	0,65	0,84	1,21	1,60	2,02	2,46
15-19	No.	19	17	24	39	36	62	73	91
	Tasa	0,64	0,55	0,77	1,11	0,99	1,67	1,96	2,45
20-24	No.	24	27	28	32	56	51	79	83
	Tasa	0,85	0,94	0,97	1,09	1,87	1,66	2,49	2,52
25-29	No.	32	28	39	38	45	69	90	79
	Tasa	1,12	0,98	1,37	1,31	1,53	2,33	3,00	2,64
30-34	No.	30	31	48	47	83	84	77	81
	Tasa	0,99	1,04	1,61	1,57	2,79	2,85	2,63	2,78
5-34	No.	123	128	169	191	270	342	403	431
	Tasa	0,66	0,68	0,89	1,00	1,40	1,76	2,05	2,18
35-64	No.	597	594	568	655	845	903	1.072	970
	Tasa	3,32	3,29	3,13	3,60	4,64	4,96	5,89	5,34
5-64	No.	720	722	737	846	1.115	1.245	1.475	1.401
	Tasa	1,96	1,96	1,99	2,26	2,97	3,30	3,90	3,69
Todas las edades	No.	1.214	1.188	1.269	1.352	1.655	1.800	2.080	2.040
	Tasa	2,67	2,60	2,75	2,89	3,52	3,80	4,35	4,24

[a]Del *Registrar General's Statistical Reviews of England and Wales* para 1959-1965; *Quarterly Return for England and Wales*, 3er trimestre, 1966, y comunicación personal.

la mortalidad tiene lugar en el grupo de 10 a 14 años de edad, en el que la tasa aumenta ocho veces, del 0,3 al 2,5 por 100.000 personas. Sin embargo, el aumento ha sido sustancial en todos los grupos de edad entre los 5 y los 34 años, en los que el número anual de defunciones aumentó en 308 y la tasa de mortalidad se triplicó, del 0,7 al 2,2 por 100.000.

En el resto de este artículo nuestras observaciones se limitan a la mortalidad entre los 5 y los 34 años, en parte porque este grupo ha mostrado un gran aumento en la mortalidad, en parte porque el asma que se presenta antes de los 35 años de edad se clasifica generalmente como "alérgica" y puede distinguirse clínicamente de la enfermedad que se presenta a una edad más avanzada, y en parte porque aproximadamente a los 35 años de edad la mortalidad debida a la bronquitis comienza a exceder a la mortalidad debida al asma y la posibilidad de confundir estas dos enfermedades como la causa de muerte aumenta rápidamente con la edad.

La importancia relativa del aumento de la mortalidad ocurrido entre 1959 y 1966 se explica por el cambio en la proporción de todas las defunciones atribuidas al asma durante el mismo período. En 1959 y 1960 aproximadamente el 1% de todas las defunciones entre los 5 y los 34 años de edad se atribuyeron al asma; en 1966 la proporción era del 3,4%. En el grupo de edad de 10 a 14 años la mortalidad proporcional aumentó del 1 al 7,2%.

Aún no se dispone de datos sobre el número de defunciones por otras causas en 1966; pero en 1965, cuando el asma representaba el 5,7% de todas las defunciones en el grupo de edad de 10 a 14 años, ocupaba el sexto lugar en la lista de las causas de defunción (Cuadro 3). Las únicas categorías con tasas sustancialmente mayores eran las de accidentes de tráfico (Listas Nos. E810 a E825 de la CIE), neoplasmas malignos diferentes de la leucemia (Nos. 140-203, 205), malformaciones congénitas (Nos. 750-759), y enfermedades del sistema nervioso y órganos sensoriales (Nos. 330-398). Otras enfermedades que tenían tasas similares al asma eran la leucemia (No. 204) y la neumonía (Nos. 490-493).

TENDENCIAS EN OTROS PAISES

Las tasas y las tendencias de la mortalidad en otros países se clasifican en dos grupos bastante

Cuadro 3. Diez causas principales de defunción en Inglaterra y Gales en niños de 10-14 años de edad en 1965.[a]

Causa de defunción (CIE)	No.			% del total de defunciones por grupo de edad
	Hombres	Mujeres	Total	
1. Todos los accidentes de tráfico (E810-E825)	127	66	193	16,6
2. Neoplasmas malignos diferentes de la leucemia (CIE 140-203, 205)	85	39	124	10,7
3. Todas las malformaciones congénitas (CIE 750-759)	50	51	101	8,7
4. Todas las enfermedades del sistema nervioso (CIE 330-398)	53	37	90	7,8
5. Leucemia y aleucemia (CIE 204)	39	35	74	6,4
6. Asma (CIE 241)	43	23	66	5,7
7. Todas las neumonías (CIE 490-493)	27	36	63	5,4
8. Ahogamientos (E929)	44	9	53	4,6
9. Todas las enfermedades gastro-intestinales (CIE 530-587)	31	19	50	4,3
10. Todas las enfermedades genito-urinarias (CIE 590-637)	14	33	47	4,1
Todas las demás enfermedades	190	109	299	25,8
Total de todas las enfermedades	703	457	1.160	100,0

[a] *Registrar General's Statistical Review of England and Wales* para 1965.

diferentes: aquellos países en donde la tasa de mortalidad debida al asma entre los 5 y los 34 años de edad era menos del 0,5 por 100.000 personas entre 1959 y1960, y aquellos en donde la tasa había alcanzado del 0,5 al 1 por 100.000 personas. En el primer grupo están los Estados Unidos de América y casi todos los países de Europa occidental excepto Gran Bretaña (incluyendo Bélgica, Francia, Italia, Países Bajos, España, República Federal de Alemania, Dinamarca y Suecia), y ninguno de ellos tuvieron un aumento apreciable en la mortalidad hasta 1964, independientemente de si habían o no tenido un cambio en la mortalidad por asma a todas las edades.

Los demás países tienen que ser considerados individualmente. En Escocia, la tasa de mortalidad por asma entre los 5 y los 34 años de edad generalmente era menor que en Inglaterra y Gales. Sin embargo, después de 1962 el aumento en el número de defunciones era similar. El aumento pasó a ser apreciable en 1963, y en 1964 la tasa era aproximadamente tres veces el promedio para 1961 y 1962. También hubo un aumento, aunque menos pronunciado, entre los 35 y los 64 años de edad.

En *Australia* antes de 1964 las tasas de mortalidad entre los 5 y los 34 años de edad eran mayores que en Inglaterra y Gales, y hasta entonces habían sido relativamente estables. Entre 1963 y 1964 hubo un aumento notable (del 0,9 al 1,8 por 100.000 personas), pero en 1965 no hubo aumento. En contraste con Inglaterra, Gales y Escocia, también hubo aumentos comparables entre los 10 y los 14 años y entre los 35 y los 64 años de edad.

En *Japón* las tasas han mostrado una tendencia algo diferente. Entre los 5 y los 34 años de edad ha habido un aumento constante aunque bastante lento en la mortalidad, que en 1964 había aumentado aproximadamente al 40%, en contraste con el incremento de más del 250% en Inglaterra y Gales. Sin embargo, hubo una disminución en la mortalidad entre los 35 y los 64 años de edad.

Nueva Zelandia tenía en 1959 una tasa de mortalidad por asma entre los 5 y los 34 años de edad de más del 0,5 por 100.000 personas y no mostró un aumento en la mortalidad en los seis años siguientes.

Cuando la comparación se limita al grupo de 10 a 19 años de edad (la década en la que se registró el aumento mayor en Inglaterra y Gales) se obtienen resultados diferentes. Se conocen las tasas específicas para el período de 1959 a 1964 por grupos de cinco años de edad de solo 11 países, que se muestran en el Cuadro 4. Los resultados de cada país son irregulares, pero al agruparlos por regiones para reducir el efecto de la fluctuación aleatoria debido a cifras pequeñas, se descubre que ha habido un aumento en las tasas de mortalidad desde 1959-1961 a 1962-1964 en cada región. El aumento mayor ha sido en Gran Bretaña (162% entre los 10 y los 14 años de edad y 84% entre los 15 y los 19). En Europa occidental, Japón y Australasia han ocurrido aumentos en un margen del 85 al 103% entre los 10 y los 14 años de edad y del 23 al 45% entre los 15 y los 19 años de edad. En los Estados Unidos los aumentos han sido pequeños, pero muestran la misma tendencia. En 1965 se observaron de nuevo pequeños aumentos (del 0,30 y 0,40 por 100.000), pero los datos provisionales para 1966 (los cuales agradecemos a la División de Estadísticas Vitales de la Secretaría de Salud, Educación y Bienestar del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos), sugieren que en esa fecha puede haber ocurrido un aumento notable. Entre 1965 y 1966 el número de defunciones atribuidas al asma en las edades entre 1 y 14 años aumentó en un 64%, de 146 a 240.

RAZONES DEL AUMENTO EN LA TASA DE MORTALIDAD

Una posible explicación del aumento en Inglaterra y Gales es que se trata de algo artificial debido a los cambios en el criterio diagnóstico utilizado por los médicos al certificar la causa de defunción. Esta posibilidad se ha investigado comparando las tendencias en la mortalidad atribuida al asma y a una serie de otras enfermedades respiratorias; es decir, todas las formas de bronquitis (CIE, Listas Nos. 500-502), bronquiectasia (No. 526), enfisema sin mencionar bronquitis (No. 527.1), neumonía (Nos. 490-493), y otras neumonías intersticiales crónicas (No. 525). En el Cuadro 5 se señalan las defunciones anuales y las tasas de mortalidad atribuidas a estas causas. Hubo cierta disminución en el número de defunciones atribuidas a la neumonía, pero la reducción (107 muertes entre 1959 y 1965) es menor que la mitad del aumento en las muertes por asma (280 en el mismo pe-

Cuadro 4. Tasas internacionales de mortalidad por asma, 10-14 y 15-19 años de edad: 1959-1961 y 1962-1964.[a]

País	Edad en años	1959-1961		1962-1964		% de aumento 1959-1961 a 1962-1964
		No. de defunciones	Promedio anual de tasas de mortalidad por 100.000	No. de defunciones	Promedio anual de tasas de mortalidad por 100.000	
Gran Bretaña:						
Inglaterra y Gales	10-14	59	0,48	143	1,26	162,5
Escocia	15-19	69	0,67	151	1,23	83,6
Australasia:						
Australia[b]	10-14	21	0,56	44	1,14	103,6
Nueva Zelandia	15-19	30	0,94	40	1,16	23,4
Europa:						
Alemania						
Suecia	10-14	29	0,21	54	0,39	85,7
Dinamarca	15-19	31	0,24	47	0,35	45,8
Países Bajos						
Bélgica						
Japón	10-14	87	0,26	147	0,50	92,3
	15-19	107	0,38	172	0,55	44,7
E.U.A.	10-14	104	0,21	140	0,26	23,8
	15-19	124	0,30	153	0,33	10,0

[a]Datos compilados de los registros oficiales nacionales de estadísticas vitales de cada país para 1959-1964, con excepción de Australia.
[b]Datos del Dr. B. Gandevia, comunicación personal.

Cuadro 5. Tasa de mortalidad por 100.000 personas de 5-34 años de edad, de enfermedades respiratorias seleccionadas: Inglaterra y Gales, 1959-1965.[a]

Categoría diagnóstica	Defunciones	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
Bronquitis aguda y crónica	No.	121	107	124	128	126	121	131
(CIE 500-502)	Tasa	0,65	0,57	0,66	0,67	0,65	0,62	0,66
Enfermedades respiratorias[b]	No.	84	92	73	76	73	76	78
crónicas (CIE 525, 526, 527.1)	Tasa	0,45	0,49	0,39	0,40	0,38	0,39	0,40
Neumonías (CIE 490-493)	No.	486	403	423	474	416	398	379
	Tasa	2,61	2,15	2,24	2,47	2,15	2,04	1,93
Asma (CIE 241)	No.	123	128	169	191	270	342	403
	Tasa	0,66	0,68	0,89	1,00	1,40	1,76	2,05

[a]*Registrar General's Statistical Review of England and Wales* para 1959-1965.
[b]Véase la definición en el texto.

ríodo) y la tasa de mortalidad por neumonía oscilaba, mientras que la mortalidad por asma aumentaba constantemente. No hubo un cambio apreciable en las tasas de mortalidad atribuidas a la bronquitis u otras enfermedades respiratorias crónicas, y los cambios en el uso de estas categorías no podrían haber causado por sí mismos un aumento en el número de defunciones atribuidas al asma. Además, el número de defunciones atribuidas a la bronquitis para las cuales el asma se mencionó en el certificado de defunción, no disminuyó en estas edades (lo que era de esperar si hubiera una tendencia entre los médicos de atribuir la causa exclusivamente al

asma antes que al asma y a la bronquitis) sino que aumentó de 24 en 1959 a 49 en 1966.

Más evidencia se aporta por el hecho de que el número de defunciones por asma certificadas por forenses después de una autopsia aumentó incluso más rápidamente que el total (de 43 entre los 5 y los 34 años de edad en 1959 a 237 en 1966). Si el aumento se hubiera debido a un hecho artificial tendríamos que decir que hubo un cambio aún mayor en el criterio de diagnóstico utilizado por los patólogos que en el utilizado por los clínicos, o que había ocurrido un cambio en el tipo de casos remitidos a los forenses.

Por lo tanto, concluímos que el aumento en la mortalidad atribuida al asma entre los 5 y los 34 años de edad es, en gran parte, real y representa un verdadero aumento en el número anual de defunciones debidas a esta enfermedad.

DOS EXPLICACIONES

Una explicación del verdadero aumento en la mortalidad podría ser que el número de pacientes que sufren de asma ha aumentado. Esto no puede comprobarse directamente, pero se puede obtener una indicación de su certeza al comparar la frecuencia con la que los pacientes han consultado a sus médicos de cabecera. De 1955 a 1956 el Colegio Real de Médicos Generales, en cooperación con el Registro Civil, reunieron datos de morbilidad por varias enfermedades, incluyendo el asma *(8)*, y datos similares fueron puestos a nuestra disposición de 1961 a 1966 sobre un grupo seleccionado de consultas que abarcan unos 20.000 pacientes (Cuadro 6). De hecho, durante este período de 10 años el número de episodios de asma que necesitaron consulta médica tendió a disminuir en las edades de 5 a 14 años y a mantenerse casi constante en las edades de 15 a 44 años. La reducción en el número de episodios a edades jóvenes podría deberse a una disminución en la incidencia de la enfermedad o a algún cambio en el tratamiento que mantiene a los pacientes apartados de la asistencia médica; pero incluso en el último caso parece muy improbable que la incidencia de la enfermedad pueda haber aumentado apreciablemente.

Otra explicación podría ser que ha habido un aumento en la tasa de letalidad. De nuevo no hemos podido probar esto directamente, pero es notable que la proporción de defunciones por asma entre los 5 y los 34 años de edad que fueron certificadas por forenses aumentó del 35% en 1959 al 55% en 1966. La proporción de defunciones por todas las causas que fueron certificadas por forenses durante este período no está disponible de forma separada para los diferentes grupos de edad, pero no hay razón para suponer que la proporción ha aumentado en forma diferente en este grupo de edad, y para todas las edades ha permanecido aproximadamente en el 10%. Por lo tanto, parece probable que ha cambiado el modo de defunción por asma en edades jóvenes. A falta de datos que demuestren lo contrario, parece que la explicación más probable es que el aumento de la tasa de letalidad ha producido un aumento de la tasa de mortalidad, y así lo hemos aceptado como una hipótesis de trabajo.

RIESGO AMBIENTAL

Varios factores podrían ser responsables. Los cambios en la prevalencia de riesgos ambientales pueden causar que los pacientes con asma se vean afectados con mayor gravedad y por lo tanto tener como consecuencia un aumento en

Cuadro 6. Morbilidad por asma registrada en la práctica general.

Episodios por año por 1.000 personas (edades en años)	1955-1956[a]	1961[b]	1962	1963	1964	1965	1966
5-14	10	9,2	4,9	6,8	3,9	4,9	4,3
15-44	7	6,6	3,6	3,0	5,1	6,4	6,6
45-65	10	5,2	9,3	5,1	5,2	4,5	9,6
Todas las edades	9	5,8	3,8	5,6	5,2	5,3	4,6

[a]Fry *(8)*.
[b]1961-1966, Dr. D. L. Crombie, Colegio Real de Médicos Generales, comunicación personal.

la mortalidad. Alternativamente, nuevos métodos de tratamiento de los pacientes con asma podrían producir un alivio sintomático temporal, pero podrían aumentar los riesgos de morir más adelante a causa de la enfermedad.

Estudios de morbilidad en Nueva Orleans (Estados Unidos) sugieren que el asma puede alcanzar niveles epidemiológicos bajo condiciones específicas de contaminación atmosférica *(9)*, pero es difícil creer que esto podría ser un factor en Inglaterra. Ciertamente, el aumento no puede deberse a la contaminación por humos, ya que esta ha disminuido en las ciudades inglesas durante la última década, ni tampoco podría atribuirse a la contaminación por gases sulfúricos, que ha permanecido aproximadamente constante *(10)*. El tráfico de vehículos de motor ha aumentado considerablemente, y uno de los componentes del humo de los motores puede haber tenido un efecto perjudicial. Sin embargo, si esto fuera el caso, se esperaría una diferencia considerable en la mortalidad entre las zonas urbanas y las rurales, y no hemos logrado encontrar ninguna prueba de esto en los datos de mortalidad nacional para 1966. La tasa de mortalidad fue de 2,0 por 100.000 personas entre los 5 y los 34 años de edad en grandes zonas urbanas, de 3,0 en zonas urbanas con más de 100.000 habitantes, de 2,2 en zonas urbanas con menos de 50.000 habitantes, y de 1,9 en distritos rurales.

Otros riesgos ambientales se relacionan con el hábito de fumar y el empleo, pero estos no pueden ser responsables de los cambios que característicamente se han observado en ambos sexos entre los 10 y los 14 años de edad.

NUEVOS METODOS DE TRATAMIENTO

En los últimos 15 años se han logrado adelantos considerables en el tratamiento de los fallos respiratorios provocados por varias enfermedades pulmonares crónicas *(11)*, y se han implantado nuevos métodos para el tratamiento del asma tanto de emergencia como el tratamiento prolongado. En 1952 se introdujeron los corticosteroides para el tratamiento de la enfermedad, pero el aumento en la mortalidad no comenzó hasta nueve años después. Sin embargo, esta diferencia no es suficiente para descartarlos completamente. El uso prolongado y frecuente de los corticosteroides se extendió lentamente, y el riesgo de efectos perjudiciales puede tener su máximo solo después que el paciente haya estado bajo tratamiento durante varios años. Una correlación mucho más estrecha se obtiene con el uso de aerosoles a presión que contienen simpatomiméticos. Estos se introdujeron en Inglaterra y Gales en 1960 y comenzaron a obtener una gran aceptación en 1961; y se estima que en los cinco años siguientes su consumo aumentó más de cuatro veces (Ministerio de Salud, datos inéditos). La estrecha correlación justifica la realización de una encuesta sobre el posible efecto perjudicial de las preparaciones, pero una correlación temporal de este tipo por sí misma es una base pobre para sacar conclusiones sobre causa y efecto.

Si cualquiera de estas formas de tratamiento ha de considerarse como una posible causa de un aumento en la tasa de mortalidad, habrá que hacer una encuesta sobre el porqué no ha tenido un efecto similar en otros países donde también se han utilizado extensamente. Sin embargo, puede que un gran aumento en la mortalidad no haya sido registrado en algunos de aquellos países donde inicialmente la mortalidad por asma era mucho menor que en Gran Bretaña, porque muertes similares han sido y aún son atribuidas a otras causas. En Nueva Zelandia, el tamaño de la población es tan pequeño que factores fortuitos pueden obscurecer la evidencia incluso de un aumento considerable del riesgo. Sin embargo, es de destacar que desde 1959 se ha registrado extensamente y en todo el mundo un aumento en la mortalidad entre los 10 y los 19 años de edad. A estas edades los niños han comenzado a asumir un comportamiento independiente y pueden estar particularmente propensos a usar indebidamente un tratamiento de automedicación.

RESUMEN

La mortalidad atribuida al asma ha aumentado anualmente en Inglaterra y Gales entre 1960 y 1965. El aumento es más pronunciado entre los 5 y los 34 años de edad que en edades más avanzadas y es aún más notable entre los 10 y los 14 años de edad. En este último grupo de edad la mortalidad ha aumentado casi ocho veces en siete años, y en 1966, el asma era responsable del 7% de todas las defunciones.

No se ha observado incremento comparable en ningún otro país, pero se han observado aumentos menores entre los 10 y los 19 años de

edad en Australasia, Japón, Europa occidental y los Estados Unidos.

No existe evidencia que sugiera que haya habido algún cambio en los procedimientos de diagnóstico, en los certificados de defunción, o en los métodos de clasificación que pueda explicar el aumento en Gran Bretaña, y por lo tanto, hay que concluir que el aumento es real.

Los registros de los médicos de cabecera no suministran ninguna evidencia de un aumento en la prevalencia y parece probable que haya habido un aumento en la tasa de letalidad.

Se desconoce la existencia de riesgos ambientales que puedan haber aumentado la gravedad de la enfermedad, y tiene que considerarse la posibilidad de que el aumento pueda deberse a nuevos métodos de tratamiento. El uso de corticosteroides ha aumentado desde 1952, y en Gran Bretaña el uso de aerosoles a presión que contienen simpatomiméticos ha aumentado rápidamente desde 1960.

Anexo. Desde la presentación de este artículo las cifras de 1966 en Nueva Zelandia, proporcionadas por los estadísticos de salud pública de Nueva Zelandia, que nos han sido facilitadas por el Dr. B. Gandevia, revelan un aumento aparente de las defunciones atribuidas al asma en el grupo de edad de 9 a 54 años. Aún no se dispone de tasas de mortalidad por edad específica, pero el Dr. Gandevia sugiere que puede que ahora haya una tendencia creciente de la mortalidad (Gandevia, comunicación personal).

* * *

Agradecemos al Director del Registro Civil de Inglaterra y Gales el habernos facilitado con un mínimo retraso muchos de los datos. También damos las gracias al Ministerio de Salud por la información sobre la venta de aerosoles broncodilatores; a la Srta. A. M. Hetzel, Directora de la Sección de Recursos Estadísticos, de la División de Estadísticas Vitales del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos; al Dr. B. Gandevia, Profesor Asociado de Medicina Torácica, Hospital Prince Henry, Little Bay (Nueva Gales del Sur); al Profesor S. Koller, Profesor de Estadísticas Médicas de la Universidad de Mainz, República Federal de Alemania, y al Dr. D. L. Crombie, Director de la División de Registros y Estadísticas del Colegio Real de Médicos Generales, por la información acerca de la mortalidad por asma en los Estados Unidos de América, Australia y la República Federal de Alemania, y por los datos de morbilidad en Gran Bretaña.

El Dr. F. E. Speizer recibió apoyo del Centro Nacional de la Contaminación del Aire, Oficina de Prevención de Enfermedades y Control Ambiental, del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América.

Referencias

(1) Gandevia, B. *Br Med J* 2:441, 1967.

(2) Richards, W. y J. R. Patrick. *Am J Dis Child* 110:4, 1965.

(3) Smith, J. M. *Lancet* 1:1042, 1966.

(4) Ford, R. M. *Med J Aust* 2:196, 1966.

(5) Kessler, A. y C. Geller-Bernstein. *Am Med Asoc* 196:458, 1966.

(6) Greenberg, M. J. y A. Pines. *Br Med J* 1:563, 1967.

(7) Organización Mundial de la Salud. *Epidemiol Vital Statist Rep* 19:525, 1966.

(8) Fry, J. *Morbidity Statistics from General Practice*, Vol. 3. Londres, H.M.S.O., 1962, págs. 15-33.

(9) Weill, H., M. M. Ziskirdj, V. J. Derbes, R.J.M. Horton, R. O. McCaldin y R. C. Dickerson. *Arch Environ Health* 10:148, 1965.

(10) Ministerio de Tecnología. *The Investigation of Atmospheric Pollution, 1958-1966. 32nd Report.* Londres, H.M.S.O., 1967.

(11) Detty, T. L. *Management of Chronic Obstructive Lung Diseases.* Washington, D.C., Public Health Service Publication No. 1457, 1966.

EL COLERA CERCA DE GOLDEN SQUARE

John Snow

El brote más terrible de cólera ocurrido en este reino, probablemente sea el que sucedió en la calle Broad (Golden Square) y las contiguas a esta, hace pocas semanas. A 250 yardas del lugar donde la calle Cambridge se une con la calle Broad, sucedieron 500 casos fatales de cólera en el lapso de 10 días. Esta mortalidad tan elevada en una área tan pequeña nunca había ocurrido en el país, ni aun en tiempo de la peste; su aparición fue rapidísima y gran número de casos terminaron con la muerte en cuestión de horas. La mortalidad con toda seguridad hubiese sido más grande si la población no huye del lugar, los primeros en escapar fueron los que vivían en posadas, después fueron los de las demás casas; abandonaron sus muebles y enseres que trasladaron después de encontrar un lugar donde colocarlos. Muchas casas fueron cerradas al morir sus propietarios y también gran número de comerciantes mandaron fuera a sus familiares; así, en menos de seis días después de iniciado el brote, las calles más atacadas estaban desiertas, con tan solo una cuarta parte de sus habitantes.

Hubo unos pocos casos de cólera en los últimos días de agosto entre los vecinos de la calle Broad (en Golden Square); el brote que se inició la noche entre el 31 de agosto y el 1o. de septiembre fue, lo mismo que en otros ejemplos semejantes, solo un violento aumento de la enfermedad. Tan pronto me enteré de la existencia y propagación del cólera pensé en la contaminación del agua en el pozo de bomba más frecuentado de la calle Broad, que está situado cerca de la unión con la calle Cambridge; pero al examinar el agua en la tarde del 3 de septiembre, encontré tan pequeñas impurezas de naturaleza orgánica, que rechacé el llegar a una conclusión. Sin embargo, investigaciones posteriores me demostraron que no había otras circunstancias o agentes comunes, que pudieran explicar el rápido incremento circunscrito a una localidad y su no diseminación a otras, excepto el agua de la bomba antes mencionada. Encontré también que la cantidad de impureza orgánica del agua, en forma de partículas blancas, visibles a simple vista cuando se examinaba de cerca, varió en los dos días siguientes; esto me hizo suponer que al iniciarse el brote, el agua estaba aún más impura. Me decidí a solicitar permiso a la Oficina General de Registro, para elaborar una lista de todos los muertos por cólera, en los subdistritos de Golden Square: Calles Berwick, Sta. Ana y Soho, durante la semana que terminó el 2 de septiembre, la que me fue proporcionada amablemente. En los tres subdistritos se registraron durante esa semana 89 muertes; de estas, solo seis ocurrieron en los cuatro primeros días de la semana y cuatro el jueves 31 de agosto; las restantes 79, el viernes y el sábado. Así, tuve que considerar que el brote se había iniciado el jueves e investigué cuidadosamente las 83 muertes ocurridas los tres últimos días de la semana.

Examinando el área, encontré que casi todas las muertes habían ocurrido en las casas cercanas al pozo de la calle Broad, y que solo 10 muertes habían sucedido en casas más cercanas a los pozos de otras calles. En cinco de estos casos, los familiares del fallecido me informaron que siempre acarreaban el agua del pozo de la calle Broad, ya que así lo preferían, no obstante tener otros pozos más cercanos a sus domicilios. Otros tres de estos casos fueron niños que asistían a una escuela cercana al pozo mencionado, en dos de ellos se confirmó que tomaron de esta agua y los padres del tercero pensaron que su hijo también la tomó. Las otras dos muertes ocurridas en el distrito lejano del pozo mencionado, representan la mortalidad por cólera ocurrida antes de que el brote se iniciara.

Al revisar las muertes ocurridas en los alrededores del pozo Broad, me informaron que 61 de los que murieron tomaban agua del referido

Fuente: Extracto de Estudios de Snow sobre el cólera. E. Gurney Clark y Anna Gelman. En: *Taller de Introducción a la Investigación Epidemiológica,* Vol. 2, Ejercicios del Colegio Médico de Nueva York. Traducción y adaptación de Dionisio Aceves Saínos, Xochimilco, México, Universidad Nacional Autónoma Metropolitana, 1981.

pozo, ya de una manera constante, u ocasionalmente. En seis casos no pude recoger ninguna información al respecto, ya que las personas conectadas con los fallecidos habían partido hacia otros lugares; y en otros seis casos me informé que las personas muertas no tomaron agua de ese pozo antes de enfermar.

La investigación demostró que no hubo aumento u otros brotes de cólera en esta parte de Londres, excepto en las personas que tenían el hábito de tomar el agua del pozo mencionado.

En la tarde del jueves 7 de septiembre me entrevisté con el Consejo de Guardias de la Feligresía de San Jaime, y les expuse y expliqué las circunstancias. Como resultado de lo que les dije, el manubrio de la bomba del pozo fue clausurado al día siguiente.

Hay algunos hechos que pueden tomarse en cuenta para un pequeño número de los casos relatados, pues aun cuando se cree que no tomaron el agua del pozo de la calle Broad, pudieron haberlo hecho de muchas maneras sin que sus parientes o amigos se dieran cuenta, ya que el agua se usó para mezclarla con otras sustancias en todos los establecimientos públicos de los alrededores, como restaurantes y cafeterías. La encargada de una cafetería del barrio, frecuentada por mecánicos, me informó (el 6 de septiembre) que el agua del pozo fue servida durante la cena, ya que ella misma tuvo el cuidado de hacerlo para nueve de sus clientes que murieron. El agua del pozo también se vendió en varias tiendas pequeñas mezclada con una cucharada de polvo efervescente, con el nombre de "Sherbet"; pudo haberse distribuido también de varias otras maneras que yo ignoro. El pozo fue frecuentado mucho más que de costumbre, y más aún que cualquier [pozo] de los otros barrios populosos de Londres.

Algunos hechos apoyan lo expuesto sobre este brote de cólera y deben ser mencionados. Una fábrica en la calle Polonia se encuentra rodeada en más de sus tres cuartas partes por casas donde ocurrieron las defunciones por cólera, pero a pesar de tener 535 operarios, solo cinco murieron de cólera; otras muertes ocurrieron en personas admitidas después de haber sido atacadas. La fábrica tiene un pozo en sus propios terrenos, además del abastecimiento que les proporciona la Gran Unión de Abastecimientos de Agua; los operarios nunca mandan por agua al pozo Broad. Si la mortalidad en la fábrica hubiese sido igual a la de las calles inmediatas en su periferia, los trabajadores muertos hubieran sido más de 100.

Hay una fábrica de cerveza en la calle Broad, cerca del pozo, ninguno de cuyos trabajadores murió de cólera; al enterarme de esto acudí al señor Huggins, propietario de la fábrica, quien me informó tener cerca de 70 hombres trabajando en la cervecería, de los cuales ninguno sufrió de cólera cuando menos en forma severa, y solamente dos se sintieron levemente indispuestos cuando el padecimiento prevalecía. Los hombres eran dotados de una cantidad de licor de malta y el señor Huggins cree que no tomaban agua para nada y que tampoco usaban la proveniente del pozo de esa calle. Hay un pozo profundo en la cervecería, que además consume agua del Río Nuevo.

En una fábrica de fulminantes en el número 37 de la calle Broad, donde trabajan cerca de 200 empleados, existen dos toneles en los terrenos de la fábrica que siempre se surten con agua del pozo de esa calle y la toman los que quieran; 18 trabajadores que la tomaban murieron de cólera en sus propias casas, 16 hombres y dos mujeres.

El doctor Fraser fue el primero en llamar mi atención sobre los hechos siguientes, que son quizás los más significativos en probar relación entre el pozo de la calle Broad y el brote de cólera. En la "Lista Semanal de Nacimientos y Defunciones" de septiembre 9, hay registrada una defunción ocurrida en el Distrito de Hampstead: "en West End, el 2 de septiembre, la viuda de un trabajador [fabricante] de fulminantes, de 59 años, sufrió diarrea dos horas y cólera epidémica 16 horas.

Un hijo de la señora, me informó que ella estuvo ausente del vecindario de la calle Broad por muchos meses, pero que le gustaba el agua del pozo de esa calle, la cual recibía en una botella grande que diariamente le llevaban en una carreta. Recibió agua del pozo el jueves 31 de agosto, la bebió por la tarde, el cólera la atacó la tarde del viernes y murió el sábado; estos datos se sacaron del registro de su muerte. Una sobrina que estaba de visita en casa de la señora, también tomó de esa agua; después regresó a su casa que estaba situada en la parte alta y libre del cólera en Islington; fue atacada de cólera y también murió. En ese tiempo no había cólera en el West End ni en el distrito donde murió la sobrina. Junto con ellas, solo una criada tomó de esta agua en West End (Hampstead) y no

sufrió molestias o cuando menos no severamente. Hubo muchas personas que bebieron agua del pozo de la calle Broad en el tiempo que ocurrió el brote y que no fueron atacadas de cólera, pero este hecho no disminuye la evidencia de la participación del agua, por las razones ya expuestas ampliamente en otra parte de este trabajo.

El distrito en que ocurrió el brote de cólera cuenta con casas y calles de diferente calidad; la calle Polonia y la Great Pulteney cuentan con gran número de casas privadas ocupadas por una familia, en tanto que la calle Husband y la Peter están ocupadas en su mayoría por irlandeses pobres. Las calles restantes son intermedias en cuanto a respetabilidad. La mortalidad fue igual en todas las clases y proporcional al número de quienes las integraban.

En el Cuadro 1 se muestra la cronología de este terrible brote de cólera.

Es casi seguro que solo algunos de los 56 casos que aparecen en el cuadro el 31 de agosto, se iniciaron en las últimas horas de la tarde. La aparición del brote fue extremadamente rápida (según me informó un médico que vive en el centro del distrito atacado), y comenzó en la noche entre el 31 de agosto y el 1o. de septiembre. Solo unos cuantos de quienes enfermaron durante los tres primeros días presentaron antecedentes de diarrea, y los médicos que los atendieron me informaron que muy pocos se recuperaron.

El 1o. de septiembre, inmediatamente después de iniciado el brote, fue el día en que hubo mayor número de casos (143); un día después, bajaron a 116 y al siguiente, a 54. Estudiando el cuadro 1 vemos que el número de casos continuó disminuyendo día tras día. El 8 de septiembre, día en que se canceló el manubrio de la bomba, se presentaron 12 casos; el día 9, 11; el 10, cinco; el 11, cinco; el 12 solo uno y después de esto, nunca se presentaron más de cuatro casos el mismo día. A medida que la epidemia declinaba, las muertes diarias iban siendo más numerosas que los nuevos casos, y ocurrían en las personas que habían padecido fiebre por varios días.

No hay duda de que la mortalidad disminuyó como ya dije antes, al huir la población tan pronto apareció el brote, no obstante, los ataques solo disminuyeron hasta que se dejó de usar agua; esto hacía imposible determinar si el pozo seguía conteniendo el veneno del cólera en estado activo, o bien, si por alguna causa se había librado de él. El pozo fue abierto e inspeccionado por el señor Farrell, quien me informó que no encontraron agujeros o grietas en las paredes del mismo, por las que algunas impure-

Cuadro 1.

Fecha	Número de casos fatales	Muertes
Agosto		
19	1	1
20	1	0
21	1	2
22	0	0
23	1	0
24	1	2
25	0	0
26	1	0
27	1	1
28	1	0
29	1	1
30	8	2
31	56	3
Septiembre		
1	143	70
2	116	127
3	54	76
4	46	71
5	36	45
6	20	37
7	28	32
8	12	30
9	11	24
10	5	18
11	5	15
12	1	6
13	3	13
14	0	6
15	1	8
16	4	6
17	2	5
18	3	2
19	0	3
20	0	0
21	2	0
22	1	2
23	1	3
24	1	0
25	1	0
26	1	2
27	1	0
28	0	2
29	0	1
30	0	0
Fecha desconocida	45	0
Total	616	616

zas hubiesen podido penetrar, así pues, por las condiciones físicas encontradas no se puede determinar cómo se contaminó el agua. Entiendo que el pozo tiene una profundidad de 28 a 30 pies, y que atraviesa por una capa de grava en su superficie y otra de arcilla en el fondo. El drenaje corre a unas cuantas yardas del pozo y a 22 pies de profundidad. El agua del pozo, como ya lo dije antes, contenía impurezas orgánicas en forma de partículas blancas visibles fácilmente cuando se inspeccionaba el agua de cerca. El doctor Hassall, quien era muy competente para examinar muestras del agua al microscopio, me comunicó que dichas partículas no tenían estructura orgánica y que pensaba provenían de la descomposición de otra sustancia. Encontró en el agua un gran número de animalillos ovales muy pequeños a los que no dio importancia, excepto para probar que el agua contenía materia orgánica en la que vivían. El agua también contenía gran cantidad de cloruros que indicaban sin duda la impureza de los manantiales que surtían el pozo. El señor Eley, quien hacía fulminantes en el número 37 de la calle Broad, me informó que desde hacía dos días había notado que el agua olía y sabía mal. Esto como ya dije antes, es característico del agua contaminada por el alcantarillado. Otra persona observó durante meses que se formaba una película sobre la superficie del agua cuando se le mantenía inerte algunas horas.

Investigué con varias personas si habían notado algún cambio en el agua, relacionado con la aparición de la epidemia, su contestación fue negativa. Posteriormente encontré sobre este punto, una información importante proporcionada por el señor Gould, eminente ornitólogo, que vivía cerca del pozo Broad y habitualmente tomaba de su agua. Estaba fuera del pueblo cuando se inició la epidemia, regresó a su casa el sábado por la mañana (2 de septiembre) e inmediatamente mandó por agua, sorprendiéndose al encontrar que olía mal a pesar que era transparente y recién sacada del pozo. Optó por no beberla. Su asistente el señor Prince que acarreó el agua, también notó que olía mal. Una criada del señor Gould que tomaba agua del pozo todos los días, bebió una buena cantidad el 31 de agosto, enfermó de cólera en las primeras horas del 1o. de septiembre y terminó recuperándose.

No puedo asegurar si las impurezas del agua provenían del alcantarillado o el drenaje que había en el barrio. Fui informado por un eminente ingeniero que mientras una coladera en terreno arcilloso requiere ser vaciada para limpieza cada seis u ocho meses, un albañal en arena o grava puede permanecer sin vaciarse hasta veinte años, ya que las materias solubles se filtran hacia el terreno que lo rodea. Como ya habían ocurrido algunas muertes por cólera no muy lejos del pozo antes que apareciera el brote, es posible que las evacuaciones de estos enfermos contaminaran el agua y contribuyeran así con los otros hechos ya mencionados, a la aparición de la epidemia. Algo muy importante con respecto al agua de este pozo, fue que casi todos quienes la bebían creían estaba pura, ya que en efecto contenía menos impurezas aparentes que las aguas de otros pozos de la misma feligresía, que no participaron en la propagación de la enfermedad. A raíz de esta epidemia debemos concluir que la cantidad de materia mórbida necesaria para producir el cólera es inconcebiblemente pequeña y que los pozos de bombeo superficiales de una localiddad no pueden ser desechados como sospechosos en un brote, cualquiera que sea la calidad que se reconozca a su agua.

Lo más probable es que el agua del Pozo Broad se contaminó con las evacuaciones de enfermos de cólera y produjo así la terrible epidemia en la feligresía de San Jaime; no hay otra circunstancia que explique más ampliamente lo sucedido, aun cuando puedan adoptarse varias hipótesis sobre la naturaleza y causas de la enfermedad...

INFECCIONES ESTREPTOCOCICAS TRANSMITIDAS POR LA LECHE[1]

Ernest L. Stebbins, Hollis S. Ingraham y Elizabeth A. Reed[2]

Dos miembros de la División de Enfermedades Transmisibles del Departamento Estatal de Salud de Nueva York, realizaron observaciones clínicas y epidemiológicas detalladas sobre siete epidemias de infecciones estreptocócicas transmitidas por la leche, que comprendían 1.529 casos y 24 defunciones ocurridos durante un período de tres años (1934-1936). Tres de las epidemias estudiadas, que constaban de 806 casos y 16 defunciones, fueron clasificadas clínicamente como escarlatina, y cuatro, con 723 casos y ocho defunciones, se clasificaron como angina séptica. Se realizó un análisis de los datos obtenidos durante la investigación de estas siete epidemias, con referencia especial a las características clínicas e inmunológicas de las infecciones estreptocócicas observadas.

Todas las epidemias ocurrieron en pueblos de menos de 6.000 habitantes, y en cada caso el origen de la leche implicada fue leche cruda o nata. En cada brote se observaron las características, generalmente aceptadas, que identifican las epidemias transmitidas por la leche. Todas las epidemias tuvieron un carácter explosivo; la eliminación o pasteurización del abastecimiento de leche implicada en cada brote fue seguida por una reducción notable en la incidencia de casos. Como muestra el Cuadro 1, cada epidemia se caracterizó por una distribución por edad típica de los brotes transmitidos por la leche ya que hubo una proporción mayor de casos entre los adultos que entre los niños. En cada epidemia, la gran mayoría de los casos ocurrió entre los clientes de una sola lechería, como se observa en el Cuadro 1 donde se muestran las tasas de morbilidad, por cada 100 cuartos de galón de leche, entre los clientes de la lechería implicada y entre los clientes de todas las demás lecherías.

Los esfuerzos para determinar la fuente de contaminación del abastecimiento de leche condujeron en seis de las siete epidemias al descubrimiento de mastitis aguda entre los miembros de los rebaños productores. El microorganismo aislado en la leche producida por las vacas que padecían de mastitis resultó ser en cada caso un estreptococo hemolítico del tipo normalmente asociado con la infección humana (el Grupo A de Lancefield) *(1, 2)*, y era indistinguible del microorganismo aislado en los cultivos de garganta, obtenidos de casos típicos observados en la misma epidemia. En cinco de los siete brotes, se encontró que se habían producido casos agudos, o enfermedades recientes, fuertemente indicativas de infección por estreptococo hemolítico entre los lecheros o los manipuladores de leche relacionados con los rebaños productores, así como que la fecha del inicio de la infección en los manipuladores de leche siempre precedía al desarrollo de la mastitis aguda en las vacas. En la única epidemia en la que el examen del rebaño productor no reveló ningún caso de mastitis aguda se descubrió que la leche había sido embotellada y tapada a mano por una persona que padecía de angina aguda.

En los brotes transmitidos por la leche, es poco evidente la transmisión de la infección por estreptococo mediante contacto personal. Esta falta de comprobación se debe probablemente a la exposición casi universal de los miembros de las familias que utilizan el abastecimiento de leche contaminada, lo que conduce a la infección simultánea de casi todas las personas susceptibles que viven en la casa. En dos de las epidemias estudiadas, una de escarlatina y otra de angina séptica, había un número considerable de ejemplos en los que el caso original en la familia era un trabajador de una fábrica donde la leche implicada era servida normalmente pero cuyos contactos familiares no estaban expuestos a esa leche. En estas familias, existían

Fuente: *American Journal of Public Health* 27:1259-1266, 1937.

[1]Trabajo presentado ante la Sección de Epidemiología de la Asociación Americana de Salud Pública en su 66ª Reunión Anual, Nueva York, N.Y., 6 de octubre de 1937.

[2]División de Enfermedades Transmisibles, Departamento Estatal de Salud, Albany, Nueva York, E.U.A.

Cuadro 1. Resumen de tres epidemias de escarlatina y de cuatro epidemias de angina séptica, transmitidas por la leche, en el Estado de Nueva York, 1934-1936.

Tipo y localización de la epidemia	Número de casos	Número de defunciones	Porcentaje de casos entre las personas de 15 años y mayores	Casos por cada 100 cuartos de galón de leche vendida diariamente por la lechería implicada	Casos por cada 100 cuartos de galón de leche vendida diariamente por las demás lecherías
Escarlatina:					
Owego	532	8	71,4	145,0	5,9
Wellsville	201	6	68,8	27,2	1,1
Red Creek	13	2	69,8	45,0	2,5
Angina séptica:					
Baldwinsville	500	7	75,3	107,1	4,3
Corfu	112	0	75,0	88,7	8,2
Dryden	56	1	87,5	62,4	1,9
Waterloo	55	0	70,7	51,0	0,3

pruebas de transmisión de la infección por contacto personal directo, similar al observado en las epidemias de escarlatina, en las que la diseminación parecía ser exclusivamente por contacto personal. El Cuadro 2 compara las tasas de ataque secundario en un grupo similar durante una epidemia de escarlatina de Owego con las tasas de ataque observadas en una epimia de escarlatina transmitida por contacto en Binghamton, Nueva York. En la epidemia de angina séptica de Baldwinsville se observó una tasa de ataque secundario del 20% entre 50 de esos contactos familiares. Estos hallazgos sugieren que las infecciones por estreptococos que ocurren en las epidemias transmitidas por la leche, se transmiten por contacto directo con tanta facilidad como las nfecciones similares observadas como casos esporádicos o en epidemias en las que no hay evidencia de una fuente común de infección.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades observadas en los diferentes brotes eran muy parecidas, a excepción de la presencia o ausencia de una erupción y descamación cacterística de la escarlatina. Casi sin excepción, los enfermos padecían de angina con una fiebre de 100°F a 104°F [37,8°C a 40°C], malestar general, y diferentes grados de postración. La garganta estaba casi siempre roja y frecuentemente edematosa. Se observó con frecuencia una erupción punteada en el paladar tanto en las epidemias clasificadas como escarlatina como en las de angina séptica. Las amígdalas estaban rojas y tumefactas, y frecuentemente cubiertas con exudados. Las glándulas linfáticas cervicales anteriores estaban casi siempre dilatadas y doloridas. En las tres epidemias clasificadas como escarlatina, se observó la erupción típica de la

Cuadro 2. Tasas de ataque secundario específicas por edad entre los contactos familiares 1) en una epidemia de escarlatina transmitida por contacto y 2) en una epidemia de escarlatina transmitida por la leche, en la que el primer caso se presentó en un consumidor del abastecimiento de leche implicado, pero en la que los miembros de la familia no habían consumido la leche implicada.

	Epidemia por contacto en Binghamton		Epidemia causada por la leche, en Owego		Tasas de ataque secundario %	
Grupos de edad	Personas expuestas	No. de casos	Personas expuestas	No. de casos	Epidemia por contacto	Epidemia causada por la leche
0-14	465	93	73	10	20,0	13,7
15 y más	773	41	192	14	5,3	7,3
Total	1.238	134	265	24	10,8	9,0

escarlatina en aproximadamente el 60% de los casos, pero había una incidencia de la erupción significativamente más alta entre los niños que entre los adultos. El 80% de los enfermos con escarlatina menores de 15 años de edad desarrollaron una erupción, comparados con el 50% de los enfermos de 15 años y mayores. En casi todos los casos, la erupción fue seguida de descamación. Los enfermos que desarrollaron una erupción eran clínicamente indistinguibles de los casos esporádicos de escarlatina o de los casos de escarlatina observados durante las epidemias transmitidas por contacto. Los casos en los que no se observó ninguna erupción, y que se produjeron en las epidemias clasificadas como de escarlatina eran indistinguibles clínicamente de los casos producidos en las epidemias de angina séptica. Los casos de escarlatina sin erupción y los de angina séptica también eran indistinguibles clínicamente del tipo de casos observados frecuentemente en ausencia de cualquier epidemia y normalmente diagnosticados como de amigdalitis grave.

COMPLICACIONES

Aproximadamente el 25% de los enfermos observados durante cada epidemia desarrollaron una o más complicaciones graves. Las complicaciones más frecuentes fueron: artritis y reumatismo, otitis media, mastoiditis, angina, absceso cervical, nefritis, neumonía, sinusitis y erisipela. Las mismas complicaciones fueron observadas en las siete epidemias, y, como se muestra en el Cuadro 3, estas complicaciones se presentaron con la misma frecuencia aproximadamente en los brotes de escarlatina y en los de angina séptica.

Hubo 16 defunciones entre los 806 casos de escarlatina, y ocho entre los 723 casos de angina séptica. De las 16 muertes en las epidemias de escarlatina, 11 se produjeron durante la primera semana de la enfermedad, una en la segunda semana, y cuatro, cuatro semanas o más después del inicio de la infección original. De las ocho muertes en los brotes de angina séptica, solo dos se produjeron en la primera semana de la enfermedad, una en la segunda, una en la tercera, y cuatro ocurrieron cuatro semanas o más después del inicio de la infección primaria. Las complicaciones fueron registradas como causas contribuyentes a la muerte en 12 de las 16 defunciones ocurridas durante los brotes de escarlatina. De las ocho defunciones producidas durante las epidemias de angina séptica, todas sucedieron entre individuos que padecían una complicación de la infección original.

SUSCEPTIBILIDAD

La aparición de un número relativamente alto de casos de infección por estreptococos dentro de períodos cortos de tiempo y en áreas limitadas creó oportunidades insólitas para estudiar

Cuadro 3. Complicaciones observadas en las epidemias de angina séptica, en Baldwinsville y Dryden, y de escarlatina en Owego y Wellsville, transmitidas por la leche.

	Escarlatina		Angina séptica	
Complicaciones	No. de casos	Porcentaje	No. de casos	Porcentaje
Artritis y reumatismo	59	3,2	69	13,1
Otitis media y mastoiditis	48	6,6	30	9,5
Angina	26	3,6	48	9,1
Absceso cervical	2	0,3	15	2,8
Nefritis	11	1,5	6	1,1
Neumonía	6	0,8	5	1,0
Sinusitis	24	3,3	4	0,8
Erisipela	11	1,5	6	1,1
Número de casos observados	723		526	
Casos con una o más complicaciones	180	24,9	130	24,7

los diferentes factores que podrían influir sobre la susceptibilidad a la infección. No había datos de la diferencia de susceptibilidad a la infección según el sexo. La distribución de los casos por edad correspondía exactamente a la distribución por edad de la población de la comunidad en la que se presentó la epidemia concreta, lo que indicó que no había diferencia en la susceptibilidad según la edad, ni en las epidemias de escarlatina ni en las de angina séptica.

No obstante, la cantidad de materia infecciosa consumida influyó en la probabilidad de contraer la infección. En cuatro epidemias, se efectuó un censo de leche, del pueblo entero en el que sucedió la epidemia, o en una muestra aleatoria de la población, y se obtuvieron datos acerca de los abastecimientos de leche habituales y secundarios de las familias, junto con información sobre la cantidad de leche consumida diariamente por cada individuo. El Cuadro 4 muestra las tasas de ataque según la cantidad de leche consumida entre los clientes de la lechería implicada en la epidemia de escarlatina de Owego. Las tasas de ataque variaban directamente con la cantidad de leche consumida, independientemente de la edad de las personas expuestas. Los datos del censo de leche en las otras epidemias estudiadas, tanto las de escarlatina como las de angina séptica, mostraron el mismo aumento en la probabilidad de infección con el aumento del consumo de leche.

Se ha creído generalmente que la escarlatina produce inmunidad posterior a la infección en una proporción considerable de las personas afectadas, pero no se ha considerado probable que la escarlatina produzca inmunidad a la angina séptica. El efecto de un ataque previo de escarlatina sobre la susceptibilidad a la escarlatina o a la angina séptica fue estudiado por medio de las tasas de ataque de la familia. Las tasas de ataque por edad y según la historia previa de escarlatina, entre las personas que vivían en las casas en las que ocurrieron uno o más casos, se presentan en el Cuadro 5 para

Cuadro 4. Epidemia de escarlatina en Owego. Tasa de ataque según la edad y la cantidad de leche consumida diariamente entre los consumidores habituales de la leche implicada.

Consumo medio diario de leche	0-14		15 y más		Tasa de ataque (%)	
	Personas expuestas	Casos	Personas expuestas	Casos	0-14	15 y más
Ninguno	17	2	90	15	11,8	16,7
1-7 onzas	29	8	227	57	27,6	25,1
8 onzas y más	203	84	230	95	41,4	41,3
Total	249	94	547	167	37,8	30,5

Cuadro 5. Tasas de ataque según la edad y la historia previa de escarlatina entre las personas que viven en familias donde ocurrieron uno o más casos en las epidemias de escarlatina, en Owego, Wellsville y Red Creek, y de angina séptica en Dryden y Waterloo, transmitidas por la leche.

Grupos de edad	Epidemias de escarlatina						Epidemias de angina séptica					
	Escarlatina previa		Sin escarlatina previa		Tasa de ataque %		Escarlatina previa		Sin escarlatina previa		Tasa de ataque %	
	No. de personas	Casos	No. de personas	Casos	Escarlatina previa	Sin escarlatina previa	No. de personas	Casos	No. de personas	Casos	Escarlatina previa	Sin escarlatina previa
0-14	36	9	459	223	25,0	48,6	9	5	43	16	55,5	37,2
15 y más	263	101	1.000	434	38,4	43,4	45	20	129	59	44,4	45,7
Total	299	110	1.459	657	36,8	45,0	54	25	172	75	46,3	43,6

tres epidemias de escarlatina y dos de angina séptica. Un ataque previo de una infección por estreptococos, diagnosticada como de escarlatina, produjo aparentemente poca o ninguna inmunidad para una infección posterior con el estreptococo hemolítico asociado con las epidemias de escarlatina o de angina séptica transmitidas por la leche. Los enfermos de escarlatina que tenían una historia de ataque previo, aparentemente estuvieron tan enfermos como los que negaron haber padecido anteriormente de escarlatina ya que las tasas de letalidad y la incidencia de complicaciones fueron iguales en ambos grupos. La única diferencia entre estos dos grupos parecía consistir en la proporción de casos en los que se observó una erupción. Menos del 30% de los enfermos afectados previamente desarrollaron una erupción, mientras que casi el 65% de los que no tenían historia de escarlatina desarrollaron una erupción.

Se ha demostrado repetidas veces que un ataque de escarlatina habitualmente reduce la sensibilidad cutánea a la toxina producida por el estreptococo hemolítico infectante. De cuatro a ocho semanas después del punto máximo de la epidemia en dos de los brotes de escarlatina y en dos de los de angina séptica, se realizaron pruebas de sensibilidad cutánea a una toxina estándar de estreptococo hemolítico (cepa Nueva York 5), tanto en los individuos que habían padecido un ataque durante la epidemia como en un grupo comparable que no había estado enfermo. Los resultados de estas pruebas según la historia de enfermedades se presentan en el Cuadro 6.

La proporción de pruebas cutáneas negativas en el grupo que se había recuperado recientemente de la escarlatina fue aproximadamente el doble de la observada en el grupo examinado de la misma comunidad que no había estado enfermo durante la epidemia. Entre los enfermos de escarlatina, se observaron porcentajes igualmente altos de pruebas negativas en los que no desarrollaron una erupción y en los que tuvieron una erupción típica de escarlatina. Entre los examinados después de una epidemia de angina séptica, no hubo diferencias en el porcentaje de pruebas cutáneas negativas entre las personas que habían padecido recientemente un ataque de la infección y los que no lo habían padecido. Estas observaciones sugieren el desarrollo de inmunidad a las manifestaciones cutáneas producidas por la toxina de la cepa estándar de estreptococo en los individuos recuperados de escarlatina, pero no de inmunidad, tal como se determina por la prueba cutánea, después de una angina séptica.

Se ha observado con frecuencia que la proporción de personas con pruebas cutáneas negativas aumenta con la edad entre la población general. En los dos últimos años, se ha realizado un número importante de pruebas cutáneas en las comunidades del Estado de Nueva York donde la incidencia de escarlatina no era alta, ni había sido alta recientemente. Como se observa en el Cuadro 7, la proporción de pruebas cutáneas negativas fue claramente más alta entre las personas que tenían una historia de escarlatina, pero aumentó con la edad independientemente de tal historia. En las epidemias de

Cuadro 6. Porcentaje de pruebas de sensibilidad cutánea negativas,[a] según la edad y la historia de ataque durante las epidemias de escarlatina en Owego y Wellsville, y de angina séptica en Baldwinsville y Corfu, transmitidas por la leche.

	Epidemias de escarlatina						Epidemias de angina séptica					
	Enfermo		No enfermo		% negativo		Enfermo		No enfermo		% negativo	
Grupos de edad	No. analizado	No. negativo	No. analizado	No. negativo	Enfermo	No enfermo	No. analizado	No. negativo	No. analizado	No. negativo	Enfermo	No enfermo
0-14	112	82	1.052	361	73,2	34,3	121	50	412	145	41,3	35,2
15 y más	164	142	410	193	86,6	47,1	116	61	190	100	52,6	52,6
Total	276	224	1.462	554	81,2	37,9	237	111	602	245	46,8	40,7

[a]Cepa Nueva York 5.

Cuadro 7. Porcentaje de pruebas de sensibilidad cutánea negativas,[a] según la edad y la historia de escarlatina en varias comunidades del Estado de Nueva York, 1934-1937.

Grupos de edad	Historia de escarlatina[b]		Sin historia de escarlatina		Porcentaje negativo	
	Número analizado	Número negativo	Número analizado	Número negativo	Historia de escarlatina	Sin historia de escarlatina
0-4	–	–	132	30	....	22,7
5-9	232	162	816	882	69,8	31,3
10-14	784	216	713	1.194	76,0	44,0
15-19	83	66	751	351	79,5	46,7
20-29	23	20	159	62	87,0	44,6
30-39	16	14	62	30	87,5	48,4
40-49	13	13	32	21	100,0	65,6
50 y más	17	15	31	24	88,2	77,4
Total	668	506	6.676	2.594	75,7	38,8

[a]Cepa Nueva York 5.
[b]Excluidos los casos de las epidemias transmitidas por la leche.

escarlatina transmitidas por la leche que hemos estudiado, se observó una disminución en la incidencia de la erupción a medida que aumentaba la edad, bastante similar la disminución de la sensibilidad cutánea de cutánea determinada por la prueba cutánea entre la población general (Cuadro 8). La Figura 1 presenta gráficamente el porcentaje de casos con erupción, por edad, en las epidemias estudiadas de escarlatina transmitida por la leche, y el porcentaje de pruebas cutáneas positivas, por edad, observado entre la población general, lo que indica una correlación positiva entre la sensibilidad, determinada por la prueba cutánea, y el desarrollo de erupción.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

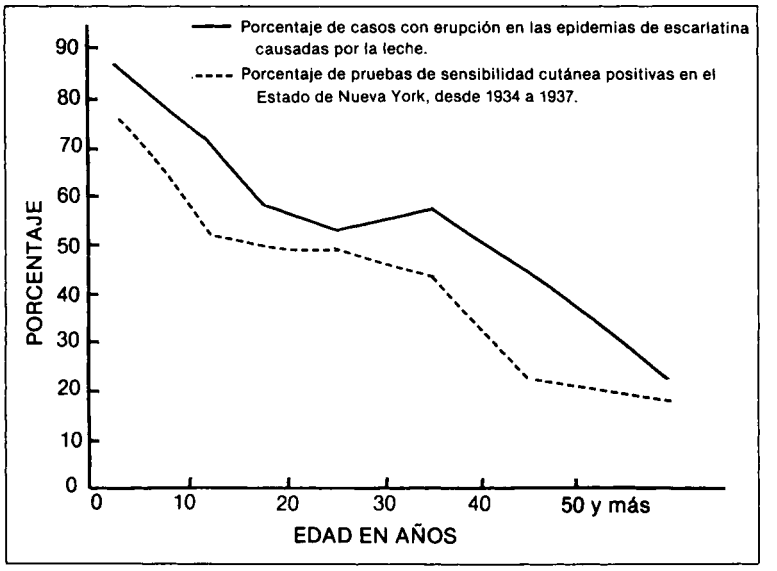
Se realizó un análisis de 1.529 casos de infección por estreptococos en el Estado de Nueva York en siete epidemias durante el período de 1934 a 1936. Se estableció sin lugar a dudas que

Cuadro 8. Porcentaje de pruebas de sensibilidad cutánea positivas,[a] por edad, entre las personas examinadas en el Estado de Nueva York, de 1934 a 1937, y porcentaje de casos con erupción entre los enfermos de escarlatina de las epidemias transmitidas por la leche en Owego, Wellsville y Red Creek.

Grupos de edad	Pruebas de sensibilidad cutánea[b] en el Estado de Nueva York, 1934-1937			Casos de escarlatina en las epidemias causadas por la leche, según la erupción		
	Número analizado	Número positivo	% positivo	Número de casos	Número con erupción	% con erupción
0-4	135	104	77,0	61	53	86,9
5-9	3.080	2.030	65,9	97	76	78,4
10-14	3.046	1.611	52,9	75	53	70,7
15-19	842	422	50,1	93	55	59,1
20-29	167	82	49,1	199	105	52,8
30-39	82	36	43,9	111	63	56,8
40-49	48	11	22,9	79	35	44,3
50 y más	51	9	17,6	72	16	22,2
Total	7.451	4.305	57,8	787	456	57,9

[a]Cepa Nueva York 5.
[b]Excluidos los casos de las epidemias transmitidas por la leche.

Figura 1. Porcentaje de pruebas de sensibilidad cutánea positivas por edad entre las 7.451 personas examinadas en el Estado de Nueva York, de 1934 a 1937, y porcentaje de casos con erupción por edad entre 787 enfermos de escarlatina de las epidemias causadas por la leche en Owego, Wellsville y Red Creek.



cada brote fue transmitido por la leche. En seis de las siete epidemias, se demostró que la fuente de la contaminación del abastecimiento de leche era una vaca que padecía de mastitis aguda causada por un estreptococo hemolítico del tipo asociado normalmente con la infección humana (el Grupo A de Lancefield) *(1, 2)* y había al menos indicios en cada caso de una fuente humana de la infección bovina.

En las epidemias de escarlatina y de angina séptica hubo evidencia de transmisión por contacto personal, comparable a la observada en las epidemias de escarlatina por contacto.

La presencia de erupción fue la única característica notable entre los casos producidos en epidemias clasificadas como escarlatina o como angina séptica. Todas las demás características clínicas, incluidos la frecuencia y el tipo de complicaciones, fueron prácticamente las mismas.

Se estudió el efecto de varios factores que podría esperarse que influyeran en la susceptibilidad a la infección. No se encontró ninguna indicación de selección por edad o sexo. La dosis de materia infecciosa parecía ser un factor importante para determinar si un individuo concreto, enfermaba o no.

Un ataque anterior de escarlatina parecía producir poca o ninguna inmunidad para un ataque de la infección por estreptococos transmitidos por la leche, pero sí redujo considerablemente la probabilidad de desarrollar una erupción de escarlatina.

El efecto de un ataque de escarlatina o angina séptica transmitida por la leche sobre la sensibilidad cutánea a la toxina estándar de estreptococo fue analizado en las comunidades en las que se produjeron epidemias, y se observó una sensibilidad cutánea reducida después de la escarlatina transmitida por la leche, comparable con la observada después de la escarlatina transmitida por contacto, pero no se observó reducción de la sensibilidad cutánea después de una angina séptica.

Puesto que un ataque previo de escarlatina no evitó ataques posteriores, pero sí redujo la incidencia de la erupción, y puesto que las personas recuperadas de la escarlatina mostraron una proporción mayor de pruebas cutáneas negativas, parece probable que una prueba intradérmica con una toxina estándar de estreptococo mida la susceptibilidad a las manifestaciones cutáneas de escarlatina, pero no indique la susceptibilidad a otras manifestaciones más importantes de la enfermedad. Esta observación

tiene más apoyo por la correlación positiva entre la sensibilidad cutánea y la incidencia de la erupción según la edad.

Nota: Los autores reconocen con agradecimiento el consejo y asistencia prestados por el Sr. George H. Ramsey durante el estudio y sus valiosas sugerencias y crítica mientras se elaboró el manuscrito.

Referencias

(1) Lancefield, R.C. A serological diferentiation of human and other groups of haemolytic streptococci. *J Exp Med* 57:571-595 (Apr.), 1933.

(2) Switt, H. F., R. C. Lancefield y K. Goodner. The serologic classification of haemolytic streptococci in relation to epidemiologic problems. *Am J Med Sci* 190:445, 1935.

CATARATA CONGENITA CAUSADA POR RUBEOLA MATERNA

N. McAlister Gregg

Durante los primeros seis meses de 1941 apareció en Sydney un número inusitado de casos de catarata congénita. Desde entonces, se han notificado casos similares que se presentaron durante el mismo período en lugares de Australia muy separados entre sí. Su frecuencia, características y distribución llevaron a realizar una investigación más exhaustiva de ese fenómeno. En el presente artículo se intenta llamar la atención sobre algunas de las características más importantes de lo que podría considerarse una epidemia leve.

Varios investigadores de Nueva Gales del Sur, Victoria y Queensland, que estudiaron numerosos casos me proporcionaron datos que, en general, concuerdan de forma muy cercana con las características generales observadas en mi propia serie de casos, en la cual se basa la siguiente descripción. El número total de casos incluidos aquí es 78, de los cuales 13 han sido tratados por mí, más siete que he observado de los incluidos en las listas de mis colegas.

DESCRIPCION GENERAL Y CARACTERISTICAS ESPECIALES

El primer hecho notable es que las cataratas, generalmente bilaterales, se manifestaban desde el nacimiento como opacidades blancas y densas, que ocupaban completamente la zona pupilar. La mayoría de los bebés eran pequeños, mal nutridos y difíciles de alimentar, razón por la cual muchos de ellos estuvieron bajo control pediátrico antes de que fueran atendidos por un oftalmólogo. Se descubrió que muchos padecían un defecto cardíaco que, como se explicará después, afectaba de forma adversa al estudio completo del cristalino y en algunos casos al tratamiento. La reacción pupilar a la luz era débil y lenta; en algunos casos los iris presentaban un aspecto algo atrófico. Esto era más evidente después de una midriasis, cuando el borde pupilar aparecía como una banda plana y oscura, aparentemente desprovista de todo estroma del iris.

Resultó difícil conseguir una midriasis completa; según mi experiencia, variaba desde la mitad hasta las tres cuartas partes de la normal. Además, muchos de los enfermos mostraban intolerancia a la atropina, en cuyos casos fue necesario confiar en repetidas instilaciones de homatropina para mantener la midriasis.

Cataratas. Con la pupila no dilatada, las opacidades ocupaban totalmente la zona pupilar. Después de la dilatación, las opacidades aparecían densamente blancas —a veces hasta de un color perlado— en el área central, con una pequeña zona aparentemente clara entre esta y el borde pupilar del iris. Un examen más detallado reveló en esta zona una opacidad menos densa de aspecto nuboso y, fuera de esta, solo un anillo estrecho a través del cual se podía obtener un reflejo rojo.

El proceso de catarata parecía haber afectado todos los estratos del cristalino, salvo los más exteriores, y se consideró que había comenzado en los primeros momentos de la vida del embrión. En general, la catarata estaba situada de forma simétrica, aunque en unos pocos casos estaba algo excéntrica —en estos había mayor conservación de fibras de la parte inferior de la zona periférica. A pesar de que el aspecto general era similar en todos los casos, se observaron dos tipos principales según el carácter de la catarata. En uno, el contraste entre el área central —más grande, densa y blanca— y la zona periférica —más pequeña y nubosa— era muy marcado; en el otro, la densidad de la catarata era más uniforme en todas partes y de un grado intermedio entre las dos zonas del otro tipo. Esta distinción fue confirmada por los resultados inmediatos de intervenciones quirúrgicas. Cuando se realizó la punción en casos del primer tipo, la parte central blanca y densa resultó difícil de dividir y a veces se desprendió como un

Fuente: *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia* 3:35-46, 1941.

disco sólido. En otros casos parecía como si el cristalino completo fuera apartado por la aguja; en este grupo se retrasó la posterior absorción.

En el segundo tipo, la discisión era más fácil de efectuar y la absorción era regular y uniformemente progresiva. En uno de los casos que asistí, ambos tipos estaban presentes, el primer tipo en el ojo derecho y el segundo en el izquierdo. En mi opinión, estas diferencias y las descritas por otros observadores se deben simplemente a una variación en la intensidad y duración de acción del mismo factor nocivo.

Según creo, el aspecto de la catarata no correspondía exactamente con ninguno de los numerosos tipos morfológicos de opacidades lenticulares congénitas y evolutivas descritas anteriormente. No quiero añadir nada a lo que Duke Elder *(1)* ha definido "la confusión que ha resultado del entusiasmo de varios observadores en la multiplicación de tipos que difieren muy poco en su patología esencial y varían solamente en su forma y posición". Por lo tanto, solo denominaré a esta catarata como subtotal. Otras descripciones contenidas en las notas de mis colegas sobre sus casos han sido: nuclear central, completa, discoide, nuclear plus, polar anterior, central densa con aditamentos, perlada completa, madura y totalmente laminar. En 16 casos de la serie total estudiada, la catarata era unilateral.

Visión. En todos los casos, la reacción a la luz era buena; los niños parecían seguir fácilmente cualquier movimiento del estímulo luminoso.

Nistagmus. En los enfermos de menos edad no se observó nistagmus, pero se manifestaba en los bebés mayores o en los casos en los cuales había que demorar el tratamiento. Los movimientos eran abruptos, espasmódicos y erráticos, y no parecían de nistagmus auténtico. Se trataba de un movimiento penetrante de los globos oculares e indicaba la ausencia de cualquier desarrollo de la fijación. En mis propios casos, siempre se presentaba si se había diferido el tratamiento más allá de la edad de tres meses. En un caso, en el cual los padres habían demorado la operación para intentar otro tipo de tratamiento sobre el cual se habían informado, se desarrolló antes de que consintieran en la operación; en otro, se desarrolló después de la operación durante el proceso de absorción. Otros investigadores observaron nistagmus durante el período preoperatorio.

Variaciones. Un caso de mi serie tuvo un interés particular. Se trataba de un bebé de tres semanas que me fue enviado con un diagnóstico de queratitis bilateral. Las córneas estaban totalmente blancas al nacimiento y ambos padres se habían sometido a una prueba de Wassermann con resultados negativos. Durante el examen, observé una sombra corneal peculiar, más densa en el centro que en la periferia. El iris era apenas visible a través de esta sombra en la zona periférica. La tensión era normal y no había inflamación. Recomendé un nuevo examen bajo anestesia; este se realizó dos semanas más tarde. Entonces, las córneas se habían aclarado y las cataratas blancas típicas se manifestaban en las áreas pupilares. Posteriormente, este niño se puso muy enfermo y no pude operar hasta hace algunas semanas. En la operación, la midriasis era más extensa de lo normal en estos casos y las cataratas fueron las mayores observadas en esta serie.

Otros dos casos con implicación corneal similar han sido observados por A. Odillo Maher y por H. E. Robinson, respectivamente. La implicación era unilateral en el caso de Maher, y bilateral en el de Robinson. En estos casos aparentemente había ocurrido alguna interferencia transitoria en la nutrición de la córnea. El caso de Maher también es interesante debido a que la madre desarrolló catarata durante el embarazo a la edad de 27 años; este es el único caso de toda la serie con una historia familiar de catarata.

En otro caso, relatado por S. R. Gerstman, había "una subluxación bilateral de los cristalinos, cataratas maduras, acompañadas por aracnodactilia y una gran fontanela. La región de las caderas parecía normal".

Otras complicaciones registradas han sido: fisura palatina, en un caso; estenosis congénita del conducto nasolagrimal, en tres casos, calcaneovaro, en un caso; aunque no se conoce con seguridad si esto está por encima de la incidencia media en cualquier grupo de lactantes de número similar.

Casos monoculares. Los casos monoculares merecen una consideración especial. Se han registrado 16 casos, en 10 de los cuales se ha descrito microftalmía definitiva.

En uno de mis casos —había tres en total— la catarata fue observada por la madre cuando el niño ya tenía siete semanas de edad, aunque ella afirmó que podría haberse manifestado con an-

terioridad a esa fecha. El ojo afectado era definitivamente microftálmico y el examen del otro ojo bajo midriasis reveló un gran área pálida con alguna pigmentación dispersa en la mitad inferior del fundus, que sugería un coloboma.

En otro caso, la madre facilitó un historial de que al nacimiento se había diagnosticado conjuntivitis en ambos ojos. Ella afirmó que esta inflamación se eliminó con tratamiento al cabo de tres semanas y que, dos semanas más tarde, observó una masa blanca en la pupila izquierda. Si estos datos son exactos, no dudo que las cataratas estaban presentes al nacimiento en la parte central del cristalino y que fue la opacificación final de las fibras más periféricas lo que las hizo evidentes. En todos los demás casos, las cataratas han sido evidentes desde el nacimiento.

Al describir su caso de catarata monocular del lado izquierdo, la Dra. Aileen Mitchell escribió:

No se observó ninguna diferencia en el tamaño de los ojos cuando el niño tenía siete semanas de edad; cuando cumplió cuatro meses, tenía microftalmía del ojo izquierdo. La madre dijo que el ojo se había empequeñecido. El diámetro de la córnea derecha era aproximadamente de 11 mm y el de la córnea izquierda de 8,5 mm. No se detectó nistagmus en el primer examen, pero este se desarrolló con posterioridad y era de carácter brusco, con movimientos erráticos de los globos oculares. El fundus del ojo derecho aparecía pálido y se observaron algunos puntos de pigmento dispersos y de forma irregular.

L. Stanton Cook describió un caso de opacidad central monocular del cristalino como "un defecto evolutivo antes que un tipo tóxico". Puesto que el niño en cuestión también tenía un defecto cardíaco congénito, me parece que es un caso discutible.

La microftalmía acompañante, observada en el 66% de los casos, sugiere un efecto inhibitorio en el desarrollo de los ojos en general. En una autopsia de un caso monocular efectuada en el hospital infantil Royal Alexandra se registraron las siguientes medidas. Ojo izquierdo (afectado): diámetro anteroposterior, 1,6 cm; transverso, 1,5 cm. Ojo derecho (no afectado): diámetro anteroposterior, 1,8 cm; transverso, 1,9 cm. También se observó que la córnea izquierda era más pequeña que la derecha en proporción con la variación general en el tamaño de los ojos.

Microftalmía. La microftalmía está presente con tanta frecuencia (66%) en los casos de cataratas monoculares que es aconsejable prestar más atención al tamaño de los ojos en los casos binoculares. ¿No sería posible que ambos ojos fueran más pequeños de lo normal y que esta característica pasara inadvertida porque es bilateral? Más información sobre este aspecto puede obtenerse de las medidas efectuadas durante las autopsias y mediante observación del crecimiento posterior de los ojos de los niños vivos. En este sentido, son interesantes las siguientes medidas obtenidas de las autopsias de otros casos en el hospital infantil Royal Alexandra:

B. S. Edad: cinco meses. Ojo derecho: diámetro anteroposterior, 1,5 cm; transverso, 1,7 cm. Ojo izquierdo: diámetro anteroposterior, 1,4 cm; transverso, 1,7 cm.

M. M. Edad: tres meses. Ojo derecho: diámetro anteroposterior, 1,5 cm; transverso, 1,5 cm. Ojo izquierdo: diámetro anteroposterior, 1,6 cm; transverso, 1,6 cm.

M. O'S. Edad: cinco meses y medio. Ambos ojos: diámetro anteroposterior, 1,6 cm; transverso, 1,8 cm.

J. Maude describió un caso como "microftalmos bilateral, ojo derecho más pequeño". Según Scammon y Armstrong *(2)* las medidas medias del globo ocular al nacimiento son: diámetro sagital, 17,6 mm; transverso, 17,1 mm; vertical, 16,5 mm. El crecimiento posnatal es mínimo durante los primeros seis meses, pero afirmaron que es probable que las cifras durante este período sean demasiado bajas debido a la inclusión de casos prematuros.

Comparadas con estas medidas medias del ojo normal al nacimiento, las cifras anteriormente citadas muestran una disminución importante en el diámetro anteroposterior y la inversa de la relación normal entre las medidas respectivas del diámetro anteroposterior y transverso.

En los casos aquí considerados debe recordarse que muchos de los bebés eran en general de tamaño inferior al normal, por lo cual cualquier estimación sobre las medidas de sus ojos debe considerarse en relación con el tamaño general y peso del bebé.

Corazón. Como se ha mencionado anteriormente, un porcentaje extremadamente alto de estos bebés tenían un defecto cardíaco congénito. La Dra. Margaret Harper realizó la siguiente descripción de los ocho casos observados por ella:

Todos los bebés fueron atendidos debido a problemas de nutrición y falta de crecimiento.

Todos tenían síntomas que sugerían un defecto cardíaco, tales como dificultad para mamar; había que alimentarlos en la cuna con biberón y a algunos por sonda. Estaban todos en los grupos acianóticos o potencialmente cianóticos de defectos cardíacos. Ninguno era cianótico. Todos tenían un soplo sistólico áspero sobre la base del corazón y hacia abajo del esternón. Algunos tenían un frémito. Todos tenían signos que sugerían la continuidad de una condición fetal o de una malformación del corazón.

Esta condición estaba presente en todos los casos de mi serie, excepto en uno. En la serie total, estaba presente en 44 casos; en 11 casos no existe ningún registro de la condición cardíaca; en 10 casos se registró como normal o aparentemente normal; en cuatro casos en los cuales no se registró la condición, los niños murieron en forma repentina; en otro, el bebé estaba desnutrido; y en tres casos, según el informe, no se observaba ningún defecto.

Las autopsias de tres casos del hospital infantil Royal Alexandra revelaron que el *ductus arteriosus,* era claramente patente, y tengo entendido que una condición similar se ha encontrado en autopsias efectuadas en otros lugares. Los informes de las autopsias sobre la condición cardíaca de tres casos del hospital infantil Royal Alexandra son como sigue:

M. O'S.: Había hipertrofia del músculo ventricular: el izquierdo midió 0,9 cm, y el derecho 0,5 cm. Algunas hemorragias petequiales fueron detectadas en la superficie del miocardio. El endocardio y las válvulas eran normales y todos los septos estaban intactos. No obstante, el *ductus arteriosus* era claramente patente.

B. S.: No había ningún fluido libre en el saco pericárdico. El corazón estaba hipertrofiado, con hipertrofia particular del ventrículo derecho. El ventrículo derecho midió 0,7 cm y el izquierdo, 0,8 cm. Había algunas hemorragias petequiales visibles en la superficie del miocardio y una "mancha de leche" bastante grande. La porción mebranosa del septo interventricular era patente. El *foramen ovale* no estaba completamente ocluido, aunque parecía haber estado funcionalmente cerrado. Las válvulas cardíacas y vasos grandes eran normales, pero el *ductus arteriosus* era claramente patente.

P. F.: El ventrículo derecho estaba algo dilatado. La pared ventricular derecha tenía 0,35 cm en la parte de más espesor. La pared ventricular izquierda era de 0,5 cm en la parte de más espesor. Todas las válvulas eran normales. No existía ningún defecto septal. Los vasos eran normales excepto que el *ductus arteriosus* era claramente patente.

Descubrimientos adicionales. En un caso del hospital infantil Royal Alexandra se produjeron otros descubrimientos que merecen ser mencionados aquí:

Ambos pulmones tenían un grado considerable de congestión hipostática en sus bases. En todo el resto de los pulmones había un número muy grande de puntos hemorrágicos, algunos de los cuales eran confluyentes y cubrían áreas considerables. Se detectaron puntos hemorrágicos en la superficie interior del pericardio y en la superficie del miocardio. Además, el pericardio visceral sobre el aspecto anterosuperior del ventrículo izquierdo tenía una "mancha de leche". El riñón derecho estaba situado de tal forma que el uréter penetraba en la pelvis por el costado del riñón, después de pasar a lo largo de su superficie anterior. El riñón derecho consistía en dos lóbulos distintos, el superior era aproximadamente dos veces mayor que el inferior. Cada lóbulo tenía su propia pelvis por separado, y el uréter se dividía fuera del riñón en dos ramificaciones, una a cada lóbulo. Ambos ovarios eran císticos. El útero era de tipo bicorne.

Otra complicación observada en algunos casos fue el desarrollo de una condición eccematosa con escamas secas que afectaba la cara, el cuero cabelludo y las extremidades, y que era muy resistente al tratamiento.

Sexo. Entre los enfermos había 33 varones y 35 mujeres; en los otros 10 casos, los informes no especificaron el sexo del niño.

Defunciones. En esta serie de casos, se han registrado 15 defunciones. Los detalles sobre el modo o causa de la muerte no estaban disponibles en todos los casos, pero la bronconeumonía ha sido registrada como la causa en varios de ellos. En tres casos, según mis propios conocimientos, tuvo lugar una subida repentina de la temperatura hasta 105°F[40,5°C], o incluso 106°F[41°C], acompañada por un agotamiento extremo, y la muerte se produjo al cabo de 24 horas.

Intolerancia a la atropina. La intolerancia a la atropina ha sido una característica notable de los casos de mi propia serie y en ningún caso fue posible continuar su administración durante el período de tratamiento. En la mayoría de los

casos, incluso después de una o dos instilaciones, el bebé exhibía considerables alteraciones constitucionales, con pirexia, inquietud e irritabilidad, y aumentaba la dificultad de alimentación. En un caso, en el cual se realizaron dos instilaciones en un período de 24 horas, la temperatura subió a 105°F[40,5°C]. Cuando la homatropina (al 2%) fue sustituida, la temperatura volvió a ser normal y no se elevó posteriormente. Otros observadores han notado la misma intolerancia a la atropina.

ETIOLOGIA

Aunque en los primeros casos el raro aspecto de las cataratas producía una fuerte impresión, solo se comenzó a dedicar una seria consideración a su causalidad cuando continuó la aparición de casos similares.

La marcada similitud de las opacidades en los cristalinos, la frecuencia del acompañamiento con una condición cardíaca y la incidencia geográficamente extensa de los casos sugirió que existía algún factor común en la producción de la enfermedad, y que este era el resultado de alguna condición constitucional de tipo tóxico o infeccioso, antes que un defecto puramente evolutivo.

Se planteó la cuestión de si este factor pudiera ser alguna enfermedad o infección producida en la madre durante el embarazo y que a continuación hubiera interferido en el desarrollo de las células del cristalino. Mediante un cálculo a partir del nacimiento del niño, se estimó que la primera fase del embarazo correspondía con el período más agudo de una epidemia muy extensa y grave de la llamada rubéola, en el año 1940.

De acuerdo con esto, se prestó atención especial a la historia materna durante el embarazo, y en cada caso nuevo se descubrió que la madre había padecido esta enfermedad al comienzo del embarazo, con más frecuencia durante el primero o segundo mes. En algunos casos, aún no sabía que estaba embarazada.

Entonces, se repitió la investigación en los casos anteriores en los cuales tal historial no se había buscado, y de nuevo se encontró la historia de una infección temprana de rubéola. Además, en todos estos casos, la salud de la madre durante el resto del embarazo se describió como buena.

Como existía una afectación constante de las fibras nucleares centrales en el proceso catarático, lo que sugería una incidencia temprana del factor nocivo, se consideró que se había obtenido una posible solución al problema. Seguidamente, busqué la confirmación de esta teoría pidiendo información a los colegas que habían observado lesiones de este tipo y ellos consintieron en ayudarme, informándose sobre la salud de las madres durante el embarazo. El resultado de sus encuestas confirmó la asombrosa frecuencia de la infección de rubéola.

"La catarata congénita puede deberse a un desarrollo defectuoso, a un elemento físico o químico que actúa en el cristalino en período de desarrollo, o a una inflamación durante el período embriónico o fetal" *(3)*.

Duke Elder *(4)* afirmó que "la etiología de estas opacidades depende de algunos trastornos del desarrollo del cristalino, pero cuál puede ser el trastorno específico o el método preciso de su actuación es un asunto que plantea en muchos casos una duda considerable".

De sus estudios anatómicos, Jaensch *(5)* sacó la conclusión de que la inflamación intrauterina era causa frecuente de una opacidad total del cristalino. También puede ser que las influencias tóxicas tengan un papel en la producción de opacidades, y es posible, escribió Duke Elder *(6)* que los procesos tóxicos o infecciosos en la madre ocasionen una alteración en el cristalino del feto, o que causas tales como un error en la alimentación y nutrición o enfermedades exantemáticas agudas en el lactante puedan tener un efecto similar.

Ida Mann *(7)* afirmó que las enfermedades exantemáticas, tales como el sarampión, la parotiditis, la viruela, la varicela y la escarlatina, son transmisibles transplacentariamente.

Cualquiera sea el factor perturbador, es justo asumir que cuanto más temprano actúa, tanto mayor será la posibilidad de que sufra la parte central del cristalino.

En el cristalino en desarrollo, cuando el embrión tiene 26 milímetros, las fibras primitivas centrales originales, alargamientos de las células de la pared posterior, han completado su crecimiento. Después se inicia el desarrollo de las fibras secundarias del cristalino desde las células de la región ecuatorial. Todo el crecimiento subsiguiente en el cristalino se realiza a partir de estas células ecuatoriales, que producen estratos sucesivos de nuevas fibras del cristalino, las cuales envuelven y comprimen las fibras centrales.

Con el desarrollo de estas fibras, sucede la aparición de la saturación que con el tiempo asume el patrón típico "Y" del nucleo fetal.

En los casos que se estudiaron, el proceso catarático afectaba a estas primeras fibras. ¿No podemos presumir con razón que la influencia mórbida comenzó temprano? A medida que se afectaban las capas sucesivas de fibras, hasta que la mayor parte del cristalino llegó a estar afectada, este factor nocivo también debía haber persistido con una fuerza decreciente hasta que, finalmente, con su desaparición, se formaban algunas fibras normales.

No puedo decir con precisión cómo y dónde tuvo lugar este trastorno. Antes de llegar a exponerse cualquier sugerencia, habrá que obtener muchas más evidencias histológicas que las actualmente disponibles. No obstante, si aceptamos la posibilidad de que el cristalino pueda estar afectado por procesos infecciosos en la madre y si averiguamos que la misma infección se presentaba en aproximadamente el mismo período temprano del embarazo en casi todos los casos, y si además descubrimos que los niños de estas madres tienen cataratas de tipo más o menos uniforme, y que afectan a las fibras formadas en ese período, entonces me parece razonable suponer que el fenómeno no puede ser una mera coincidencia, sino que debe existir alguna conexión definitiva entre aquella infección y la condición mórbida del cristalino.

Aunque son poco frecuentes, se han observado casos de enfermedades exantemáticas en los recién nacidos, Ballantyne *(8)* comentó 20 ejemplos registrados de sarampión fetal hasta 1893; y mientras que hasta 1902 no se registraron más de 20 casos bien documentados de escarlatina en fetos, los casos de varicela en el útero no eran desconocidos.

La frecuente relación entre un defecto congénito del corazón y la presencia de este tipo de catarata me parece que indica un factor causativo común. ¿No podría tratarse de algún proceso tóxico o infeccioso, que resulta en una suspensión parcial del desarrollo?

INCIDENCIA DE LA RUBEOLA EN ESTA SERIE

Excepto 10 casos, en esta serie siempre está presente el historial de infección por rubéola. En dos de estos 10 casos, el informe es negativo con respecto al sarampión; en uno había un "historial de alteración renal"; en otros dos el informe especificaba "historial no solicitado"; en los cinco casos restantes, se constata "sin historia de sarampión" "desconocido". Es interesante observar que la mayoría de estos casos se produjeron en 1940 o a principios de 1941, antes de que se promulgara la teoría de una posible asociación entre la "rubéola" y las cataratas congénitas.

Entre los casos que han llegado a mi conocimiento personal, solo uno tenía un historial negativo. En este caso, la madre afirmó que estaba tan ocupada cuidando a sus 10 hijos que no recordaba ningún detalle acerca de su propia salud, excepto que estuvo enferma aproximadamente en la sexta semana del embarazo, cuando murió repentinamente de tos ferina uno de sus hijos. Aunque estuvo enferma, no pudo quedarse en cama durante el último mes antes de que naciera el niño, un mes antes del término del embarazo. En la gran mayoría de los casos, la infección se produjo durante el primero o segundo mes del embarazo. En algunos casos, esto sucedió durante el tercer mes, y en uno se registró como un ataque grave que sucedió tres meses antes del inicio del embarazo.

En la mayoría de los casos, esta infección materna se produjo en julio o agosto de 1940; los casos producidos fuera de este período, ocurrieron entre diciembre de 1939 y enero de 1941.

De los 35 casos en que se disponía de información, el niño afectado era el primogénito en 26; en otros tres, era el segundo; mientras que en los seis casos restantes el niño era el tercero, cuarto, quinto, séptimo, octavo y décimo, respectivamente. Creo que estas cifras, con la incidencia notablemente alta entre los hijos de primíparas, proporcionan una evidencia que apoya la íntima asociación entre catarata congénita en el niño y la infección materna. Así ocurrió con este grupo de jóvenes, al cual pertenecen estas primíparas, que estaba particularmente afectado por esta epidemia de rubéola.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La mayoría de los casos notificados procedían de los distritos suburbanos de Sydney y de Melbourne; otros provenían de poblados rurales de Nueva Gales del Sur y de Victoria, muy separados, y ocho eran de Queensland, y estaban distribuidos entre Brisbane, Rockhampton y Ipswich.

CARACTER DE LA EPIDEMIA

En mi experiencia personal, jamás había visto casos tan graves de rubéola, y acompañados por complicaciones tan serias, como los que se presentaron durante la epidemia de 1940. La inflamación de las glándulas del cuello, las anginas, las complicaciones de las articulaciones de muñeca y tobillo, y la alteración constitucional en general fueron todas muy marcadas. La duración media de la hospitalización de los enfermos tratados en el hospital Prince Henry fue de ocho días, frente a cuatro días en años anteriores. Según los registros de este hospital, el pico de la epidemia tuvo lugar desde mediados de junio hasta principios de agosto.

Al mismo tiempo que esta epidemia, tuvieron lugar las epidemias de angina, conocidas como "angina de Ingleburn" o "angina de Puckapunyal", de acuerdo al nombre del campamento militar con el cual estaba asociada. Estas epidemias se iniciaron en los campamentos y se propagaron a la población civil. ¿No puede ser que fueran estreptococos en su origen, y que la erupción diagnosticada como "rubéola" fuera, en algunos casos, un eritema tóxico que acompañaba a una infección por estreptococos?

En este aspecto es interesante observar que la erupción que se manifestó en esta llamada epidemia de "rubéola" me fue descrita por médicos como macular, morbiliforme, del tipo de la escarlatina, y eritematosa tóxica; en otras palabras, era pleomórfica. Dos médicos también me informaron que actualmente tienen entre sus enfermos un número insólito de jóvenes adultos que padecen artritis y otras condiciones reumáticas, y que todos estos enfermos tienen un historial de "rubéola" en el pasado año. Debido a que la rubéola no es una enfermedad de declaración obligatoria, es imposible obtener de las autoridades sanitarias detalles sobre la epidemia, pero de mis propias observaciones e investigaciones he formado la opinión de que la epidemia de "rubéola" de 1940 difería mucho de la infección ordinaria por virus que lleva este nombre.

TRATAMIENTO

Desde el punto de vista puramente ocular, la consideración esencial es la misma que en los casos de catarata de tipo laminar ordinario —es decir, hay que permitir que llegue suficiente estímulo luminoso a la retina para que pueda desarrollarse la fijación. En este aspecto el factor tiempo es de primera importancia. Si el estímulo es insuficiente o se difiere, conducirá al nistagmus.

Las consideraciones especiales en esta serie son: la marcada densidad y el gran tamaño de la opacidad; la dificultad de obtener midriasis, de modo que el área transparente para la entrada de la luz es mínima, y el alto grado de intolerancia a la atropina.

Estos factores obligan a operar tan pronto como es posible. En mi opinión, la única contraindicación a una intervención precoz es el estado general de la salud del niño. En muchos casos este era tan malo que los médicos se negaban a administrar anestesia hasta que se obtuviera alguna mejoría en el estado general. El desarrollo del nistagmus durante este período preoperatorio se ha observado con tanta frecuencia que estoy convencido de que, a fin de operar lo antes posible, se justifica correr algún riesgo, particularmente debido a que experiencias posteriores han demostrado que los bebés aceptan la corta anestesia necesaria con más facilidad de lo que se había previsto.

Cuando hay que demorar la operación, es esencial mantener el máximo grado posible de midriasis, mediante la atropina si esta es tolerada. Si la atropina no puede utilizarse, entonces se debe sustituir por la instilación repetida de homatropina.

El mérito de una intervención precoz se ilustra bien en un caso relatado por E. Temple Smith, en el cual este efectuó una discisión en un niño de tres semanas, que dio como resultado pupilas claras y ningún indicio de desarrollo de nistagmus.

Intervención

La discisión ha sido frecuentemente más difícil de lo habitual. La cavidad anterior es particularmente poco profunda y, en muchos casos, la parte central densa del cristalino resultaba muy resistente a la aguja. A veces se desprendió como un disco sólido y, en otras ocasiones, el cristalino completo tendía a apartarse del punto de la aguja y se tuvo la impresión de que hubiera sido posible efectuar una extracción normal. Por otra parte, en otros casos, la discisión fue fácil y sin problemas.

Resultados de la intervención. La absorción fue más lenta que la de las cataratas laminares ordinarias. No he tenido aún la oportunidad para examinar los fondos de ojos de un enfermo después de la absorción de la substancia cristalina, pero tengo la intención de hacerlo en tantos casos como sea posible, bajo anestesia general. Efectuaré una búsqueda minuciosa de cualquier otro defecto. En algunos casos, el aspecto enfermizo del iris sugiere que posiblemente haya cambios en el coroide, particularmente debido a que, en los casos monoculares, los enfermos son frecuentemente microftálmicos.

PRONOSTICO

Es difícil predecir el futuro de estos desafortunados niños. En este estadio, no podemos estar seguros de que no existan otros defectos que no se manifiestan actualmente pero que pueden aparecer a medida que continúa el desarrollo. La condición cardíaca también tiende a hacer dudoso el pronóstico. Un niño que había sobrevivido a dos operaciones hace algunos meses, murió repentinamente hace poco a la edad de siete meses. No hay que descartar la posibilidad de manifestaciones neurotrópicas posteriores. El pronóstico para la visión depende de la presencia o ausencia del nistagmus y, naturalmente, de la condición de la retina y del coroide.

Estoy esperando con mucha expectativa los continuos avances en el desarrollo de las lentes de contacto, porque en ello se encuentra la mayor posibilidad de ayuda en el futuro.

Si estamos de acuerdo en que estos casos son el resultado de la infección por "rubéola" de la madre, ¿qué podemos hacer para evitar que la tragedia se repita en una epidemia futura? ¿Va a ayudar la gran cantidad de investigaciones modernas sobre las causas de la catarata senil, mediante el descubrimiento de algún medicamento que se pudiera administrar a la madre para prevenir la formación de opacidad en el cristalino en desarrollo del embrión?

Conforme a nuestros actuales conocimientos, el único tratamiento seguro disponible es el de la profilaxis. Debemos reconocer y enseñar sobre los peligros potenciales de tal epidemia y, en mi opinión, de cualquier otra enfermedad exantemática, y hacer todo lo posible para evitar su propagación y particularmente para proteger a las jóvenes casadas contra el riesgo de la infección.

En cuanto a la confirmación de la teoría de la causalidad expuesta en este artículo, pienso que la siguiente fase de la investigación puede ser útil. En todas las clínicas prenatales y casas de maternidad se deberían tomar y registrar historias muy detalladas de la exposición materna a infecciones de cualquier tipo durante todo el período del embarazo.

AGRADECIMIENTO

Quiero dar las gracias a todos los colegas, demasiado numerosos para citarlos aquí, por los informes que me han facilitado sobre sus casos y por su permiso para incluirlos en este estudio. También quiero agradecer al Dr. J. Ringland Anderson, por su ayuda con la literatura sobre el tema; a la Dra. Margaret Harper, por su informe sobre la condición cardíaca; al Dr. B. Van Someren, del Departamento Gubernamental de la Salud de Nueva Gales del Sur, por poner a mi disposición los registros de su departamento, y particularmente a las enfermeras encargadas de varias de las clínicas infantiles, por los excelentes informes que me suministraron; al Dr. Douglas Reye, por sus informes sobre las autopsias; y al Profesor Harold Dew, por sus críticas oportunas y útiles sobre la presentación de este artículo.

Referencias

(1) Elder, D. y D. Stewart. *Textbook Ophthalmology,* Vol. II, pág. 1364.

(2) Scammon, R. E. y E. N. Armstrong. On the growth of the human eyeball and optic nerve. *J Comp Neurol* 38:165, 1924-1925.

(3) Kirby, D. B. En: Berens, C. (Ed.), *The Eye and its Diseases,* 1936, pág. 577.

(4) Elder, D. y D. Stewart. *Textbook of Ophthalmology,* Vol. II, pág. 1365.

(5) Jaensch, P. A. Anatomische Untersuchungen eines angeborenen Totalstars. *Arch für Ophthalmologie* 115:81, 1924, pág. 1.

(6) Elder, W. Stewart Duke. *Textbook of Ophthalmology,* Vol. II, pág. 1366.

(7) Mann, Ida. *Developmental Abnormalities of the Eye,* 1937, pág. 18.

(8) Ballantyne, J. W. *Manual of Antenatal Pathology and Hygiene,* Parte 1, 1902, pág. 196.

* * *

D. R. Gawler (Perth) hizo referencia a un niño con esta enfermedad. Observado cuando tenía

cuatro meses de edad, estaba desnutrido y padecía impétigo. Mostraba intolerancia a la atropina y la midriasis era débil. Las cataratas eran nucleares y bilaterales. Los iris eran azules y atróficos alrededor de la pupila. La prueba de Wassermann, aplicada a la sangre y líquido cefalorraquídeo, no produjo ninguna reacción. No se investigó con respecto a la rubéola materna. Gawler punzó un ojo y descubrió que la corteza y el núcleo eran resistentes. La corteza se desprendió de la superficie anterior en escamas. Había poca reacción a la punción. No hubo ninguna epidemia de rubéola en el distrito durante los primeros meses del embarazo, pero la madre dijo que había otro niño afectado del mismo modo en el distrito. Gawler no tenía ninguna teoría en particular, pero posiblemente hubiera una deficiencia hormonal que afectaba a las paratiroides.

Archie S. Anderson (Melbourne) había atendido algunos casos de este tipo y en todos ellos la madre había padecido de rubéola durante el segundo mes del embarazo. Felicitó al Dr. Gregg por su sorprendente y original investigación.

G. H. Barham Black (Adelaida) dijo que había observado un caso en el cual existía catarata monocular y nistagmus. La madre padeció de rubéola seis semanas después de la última menstruación. No se había investigado la condición cardíaca del niño. La epidemia de rubéola se había producido aproximadamente al mismo tiempo que en otros Estados. Se habían producido algunos casos graves. En Renmark, un soldado había muerto por encefalitis. En el sur de Australia se había realizado una investigación sobre las infecciones de garganta por estreptococos pero no se descubrieron estreptococos. Voluntarios se habían sometido a inoculaciones contra las infecciones de garganta "de campamento", pero los resultados no fueron concluyentes.

A. W. D'Ombrain (Newcastle) había atendido a cuatro enfermos, dos de los cuales padecían enfermedades cardíacas. Preguntó por qué la infección se describía como "llamada rubéola". Una de las madres había padecido de rubéola tres meses antes del embarazo.

A. L. Tostevin (Adelaida) comentó un caso que había atendido. La madre, de 28 años de edad, había tenido buena salud durante el embarazo, excepto que había padecido de rubéola a los tres meses. No había evidencia de alguna anormalidad cardíaca en el niño. Cuando el niño tuvo seis semanas, la madre observó que no veía. Tostevin punzó los ojos a los tres meses. Una catarata se absorvió rápidamente, pero la otra, que era difícil, no se absorbió bien y el ojo convergió. No desarrolló nistagmus. Prescribió lentes de +10 dioptrías y, al parecer, el niño veía razonablemente bien. La pupila no dilataba lo suficiente como para permitir el examen del fondo. Los ojos parecían pequeños y los iris estaban atrofiados. Consideró que la contribución de N. McA. Gregg fue muy importante y le envió sus felicitaciones.

W. M. C. MacDonald (Sydney) añadió sus felicitaciones y afirmó que había realizado la punción en algunos casos. Un enfermo tratado de esta manera obtuvo un buen resultado, aunque desarrolló nistagmus. En algunos de los otros, la punción era difícil y los resultados no fueron buenos. Sería interesante observar los progresos. En todos sus casos había condiciones cardíacas, lo que mostraba la extensión de la enfermedad. Todos los enfermos estaban débiles.

Leonard J. C. Mitchell (Melbourne) preguntó si en el nuevo síndrome había algo más que una simple asociación misteriosa con la rubéola. Consideró necesario que los internistas, continuaran investigando para descubrir el factor desconocido que actuaba en esta extraordinaria serie de casos. Felicitó al Dr. Gregg y opinó que esta serie de casos haría época.

N. McA. Gregg, en su respuesta a estos comentarios, dijo que no quería ser dogmático pretendiendo que se había establecido que las cataratas se debían exclusivamente a la "rubéola". No obstante, los datos proporcionados por los casos estudiados eran tan evidentes que estaba convencido de que existía una relación muy íntima entre ambas condiciones, particularmente porque en la gran mayoría de los casos el embarazo había sido normal excepto por la infección de "rubéola". Consideró que era muy posible que se hubieran pasado por alto casos parecidos en años anteriores, debido a falta de datos o a no atribuir importancia a enfermedades exantemáticas que afectaron a las madres al principio del embarazo. Comentó que la madre de un niño afectado le había informado del caso de otro niño nacido con cataratas, que había muerto repentinamente debido a una enfermedad cardíaca a la edad de siete años y que su madre durante este embarazo había padecido de rubéola. Durante los pasados cinco meses él había preguntado a la madre de cada lactante sano que había atendido si había padecido de "rubéola" durante el embarazo, y en ningún caso hubo historial de esta infección.

Con respecto a los pocos casos de la serie en los cuales no había historia de "rubéola", consideró altamente posible que la infección hubiera sido leve y pasada por alto. Citó al Profesor Dew diciendo que, en toda epidemia por virus, algunos casos eran subclínicos. En respuesta a A. W. D'Ombrain, dijo que había empleado el término

"llamada rubéola" porque consideraba que esta epidemia era diferente de las epidemias habitualmente leves de esta infección. La gravedad de los síntomas, la variabilidad en el carácter de la erupción y la frecuencia de las consecuencias reumáticas en los afectados parecían apoyar esta opinión. El pensaba que era virus *plus*. Felicitó a A. L. Tostevin por haber prescrito gafas a su paciente a una edad tan prematura. Lamentó que no había podido efectuar en sus casos un examen mediante lámpara de hendidura, pero consideró que no justificaba someter a los bebés a un anestésico durante el tiempo necesario para realizar tal examen. En respuesta a L. J. C. Mitchell, dijo que en los casos más recientes, había operado ambos ojos al mismo tiempo, ya que esto requería sólo una anestesia. Informó a G. H. Barham Black que él había operado a un niño con catarata monocular. Comentó que en los casos en los cuales se conocía el peso del niño al nacimiento, el peso medio era de cinco libras.

RICKETTSIOSIS VESICULOSA: UNA ENFERMEDAD POR RICKETTSIAS RECIENTEMENTE IDENTIFICADA[1]

Morris Greenberg,[2] Ottavio J. Pellitteri[3] y William L. Jellison[4]

Durante el verano de 1946, tuvo lugar un brote de una enfermedad no clasificada en una urbanización de uno de los municipios de la Ciudad de Nueva York. Se emprendió un estudio clínico, epidemiológico y de laboratorio en julio y fue completado en octubre por el Departamento de Salud de Nueva York en cooperación con el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Este informe considera las características epidemiológicas de la epidemia.

LOCALIZACION DEL BROTE

El brote se localizó en una urbanización que comprende un grupo de 69 viviendas en el Municipio de Queens en la Ciudad de Nueva York, a una distancia aproximada de 15 millas del centro de la ciudad. Las casas ocupan tres manzanas rectangulares, y en cada manzana hay 23 casas unidas, situadas de tal modo que algunas dan a amplios patios y otras a la calle. Tienen tres plantas de altura, con dos o tres familias por planta, y cada familia ocupa tres o cuatro habitaciones. La organización general de las viviendas es la misma en cada manzana. Hay pequeñas casas en la vecindad inmediata, pero ningún caso de la enfermedad fue notificado entre sus habitantes. La vecindad es de tipo suburbano, con calles anchas, muchos árboles y arbustos, y césped bien cuidado, pero rodeada a cierta distancia por césped sin cuidar, malas hierbas y maleza. Cercanas a la urbanización, hay varias carreteras principales, por las cuales discurre mucha circulación entre Nueva York y Long Island. En el momento de la investigación, un total de 483 familias habitaban los pisos de la urbanización, con un total de 2.000 habitantes aproximadamente, 600 de los cuales eran menores de 15 años.

Los primeros casos fueron observados por los médicos de la vecindad a principios de 1946.[5] Algunos de los médicos creían que se trataba de una varicela atípica; otros fueron incapaces de dar un diagnóstico. A principios del verano se hizo evidente que la enfermedad se estaba convirtiendo en una epidemia estrictamente localizada. Una investigación intensiva comenzó en julio. Los médicos con consultas en la vecindad fueron interrogados y se obtuvieron historiales de los casos anteriores. Todos los nuevos casos fueron visitados por uno de nosotros. Se interrogó a los enfermos y a otros habitantes acerca de la aparición de casos similares entre ellos y sus amigos. Se realizó un sondeo de aproximadamente la mitad de las 69 viviendas de la zona comprendida por tres manzanas, y se visitó de modo sistemático a cada habitante de estos edificios.

Se obtuvieron registros de 124 casos que habían enfermado entre enero y octubre. Estos se presentan en la Figura 1 organizados según la semana del inicio de la enfermedad. La distribución por sexo era aproximadamente igual: 63 hombres y 61 mujeres se vieron afectados. El Cuadro 1 muestra la distribución de los casos por edad. Se produjeron casos entre todos los grupos de edad; el más joven era un lactante de 3 meses, el mayor una mujer de 71 años. Entre los niños de menos de 15 años, la incidencia era del 5,3%, y entre los adultos, del 6,5%; en el grupo total, era del 6,2%. Todos los habitantes de las viviendas y la mayoría de los em-

Fuente: *American Journal of Public Health* 37:860-868, 1947.

[1]Oficina de Enfermedades Transmisibles, Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York y Laboratorio Rocky Mountain, de la División de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud, Hamilton, Montana, E.U.A.

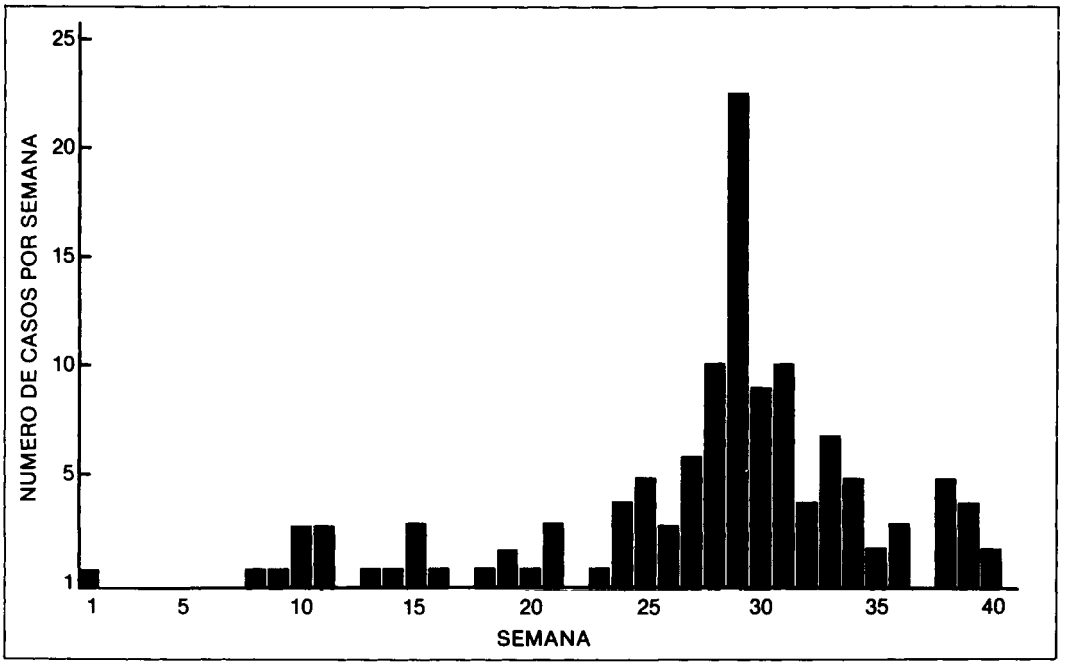
[2]Oficina de Enfermedades Transmisibles, Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York, E.U.A.

[3]Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York.

[4]Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Hamilton, Montana.

[5]El Dr. Leon N. Sussman de Manhattan, los Dres. Benjamin Shankman, Harry N. Zeller y Joan Daly de Queens. Estamos en deuda con estos médicos por su cooperación. El Dr. Sussman y el Dr. Shankman han publicado artículos de sus casos *(1, 2)*.

Figura 1. Rickettsiosis vesiculosa. Número de casos por semana, entre enero y octubre de 1946.



pleados eran de raza blanca, pero había algunos porteros negros. No se observó ningún caso entre los negros.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las características ya han sido descritas en otro lugar *(3)*. En resumen, se produjo una lesión inicial en la localización en que se presumía había habido una picadura de un ácaro y esta pápula, cuando estaba completamente desarrollada medía de 1/2 a 1-1/2 cm de diámetro. La pápula llegaba a ser vesicular en el centro y cuando se secaba, dejaba una escara negra. Esta escara finalmente se desprendía, dejando una pequeña cicatriz. Las glándulas linfáticas de la zona afectada generalmente se dilataban. Aproximadamente una semana después de la aparición de la lesión inicial, tenía lugar un ataque agudo de la enfermedad, con fiebre, escalofríos, sudores, dolor de espalda y de cabeza, seguido después de dos a cuatro días por una erupción maculopapular y papulovesicular. La duración de la enfermedad desde la lesión inicial hasta la recuperación completa era de unas tres semanas; la duración de los síntomas agudos y de la erupción era de una semana a 10 días aproximadamente. No había complicaciones ni defunciones. Los resultados de laboratorio por lo general fueron negativos, excepto con respecto a la leucopenia. Las pruebas habituales de aglutinación bacteriana eran uniformemente negativas tanto en la fase de convalecencia como en la fase aguda de la enfermedad.

Cuadro 1. Rickettsiosis vesiculosa: distribución de casos por edad.

Edad	Número de casos		Población	Incidencia por cada 100
0-1	2			
1-4	16			
5-9	11			
10-14	3			
0-14		32	600	5,3
15-19				
20-24	3			
25-29	9			
30-39	42			
40-49	23			
50 y más	15			
15 y más		92	1.400	6,5
Total	124		2.000	6,2

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Parecía no existir ninguna relación entre la incidencia de la enfermedad y la ocupación. Muchos de los casos entre las mujeres se presentaban entre las amas de casa. También se presentaron casos entre hombres y mujeres que trabajaban en diversas ocupaciones en diferentes partes de la ciudad. Entre ellos había vendedores, fabricantes, empleados de oficina, maestros, capataces, etc. No predominaba ninguna ocupación. Los niños en edad de escolarización primaria asistían a escuelas públicas de la vecindad; los de secundaria iban a diferentes colegios de la ciudad.

Se investigó la posibilidad de que la enfermedad fuera importada. Del total de los 124 casos, 112 nacieron en los Estados Unidos; los demás habían nacido en países europeos, pero vivían en este país desde hacía varios años. La duración media de residencia en el mismo piso era entre tres y cuatro años. Solo tres enfermos vivían allí desde hacía menos de un mes. Con la excepción de pocas personas, cuyos casos se comentarán más tarde, ninguna había estado fuera de la ciudad durante el mes que precedió al inicio de la enfermedad. Ninguno de los casos se presentó entre excombatientes licenciados.

Aunque pocos de los enfermos manifestaban síntomas gastrointestinales incluso leves, se investigó la posibilidad de que hubiera habido un foco de infección por medio de un producto comestible corriente. Casi siempre se desayunaba y cenaba en casa. El almuerzo era consumido en la casa por las amas de casa y los niños pequeños; los niños mayores almorzaban en sus colegios, y los empleados adultos en varios restaurantes cercanos a sus lugares de trabajo. Las provisiones, incluidas carnes, otros comestibles y confituras, se compraban en uno de los mercados de las inmediaciones. Los mismos mercados suministraban a familias en las cuales había casos y en las que no los había. Además, los habitantes de las zonas de los alrededores compraban sus provisiones en los mismos mercados que eran frecuentados por los habitantes de la urbanización.

La leche también se compraba en los mismos mercados de las provisiones. Venía en recipientes sellados de cristal o cartón; era pasteurizada, y aprobada por el Departamento de Salud. La leche era suministrada a los mercados por 10 distribuidores diferentes de venta al por mayor. Las mismas marcas de leche en recipientes similares se vendían a otros habitantes del Municipio.

El agua era suministrada a la urbanización por el sistema regular de la Ciudad de Nueva York a través de seis tuberías de servicio de bronce de tres pulgadas. Todas las tuberías eran de bronce. Las tuberías de agua de los inodoros estaban provistas con cisternas. Todos los lavabos, bañeras y fregaderos de cocina estaban provistos con instalaciones de rebosaderos. La presión de agua era la adecuada. Ninguna avería, defecto, u otra emergencia había sucedido durante muchos meses. Se tomaron muestras del agua de dos unidades diferentes; el análisis indicó que el agua era potable y de buena calidad.

Las inspecciones sanitarias de la vecindad inmediata produjeron resultados negativos. Se inspeccionaron dos solares desocupados adyacentes a la urbanización. Estaban cubiertos de vegetación. Aunque había llovido fuertemente durante los días anteriores a la inspección, se descubrió solo un lugar en que se producían mosquitos, en el sótano de un edificio sin terminar a unas 200 yardas de los bloques de pisos. Las larvas de mosquito eran abundantes en esa agua, y numerosos mosquitos adultos recogidos del techo del sótano fueron identificados como *Culex pipiens L.* por el Dr. Alan Stone del Museo Nacional de los Estados Unidos. Resultó que adultos de esta misma especie eran relativamente abundantes en los rincones oscuros de los sótanos de las viviendas afectadas. Los especímenes recogidos en los sótanos fueron analizados para detectar infección, y los resultados fueron negativos. Los arbustos de la zona fueron examinados minuciosamente, pero no se encontró ninguna garrapata. Los solares estaban en buenas condiciones sanitarias, y aunque se observaron excrementos de perros y ratones de campo, no se encontró ninguna basura o masa de material de este tipo. También se examinaron las plantas y arbustos de las márgenes de las carreteras principales próximas a la urbanización y tampoco se descubrieron allí condiciones insalubres, ni se observaron garrapatas entre los arbustos. Las áreas verdes en las inmediaciones de los pisos eran segadas a intervalos regulares.

Había dos perreras cerca de la urbanización, y estas fueron inspeccionadas y sus propietarios fueron entrevistados. Los perros estaban limpios y exentos de pulgas y garrapatas. Los arbustos en las perreras tampoco tenían garrapatas.

Igualmente se inspeccionaron dos escuelas de equitación cercanas, ocasionalmente frecuentadas por los habitantes de la urbanización, y no se observó ningún mosquito en las paredes y techos, ni se encontró ninguna garrapata en los caballos.

Aunque la dirección de la urbanización no permitía animales en los apartamentos, algunos inquilinos tenían perros. Se entrevistó a algunos de estos inquilinos y ninguno había observado garrapatas en los perros. El examen de los perros vistos cerca de las viviendas no reveló garrapatas o insectos en ninguno de ellos. Casi todos los animales estaban completamente limpios.

Los edificios eran nuevos y de diseño moderno. Generalmente, los pisos eran limpios y espaciosos en relación con el tamaño de las familias que los habitaban, y el estándar de vida era alto. La mayoría de las ventanas estaban provistas de persianas. Se preguntó específicamente a los inquilinos acerca de la presencia de insectos. Rara vez vieron mosquitos; las moscas no molestaban, y jamás vieron garrapatas. No obstante, todos los inquilinos entrevistados estaban seguros de que había una abundancia de roedores; estos eran ratones de casa o de campo, y se observaban en los sótanos de los edificios, en los patios, y en algunos de los apartamentos. Los ratones eran particularmente frecuentes en los sótanos, que se utilizaban como bodegas, y que al mismo tiempo contenían los incineradores de los edificios. Se observaban ratones vivos y muertos en los sótanos, incineradores y patios, y también había excrementos de ratones.

Se consideró la posibilidad de que los roedores tuvieran un papel en la transmisión de la enfermedad, y se estableció un laboratorio provisional en uno de los edificios para capturar a algunos de ellos y estudiarlos, y también detectar la posible presencia de ectoparásitos. Un indicio del posible vector fue descubierto en los últimos días de julio de 1946, por Charles Pomerants, que en las paredes del sótano detectó pequeños ácaros, que fueron identificados como *Allodermanyssus sanguineus* (Hirst).[6]

En esta fase de nuestra investigación se aisló de la sangre de un enfermo una variedad de rickettsia *(4)*. Los antígenos preparados de ella (variedad MK) produjeron reacciones positivas de fijación del complemento cuando fueron ensayados con sueros de casos que se habían recuperado, pero dieron resultados negativos cuando se ensayaron con el suero de personas sanas y el de casos recuperados de sífilis, tifus endémico, fiebre tsutsugamushi y fiebre Q. Había alguna relación serológica con la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas; aproximadamente el 80% de los sueros de los casos recuperados también dieron una reacción positiva con los antígenos de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pero en diluciones más bajas que con el antígeno MK. Se propuso para la enfermedad el nombre de rickettsiosis vesiculosa. Luego, se aisló una variante idéntica de rickettsias de la sangre de otro enfermo.

En los diferentes edificios de la urbanización se realizó una captura sistemática de roedores y una recolección de ácaros de las paredes y nidos de ratones. Varios tipos de equipos de succión fueron utilizados para colocar los ácaros dentro de frascos. Mientras que algunos ácaros se encontraron en los ratones caseros capturados recientemente *(Mus musculus)*, la mayoría fueron aislados de las paredes externas de los incineradores del sótano. Algunos estaban enflaquecidos y sin color, y al parecer no se habían alimentado recientemente, mientras que otros estaban rollizos y eran de color rojo brillante. Los frotis efectuados con estos últimos manifestaron eritrocitos típicos de los mamíferos. El número encontrado variaba en los diferentes edificios. En las paredes de los incineradores de algunos edificios no se encontró ningún ácaro, en las de otros se encontró un número pequeño, y en los de otras casas se encontró una gran abundancia de ellos; se llegaron a recoger hasta 100 de ellos de las paredes de un solo incinerador. Se debe señalar que las diferencias de temperatura de las paredes y otros factores pueden haber influido en el número de ácaros encontrados en un momento dado. Durante nuestra investigación no se descubrieron en la urbanización otros roedores ni otros parásitos de roedores. De cada uno de los lotes de ácaros se aislaron variedades de rickettsias. El aislamiento de estas variantes y su identificación como la variante MK aislada de un enfermo con rickettsiosis vesiculosa se comentó en un artículo anterior *(5)* de esta serie, y se propuso el nombre de *Rickettsia akari* para este organismo.

En cada edificio había un incinerador para

[6]La identificación de las muestras originales fue efectuada por E. W. Baker, del Bureau of Entomology and Plant Quarantine, del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.

atender las necesidades de las seis a nueve familias que habitaban en él (un total de 69 incineradores). En las diferentes plantas de cada edificio había aberturas con ranuras de caída que conducían a cada incinerador; cuando no eran utilizadas las aberturas se cerraban mediante una puerta metálica con bisagras. Cada incinerador estaba localizado en el sótano y consistía en dos compartimentos forrados de ladrillo, cuyas aberturas estaban protegidas por puertas de hierro con bisagras. Los compartimentos superiores e inferiores estaban separados uno de otro por una parrilla de hierro. Ambos compartimentos formaban una continuidad con la rampa que conducía a las plantas superiores. Los desperdicios, papeles y basuras arrojados en la rampa por los inquilinos aterrizaban en la parrilla del incinerador situado en el sótano; una o dos veces al día un empleado debía incinerar el contenido. A medida que se quemaba, las cenizas y los pequeños escombros caían a través de la parrilla al compartimento inferior, de donde se los podía extraer para depositarlos en grandes bidones para que fueran retirados por el Departamento de Saneamiento. Todos los objetos no destruidos por el fuego eran retirados del compartimento superior por el empleado. Incluso los restos que caían a través de la parrilla del incinerador contenían mucho alimento para los ratones.

Este método de recolección de desperdicios y basuras podía haber dado buenos resultados en condiciones normales. No obstante, durante los cuatro o cinco años que precedieron al brote, la mano de obra había estado muy solicitada. En este grupo de viviendas, así como en otros lugares, faltaba el complemento de mano de obra, dando como resultado que los edificios no eran limpiados con la pulcritud con que se hacía antes; los sótanos estaban sucios y atestados, y los incineradores no se ponían en marcha de modo regular. El material combustible no era suficiente para completar la incineración de la basura. La acumulación de basuras en los compartimentos superiores de los incineradores, e incluso los restos en los compartimentos inferiores, proporcionaban un excelente suministro de alimentos para los ratones. Nuestras inspecciones revelaron tanto ratones vivos como muertos. Cuando se les molestaba al abrir la puerta del compartimento, los ratones se escabullían y desaparecían en las hendiduras de los ladrillos.

Muchos de los inquilinos entrevistados se quejaban de la presencia de ratones. Algunos los habían visto solamente en el sótano; otros se quejaban de oírlos en las paredes por la noche. Algunos encontraron ratones en sus apartamentos. En dos casos, los ratones fueron encontrados por los inquilinos incluso en las camas utilizadas por los enfermos. En un apartamento se encontraron excrementos de ratones entre la sábana y el colchón de la cama de un enfermo y algunos ratones fueron atrapados en trampas precolocadas en ese apartamento. No todas las viviendas estaban igualmente afectadas por el problema, ni tampoco estaban infestadas igualmente las tres manzanas de viviendas. El Bloque I era aparentemente el peor; no podemos afirmar que esto se debía a un servicio de conserjería menos adecuado y diligente en este bloque comparado con los demás. Se debería mencionar que, en el momento de nuestra investigación no había un servicio regular de eliminación en las viviendas.

En los sueros de los ratones capturados se encontraron anticuerpos de fijación del complemento de rickettsiosis vesiculosa. Tales anticuerpos no se pudieron detectar en ratones de laboratorio ni en ratones capturados en la zona de Washington. Un organismo idéntico al de la variante MK de la rickettsiosis vesiculosa fue aislado de uno de los ratones capturados en los pisos infestados *(6)*.

En las viviendas de la urbanización se efectuó una búsqueda rutinaria de ácaros, prestándose particular atención a los sótanos y sobre todo a las paredes del incinerador. Algunas viviendas fueron visitadas más de una vez, pero no todas las viviendas fueron examinadas repetidas veces. En nueve de las 69 viviendas no se efectuó una búsqueda, porque los sótanos estaban cerrados con llave y no se pudo localizar a los conserjes en el momento de la visita. En el Cuadro 2 el número total de casos notificados está distribuido de acuerdo con el bloque de residencia y la presencia de ácaros en el edificio. Se observará que 67 casos fueron notificados en 19 viviendas en las cuales se encontraron ácaros, lo cual representa una incidencia de 3,5 casos por cada vivienda, comparada con 42 casos observados en 41 viviendas en las cuales no se encontraron ácaros (incidencia de un caso por cada vivienda). En otras palabras, se encontraron ácaros en 19 viviendas, o sea aproximadamente la cuarta parte de ellas; de estas viviendas procedían 67 (o sea más de la mitad) de los casos conocidos. También es interesante observar que en cada

Cuadro 2. Casos de rickettsiosis vesiculosa distribuidos según residencia y presencia de ácaros en el edificio.

	Bloque I Número de		Bloque II Número de		Bloque III Número de		Número total de	
Edificio	Edificios	Casos	Edificios	Casos	Edificios	Casos	Edificios	Casos
Se encontraron ácaros	12	47	3	4	4	16	19	67
No se encontraron ácaros	6	13	19	20	16	9	41	42
No se buscó	5	15	1	0	3	0	9	15
Total	23	75	23	24	23	25	69	124

uno de los dos edificios en los cuales se encontraron ácaros en gran número (uno en el Bloque I y otro en el Bloque III), se diagnosticaron ocho casos, comparado con un promedio de 3,5 casos por cada edificio en el cual se descubrieron ácaros, pero en menor cantidad.

Otro punto de interés fue la aparición de casos múltiples entre familias. Los 124 casos investigados fueron notificados de 78 familias; casos aislados fueron notificados de 47 familias, dos casos por cada una de 20 familias, tres casos por cada una de siete, y cuatro casos por cada una de cuatro familias.

Aunque muchos de los enfermos referían la lesión inicial como una picadura de insecto, ninguno recordó el momento en que fue picado, y ninguno vio un ácaro o insecto en la localización de la lesión inicial. No obstante, tres amas de casa en cuyas familias se presentaron casos habían observado manchas minúsculas de sangre en la ropa de cama.

Después de terminar la investigación en la urbanización, examinamos a dos enfermos con rickettsiosis vesiculosa en otras partes de la ciudad; ambos informaron que habían sido picados. Uno era un muchacho de 17 años que recordó haber sido picado en el brazo mientras estaba en un establo, y haberse rascado vigorosamente. La otra era una enfermera que dijo que había sido picada en la mano. Luego ambos desarrollaron una lesión inicial de rickettsiosis vesiculosa en la localización de la picadura, uno el mismo día y el otro dos días después de haber sido picado. Ninguno había visto un ácaro o insecto en la piel.

OTROS CASOS EN LA CIUDAD DE NUEVA YORK

A medida que comenzaron a llegar informaciones a los médicos sobre los aspectos clínicos de los casos, nos llamaron para examinar casos sospechosos de diferentes partes de la ciudad. Antes del final de nuestra investigación, vimos 20 casos adicionales en cuatro de los cinco municipios de la ciudad. Un interés particular tiene un grupo de casos de una casa de pisos del Bronx a alguna distancia del lugar del brote descrito anteriormente, y, por lo que pudimos determinar, completamente inconexo con él. La casa es un edificio de ladrillo y piedra de 11 plantas, con 102 apartamentos. Hay dos ascensores sin ascensoristas, y dos incineradores. Un médico (Dr. Victor Stern) que tiene su consulta en el edificio, nos informó que había visto muchos casos entre los habitantes del edificio a través de los años, los cuales había diagnosticado como varicela atípica. Tenía registros de 10 casos. Su descripción de los síntomas clínicos era la típica de nuestros casos. El conteo hemático de todos sus casos mostraron una leucopenia moderada, pero otros análisis habituales de laboratorio eran negativos. Pudimos entrevistar a dos de los pacientes que se habían recuperado hacía poco, y obtener de ellos muestras de sangre. Los sueros dieron reacciones positivas de fijación del complemento con el antígeno MK (variante de rickettsiosis vesiculosa, en altas diluciones; no aglutinaron los antígenos de Proteus OX 19, OX 2, u OX K.

Los inquilinos y el médico afirmaron que no

eran molestados por mosquitos, garrapatas, moscas, u otros insectos, pero que habían visto ratones. Visitamos el sótano, que se encuentra en un nivel inferior a la entrada principal. Muchos de los inquilinos utilizan la entrada del sótano para salir y entrar. Examinamos los incineradores y encontramos desperdicios en los compartimentos superiores. En las paredes de uno de los incineradores había muchos ácaros, tanto enflaquecidos como rollizos, y recogimos muestras de ellos. Estos fueron identificados como *Allodermanyssus sanguineus*. Fueron capturados tres ratones, uno en el incinerador y dos en el cuarto trastero. El suero de uno de estos dio una reacción positiva de fijación del complemento con el antígeno MK de rickettsiosis vesiculosa en una dilución de 1:64.

PERIODO DE INCUBACION

Ya que los enfermos habían vivido continuamente en la urbanización y dado que ninguno recordó haber sido picado, el período de incubación no se pudo determinar definitivamente en la mayoría de los casos. No obstante, en un caso se averiguó que era de 10 días. Se trataba de una mujer que vivía en Manhattan, y que había visitado durante un solo día a su hija y a su yerno, los cuales estaban enfermos. La mujer desarrolló síntomas agudos después de 10 días, y observó una lesión inicial 3 días antes del inicio de la enfermedad. En dos casos, se pudieron determinar los límites máximos; uno de nosotros (W.L.J.) se puso enfermo de forma aguda 23 días después de llegar a la urbanización para instalar un laboratorio; se observó una lesión inicial por primera vez ocho días antes del inicio de la enfermedad. Otro paciente se puso enfermo 24 días después de regresar a su casa de unas vacaciones; observó una lesión inicial nueve días antes del comienzo de los síntomas. En el caso de dos miembros de una misma familia, se determinaron los límites mínimos de la incubación. Ambos se pusieron enfermos fuera de la ciudad, unos nueve días después de abandonar su casa, y el otro 11 días después; solo uno había observado una lesión primaria cinco días antes del inicio de los síntomas.

MEDIDAS DE CONTROL

Las medidas de control están siendo estudiadas. La eliminación de albergues de ratones parece ser un factor importante en el control. Se ordenó al propietario que limpiara los sótanos, tomara las medidas adecuadas para exterminar los ratones en los edificios, y asegurara que los incineradores eran puestos en funcionamiento al menos una vez cada día.

COMENTARIO

Los resultados de la investigación de la epidemia en Queens indicó que se trataba de una enfermedad no descrita anteriormente, la rickettsiosis vesiculosa causada por un organismo, *R. akari*, que fue aislado de la sangre de dos enfermos durante la primera fase de la enfermedad. El descubrimiento concomitante de ácaros que se alimentaban de sangre al picar, *A. sanguineus*, en el grupo de edificios en los cuales vivían los enfermos, y el aislamiento de *R. akari* de dos reservas de estos ácaros justificaron la creencia de que los ácaros eran los vectores de esta enfermedad. Los únicos otros parásitos o insectos hematófagos encontrados en los edificios eran mosquitos adultos. Se recogieron algunas centenas de los rincones oscuros del sótano. Algunos fueron analizados para detectar infección, con resultados negativos. Muestras enviadas al Museo Nacional fueron identificados como *Culex pipiens* por el Dr. Alan Stone. Los únicos roedores encontrados en la urbanización eran ratones caseros, los cuales estaban presentes en gran número. El descubrimiento de ácaros como ectoparásitos de ratones, la presencia de eritrocitos de mamíferos en los frotis efectuados de ácaros rollizos, la determinación en laboratorio de la presencia de anticuerpos de fijación del complemento de rickettsiosis vesiculosa en la sangre de ratones capturados mediante trampas, y el aislamiento de *R. akari* de uno de ellos indicaron que los ratones actuaban como reservorios animales. La aparición de un número significativamente mayor de casos en edificios en los cuales se encontraban fácilmente ácaros, y el descubrimiento de casos múltiples entre familias reforzó la hipótesis de que los ácaros eran los vectores de la enfermedad.

La lesión inicial probablemente representa una reacción a la picadura de un ácaro infectado. El hecho de que ningún enfermo recordó haber sido picado no es sorprendente, en vista del pequeño tamaño del ácaro y de que no producía ningún picor o dolor. No es infrecuente que personas sean picadas por garrapatas y no

se den cuenta de eso hasta que el acárido es descubierto adherido a la piel o cuero cabelludo por otra persona.

Es interesante observar que la rickettsiosis vesiculosa, tal como se señala aquí, es una enfermedad domiciliaria. En la epidemia descrita, los incineradores desempeñaban un papel importante en el mantenimiento de la infección. Esto no se debía a algo inherente a los incineradores, sino a que si no se ponen en marcha de forma frecuente y regular, se convierten en excelentes albergues de ratones, debido a la acumulación de basuras. Además, están calientes, y los ácaros particularmente identificados como vectores de la rickettsiosis vesiculosa crecen bien en lugares calurosos. Sin embargo, pueden presentarse casos de rickettsiosis vesiculosa en casas donde no hay incineradores. Hemos observado algunos de estos casos en otras partes de la ciudad. No obstante, en todos los casos, existían albergues de ratones.

La erradicación de la enfermedad en donde existe y la prevención de su propagación dependen de la eliminación de los escondrijos de ratones. Cuando los incineradores se utilizan en un edificio, deben funcionar con frecuencia y a fondo.

RESUMEN

Se comentan las características epidemiológicas de un brote de rickettsiosis vesiculosa en una urbanización de la Ciudad de Nueva York. Se presentan evidencias de que la enfermedad está causada por *Rickettsia akari;* que se transmite por un ácaro de roedor, *Allodermanyssus sanguineus;* y que el ratón doméstico, *Mus musculus,* actúa como reservorio. Los escondrijos de ratones en los sótanos eran responsables del mantenimiento de la infección. Los incineradores, especialmente cuando no eran encendidos ni limpiados con frecuencia, servían como fuentes de alimentación para los ratones y deben considerarse como un factor en el mantenimiento del reservorio animal de la enfermedad.

Referencias

(1) Sussman, L. N. Kew Gardens' spotted fever. *NY Med* 2:27-28, 1946.

(2) Shankman, B. Report on an outbreak of endemic febrile illness, not yet identified, occurring in New York City. *NY State J Med* 46:2156-2159, 1946.

(3) Greenberg, M. O. Pellitteri, I. S. Klein y R. J. Huebner. Rickettsialpox—A newly recognized rickettsial disease. II. Clinical findings. *JAMA* 133:901-906, 1947.

(4) Huebner, R. J., P. Stamps y C. Armstrong. Rickettsialpox—A newly recognized rickettsial disease. I. Isolation of the etiological agent. *Public Health Rep* 61:1605-1614, 1946.

(5) Huebner, R. J., W. L. Jellison y C. Pomerantz. Rickettsialpox—A newly recognized rickettsial disease. IV. Isolation of a rickettsia, apparently identical with the causative agent of rickettsialpox from *Allodermanyssus sanguineus,* a rodente mite. *Public Health Rep* 61:1677-1682, 1946.

(6) Huebner, R. J., W. L. Jellison y C. Armstrong. Rickettsialpox—V. Recovery of *Rickettsia akari* from a wild house mouse *(Mus musculus). Public Health Rep* (en prensa).

BROTE DE PARALISIS EN MARRUECOS DEBIDA AL ENVENENAMIENTO POR ORTOFOSFATO DE CRESILO

Honor V. Smith[1] y J.M.K. Spalding[1]

El 25 de septiembre de 1959 viajamos a Marruecos como consultores temporeros de la Organización Mundial de la Salud para ayudar a las autoridades sanitarias marroquíes en la investigación de un brote de enfermedad paralizante de origen desconocido. Se está preparando una descripción completa del brote en colaboración con nuestros colegas de Marruecos, pero en vista de los recientes artículos publicados en periódicos, puede ser de interés un corto relato de nuestra experiencia personal. Además, los fosfatos de cresilo, que frecuentemente incluyen el ortofosfato de cresilo (OFC), tienen muchas aplicaciones industriales porque son altamente termoestables y también importantes plastificantes. Aunque el OFC es famoso entre los usuarios industriales por su toxicidad y se utiliza solamente con precauciones estrictas, no debe olvidarse la posibilidad de envenenamiento.

Cuando llegamos a Marruecos las autoridades sanitarias marroquíes ya habían recogido gran cantidad de información epidemiológica y estadística, la cual fue puesta a nuestra disposición en Rabat, capital administrativa de Marruecos, donde montamos nuestro lugar de trabajo.

EPIDEMIOLOGIA

A continuación aparece un resumen de la información que nos fue proporcionada.

1. Los primeros casos aparecieron entre el 31 de agosto y el 2 de septiembre. A continuación, la incidencia subió a tal punto que, entre el 18 y el 24 de septiembre, se notificaban diariamente de 200 a 300 nuevos casos. Para el 2 de octubre, fecha en que abandonamos Marruecos, se conocían más de 2.000 casos y era evidente que se presentarían más.

2. El brote se centró en Meknes y los poblados vecinos, especialmente Sidi Slimane, Sidi Kacem, y Khemisset. De los pocos enfermos atendidos en otros lugares, casi todos habían estado recientemente en Meknes; un hombre desarrolló la enfermedad en Marrakesh 14 días después de abandonar Meknes.

3. Dentro de la misma ciudad de Meknes, la distribución de casos variaba marcadamente de distrito en distrito. No se observó ningún caso entre los europeos y judíos, ni entre los musulmanes más acomodados, aunque hubo una excepción (un hombre que había adoptado las costumbres de la vida musulmana). Los casos estaban concentrados en áreas bien definidas de la periferia de la ciudad, donde vive la población musulmana más pobre. No obstante, incluso en estas áreas la distribución no era uniforme dado que la mayoría de los más pobres entre los pobres no contraían la enfermedad.

4. Ambos sexos y todas las edades eran susceptibles a la enfermedad, pero la mayor incidencia se encontraba entre mujeres y hombres adultos y entre los niños de más edad, en ese orden. Cuando había más de un caso en la misma familia, estos aparecían con intervalos de cuatro a cinco días.

5. Desde el 14 al 18 de septiembre, más de un cuarto de millón de personas visitaron Meknes y su vecindad para celebrar la fiesta del nacimiento del Profeta. Según los datos obtenidos, ninguno de los visitantes desarrolló la enfermedad en Meknes o después de partir. Cabe destacar que tales visitantes en general llevan consigo su propia comida.

6. Una compañía de 100 soldados estuvo estacionada en Meknes durante el brote. Solo dos de ellos desarrollaron la enfermedad, y ambos, curiosamente, tenían la costumbre de comer en la ciudad y no en los barracones. Asimismo, no se observó ningún caso en la cárcel de Meknes, pero algunos detenidos desarrollaron la enfermedad al cabo de unos días después de su liberación.

DESCRIPCION CLINICA

En el caso típico, la enfermedad se iniciaba con dolores y molestias en las pantorrillas, seguidos por parestesia y pérdida de sensación super-

Fuente: *Lancet II:* 1019-1021, 1959.

[1]Departamento de Neurología, Hospitales de Oxford.

Nota del editor: Se omitió el mapa del área afectada que aparecía en el original.

ficial en manos y pies. Después de uno o dos días las molestias sensitivas disminuían a veces hasta desaparecer, y casi al mismo tiempo aparecía debilidad motora que afectaba primero a los músculos de dorsiflexión y lateralización del pie, y poco después a los músculos de las pantorrillas, más tarde era frecuente que se afectaran también los músculos de la mano. Solo se ingresaron en hospital los casos más graves, y las personas no hospitalizadas que padecían la enfermedad se podían identificar fácilmente por su andar desgarbado, levantando demasiado los pies.

Al examinar todos los movimientos voluntarios por debajo de la rodilla se observó que se habían perdido y, aunque en casos excepcionalmente graves los músculos del muslo e incluso los de la cintura pelviana pudieran estar afectados, a menudo era sorprendente la brusquedad con que se detenía la debilidad a nivel de las articulaciones de la rodilla. Las manos podían estar exentas, aunque con mayor frecuencia había una debilidad obvia de los músculos intrínsecos de la mano, la cual se desarrollaba algunos días después de la debilidad de las extremidades inferiores. La atrofia muscular no era evidente, pero ningún enfermo de los que examinamos llevaba paralizado más de tres semanas. Normalmente se conservaban los reflejos tendinosos de las extremidades superiores y, como se podía esperar, los reflejos aquíleos estaban en general disminuidos o ausentes, aunque a veces era sorprendente que incluso en casos de debilidad grave podían obtenerse reflejos aquíleos. Los reflejos rotulianos eran habitualmente exagerados, en contraste con la atrofia distal de tipo predominantemente neuronal-motor-inferior. Los reflejos superficiales eran normales con excepción de los reflejos plantares, que lógicamente estaban ausentes cuando se paralizaba el movimiento de los dedos del pie.

Los signos de enfermedad general eran infrecuentes. Sin embargo, aproximadamente la tercera parte de los enfermos habían tenido diarrea recientemente. Algunos habían padecido una ligera fiebre intermitente y algunos una bradicardia de corta duración, la cual se observó poco días después del ingreso al hospital. Todas las investigaciones rutinarias dieron resultados negativos, incluyendo el análisis del líquido cefalorraquídeo y de sangre.

El cuadro, por tanto, era esencialmente el de una neuritis aguda periférica, en la cual la distribución de la debilidad era fundamentalmente distal. Además, había signos menos llamativos de una lesión de neurona motora superior.

ETIOLOGIA

Hubo división de opiniones sobre si la enfermedad se debía a infección o envenenamiento.

Infección. Había fuertes argumentos *a priori* para sugerir la infección como causa, probablemente por un virus. Entre estos estaban la aparición de algunos casos, seguidos al cabo de dos o tres semanas por un brote explosivo; el hecho de que afectara a los pobres, cuyo modo de vida favorece la propagación de las infecciones a través de heces, secreciones nasofaríngeas, o insectos vectores, y la aparición de la enfermedad en una persona 14 días después de que abandonara Meknes. No obstante, si se trataba de una infección, tenía que ser una no identificada anteriormente y además debía tener una alta tasa de casos clínicos entre la población susceptible. Estas consideraciones hicieron difícil de explicar la distribución de los casos.

Envenenamiento. La teoría tóxica se apoyaba en el hecho de que ciertos venenos pueden producir neuritis periférica, aunque en su contra estaba la distribución diseminada y la evolución de la epidemia en pocas semanas. Además, según se sabía, no había tenido lugar ningún cambio importante en el modo de vida de la población de Meknes, ni tampoco este difería de modo esencial del de los habitantes de otras ciudades.

DESCUBRIMIENTOS

Una visita a Meknes nos convenció de que la teoría infecciosa era insostenible.

En Borj Moulay Omar, un suburbio de Meknes en el cual el nivel de vida es bajo, tanto los sectores pobres como los más pobres de la población están tan íntimamente mezclados que era imposible concebir que una infección pudiera atacar a unos y no a otros. Igualmente era imposible imaginar que un sector pudiera reaccionar a una infección como una "población virgen", mientras que el otro lo hiciera como una comunidad inmune. Finalmente, las condiciones antes mencionadas, que favorecen la propagación de una infección, afectaban más a los más pobres, entre quienes la incidencia era más baja. Esta opinión se vio confirmada por la au-

sencia de la infección entre los visitantes de Meknes durante la fiesta. Si estos visitantes, procedentes de todas partes del país, hubieran estado expuestos a una enfermedad altamente infecciosa, habrían contraído la enfermedad o actuado como portadores cuando volvieron a sus lugares de origen. Tanto si el período de incubación fuera de cuatro a cinco días (el más corto posible) o de 14 días (el más largo), habrían aparecido nuevos casos para entonces en distintas partes del país; tales casos no se observaron.

En contraste, la teoría tóxica recibió un apoyo total.

El médico responsable de los dispensarios de Meknes nos informó que poco antes había visto muestras de aceite comestible tan oscuras como un aceite usado de motor y que algunos enfermos creían que ese aceite era el responsable de la enfermedad. Una familia había tenido tantas sospechas que dio alimentos cocinados con este aceite a su perro. Al no mostrar el perro ningún indicio inmediato de enfermedad, ellos mismos ingirieron los alimentos; al cabo de algunos días, tanto la familia como el perro estaban afectados.

Después de abandonar Borj Moulay Omar, visitamos un distrito de la Medina—antigua ciudad árabe habitada principalmente por árabes de la clase artesana—donde había tenido lugar un brote grave pero marcadamente circunscrito. En una tienda de comestibles de este distrito, encontramos y compramos una botella de color, llena en sus tres cuartas partes con un aceite muy oscuro, con etiqueta de una marca comercial barata de aceite de oliva. En la misma tienda, así como en otras de la vecindad, se localizaron otras botellas de vidrio transparente con el mismo nombre comercial y cuyo contenido era aceite del color amarillo normal. Mientras tanto, las autoridades sanitarias habían investigado la fabricación y distribución de aceites comestibles en Meknes y habían descubierto que el mismo mayorista suministraba aceite a todas las áreas afectadas. Finalmente, las personas interrogadas afirmaron que el aceite oscuro se había puesto a la venta solo durante el pasado mes.

Así pues, había fuertes evidencias de que al menos una partida de aceite de cocinar había sido contaminado y era la causa del brote; supusimos que el contaminante era un aceite mineral. En primer lugar, el cuadro clínico correspondía al descrito en los brotes de envenenamiento por OFC observados en Alemania y Suiza después de 1939 y en los Estados Unidos de América antes de la guerra, y el OFC se añade a ciertos aceites con propósitos especiales. En segundo lugar, esta hipótesis explicaba la distribución del brote; las personas acomodadas podían comprar mejores marcas de aceite, mientras que los muy pobres no podían comprar ningún tipo de aceite; también explicaba la inmunidad absoluta de los judíos, que tienen su propio mercado, y la extraordinaria inmunidad de los visitantes de la fiesta de Meknes, ya que en general ellos llevaron su propia comida. Finalmente, el período durante el cual el aceite oscuro había estado a la venta correspondía precisamente con el período del brote.

Se analizó el aceite comprado en la tienda de comestibles de la Medina de Meknes y otras muestras de aceites de "oliva" comprados tanto en los distritos afectados como en los no afectados. Antes de marcharnos, el Instituto de Higiene de Rabat había demostrado la presencia de fosfatos y cresoles. Una prestigiosa empresa industrial de ese país, con conocimientos especializados en aceites, amablemente sometió las muestras a otros exámenes. Esta empresa demostró que el aceite de "oliva" comprado en la Medina de Meknes contenía aproximadamente un 33% de aceite vegetal y, para nuestra gran sorpresa, no contenía aceite mineral. A continuación, la empresa mostró que el aceite tóxico era un lubricante artificial que contenía casi un 3% de fosfatos de cresilo mezclados, principalmente los derivados meta-y para-. Estos aceites se sintetizan para resistir las altas temperaturas a las cuales se exponen los aceites utilizados para lubricar los turborreactores. Son muy caros, pero a medida que se cambia el diseño de motores y progresa la ciencia de la lubricación, los aceites periódicamente quedan obsoletos y tienen bajo precio. La empresa consiguió identificar la especificación bajo la cual se fabricó el aceite y se trataba de una que ya no estaba vigente. Los fosfatos de cresilo se obtienen como una mezcla de derivados orto-, meta- y para-; pero, puesto que los peligros de los derivados orto- son bien conocidos en la industria, los fabricantes los eliminan en lo posible.

DISCUSION

Los ortofosfatos de cresilo son altamente tóxicos para el sistema nervioso. El tri-ortofosfato de cresilo, aunque no es en modo alguno el de-

rivado más tóxico del grupo, es el más conocido y se lo consideró responsable del gran brote de parálisis en los Estados Unidos de América a principios del decenio de 1930. En ese entonces, la enfermedad recibió el nombre de parálisis de Jake debido a que el OFC estaba presente en un refresco llamado "Ginger Jake" o "Jamaica Ginger".

El cuadro clínico de envenenamiento por ortofosfato de cresilo está bien documentado *(1-3)* pero no se sabe mucho sobre su patología, al menos en el hombre, porque incluso en casos graves, la mortalidad es notablemente baja. En el brote marroquí, el cuadro clínico era característico, y estamos de acuerdo con Burley en que debe ser virtualmente patognomónico. Hasta el momento de nuestra visita nadie había muerto de la enfermedad, y desde entonces tampoco se ha notificado ninguna muerte.

El pronóstico depende de la gravedad de la parálisis. Los enfermos con solo debilidad distal se recuperan bien, pero normalmente tardan al menos un año en hacerlo. Los que padecen además debilidad de los músculos proximales se recuperan parcialmente y aquellos con signos marcados de lesión de la médula espinal habitualmente quedan incapacitados de modo permanente. En el brote ocurrido en Suiza *(2)*, la ingestión de una sola dosis fuerte provocó un envenenamiento muy grave que produjo una incapacidad permanente en el 25% de los enfermos. No obstante, en el brote marroquí, trazas de OFC fueron ingeridas durante un período de muchos días y, afortunadamente, casi todos los casos que vimos eran leves; por lo tanto, con toda probabilidad al cabo de un año la gran mayoría de las personas afectadas estará en una fase avanzada de recuperación.

RESUMEN

Se da una descripción personal de una misión en Marruecos como consultores de la OMS para ayudar a investigar un brote de parálisis. Se habían presentado 2.000 casos antes que abandonáramos Marruecos y el brote continúa. Se comprobó que la causa era envenenamiento por ortofosfato de cresilo, presente en un aceite lubricante vendido como "aceite de oliva". El aceite lubricante era artificial y sintetizado para resistir las altas temperaturas de los motores de aviones turborreactores.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestra gratitud a los médicos de los servicios administrativos y clínicos de Marruecos por su cooperación durante nuestra visita. La empresa industrial que realizó el análisis quiere permanecer en el anonimato, pero agradecemos a su personal de investigación su inestimable trabajo.

Referencias

(1) Burley, B. D. *JAMA* 98:298, 1932.
(2) Hunter, D. *The Diseases of Occupations*. Londres, 1955.
(3) Jordi, A. U. *J Aviation Med* 23, 623, 1952.

ADENOCARCINOMA DE LA VAGINA: RELACION ENTRE LA TERAPIA MATERNA CON ESTILBESTROL Y LA APARICION DE TUMORES EN MUJERES JOVENES[1]

Arthur I. Herbst, Howard Ulfelder y David C. Poskanzer

Se habían registrado casos raros de adenocarcinoma de la vagina en mujeres jóvenes, antes de que se notificara una serie de casos tratados en el Vincent Memorial Hospital entre 1966 y 1969. La aparición insólita de este tumor en ocho pacientes nacidas en hospitales de Nueva Inglaterra entre 1946 y 1951 nos llevó a realizar una investigación retrospectiva en busca de factores que podrían estar asociados con la aparición de tumores. Se establecieron cuatro testigos pareadas con cada paciente, y se obtuvieron datos por medio de entrevistas personales. Los resultados muestran que las hemorragias durante el embarazo actual y los abortos en embarazos previos eran más frecuentes en el grupo de casos. Lo más significativo fue que siete de las ocho madres de las pacientes con carcinoma habían sido tratadas con dietilestilbestrol a partir del primer trimestre del embarazo. Del grupo control, ninguna mujer había recibido este tratamiento ($p<0,00001$). Al parecer, la ingestión materna de estilbestrol durante las primeras semanas del embarazo aumentó el riesgo de que algunos años después se desarrollaran adenocarcinomas vaginales en las descendientes expuestas a este tratamiento.

El cáncer de la vagina es poco frecuente, y aparece por lo general como carcinoma epidermoide en mujeres de más de 50 años de edad *(1)*. No obstante, entre 1966 y 1969 se atendieron en el Vincent Memorial Hospital *(2)* siete muchachas de 15 a 22 años de edad con adenocarcinoma de la vagina (de tipo endometrial o de células claras). Aunque anteriormente se habían publicado informes de casos aislados de adenocarcinomas de la vagina histológicamente similares *(3-8)*, también estos carcinomas aparecían normalmente en pacientes de más edad. En esta institución, no se había observado ningún caso entre las mujeres más jóvenes hasta 1966.

De forma típica, el tumor produjo una hemorragia vaginal prolongada, la cual se confundió en mujeres jóvenes con hemorragias anovulatorias y por lo tanto retrasó el diagnóstico correcto. La citología vaginal rutinaria frecuentemente era negativa, y no se palpó el tumor mediante examen rectal. Solo se llegó al diagnóstico correcto después de realizar un examen vaginal.

Histológicamente, uno de los tumores se parecía a un carcinoma endometrial, pero los demás se caracterizaban por túbulos y glándulas revestidas por células claras que contenían glucógeno, o células atróficas. Las células claras también aparecían en nidos sólidos. En este grupo de pacientes, existía una alta prevalencia de adenosis benigna de la vagina. Aunque estos tumores con células claras y atróficas se han designado como "mesonefroma", existe evidencia de que son de origen Mülleriano *(2)*.

Debido a la concentración aparente de estos casos, los cuales se presentaron en el término de cuatro años, se dirigió la atención hacia otras posibles semejanzas entre ellos. No obstante, no había uniformidad en el uso de cualquier tipo de irritante intravaginal, ducha, o tampón. Solo una paciente había tenido relaciones sexuales. Antes del comienzo de la enfermedad, a ninguna se le había prescrito pastillas anticonceptivas. Así pues, decidimos llevar a cabo un estudio retrospectivo de casos y testigos para comparar en detalle a estas pacientes y a sus familias con un grupo control apropiado, a fin de detectar

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 248(16):878-881, 1971.

[1]Vincent Memorial Hospital (Servicio de Ginecología del Hospital General de Massachusetts), Boston, Mass., E.U.A.

Estudio subvencionado (1393-C-1) por la Sociedad Americana de Cáncer (División de Massachusetts), Inc.

factores que pudieran estar asociados con la aparición repentina de estos tumores.

METODOS

Cuatro testigos pareadas con cada paciente fueron seleccionadas mediante un examen de los registros de nacimiento del hospital en el cual había nacido la paciente. Se identificaron las mujeres que nacieron dentro de los cinco días anteriores o posteriores al nacimiento de la paciente, y que habían recibido el mismo tipo de servicio (en sala común o en habitación privada) que las ocho sujetos del estudio. Primero, se consideraron las mujeres que dieron a luz a niñas lo más próximo en el tiempo al nacimiento de cada paciente con carcinoma. Personal entrenado entrevistó personalmente a todas las madres por medio de un cuestionario estándar.

Además de los siete casos citados anteriormente, en 1969 se presentó otro caso de adenocarcinoma de la vagina con células claras en una paciente de 20 años tratada en otro hospital de Boston[2]. En vista de que ella y su familia, con las testigos pareadas, estaban igualmente disponibles como nuestros propios casos, se incluyó a esta paciente con el grupo original, de modo que con estos ocho casos se formó la base de este estudio.

La comparación de los datos obtenidos de las pacientes y las testigos se efectuó utilizando la prueba pareada para datos paramédicos y el método de testigos pareadas, sugerido por Pike y Morrow *(9)* para datos no paramétricos. También se realizaron las pruebas t no pareadas y pruebas del chi cuadrado con la corrección de Yates, pero los resultados de estas pruebas no fueron significativamente diferentes de los obtenidos con las metodologías de pareamiento.

RESULTADOS

El Cuadro 1 resume los datos cronológicos de cada paciente, con su terapia y resultados, y demuestra la concentración de pacientes en relación con el momento de nacimiento y la aparición del tumor. En el Cuadro 2 se incluyen los datos de cada paciente y sus testigos en siete áreas pertinentes de investigación, las cuales incluyen la edad materna al nacimiento de la niña, el hábito de fumar de la madre (como mínimo 10 cigarrillos diarios antes del parto), hemorragias durante el embarazo estudiado, lactancia materna, y exposición intrauterina a los rayos X.

Existe una asociación muy importante entre el tratamiento de las madres con el dietilestilbestrol y estrógeno durante el embarazo y el desarrollo subsiguiente de adenocarcinoma de la vagina en sus hijas ($p<0,00001$). Otros factores que resultaron diferentes entre las pacientes y las testigos, pero a niveles con un significado más bajo, son: hemorragias maternas durante el embarazo estudiado ($p<0,05$) y abortos espontáneos en embarazos previos ($p<0,01$). No se descubrieron diferencias significativas entre las poblaciones en cuanto a la edad de la madre al nacimiento de la paciente, el hábito de fumar de la madre, exposición intrauterina a los rayos X y lactancia materna. El Cuadro 3 indica otros factores tratados en el cuestionario (que tampoco eran estadísticamente significativos).

Todas las madres que tomaron estilbestrol comenzaron la terapia en el primer trimestre del embarazo. Recibieron una dosis constante administrada durante todo el embarazo, o bien una dosis aumentada contínuamente y administrada casi al término del embarazo. Seis de las siete madres ofrecieron voluntariamente la información de que el estilbestrol les había sido prescrito. La séptima no estaba segura, pero su obstetra identificó el medicamento como dietilestilbestrol. Las hemorragias durante este embarazo o un aborto espontáneo en un embarazo previo (o ambos) llevaron a la administración de estilbestrol en los siete casos. Los programas de control de estos embarazos a veces incluyeron la administración de vitaminas, hierro, o calcio.

DISCUSION

Debido a la selección de un grupo de testigos que comprendía a mujeres nacidas dentro de los cinco días del nacimiento de las pacientes, en el mismo hospital y con el mismo tipo de servicio, se redujeron las diferencias socioeconómicas. De las candidatas para el grupo de testigos, seleccionadas mediante los registros hospitalarios de nacimiento, no se pudo localizar al 25%. Por lo tanto, es posible un sesgo de selección, ya que solo se pudo tomar contacto con las familias que permanecían en la misma re-

[2]Estamos en deuda con el Dr. Donald P. Goldstein, de Boston, por permitirnos incluir su caso en este estudio.

Cuadro 1. Resumen de casos con carcinomas.

Caso No.	Edad a los primeros síntomas (años)	Año de nacimiento	Año de tratamiento	Terapia	Estado en 1971
1	20	1949	1969	Enucleación posterior y vaginectomía	Vive sana
2	15	1951	1967	Histerectomía radical y vaginectomía con reemplazamiento vaginal	Vive sana
3	14	1950	1968	Laparatomía exploratoria	Murió (1968)
4	15	1950	1966	Amplia escisión local	Vive sana
5	19	1949	1969	Histerectomía radical y vaginectomía con reemplazamiento vaginal	Vive sana
6	16	1951	1967	Histerectomía radical y vaginectomía con reemplazamiento vaginal	Vive sana
7	18	1949	1968	Enucleación anterior, con evacuación de la vagina en el intestino	Vive sana
8	22	1946	1968	Enucleación anterior, con evacuación de la vagina en el intestino	Vive sana

Cuadro 2. Resumen de los datos de comparación de pacientes con las testigos pareadas.

Caso No.	Edad de la madre (años)		Madre fumadora		Hemorragias durante este embarazo		Aborto en cualquier embarazo anterior		Estrógenos prescritos en este embarazo		Lactancia		Exposición intrauterina a los rayos X	
	Caso	Media de 4 testigos	Caso	Testigo	Caso	Testigo	Caso	Testigo	Caso	Testigo	Caso	Testigo	Caso	Testigo
1	25	32	Sí	2/4	No	0/4	Sí	1/4	Sí	0/4	No	0/4	No	1/4
2	30	30	Sí	3/4	No	0/4	Sí	1/4	Sí	0/4	No	1/4	No	0/4
3	22	31	Sí	1/4	Sí	0/4	No	1/4	Sí	0/4	Sí	0/4	No	0/4
4	33	30	Sí	3/4	Sí	0/4	Sí	0/4	Sí	0/4	Sí	2/4	No	0/4
5	22	27	Sí	3/4	No	1/4	No	1/4	No	0/4	No	0/4	No	0/4
6	21	29	Sí	3/4	Sí	0/4	Sí	0/4	Sí	0/4	No	0/4	No	1/4
7	30	27	No	3/4	No	0/4	Sí	1/4	Sí	0/4	Sí	0/4	No	1/4
8	26	28	Sí	3/4	No	0/4	Sí	0/4	Sí	0/4	No	0/4	Sí	1/4
Total			7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32	3/8	3/32	1/8	4/32
Media	26,1	29,3												
Chi cuadrado (1 df)[a]			0,53		4,52		7,16		23,22		2,35		0	
Valor p			0,50		<0,05		<0,01		<0,00001		0,20			
	(N.S)[b]		(N.S.)								(N.S.)		(N.S.)	

[a]Prueba del chi cuadrado de testigo pareada utilizada tal como lo describen Pike y Morrow *(9)*.
[b]Error estándar de diferencia 1,7 años pareado por prueba t; N.S. = no significativo estadísticamente.

gión. No obstante, las ocho familias de nuestras pacientes siguen viviendo en las mismas comunidades en las cuales nacieron o cerca de ellas. Puede ser que las testigos que siguen viviendo en la comunidad sean una población de pareamiento más idóneo para el estudio. Se excluyó a una familia testigo potencial porque el registro de nacimiento indicó que la descendiente padecía el síndrome de Down. Fue necesario localizar solamente a 34 mujeres para obtener 32 familias testigos que colaboraran en este estudio.

Se debe subrayar que entre las ocho madres del estudio había habido un total de 10 abortos espontáneos de embarazos anteriores, comparados con solo seis entre las 32 testigos. Como se ve en el Cuadro 2, las hemorragias durante el embarazo también eran más frecuentes en el grupo de pacientes. El que estos fueran real-

Cuadro 3. Factores adicionales comparados entre pacientes y testigos que no se encontraron que fueran significativamente diferentes.[a]

Peso al nacer
Edad al comienzo de la menstruación
Complicaciones y resultado del embarazo del estudio
Ingestión de otros medicamentos durante el embarazo
Enfermedades infantiles de las madres y las pacientes
Historial de extirpación de amígdalas
Ingestiones infantiles
Animales domésticos
Enfermedades importantes de las pacientes y los padres
Uso de cosméticos de las pacientes y las madres
Hábito de fumar cigarrillos de las pacientes
Consumo de alcohol de los padres
Trabajo y años de estudio de los padres

[a]Sucesos comparados antes de la fecha de inicio de la enfermedad actual en cada paciente estudiada y sus testigos pareadas.

mente embarazos de alto riesgo fue la indicación para la administración de estilbestrol. Puede ser que la asociación con hemorragias observada en el embarazo estudiado y con el aborto espontáneo de embarazos anteriores refleje las características de la población escogida para el tratamiento con estrógenos. En una de las ocho madres, cuya hija padecía adenocarcinoma con células claras, no existía evidencia de que se administraran estrógenos durante el embarazo; tampoco había tenido un aborto espontáneo de embarazos anteriores o hemorragias durante el embarazo estudiado. Además, se conocía la existencia de estos tumores, aunque eran poco frecuentes, en mujeres que nacieron antes de que se dispusiera de estrógenos por vía oral; por lo tanto, otros factores que no sean la ingestión materna de estilbestrol parecen influir en su desarrollo. Además, las pastillas de estilbestrol prescritas para estas madres fueron las disponibles entre 1946 y 1951. La composición de estas pastillas, así como la potencia estrogénica del estilbestrol y otras propiedades químicas deben considerarse separadamente como posibles elementos de la asociación observada. Finalmente, entre cuatro de las ocho familias hay cinco hermanas, de 18 a 22 años de edad, que también son productos de embarazos durante los cuales la madre tomó dietilestilbestrol. Hasta el presente, no se ha desarrollado un tumor vaginal en ninguna de estas muchachas.

En un intento de estimar la frecuencia de la administración de estilbestrol y el riesgo de desarrollo de estos tumores en mujeres cuyas madres tomaron estilbestrol durante el embarazo, examinamos los archivos de uno de los hospitales del estudio para los años 1946 a 1951, ambos inclusive. Durante este período, existía un departamento especial para embarazos de alto riesgo en la Maternidad de Boston, en el cual se prescribió estilbestrol a 675 pacientes de sala común. Hubo aproximadamente 14.500 partos entre las pacientes de sala común lo que indica que, en aquel período, se trató aproximadamente a una de cada 21 pacientes de sala común con estilbestrol durante el embarazo. Por lo tanto, parece estar dentro del margen de la expectativa estadística tener un grupo de control en el cual la frecuencia de estilbestrol era de 0 por cada 32. En el intervalo de 1946 a 1951, el servicio privado de la Maternidad de Boston tuvo más partos que el servicio de sala común. Tenemos conocimientos de un solo caso de adenocarcinoma con células claras, que se desarrolló en una paciente que nació en la Maternidad de Boston, y ella dio a luz en el servicio privado. Cualquiera que sea el riesgo de desarrollo de tumores en las descendientes expuestas, parece ser pequeño.

La alta concurrencia de adenosis vaginal benigna con estos adenocarcinomas sugiere que una anomalía del desarrollo epitelial vaginal puede ser una condición de predisposición. Informes anteriores han descrito una asociación entre la adenosis y este tumor en mujeres de edad más avanzada *(3-8)*, y su concurrencia en pacientes más jóvenes se observó inicialmente en los casos actuales. Puede ser que se produzca un aumento de adenosis en estas pacientes y se traduzca en el riesgo de que mayores cantidades de tejidos benignos cambien a malignos. También es posible que el estilbestrol altere las células vaginales del útero, con cambios que no se manifiestan de forma maligna hasta que transcurran muchos años. Mediante experimentos con animales, pueden proporcionarse algunas respuestas, así como otros datos de seguimiento de pacientes que estaban expuestas a estrógenos en el útero materno. Sin pretender que sea una explicación final, las observaciones histológicas de adenosis asociada y combinada con el efecto estrogénico conocido del estilbestrol, proporcionan un apoyo adicional a la teoría de un origen Mülleriano y no mesonéfrico de estos adenocarcinomas.

La fecha de nacimiento de estas pacientes (1946-1951) coincide con el inicio del uso extenso de estrógenos en embarazos de alto riesgo *(10)*. Es probable que a medida que las muchachas expuestas en el útero materno lleguen a la madurez, aparezcan más pacientes con este tumor. Además, aunque la mayor de nuestras pacientes se diagnosticó a la edad de 22 años, es posible que a medida que madura la población bajo riesgo, aparezcan tumores incluso en mujeres de edad más avanzada. Aunque la probabilidad de desarrollo de estos tumores parece muy pequeña, los resultados de este estudio sugieren que es poco aconsejable administrar estilbestrol a mujeres, incluso durante el embarazo. Además, ya no es posible asumir que las hemorragias anormales en adolescentes se deban a la anovulación, y la posibilidad de un tumor vaginal debe eliminarse mediante examen médico.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la cooperación de la Srta. Jean Sheridan, que llevó a cabo las entrevistas y ayudó con los análisis y la preparación del manuscrito, del Dr. Theodore Colton, del Departamento de Medicina Preventiva de la Escuela de Medicina de Harvard, por sus útiles consejos sobre el análisis estadístico, del Dr. Robert E. Scully, del Departamento de Patología del Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de Harvard, por su asistencia, así como a los directores y encargados de los archivos de los hospitales que participaron en el estudio.

Referencias

(1) Herbst, A. L., T. H. Green, Jr. y H. Ulfelder. Primary carcinoma of the vagina: an analysis of 68 cases. *Am J Obstet Gynecol* 106:210-218, 1970.

(2) Herbst, A. L. y R. E. Scully. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer* 25:745-757, 1970.

(3) Plaut, A. y M. L. Dreyfuss. Adenosis of vagina and its relation to primary adenocarcinoma of vagina. *Surg Gynecol Obstet* 71:756-765, 1940.

(4) Novak, E., J. D. Woodruff y E. R. Novak. Probable mesonephric origin of certain female genital tumors. *Am J Obstet Gynecol* 68:1222-1242, 1954.

(5) Studdiford, W. E. Vaginal lesions of adenomatous origin. *Am J Obstet Gynecol* 73:641-656, 1957.

(6) Nix, H. G. y H. L. Wright. Mesonephric adenocarcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 99: 893-899, 1967.

(7) Droegemueller, W., E. L. Makowski y E. S. Taylor. Vaginal mesonephric adenocarcinoma in two prepubertal children. *Am J Dis Child* 119:168-170, 1970.

(8) Sandberg, E. C., R. W. Danielson y R. W. Cauwet, *et al.* Adenosis vaginae. *Am J Obstet Gynecol* 93: 209-222, 1965.

(9) Pike, M. C. y R. H. Morrow. Statistical analysis of patient-control studies in epidemiology: factor under investigation an all-or-none variable. *Br J Prev Soc Med* 24:42-44, 1970.

(10) Smith, O. W. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 56:821-834, 1948.

SALMONELOSIS ASOCIADA CON LA MARIHUANA: UN BROTE MULTIESTATAL INVESTIGADO POR MAPEO DE FRAGMENTOS DE ACIDOS NUCLEICOS DE PLASMIDOS[1]

David N. Tylor, I. Kaye Wachsmuth, Yung-Hui Shangkuan, Emmett V. Schmidt, Tymothy J. Barrett, Janice S. Schrader, Charlene S. Scherach, Harry B. McGee, Roger A. Feldman y Don J. Brenner[2]

Entre enero y febrero de 1981 se notificaron en Ohio, Michigan, Georgia y Alabama 85 casos de enteritis causada por *Salmonella muenchen*. La investigación inicial no logró implicar a una fuente alimenticia como vehículo común, pero en Michigan, el 76% de los enfermos, en contraste con el 21% de los testigos, confesaron la exposición personal o doméstica a la marihuana ($P \leq 0{,}001$, riesgo relativo = 20). Las muestras de marihuana obtenidas de los hogares de los enfermos contenían hasta 10^7 *S. muenchen* por gramo.

Los aislamientos de *S. muenchen* relacionados con el brote eran sensibles a todos los antibióticos y eran fenotípicamente indistinguibles de otras *S. muenchen*. No obstante, se reveló por mapeo de fragmentos de ácidos nucleicos de plásmidos que todos los aislamientos relacionados con la exposición a la marihuana contenían dos plásmidos de bajo peso molecular (3,1 y 7,4 megadalton), los cuales estaban ausentes en las cepas control. Un análisis de los plásmidos de los aislamientos mostró que los brotes en Ohio, Michigan, Georgia y Alabama estaban relacionados, y el análisis de los aislamientos enviados de otros varios estados demostró que los casos asociados con la marihuana podían haberse extendido hasta California y Massachusetts.

Se considera que la *Salmonella* es uno de los patógenos más frecuentes transmitidos a través de los alimentos. Cada año se notifican a los Centros para el Control de Enfermedades más de 50 brotes causados por este microorganismo. Aunque existen más de 1.800 serotipos diferentes de *Salmonella,* 10 serotipos explican más de las dos terceras partes del total de los aislamientos en los Estados Unidos *(1)*. La mayoría de los brotes resultan de la exposición de las personas a un producto alimenticio o comida, pero la exposición a productos que son contaminados en el momento de su producción y que tienen una amplia distribución puede conducir a brotes en varios estados. Brotes de ese tipo se han investigado con el máximo éxito cuando han estado causados por serotipos poco frecuentes o serotipos comunes con un patrón de sensibilidad a antibióticos o un patrón de fagólisis poco común. Estos brotes implicaban al chocolate contaminado con *S. eastbourne (2)*, a las cápsulas de color carmín con *S. cubana (3)*, a la hamburguesa y al rosbif precocinado con *S. newport (4, 5)* y a la leche en polvo con *S. newbrunswick (6)*.

En enero de 1981 investigamos dos brotes de salmonelosis causados por cepas de *S. muenchen* multisensibles que aparecieron en Ohio y en Michigan. La ocurrencia simultánea de dos brotes debidos al mismo serotipo en estados adyacentes sugería un vehículo común. Se investigaron los brotes causados por la marihuana contaminada, que no había sido reconocida previamente como vehículo de transmisión de patógenos bacterianos. Mediante el análisis de los perfiles de los plásmidos (mapeo de fragmentos de ácidos nucléicos), pudimos distinguir la cepa epidémica de *S. muenchen* de aparición frecuente y demostrar la extensión del brote. Antes del brote, el uso de mapeo de fragmentos de ácidos nucleicos

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 306 (21):1249-1253, 1982.

[1]Presentado en la Vigesimoprimera Conferencia Interciencia de Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia, Chicago, 6 de noviembre de 1981.

[2]Sección de Bacteriología Entérica y Epidemiología, División de Enfermedades Bacterianas, Centro para Enfermedades Infecciosas, Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, E.U.A.

de plásmidos se había limitado a las investigaciones de infecciones nosocomiales no entéricas *(7)*.

METODOS

Epidemiología

Identificamos a enfermos con la infección por *S. muenchen* y obtuvimos las historias de los casos mediante la revisión de los registros hospitalarios y de los departamentos de salud, y por entrevistas a los enfermos de Ohio y Michigan. Definimos como caso a aquella persona que siendo el primer miembro de la familia que se puso enfermo se le aisló *S. muenchen* de la sangre o de las heces durante el período comprendido entre diciembre de 1980 y febrero de 1981. Estos estudios iniciales condujeron a un estudio de casos y testigos en el que se realizó telefónicamente una encuesta sobre alimentos, restaurantes, lugares de diversión y contacto con animales de 32 familias de casos y de testigos en Ohio. Las familias testigos se seleccionaron de forma aleatoria en los barrios de los casos mediante una guía de calles. Se excluyó a las familias testigos en las que un miembro de la familia había padecido un proceso diarreico de más de dos días de duración en los dos últimos meses. El estudio de casos y testigos inicial condujo a una segunda encuesta a las familias de los casos, en la que se obtuvo información específica sobre las interrelaciones con otros casos y sobre el uso de fármacos prohibidos.

Para determinar si la marihuana se utilizaba con más frecuencia en los hogares de los casos que en los de los testigos, llevamos a cabo en Michigan un estudio de casos y testigos con 17 casos y 34 testigos pareados por edad y vecindad. Se analizaron estadísticamente, según el método de Miettinen (casos apareados con un número variable de testigos), las respuestas de los casos y de los testigos *(8)*. Se solicitaron muestras de marihuana (menos de 5 g) a las familias de los casos de Ohio, Michigan, Georgia y Alabama y se sometieron a análisis microbiológico.

Investigaciones de laboratorio

Las salmonelas fueron aisladas de muestras de heces y de sangre por los laboratorios hospitalarios mediante técnicas de aislamiento estándar, y fueron serotipadas por los departamentos estatales de salud *(9)*. Se determinaron las reacciones bioquímicas *(9)* y la susceptibilidad a los antibióticos *(10)* de todos los aislamientos, incluidas las cepas control de *S. muenchen* no relacionadas con las epidemias o con el uso de la marihuana. Se efectuó una estimación cuantitativa de la contaminación por salmonela en las muestras de marihuana mediante recuentos en placa de los aislamientos de *S. muenchen*. Para confirmar que las muestras eran de marihuana y para determinar en cada muestra las cantidades de los diferentes cannabinoides presentes, se enviaron muestras contaminadas con salmonela al Instituto de Investigaciones de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Mississippi para un análisis de cromatografía de gases *(11)*.

El perfil de los plásmidos de 116 aislamientos de *S. muenchen* fue determinado por electroforesis-gel-agarosa del ADN plasmídico. Las cepas de *S. muenchen* y de las salmonelas relacionadas antigénicamente, previamente aisladas de diferentes partes de los Estados Unidos, también se analizaron por eloectroforesis-gel-agarosa para que sirvieran de testigos. Los caldos de cultivo fueron lisados con sulfato de sodio dodecílico con alta salinidad *(12)*, o con detergente no iónico Triton X-100 *(13)* y a continuación fueron precipitados por centrifugación *(14)*.

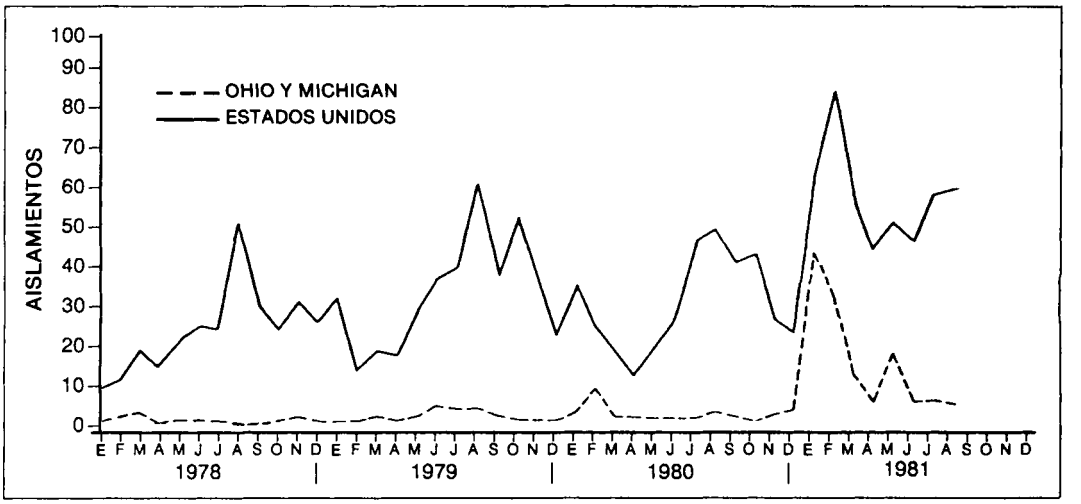
Todo el ADN plasmídico fue analizado por electroforesis con agarosa en bloque vertical *(15)*. El ADN plasmídico de la cepa V517 de *Escherichia coli* servía como control para el peso molecular *(16)*. Se preparó ADN plasmídico purificado de las cepas seleccionadas por digestión con la endonucleasa de restricción Hpa II (Laboratorios Miles) *(17)*. El bacteriófago ADN lambda con un conocido patrón de segmentación Hpa II se utilizó como control para la digestión completa enzimática del ADN.

RESULTADOS

Casos en Ohio y Michigan

El Sistema Nacional de Vigilancia de la Salmonela recibe cada año de 300 a 400 informes de aislamiento de *S. muenchen* de seres humanos *(1)*. Como los aislamientos de muchos otros serotipos de salmonela, los de este serotipo se notifican con más frecuencia durante los meses de verano. En 1981, en contraste con años previos, hubo un marcado aumento en el número notificado de aislamientos (Figura 1). En enero de 1981 se notificaron 63 aislamientos de este sero-

Figura 1. Aislamientos de *Salmonella muenchen* en los casos de infección en los Estados Unidos, desde enero de 1978 hasta finales de agosto de 1981.



tipo, y 87 en febrero de 1981; el 70% de los aislamientos de enero y el 35% de los de febrero se notificaron en Ohio y Michigan.

La distribución por edad de los casos era similar en ambos estados. La edad media de todos los casos era de 10 años; la de los enfermos con menos de un año de edad, era de cinco meses. Se comparó la distribución por edad de los casos de este brote con la distribución por edad notificada en 1980. En estos dos brotes, 14 de 62 personas (23%) tenían de 20 a 29 años de edad, comparado con 33 de 268 (12%) en los que se aisló *S. muenchen* en 1980. Este aumento era significativo (P=0,04, prueba exacta de Fisher, dos colas) y estaba asociado con una reducción, desde un 20% al 8%, en la proporción de personas con 50 años o mayores. Los síntomas predominantes eran diarrea (90%), fiebre (81%), dolor abdominal (73%), diarrea con sangre (54%) y náuseas y vómitos (44%). Treinta y nueve de los casos (62%) fueron hospitalizados. La duración media de la enfermedad fue de ocho días.

El estudio de casos y testigos en Ohio no logró correlacionar un lugar (tal como un supermercado, restaurante, bar o centro de recreo) o un alimento (tal como un producto de carne, queso, aliño, condimento, o dulces de fiesta—pastel de chocolate o de frutas) con el brote. No obstante, descubrimos que el 44% de las familias de los casos y ninguna de las de los testigos tenían niños menores de un año de edad (P<0,001), y que todas las familias de los casos pero solo el 41% de las de los testigos incluían a personas de 15 a 35 años de edad (P<0,001).

Debido a la asociación con los adultos jóvenes, la falta de asociación con un alimento, restaurante o actividad, y alguna información de tipo anecdótico, preguntamos sobre el uso de fármacos prohibidos durante una segunda entrevista a los miembros de las familias de los casos. Ninguno de los miembros de las familias declaró que usaban drogas excepto la marihuana, pero la exposición a la marihuana parecía ser alta. En Ohio y Michigan, 49 enfermos (78%) habían estado expuestos a la marihuana: 13 enfermos (21%) declararon el uso personal de marihuana, 22 (35%) habían estado expuestos a la marihuana en la casa, pero no la habían fumado, y 14 (22%) habían estado expuestos a la marihuana fuera de la casa pero negaron haberla fumado; 14 (22%) no tenían exposición conocida a la marihuana.

Poco tiempo después de descubrir la asociación en Ohio, realizamos el segundo estudio de casos y testigos en Michigan. El 76% de los enfermos, comparados con el 21% de los testigos, notificaron la exposición personal o familiar a la marihuana (Cuadro 1). La probabilidad de que los enfermos hubieran estado expuestos a la marihuana en las dos semanas anteriores a su enfermedad era 20 veces mayor que la de los tes-

Cuadro 1. Exposición personal o familiar a la marihuana entre los casos y los testigos de Michigan, desde enero hasta finales de febrero de 1981.[a]

Casos	Testigos			
	Ambas sí	1 sí 1 no	Ambas no	Totales
Sí	1	4	8	13
No	0	1	3	4
Totales	1	5	11	17

[a]Existía una diferencia significativa entre los casos y los testigos (P = 0,0006, riesgo relativo = 20).

tigos (P<0,001). Los casos negaron formalmente la ingestión de marihuana en los alimentos.

Casos en otros estados

Como resultado de los estudios en Michigan y Ohio, dos casos de enteritis causada por *S. muenchen* fueron notificados en Alabama y 21 casos fueron notificados en Georgia *(18, 19)*. Los dos enfermos de Alabama tenían menos de seis meses de edad y padecían diarrea; uno fue hospitalizado. Las madres de ambos niños fumaban marihuana en la casa. En Georgia, se consiguió obtener información sobre 15 de los enfermos; 10 de los enfermos eran menores de siete años, y cinco tenían entre 20 a 27 años. Todos los adultos jóvenes fumaban marihuana, y los padres de siete de los 10 niños afectados la fumaban en la casa.

Investigaciones de laboratorio

Se aisló *S. muenchen* de muestras de marihuana de tres de las cuatro familias de casos de Ohio, y de una familia de casos en Michigan, en Alabama y en Georgia. La estimación del recuento en placa de los microorganismos de salmonela por cada gramo de marihuana indicó niveles extremadamente altos de contaminación (Cuadro 2). Los microorganismos aislados en las otras tres muestras fueron similares. El análisis bioquímico de las muestras sospechosas de marihuana confirmó que eran de marihuana, pero el tipo no sugería su país de origen.

Las cepas de *S. muenchen* aisladas de los enfermos y de la marihuana en Ohio y en Michigan eran sensibles a todos los antibióticos probados y eran bioquímicamente indistinguibles de las *S. muenchen* control (en una serie de 36 reacciones de prueba). Inicialmente, se analizaron las cepas de la epidemia de Ohio y se descubrió que contenían dos plásmidos con pesos moleculares de 3,1 y 7,4 megadalton... Subsecuentemente, se encontraron estos plásmidos en todas las cepas, independientemente de la sensibilidad antibiótica, que fueron aisladas de los enfermos implicados en los brotes por marihuana contaminada investigados. Ninguna de las cepas control aisladas en años anteriores o recientemente de fuentes conocidas como negativas (es decir, fuentes no relacionadas con la marihuana) contenía los dos mismos plásmidos. El análisis más detallado de los plásmidos de las cepas de *S. muenchen* aisladas de enfermos durante el período de diciembre de 1980 hasta el final de febrero de 1981 en nueve estados identificó este

Cuadro 2. Características de la salmonela aislada de las muestras de marihuana obtenidas en los hogares de los casos, febrero de 1981.

Muestra	Estado	Serotipo	Recuento de colonias por gramo[a]	Otros microorganismos encontrados[b]	Sensibilidad antibiótica[c]
A	Ohio	*S. muenchen*	8×10^5	1,2,3,4	S
B	Ohio	*S. muenchen*	4×10^7	1,2,3,4	S
		S. oslo	4×10^6	NT	S
C	Ohio	*S. muenchen*	5×10^7	1,2,3,4,5	S
D	Michigan	*S. muenchen*	CNS	NP	S
E	Georgia	*S. muenchen*	CNS	NP	S
F	Alabama	*S. muenchen*	CNS	NP	R

[a]CNS significa una cantidad suficiente para la determinación.
[b]1 significa *Staphylococcus epidermidis*, 2 *Escherichia coli*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, 4 estreptococos del Grupo D, y 5 *Pseudomonas aeruginosa*, NP significa no probado.
[c]S significa sensibilidad a todos los antibióticos probados, y R resistencia a la ampicilina.

patrón de plásmidos en los residentes de California, Arizona y Massachusetts (Cuadro 3). Las digestiones similares por la endonucleasa de restricción del ADN plasmídico de la *S. muenchen* en Ohio, Georgia y California confirmaron que estaban relacionados por lugares de reconocimiento del Hpa II [secuencia nucleótica CCGG (citosina-citosina-guanina-guanina)] y tamaño...

DISCUSION

En esta investigación, concluimos que dos brotes simultáneos de gastroenteritis por *S. muenchen* en Ohio y en Michigan fueron causados por la exposición a la marihuana contaminada, después de demostrar que el uso de la marihuana era significativamente más prevalente en las familias de casos que en las de testigos, y después de aislar la *S. muenchen* de las muestras de la marihuana de las familias de casos en ambos estados.

Cuadro 3. Perfiles de los plásmidos de la *Salmonella muenchen*.

Origen del microorganismo	Plásmidos característicos[a]	Ninguno u otros plásmidos
	No. de cepas	
Alabama	4[b]	–
Arizona	4	–
Georgia	4	–
West Virginia	4	–
Ohio	12[b]	1
Michigan	26[b]	2
Massachusetts	9	11
California	3	12
Wisconsin	1	5
New Hampshire	–	1
Washington (state)	–	4
Pennsylvania	–	3
Texas	–	7
Vermont	–	3
Testigos C2	–	10[c]
Testigos con *S. muenchen*	–	16[c]
	67	75

[a]Los tamaños de los plásmidos característicos son aproximadamente 3×10^6 y 7×10^6 dalton.

[b]Este número incluye cepas de *S. muenchen* aisladas directamente de la marihuana.

[c]Cepas control obtenidas de la colección en existencia en los Centros para el Control de Enfermedades.

Cuando la marihuana está lista para la venta, se almacena a la temperatura ambiente en una atmósfera seca. Bajo estas condiciones, las salmonelas pueden permanecer viables pero no crecen. Los estudios cuantitativos efectuados en estas muestras indicaron que era improbable que el grado de contaminación (10^6 a 10^7 salmonelas por gramo de marihuana) hubiera ocurrido a través de la simple inoculación por las manos de los usuarios contaminadas por otras fuentes. Las similitudes entre la microflora que acompañaba a las tres muestras también sugirieron la contaminación debida a la mezcla directa de la marihuana con heces animales, lo cual pudo suceder como resultado de la fertilización con estiércol sin tratar, contaminación inadvertida durante el secado o almacenaje, o simplemente una adulteración directa con estiércol seco para aumentar el peso del producto.

La Agencia de Control de Drogas de los Estados Unidos estimó que la marihuana utilizada en este país en 1980 se cultivó en Colombia (75%), México (11%), Jamaica (7%) y los propios Estados Unidos (7%) *(20)*. La Agencia sugiere que la mayoría de la marihuana importada de México se queda en el suroeste de los Estados Unidos, mientras que la cultivada en los Estados Unidos no se distribuye fuera del estado en el que se cultiva. La distribución de costa a costa de esta marihuana nos llevó a sospechar que el país de origen sería Colombia o Jamaica.

La investigación de este brote reveló un nuevo vehículo para la infección por salmonela capaz de provocar un brote multiestatal; también aumentó nuestro conocimiento sobre la infección al mostrar que un vehículo que no es ingerido puede causar una salmonelosis. La marihuana puede contaminar los dedos durante la preparación de un cigarrillo de marihuana o los labios mientras que se fuma. En este brote, el número de salmonelas ingeridas por la contaminación entre mano y boca o cigarrillo y boca era lo suficiente para causar una infección en los adultos jóvenes. Los casos en los niños pueden haberse producido por el contacto directo con restos de marihuana, contacto con las personas infectadas, o por la contaminación secundaria de los alimentos.

El mayor grado de contaminación y el uso prolongado o la exposición pueden ser suficientes para explicar la infección, pero puede ser que otros factores del huésped puedan haber estado implicados. En otro estudio, se descubrió

que los usuarios de *Cannabis* por largo tiempo tenían poco o ningún ácido gástrico y podían infectarse con un número menor de *Vibrio cholerae 01* que los que se necesitaban para infectar a otros voluntarios *(21)*. Ya que la acidez gástrica actúa como una barrera importante contra los microorganismos ingeridos, esta acidez reducida podía haber predispuesto a este grupo a una infección después de que hubieran ingerido inóculos más pequeños. En las personas que fumaban marihuana contaminada, es posible que algunos microorganismos de salmonela fueran inhalados dentro de los pulmones.

La proporción de casos en niños (el 50% de los cuales tenían menos de 10 años) en este brote fue similar a la notificada al Sistema de Vigilancia de la Salmonela (40%) *(1)*. En este brote, es cierto que los niños estaban menos expuestos al vehículo que los adultos. Esto sugiere que en un brote de salmonelosis, aunque una gran proporción de los casos hubiesen ocurrido en la población infantil y en los niños, la investigación para determinar el vehículo de transmisión debería incluir el examen de exposiciones comunes en los adultos de las familias.

El análisis del ADN plasmídico de estas cepas relacionadas epidemiológicamente identificó dos pequeños plásmidos que eran únicos de las cepas asociadas con y aisladas de la marihuana. Aunque pequeños plásmidos crípticos se ven frecuentemente en microorganismos entéricos, otras *S. muenchen* que se conocen que no están relacionadas con el uso de la marihuana no contenían ninguno de estos plásmidos. La comparación con otras salmonelas no probadas previamente tampoco reveló un patrón similar. Los patrones idénticos de digestión del enzima Hpa II fueron la evidencia adicional para un solo perfil del plásmido.

No se esperaba que los dos pequeños plásmidos fueran únicos para las cepas asociadas con epidemias o con la marihuana, o que permanecieran tan estables como lo hicieron. No existe ninguna función conocida para estos plásmidos y en consecuencia ninguna presión selectiva natural o de laboratorio conocida para ellos. Es posible que cualquier cepa de *S. muenchen* con una o ninguna de estas bandas pueda haber perdido el ADN que, por definición, no es esencial para la supervivencia de la célula bacteriana. También es posible que las cepas de *S. muenchen* relacionadas con epidemias puedan adquirir un plásmido; esto sucedió sin afectar a los dos pequeños plásmidos o a cualquier otra característica de cultivo conocida. El intestino suministra una fuente tan rica de donantes y receptores potenciales de ADN plasmídico que es muy interesante que el mapeo de fragmentos de ácidos nucléicos de *S. muenchen* asociado con la marihuana permaneciera esencialmente inalterado sobre una amplia zona geográfica y después de pasar por varios huéspedes humanos. Por lo tanto, el mapeo de fragmentos de ácidos nucléicos de plásmidos es un método útil para identificar a los microorganismos adquiridos en la comunidad que no pueden ser tipificados por otras técnicas.

* * *

Estamos en deuda con los Dres. William Hall, James Alexander y Richard Goodman y con el Sr. Robert Campbell por su ayuda en la investigación epidemiológica de este brote; con la Sra. Mardi Russell y con el Dr. Carlton Turner por el análisis bioquímico de las muestras de marihuana; con la Sra. Joy Wells y el Dr. Earl Renshaw por su ayuda en la investigación de laboratorio de este brote; con la Sra. Dot Anderson por la preparación del manuscrito; y con la Sra. Charlotte Turner y los Dres. Mitchell Cohen y Paul Blake por la revisión del mismo.

Referencias

(1) Salmonella Surveillance Annual Summary, 1978. Atlanta, Georgia, Centros para el Control de Enfermedades, 1981.

(2) Craven, P. C., D. C. Mackel, W. B. Baine *et al.* International outbreak of *Salmonella eastbourne* infection traced to contaminated chocolate. *Lancet* 1:788-93, 1975.

(3) Lang, D. J., L. J. Kunz, A. R. Martin, S. A. Schroeder y L. A. Thompson. Carmine as a source of nosocomial salmonellosis. *N Engl J Med* 276:829-32, 1967.

(4) Fontaine, R. E., S. Among, W. T. Martin *et al.* Raw hamburger: an interstate common source of human salmonellosis. *Am J Epidemiol* 107:36-45, 1978.

(5) Multi-state outbreak of *Salmonella newport* transmitted by precooked roasts of beef. *Morbid Mortal Weekly Rep* 26:277-8, 1977.

(6) Collins, R. N., M. D. Treger, J. B. Goldsby, J. R. Boring, III, D. B. Coohon y R. N. Barr. Interstate outbreak of *Salmonella newbrunswick* infection traced to powdered milk. *JAMA* 203:838-44, 1968.

(7) Schaberg, D. R., L. S. Tompkins y S. Falkow. Use of agarose gel electrophoresis of plasmid deoxyribonucleic acid to fingerprint gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 13:1105-8, 1981.

(8) Miettinen, O. S. Individual matching with mul-

tiple controls in the case of all-or-none responses. *Biometrics* 25:339-55, 1969.

(9) Edwards, P. R. y W. H. Ewing. Identification of Enterobacteriaceae, 3ª ed. Minneapolis, Minnesota, Burgess, 1972.

(10) Bauer, A. W., W. M. M. Kirby, J. C. Sherris y M. Turck. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 45:493-6, 1966.

(11) Fetterman, P. S., N. J. Doorenbos, E. S. Deith y M. W. Quimby. A sample gas liquid chromatography procedure for determination of cannabinoidic acids in *Cannabis sativa* L. *Experientia* 27:988-90, 1971.

(12) Guerry, P., D. J. LeBland y S. Falkow. General method for the isolation of plasmid deoxyribonucleic acid. *J Bacteriol* 116:1064-6, 1973.

(13) Humphreys, G. O., G. A. Willshaw y E. S. Anderson. A simple method for the preparation of large quantities of pure plasmid DNA. *Biochim Biophys Acta* 383:457-63, 1975.

(14) Elwell, L. P., J. deGraafft, D. Seibert y S. Falkow. Plasmid-linked ampicillin resistance in *Haemophilus influenza type b. Infect Immun* 12:404-10, 1975.

(15) Meyers, J. A., D. Sanchez, L. P. Elwell y S. Falkow. Simple agarose gel electrophoretic method for the identification and characterization of plasmic deoxyribonucleic acid. *J Bacteriol* 127:1529-37, 1976.

(16) Macrina, F. L., D. J. Kopecko, K. R. Jones, D. J. Ayers y S. M. McCowen. A multiple plasmid-containing *Escherichia coli* strain: convenient source of size reference plasmid molecules. *Plasmid* 1:417-20, 1978.

(17) Radloff, R., W. Bauer e I. Vinograd. A dye-buoyant density method for the detection and isolation of closed circular duplex DNA: the closed circular DNA in HeLa cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 57:1514-21, 1967.

(18) Salmonellosis traced to marijuana. Alabama Department of Public Health. Marzo 1981:2. (Communicable Disease Report No. 9).

(19) Salmonellosis and marijuana: unexpected transmission (Georgia Epidemiology Report). Atlanta, Georgia Department of Human Resources. Febrero 1981:1.

(20) The National Narcotics Intelligence Consumers Committee. Narcotics intelligence estimate: the supply of drugs to the U.S. illicit market from foreign and domestic sources in 1979. Washington, D.C., Drug Enforcement Administration, 1979.

(21) Nalin, D. R., M. M. Levine, J. Rhead *et al.* Cannabis, hypochlorthydria, and cholera. *Lancet* 2:859-62, 1978.

EL CONSUMO DE TABACO COMO POSIBLE FACTOR ETIOLOGICO EN EL CARCINOMA BRONCOGENICO: UN ESTUDIO DE 684 CASOS COMPROBADOS[1]

Ernest L. Wynder y Evarts A. Graham[2]

Aumento general. Existe un acuerdo bastante general de que la incidencia del carcinoma broncogénico ha aumentado mucho durante los últimos 50 años. Los estudios estadísticos en el Charity Hospital de Nueva Orleans *(1)*, el St. Louis City Hospital *(2)* y el Veterans Administration Hospital de Hines, Illinois *(3)* han revelado que en estos hospitales el cáncer pulmonar es actualmente el cáncer visceral más frecuente entre los hombres.

Las estadísticas de las autopsias en todo el mundo muestran un gran aumento en la incidencia de carcinoma broncogénico en relación con el cáncer en general. Kennaway y Kennaway *(4, 5)*, en un minucioso estudio estadístico de los certificados de defunción de Inglaterra y Gales entre 1928 y 1945, han presentado evidencias indudables sobre un importante aumento del número de muertes por cáncer pulmonar. En los Estados Unidos, las estadísticas recopiladas por la Sociedad Americana contra el Cáncer muestran una tendencia similar durante los dos últimos decenios *(6)*.

El tabaco como posible causa del aumento. La sugerencia de que el hábito de fumar, y en particular de fumar cigarrillos, puede ser importante en la producción del carcinoma broncogénico ha sido expuesta por muchos autores que han estudiado el tema, aunque faltan estudios clínicos bien controlados y a gran escala. Adler *(7)*, en 1912, fue uno de los primeros en pensar que el tabaco podía jugar algún papel en este sentido. Tylecote *(8)*, Hoffmann *(9)*, NcNally *(10)*, Lickint *(11)*, Arkin y Wagner *(12)*, Roffo *(13)* y Maier *(14)* son solamente algunos de los investigadores que opinaban que existían algunas evidencias de que el tabaco era un factor importante en el aumento del cáncer pulmonar. Müller *(15)* en 1939, a través de un estudio estadístico clínico, minucioso pero limitado, ofreció buenas evidencias de que la costumbre de fumar mucho es un factor etiológico importante. En 1941, Ochsner y DeBakey *(16)* llamaron la atención sobre la similitud entre la curva de aumento de los cigarrillos vendidos en este país y la mayor prevalencia del cáncer pulmonar primario. Ellos subrayaron la posible relación etiológica entre el hábito de fumar cigarrillos y esta enfermedad. En un artículo reciente, Schrek *(17)* sacó la conclusión de que existen pruebas fehacientes de que el fumar cigarrillos es un factor etiológico en el cáncer del tracto respiratorio y descubrió que sus datos estaban de acuerdo con los resultados de un informe preliminar presentado por Wynder y Graham en la Conferencia Nacional sobre el Cáncer en febrero de 1949 *(18)*.

Objetivo del estudio. El objetivo del presente estudio era tratar de determinar, en la medida de lo posible mediante investigaciones clínicas, métodos estadísticos y estudios experimentales, la importancia de diferentes factores exógenos que pudieran jugar un papel en la inducción del carcinoma broncogénico. En este sentido, intentamos ver la importancia relativa de las enfermedades pulmonares previas, distribución rural y urbana de los enfermos, sus diferentes ocupaciones y antecedentes hereditarios, así como sus hábitos de fumar. Obteniendo toda esta información, esperábamos determinar si cualquiera de estos factores, solos o en combinación, han tenido efecto en el aumento del carcinoma broncogénico.

En este artículo ponemos el énfasis principal en nuestros descubrimientos en relación con el hábito de fumar.

Fuente: *Journal of the American Medical Association* 143(4):329-336, 1950.

[1]Este estudio recibió el apoyo de una subvención de la American Cancer Society. Otras fases del estudio se presentarán en publicaciones subsecuentes.

[2]Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina de la Universidad de Washington y Hospital Barnes, E.U.A.

METODO DEL ESTUDIO

Los resultados de este estudio se basan en 684 casos confirmados de carcinoma broncogénico. Se debe subrayar que los resultados de este informe no se obtuvieron de los registros hospitalarios, ya que averiguamos al principio del estudio que los registros rutinarios no suministraban respuestas satisfactorias a nuestras preguntas. Por lo tanto, se decidió buscar los datos deseados por medio de entrevistas especiales. De los enfermos a los que se refiere este artículo, 634 fueron entrevistados personalmente, y en 33 casos obtuvimos la información enviándoles un cuestionario.[3] En los restantes 17 casos, se obtuvo la información requerida por el cuestionario a través de una persona que había conocido íntimamente al enfermo durante toda su vida adulta.

Mediante la cooperación de muchos hospitales y médicos de todas las regiones del país, que nos dieron permiso para entrevistar a sus pacientes, se cree que se obtuvo una muestra transversal relativamente representativa de todos los Estados Unidos. La lista de las instituciones y médicos que cooperaron se presenta más abajo.[4]

Para que esta encuesta fuera lo más uniforme posible, cada entrevistador utilizó el cuestionario que se presenta en el Cuadro 1.

Con respecto a los hábitos de fumar, consideramos particularmente imprescindible conocer cuánto fumaba anteriormente cada enfermo, aunque pudiera ser que no fumara o que fumara poco en el momento de la entrevista. El motivo de esto era la existencia bien conocida de un período de latencia entre la exposición a una sustancia carcinogénica y la aparición del cáncer. Muchos pacientes que ingresaron en el hospital por enfermedades pulmonares crónicas habían dejado de fumar hacía meses, e incluso años. Por lo tanto, pedimos a los enfermos que estimaran el consumo medio de tabaco durante los 20 últimos años de su período de fumador. Se interrogó de la misma manera a los enfermos testigos; de modo que cualquier error que se produjera por este método de estimar los hábitos de fumar quedara equilibrado.

En la parte del interrogatorio referente a las ocupaciones de los enfermos tratamos de conocer todos los trabajos de cada enfermo, los años durante los cuales había ocupado los diversos puestos de trabajo, y los tipos de polvos o humos a los cuales había estado expuesto. Se obtuvieron detalles similares en relación con otras posibles exposiciones, tales como las que un enfermo hubiera podido experimentar en relación con ciertos pasatiempos.

Clasificación de los hábitos de fumar. A fin de facilitar un análisis estadístico de los resultados, se estableció la clasificación arbitraria de los hábitos de fumar que se presenta en el Cuadro 2. Si un enfermo había fumado durante menos de 20 años, se ajustó la cantidad que solía fumar a un período de 20 años. De este modo un enfermo que fumara 20 cigarrillos diarios durante solo 10 años se clasificó como si fumara 10 cigarrillos diarios durante los 20 años (clase 2). Semejantes ajustes rara vez fueron necesarios, ya que solo pocos enfermos habían fumado durante menos de 20 años.

Si un hombre fumaba habitualmente más de un tipo de tabaco durante los últimos 20 años, se sumaron los diferentes tipos para completar

[3] Los cuestionarios fueron enviados a los pacientes hombres y mujeres con cáncer pulmonar por el Servicio de Cirugía Torácica Dr. W. L. Watson, del Memorial Hospital de Nueva York.

[4] CALIFORNIA: Pacientes privados de los doctores L. Brewer, Daniels, F. Dolley, D. Dugan, H. Garland, E. Helman, J. Jones, W. Rogers, P. Samson, B. Stephens. Hospitales: Birmingham General, French, Good Samaritan, Letterman General, Los Angeles County, Southern Pacific General, Stanford, United States Marine, United States Naval, University of California, Wadsworth General. COLORADO: Pacientes privados de los doctores A. Brown, F. Condon, J. Grow, F. Harper. M. Peck. Hospitales: Colorado General, Denver General, Fitzsimmons, Fort Logan Veterans, General Rose, St. Lukes. DISTRITO DE COLUMBIA: Pacientes privados de los doctores B. Blades, E. Davis. Hospitales: Georgetown, George Washington, Walter Reed. ILLINOIS: Hospitales: Cook County, Veterans Administration, Hines. Ill. MARYLAND: Hospitales: Johns Hopkins, United States Naval. MASSACHUSETTS: Pacientes privados de los doctores D. Harken, R. Overholt. Hospitales: Boston City, Massachusetts General, New England Deaconess. MICHIGAN: Hospitales: Dearborn Veterans. MISSOURI: Pacientes privados de los doctores J. Flance, A. Goldman, R. Smith. Hospitales: Jefferson Barracks Veterans, Jewish, St. Louis City, St. Louis County. NEW JERSEY: Hospitales: Berthold S. Pollack, Newark City. NEW YORK: Pacientes privados de los doctores W. Cajan, H. Maier, J. Pool, W. Watson. Hospitales: Bellevue, Veterans Administration, Brooklyn Cancer Institute, Kings County Memorial, Montefiore, New York City Cancer Institute, New York Hospital. Presbyterian, Roswell Park Memorial Institute. OHIO: Hospitales: Veterans Administration. PENNSYLVANIA: Pacientes privados del doctor J. Johnson. Hospitales: Jefferson Medical College, Temple University, University of Pennsylvania. UTAH: Pacientes privados de los doctores W. Rumel, Cutler. Hospitales: Holy Cross, St. Marks, Salt Lake County General, Veterans Administration, Dr. W. H. Groves, Latter-Day Saints.

Cuadro 1. Estudio etiológico.

Nombre Edad

1. ¿Ha padecido alguna vez una enfermedad pulmonar? Si es así, indique tiempo, duración y localización la enfermedad:
   Neumonía Asma Tuberculosis Bronquitis
   Gripe Absceso pulmonar Lesiones torácicas Otras
2. ¿Fuma o fumaba Ud.? Sí ☐ No ☐
3. ¿A qué edad empezó a fumar?
4. ¿A qué edad dejó de fumar?
5. ¿Qué promedio de tabaco diario fumaba durante los últimos 20 años de su período de fumador?
   Cigarrillos Puros Pipas
6. ¿Inhala el humo? Sí ☐ No ☐
7. ¿Padece una tos crónica que atribuye al tabaco, especialmente durante el primer consumo matinal? Si es así, ¿cuánto tiempo le dura?
   Sí ☐ No ☐
   Duración
8. ¿Fuma antes o después del desayuno?
   Antes ☐ Después ☐
9. Indique la marca o marcas, y fechas, si ha fumado exclusivamente una marca en particular durante más de cinco años.
   ¿Cambia frecuentemente?
   Primera marca-desde 19 hasta 19
   Segunda marca-desde 19 hasta 19
10. ¿Qué tipos de trabajo ha tenido? ¿Ha estado expuesto a polvos o a humos mientras trabajaba allí? (Use el reverso de la hoja para una descripción detallada de las posibles exposiciones.)
    Desde Hasta Cargo Polvos o humos
11. ¿Estuvo expuesto a polvos o humos irritantes fuera de su trabajo? En particular, ¿ha utilizado excesivamente insecticidas por pulverización? Si es así, indique tipo y duración.
    Sí ☐ No ☐ Tipo Duración
12. ¿Qué promedio de alcohol consume o ha consumido diariamente? Indique tipo y duración en años
    Whisky Cerveza Vino
13. ¿Donde nació y dónde ha vivido la mayor parte de su vida? Indique el tiempo aproximado que ha pasado en una localidad determinada. ¿Nivel de estudios alcanzados?
    Lugar de nacimiento Domicilio Nivel de estudios
14. Indique la causa de fallecimiento de sus padres, y hermanos y hermanas si los tiene.
15. Lugar de la lesión Diagnóstico microscópico
    Clase Papanicolaou Clase etiológica

Entrevistador .....

Cuadro 2. Clasificación por los hábitos de fumar.

Grupo 0	No fumadores (Menos de 1 cigarrillo diario durante más de 20 años)[a]
Grupo 1	Fumadores de consumo mínimo (Entre 1 y 9 cigarrillos diarios durante más de 20 años)[a,b]
Grupo 2	Fumadores de consumo moderado (Entre 10 y 15 cigarrillos diarios durante más de 20 años)[a]
Grupo 3	Fumadores de consumo alto (Entre 16 y 20 cigarrillos diarios durante más de 20 años)[a]
Grupo 4	Fumadores de consumo excesivo (Entre 21 y 24 cigarrillos diarios durante más de 20 años)[a]
Grupo 5	Fumadores inveterados (35 cigarrillos o más diarios durante al menos 20 años)[a]

[a]Los fumadores de pipa y puros han sido incluidos arbitrariamente, contando un puro como 5 cigarrillos y una pipa como 2-1/2 cigarrillos.

[b]Incluye a los fumadores de consumo mínimo (de 1 a 4 cigarrillos diarios, o el equivalente en pipas o puros, durante más de 20 años).

su clasificación. De este modo, un hombre que fumaba un paquete de cigarrillos diariamente, además de dos puros, fue clasificado en la clase 5, como fumador excesivo.

Tipos histológicos. Para asegurar un diagnóstico incuestionable, en todos los casos se obtuvo una confirmación microscópica de la presencia del carcinoma. Se planteó alguna dificultad en la clasificación histológica, debido a la variedad de términos empleados por los patólogos de los diferentes hospitales que examinaron las muestras. Por ejemplo, lo que algunos patólogos designaban como adenocarcinoma, otros los clasificaban como carcinoma indiferenciado. Asimismo, a veces se utilizó el término carcinoma bronquial de células pequeñas, redondas o de células en grano de avena, designación no reconocida por algunos patólogos. En algunos casos, los patólogos denominaron una lesión, tomada de la sección de la biopsia, simplemente carcinoma, sin clasificar. No obstante, se puede decir que en general los tipos histológicos con mucho mayor prevalencia eran el carcinoma epidermoide o escamoso y su variante el carcinoma indiferenciado. Estos son los tipos más frecuentemente encontrados entre los hombres. Entre las mujeres, hasta ahora el adenocarcinoma ha sido casi tan frecuente como los otros tipos. Es incuestionable que los carcinomas epidermoides y los indiferenciados son los que han mostrado el mayor aumento en años recientes. Por este motivo teníamos un interés particular en estudiar estos tipos separadamente de los adenocarcinomas. El informe actual incluye a 605 enfermos hombres y a 25 mujeres con carcinomas epidermoides, indiferenciados y sin clasificar y a 39 hombres y 15 mujeres con adenocarcinomas. Para determinar posibles variaciones por sexo en la etiología del cáncer pulmonar, los resultados en hombres y mujeres se presentan por separado.

Estudio de Control I. Para tener en cuenta todos los sesgos posibles por parte de los entrevistadores, que visitaron solamente a enfermos que se creía que tenían carcinoma broncogénico, se consideró conveniente llevar a cabo un estudio de control en el cual un investigador no médico entrevistará a cada paciente ingresado en el Servicio Torácico del Hospital Barnes sin que supiera de antemano el diagnóstico. Se utilizaron dos entrevistadores[5] para este propósito. Cuando se determinaron los diagnósticos finales, se separaron todos los casos de cáncer pulmonar (75 hombres) de los demás casos (132). Se excluyeron a enfermos testigos con menos de 30 años de edad, debido a que no había casos de cáncer en este grupo de edad. También se omitieron a 17 enfermos varones, para los cuales no se logró ningún diagnóstico definitivo.

Además, estos entrevistadores interrogaron a enfermos con cáncer pulmonar de otros hospitales de St. Louis[6] también sin conocimientos previos del diagnóstico. En este caso se facilitó a los entrevistadores los nombres de algunos pacientes con enfermedades torácicas, de un grupo de edad comparable, de los cuales se sospechaba que al menos uno padecía carcinoma broncogénico. Los enfermos con cáncer pulmonar comprobado (25 hombres) y los otros enfermos (54 hombres) se añadieron a los grupos del Hospital Barnes, para completar de forma colectiva el estudio de control I.

Para determinar los hábitos de fumar así como los otros datos contenidos en el cuestionario de nuestro estudio sobre otros enfermos hospitalizados, los investigadores no médicos también interrogaron a enfermos que no padecían

[5]Betty G. Proctor y Adele B. Croninger.

[6]City Hospital, Jewish Hospital y Veterans Administration Hospital.

cáncer pulmonar en los servicios quirúrgicos y de medicina general del Hospital Barnes, del Jefferson Barracks Veterans Hospital y del St. Louis City Hospital. Este grupo, llamado la "población hospitalaria general", consistía en 780 enfermos. También se entrevistó a un total de 552 mujeres enfermas que no padecían cáncer pulmonar, como enfermos testigos en nuestros servicios quirúrgicos y médicos.

El estudio de control pretendía lograr dos objetivos. Uno era descubrir las posibles exposiciones a irritantes exógenos de un gran grupo de enfermos que no padecían cáncer pulmonar, y el otro de comprobar la validez de las entrevistas realizadas por los que conocían de antemano el diagnóstico de sospecha de un caso dado.

Distribución por edad de los casos testigos. Para la debida evaluación estadística de un estudio de este tipo, es evidente que la distribución por edad debería ser la misma en los casos testigos que en los de cáncer pulmonar. Ya que no se encontró ningún enfermo con cáncer pulmonar que tuviera menos de 30 años o más de 80 años de edad, no se han incluido a testigos de estas edades. Los testigos comprendían enfermos no seleccionados, según ingresaron en el Hospital Barnes y otros hospitales de St. Louis. Por este motivo, su distribución por edad no es idéntica a la de los enfermos de cáncer. A fin de poder evaluar los casos no cancerosos en base a la misma distribución por edad que la encontrada entre los casos cancerosos, se hicieron los siguientes ajustes:

Los resultados combinados incluyen datos sobre 780 casos no cancerosos. Entre ellos existe la siguiente distribución por edad: 30 a 39, 18,7%; 40 a 49, 21%; 50 a 59, 26,9%; 60 a 69, 20,5% y 70 a 79, 12,8%. (Para la distribución por edad en los 605 casos de cáncer, véase el Cuadro 5).

Las clasificaciones de fumador de los casos testigos se han hecho de forma proporcional a la distribución por edad entre los casos de cáncer multiplicando el valor porcentual de cada clasificación de fumador en cada grupo de edad de los testigos por la proporción de casos de cáncer en aquel grupo de edad. Por ejemplo, en el grupo de edad de 30 a 39 años de los testigos había 146 enfermos (el 18,7%), de los cuales 20 (el 13,6%) eran no fumadores. No obstante, dado que solo el 2,3% de los enfermos cancerosos se encontraban en este grupo de edad, el valor de 13,6% se hizo proporcional a la distribución por edad en los casos cancerosos (el 2,3%).[7] De modo similar, las clasificaciones de fumador para el grupo de testigos de 40 a 49 años se hicieron de forma proporcional al 17,4%. Finalmente, se sumaron los cocientes de las clasificaciones de fumador en cada grupo de edad para obtener los valores porcentuales mostrados en la Figura 1. Los datos detallados que comparan las clasificaciones de fumador de ambos grupos según la edad se muestran en el Cuadro 6. Los valores proporcionales se obtuvieron de estos datos.

Los 100 casos de cáncer y los 186 casos del estudio de control I se hicieron proporcionales de la misma forma.

Estudio de Control II. Además del estudio de control que se acaba de citar, se consideró útil que otros médicos realizaran entrevistas similares utilizando nuestro cuestionario. Se opinó que los resultados servirían como control efectivo para los casos recogidos bajo nuestra propia supervisión.

En este momento, estamos presentando los resultados preliminares basados en 83 enfermos entrevistados por el Dr. H. G. Turner en el Bellevue Hospital, Columbia University Division (Nueva York)[8] en el Boston City Hospital por el Dr. G. W. Ware,[9] en el Crile Veterans Hospital (Cleveland, Ohio) por el Dr. C. T. Surington, y en el Veterans Administration Hospital (Hines, Illinois) por el Dr. E. J. Shabart.

RESULTADOS

Los primeros datos que se presentan están basados en 605 casos comprobados de hombres que padecían carcinoma broncogénico, diferente al adenocarcinoma. Se diagnosticaron 595 de estos casos por medio de biopsia tisular, nueve por examen de esputo, y uno mediante el estudio de la serosidad intrapleural.[10]

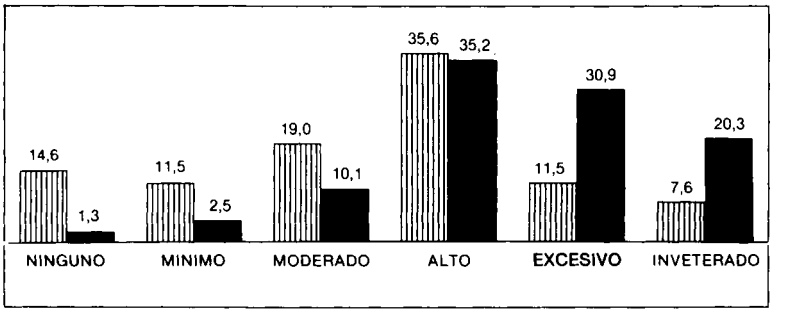
[7] $\frac{13,6 \times 2,3}{100} = 0,312$ Este es el cociente que, añadido a los otros determinados de la misma forma, produce los datos mostrados en la Figura 1.

[8] Al servicio del Dr. James B. Amberson.

[9] Al servicio del Dr. John W. Strieder.

[10] Ocho de estos casos fueron diagnosticados en el laboratorio del Dr. Papanicolaou con la evidencia concluyente de carcinoma. Un examen del esputo y otro del exudado pleural fueron efectuados en el Boston City Hospital.

Figura 1. Porcentajes de consumo de tabaco entre los 605 enfermos hombres con cáncer pulmonar (barras sombreadas) y 780 hombres de la población hospitalaria general sin cáncer (barras rayadas) de la misma distribución por edad y situación económica.

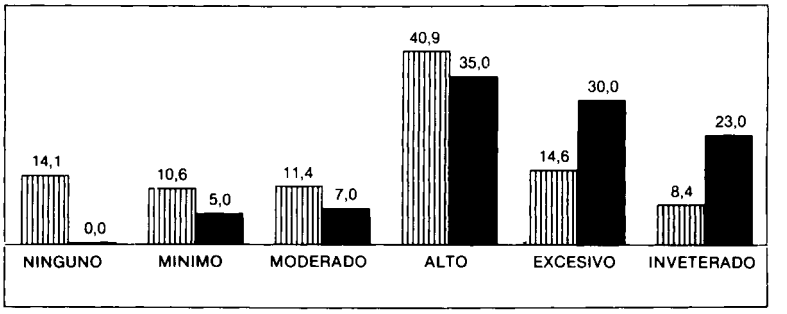


Comparación de los estudios independientes. Antes de comparar los hábitos de fumar de los 605 enfermos con cáncer pulmonar con los de la población hospitalaria general, puede ser útil comparar los resultados de los dos estudios de control y el grupo de 422 enfermos (estudio III) entrevistados y recogidos por uno de nosotros (E. L. W.), para determinar cualquier posible sesgo en los casos en los cuales el diagnóstico sospechado era conocido de antemano, y si los datos son lo suficientemente similares para justificar una discusión sobre ellos como grupo.

Estudio de Control I: Este grupo consiste en 100 enfermos con cáncer pulmonar y 186 con enfermedades torácicas no cancerosas, entrevistados por dos investigadores no médicos, que no tenían conocimiento previo del diagnóstico del caso en cuestión. Los datos muestran que no había ningún no fumador (Figura 2) entre el grupo con cáncer, mientras que había un 14,1% de no fumadores entre los pacientes con otras enfermedades torácicas. De los enfermos cancerosos, el 95% está situado desde la categoría de consumo moderadamente alto hasta la de fumadores inveterados, y el 53% son fumadores en exceso e inveterados, mientras que entre los enfermos no cancerosos, el 75,3 y el 23%, respectivamente, se encontraban en estas categorías.

Estudio de Control II: Los datos del Cuadro 3 abarcan a 83 enfermos hombres con cáncer pulmonar, entrevistados independientemente por médicos en otras ciudades. Desde luego, entre cada pequeño grupo de casos, es de esperar que haya alguna variación. En cada uno de los grupos individuales casi la mitad o más de los enfermos son fumadores en exceso e inveterados. Reuniendo los datos de los cuatro investigadores independientes, encontramos

Figura 2. Estudio de Control I: Porcentajes de consumo de tabaco entre 100 enfermos hombres con cáncer pulmonar (barras sombreadas) y 186 enfermos hombres con otras enfermedades torácicas (barras rayadas) de la misma distribución por edad y situación económica.



Cuadro 3. Estudio de Control II: Consumo de tabaco en 83 casos de cáncer pulmonar comprobado, determinado por los investigadores utilizando el mismo cuestionario empleado en los casos de este estudio.

	Bellevue Hospital (Turner)	Boston City Hospital (Ware)	Crile Veterans Hospital (Surington)	Hines Veterans Hospital (Shabart)
Casos	22	16	15	30
Cantidad fumada:				
Ninguna	1	0	1	0
Ligera	2	0	0	1[a]
Moderada	2	3	1	0
Alta	6	2	6	9
En exceso	8	5	7	6
Inveterada	3	6	0	14

[a]Fumador de consumo mínimo (véase la definición en la clasificación previa de fumador.)

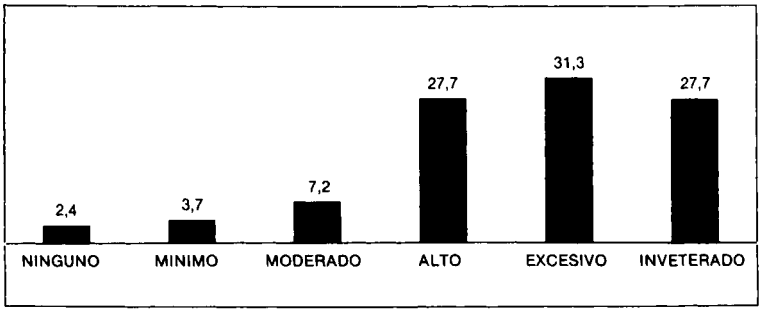
un 24% de no fumadores, y un 93,9% de fumadores desde cantidades moderadamente altas hasta fumadores inveterados (Figura 3), mientras que el 59% son fumadores en exceso e inveterados. Los resultados de los dos estudios de control se corresponden estrechamente uno con otro, así como con los resultados del estudio III (Cuadro 4).

Los resultados en relación con las áreas u hospitales en los cuales se observaron los casos muestran uniformidad. Las pequeñas diferencias entre los grupos bien pueden explicarse en base al pequeño tamaño de cada serie. La serie de los estados montañosos incluye a 13 enfermos de religión mormónica. Resulta que los mormones en general fuman mucho menos que nuestra población hospitalaria general. No obstante, entre los enfermos mormones con cáncer pulmonar, solo había un no fumador (de 72 años de edad). Los demás habían fumado durante mucho tiempo.

Comparando los tres estudios, observamos poca diferencia. Por ejemplo, los no fumadores constituyen el 0,0% del estudio de control I, el 2,4% del estudio de control II, y el 1,4% del estudio de control III. El porcentaje de estos tres grupos que fumaban mucho hasta inveteradamente es del 88, 86,7 y 85,2%, respectivamente, mientras que el porcentaje de ellos que fumaban en forma excesiva e inveterada es del 53, 59 y 49%, respectivamente.

Puesto que de este modo no hemos podido descubrir cualquier diferencia esencial en la cantidad fumada en los tres estudios, a partir de ahora nos referiremos a los resultados totales de los 605 casos.

Figura 3. Estudio de Control II: Porcentajes de consumo de tabaco en 83 casos de cáncer pulmonar, obtenidos independientemente por el Dr. E. J. Shabart (Chicago), Dr. C. T. Surington (Cleveland), Dr. H. G. Turner (Nueva York) y el Dr. G. W. Ware (Boston).



Cuadro 4. Estudio III: Consumo de tabaco entre los enfermos hombres con cáncer pulmonar en relación con el área o el hospital donde los casos fueron observados (Wynder).[a]

	Clasificación de fumador (%)						
Areas u hospitales	V	IV	III	II	I	0	Edad media
Barnes (76)	18,4	31,5	43,4	5,3	0,0	1,3	54,8
Los Angeles (50)	12,0	32,0	12,0	12,0	0,0	4,0	59,5
San Francisco (50)	20,0	28,0	36,0	14,0	2,0	0,0	54,9
Estados montañosos (50)	14,0	26,0	36,0	18,0	4,0[b]	2,0	60,1
St. Louis (25)	20,0	36,0	32,0	12,0	0,0	0,0	58,2
Estados del este y del norte (50)	16,3	23,6	40,0	20,0	0,0	0,0	56,1
Ciudad de Nueva York (66)	20,0	40,0	32,3	7,7	0,0	0,0	53,8
Memorial Hospital (55)	23,6	27,3	29,1	10,9	5,5[b]	3,6	57,6
Total (422)	18,2	30,8	36,7	11,4	1,4	1,4	36,7

[a]Este Cuadro no incluye ningún caso representado en los estudios de control I y II.
[b]Incluye un fumador de consumo mínimo.

Distribución por edad. La distribución por edad del cáncer pulmonar en la serie actual muestra que el 2,3% de los enfermos tenían menos de 40 años de edad, mientras que el 79,3% tenían 50 años o más (Cuadro 5). Esta distribución indica claramente que sería de poco valor estudiar los hábitos de fumar de los grupos de edades más jóvenes para los propósitos de los estudios de control, ya que entre ellos, por motivos que aún desconocemos, el cáncer pulmonar es un fenómeno poco frecuente.

Datos combinados sobre la cantidad fumada. Los datos sobre el consumo de tabaco entre los 605 enfermos con cáncer pulmonar y 780 hombres con otras enfermedades reflejan los resultados presentados por los estudios individuales. También se puede observar que no existe una diferencia esencial entre la población hospitalaria general y los enfermos no cancerosos del tórax. Los resultados totales muestran que mientras que hay un 14,6% de no fumadores entre la población general de hombres, existe un 1,3% de no fumadores entre los enfermos hombres con cáncer pulmonar; y mientras que, entre el grupo hospitalario general, el 54,7% de personas fumaba mucho hasta inveteradamente y el 19,1% eran fumadores en exceso e inveterados, hay un 86,4% y un 51,2%, respectivamente, entre los enfermos cancerosos. Todas estas diferencias parecen muy significativas.

Cuadro 5. Distribución por edad de los 605 casos de cáncer pulmonar en hombres.

Grupos de edad	Porcentaje de casos
30-39	2,3
40-49	17,4
50-59	42,6
60-69	30,9
70-79	6,8

Los resultados sobre el consumo de tabaco según los grupos de edad (Cuadro 6) muestran que en general los enfermos con cáncer pulmonar que tenían entre 40 y 50 y pocos años fumaban más que los enfermos mayores que padecían esta enfermedad. Esta observación no parece aplicable a los pocos enfermos que tenían entre 30 y 40 años. El grupo de edad de 70 a 79 años tiene el mayor porcentaje de personas que fumaban poco o moderadamente.

La frecuencia de no fumadores en los grupos de edad dados entre los enfermos no cancerosos es muy diferente de la que existe entre los enfermos cancerosos de los mismos grupos de edad. No obstante, en el grupo de edad de 30 a 39 años, es difícil de evaluar los hábitos de fumar de los enfermos cancerosos, debido al número encontrado que es demasiado pequeño en este grupo de edad.

Cuando se compara el consumo de tabaco entre los diferentes grupos de edad, hay que considerar también el tipo de tabaco consumido, el cual se ha visto sometido a un profundo cambio, particularmente cuando se compara el grupo de edad más joven con el de edad más avanzada.

Cuadro 6. Distribución porcentual del consumo de tabaco por grupos de edad entre 780 hombres de la población hospitalaria general y entre los 605 hombres con cáncer pulmonar.[a]

	Grupos de edad									
	30-39		40-49		50-59		60-69		70-79	
No. de casos	(146)	(14)	(164)	(105)	(210)	(258)	(160)	(187)	(100)	(46)
Consumo de tabaco,										
Clase: 0	13,6	7,1	9,7	0,0	14,8	1,6	14,3	1,1	25,0	2,4
1	5,5	7,1	9,7	1,9	7,1	1,6	18,7	1,1	13,0	12,2
2	17,1	14,3	18,9	3,8	17,6	7,4	20,6	13,6	21,0	24,4
3	41,0	42,9	37,1	29,5	43,3	36,0	28,7	38,0	16,0	29,3
4	14,3	28,6	14,0	28,6	10,5	34,1	10,6	30,5	15,0	17,1
5	8,2	0,0	10,3	36,2	6,7	19,4	6,8	15,5	10,0	14,6

[a]Los porcentajes para la población hospitalaria general de varones están dados en la columna de la izquierda.

Análisis estadístico de los datos. El análisis estadístico de estos datos ha sido efectuado por el Dr. Paul R. Ryder, Profesor de Matemáticas de la Universidad de Washington, y por H. David Harstein, M. A., Profesor de Estadística de la Universidad de Washington.

Asumiendo que el hábito de fumar no tiene ningún efecto en la inducción del cáncer pulmonar, la probabilidad (p) de una desviación de la expectativa igual o mayor a la observada es la siguiente:

Estudio de Control I: Clase 0, p es 0,0002; clase 0 más clase 1, p es 0,0002; clases 3 a 5 ambas inclusive, p es 0,0226, clase 4 más clase 5, p es 0,0002; clase 4, p es 0,0046, y clase 5, p es 0,0016.

Resultados combinados: Los valores de los resultados combinados de los 605 enfermos con cáncer pulmonar comparados con 780 hombres de la población hospitalaria general son los siguientes: clase 0, clase 0 más clase 1, clases 3 a 5 inclusive, clase 4 más clase 5, clase 4 y clase 5 tienen valores de p que son inferiores en todos los casos a 0,0001.

Su consecuencia es la siguiente:

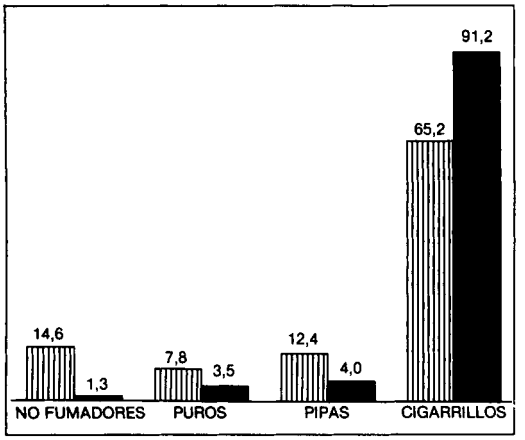
"En base a los datos estadísticos tanto para el estudio de control I como para los resultados combinados, cuando se comparan los no fumadores y el total de las clases de alto consumo de tabaco entre los enfermos con cáncer pulmonar con los que padecían otras enfermedades, podemos rechazar la hipótesis nula de que el hábito de fumar no tiene efecto en la inducción del cáncer pulmonar. Si el fumar no tiene nada que ver con la inducción de cáncer pulmonar, entonces la desviación observada podría ocurrir solo con la probabilidad (p) indicada arriba".

Datos varios. Casi todos (98,7%) los fumadores de cigarrillos del grupo canceroso, pero menos fumadores de pipa (62,5%) y de puros (18%) afirmaron que inhalaban conscientemente el humo. De los enfermos cancerosos entrevistados, el 78,5% afirmaron que habitualmente comenzaban a fumar antes del desayuno.

Tipo de tabaco: Entre la población hospitalaria general, las pipas y los puros eran más frecuentes entre los grupos de edades más avanzadas. Por ejemplo, solo el 4,3% de los fumadores en el grupo de edad de 30 a 39 años fumaban principalmente pipa o puros, el 11,0% del grupo de edad de 40 a 49 años, el 12,9% del grupo de edad de 50 a 59 años, el 30% del grupo de edad de 60 a 69 años, y el 38% del grupo de edad de 70 a 79 años. Se clasificaron como fumadores de pipa o de puros solo a los enfermos que habían fumado un tipo determinado de tabaco de modo predominante durante los últimos 20 años de su período de fumador. Entre la población hospitalaria general, ajustada por edad, descubrimos un 12,4% de fumadores de pipa y un 7,8% de fumadores de puros, y entre los enfermos cancerosos, 4,0% y 3,5%, respectivamente (Figura 4).

La edad media de los fumadores de pipa con cáncer pulmonar era de 60,5, con un rango de 52 a 78, y la edad media de los fumadores de puros con cáncer pulmonar era de 63,1, con un rango de 53 a 76. El número medio de pipas fumadas cada día por los enfermos cancerosos

Figura 4. Hábitos de fumar y tipo de tabaco consumido (en porcentajes) en 605 casos de cáncer pulmonar (barras sombreadas) y 780 hombres de la población hospitalaria general (barras rayadas) de la misma distribución por edad y situación económica.



era de 15,6 y el número medio de puros era de 6,8 cada día durante los últimos 20 años de su historial de fumador. Este consumo de tabaco es claramente más alto que el encontrado entre los fumadores de puros y pipa de la población general.

Duración del período de fumador: La duración en años del período de fumador se remonta al primer momento en el cual el enfermo comenzó a fumar en cualquier grado de modo habitual. De los 605 enfermos cancerosos de nuestra serie, el 96,1% había fumado durante 20 años o más, el 85,4% durante 30 años o más, el 68,2% durante 35 años o más, y el 50,2% durante 40 años o más. Un enfermo con cáncer epidermoide comenzó a fumar con 45 años (20 cigarrillos diarios), y desarrolló síntomas clínicos de cáncer pulmonar con 50 años (fumador de clase 1). No tenía historial de exposición a otros irritantes. Solo tres de los enfermos con carcinoma broncogénico empezaron a fumar después de la edad de 25 años (Figura 5).

Adenocarcinoma en hombres: Entre 39 hombres[11] con adenocarcinoma, había cuatro no fumadores (10,3%), lo cual representa una proporción más alta que la encontrada para otros tipos de carcinoma broncogénico. Había siete fumadores inveterados (18%), mucho más que entre la población hospitalaria general de hombres. Fumadores en exceso había un 10,3%; de los que fumaban mucho, 38,5%. El 15,4% fumaba medianamente, y el 7,7% fumaba poco (entre estos últimos había 2 fumadores con consumo mínimo).

Datos sobre mujeres: Entre 13 mujeres[12] con adenocarcinoma y dos designadas como casos de carcinoma bronquiolar terminal, no había ni una sola que fumara mucho; 13 eran no fumadoras y dos fumaban poco. Entre 25 enfermas con carcinoma epidermoide e indiferenciado, sin embargo, había 15 que habían fumado durante muchos años así como 10 que no fumaban. Entre las que fumaban, una fumaba poco, cuatro medianamente, seis mucho, dos en exceso y dos inveteradamente.

Para determinar los hábitos de fumar entre las mujeres de la población hospitalaria general, se entrevistaron en este hospital a 552 enfermas que no padecían cáncer pulmonar. Los datos obtenidos de este estudio muestran que pocas mujeres en las edades cancerosas habían fumado mucho durante muchos años, y que la mayoría de las que fumaban mucho eran mujeres jóvenes. En base a nuestra clasificación arbitraria de fumador, descubrimos que el 79,6% de las mujeres eran no fumadores, mientras que el 11,3% fumaban entre mediana e inveteradamente, y solo el 1,2% de las testigo en las edades cancerosas[13] fumaban en exceso o inveteradamente durante 20 años por lo menos (Figura 6).

COMENTARIO

Aumento universal. Si se considera que el gran aumento en la incidencia de cáncer pulmonar es real y que este aumento es más marcado en e los hombres, se puede teorizar que el cambio se ha debido a un factor, o grupo de factores, externos, de prevalencia nacional, pero que se extiende más y sobre un período más largo en los hombres que en las mujeres.

Influencia del tabaco. Dado que en una pequeña proporción de casos el cáncer pulmonar aparece en los no fumadores y en los que fuman en un grado mínimo, y puesto que obviamente no se desarrolla en todas las personas que han fumado

[11]Incluidos tres casos del Dr. C. T. Surington y un caso del Dr. H. G. Turner.

[12]Incluidos cuatro casos del Dr. H. G. Turner y tres casos del Dr. G. W. Ware.

[13]Véase el Cuadro 5.

Figura 5. Porcentajes de la duración en años del hábito de fumar, comenzando en el momento cuando el enfermo empezó a fumar por primera vez de modo regular, en 605 casos de cáncer pulmonar.

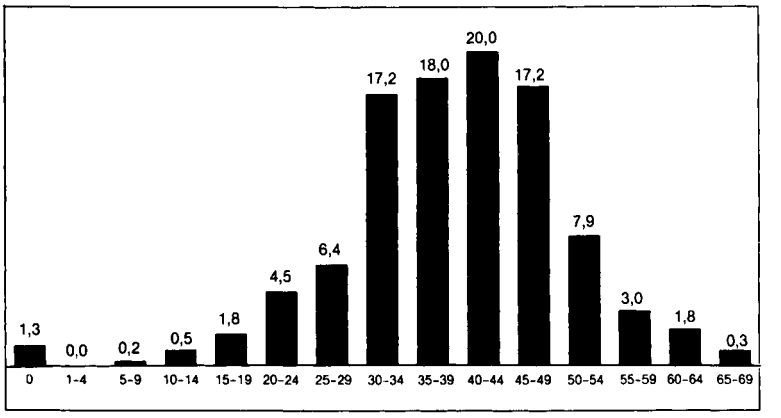
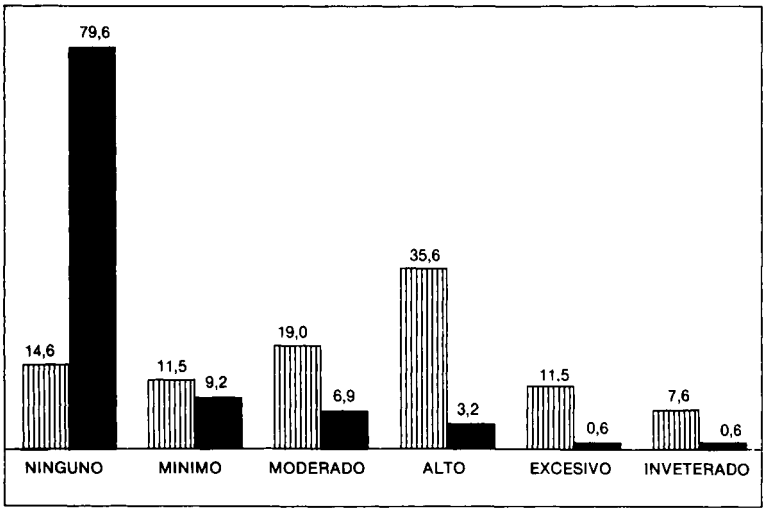


Figura 6. Consumo de tabaco en porcentaje entre 780 enfermos hombres (barras rayadas) y 552 enfermas (barras sombreadas) de la población hospitalaria general de la misma distribución por edad y situación económica como la encontrada entre los casos de cáncer pulmonar.



mucho durante mucho tiempo, es evidente que el hábito de fumar no puede ser el único factor etiológico en la inducción de la enfermedad. No obstante, por las evidencias presentadas, es muy tentador incriminar al consumo excesivo de tabaco, y en particular de cigarrillos, durante un largo período de tiempo, como al menos, un factor importante en el aumento notable de carcinoma broncogénico, por los siguientes motivos: 1) es muy poco frecuente encontrar un caso de carcinoma epidermoide o indiferenciado en un enfermo hombre que no haya fumado medianamente durante muchos años; 2) el consumo de cigarrillos es mucho mayor entre los enfermos que padecen cáncer pulmonar que entre otros enfermos de los mismos grupos de edad y economía; 3) la distribución por sexo del cáncer pulmonar corresponde aproximadamente a la razón entre el hábito de fumar durante un largo plazo entre ambos sexos (véase

la sección "Duración del período de fumador"); 4) el enorme aumento en la venta de cigarrillos en este país sigue aproximadamente de forma paralela con el aumento de los carcinomas broncogénicos.[14]

Cantidad fumada. Los datos han mostrado claramente que el enfermo tipo con cáncer pulmonar fuma mucho más que el paciente tipo del mismo grupo de edad y condiciones económicas que padece otra enfermedad. Este contraste es aún mayor si se considera nuestra observación de los mormones, los cuales como grupo fuman mucho menos que la población hospitalaria general; los mormones con cáncer pulmonar fumaban de modo considerable, salvo en una excepción.

El hecho de que los enfermos con cáncer broncogénico que tenían de 40 a 60 años habían fumado más que los que desarrollaron el cáncer en una edad más avanzada, puede indicar que cuanto mayor es la irritación tanto más pronto se desarrollará el cáncer en una persona susceptible. Semejante observación evidentemente no se aplica a casos individuales sino a los grupos de edad tomados conjuntamente. No se ha observado un número suficiente de enfermos con menos de 40 años para poder evaluar a este grupo de edad.

En general, parece que cuanto menos fuma una persona tanto menos son las posibilidades de que desarrolle cáncer pulmonar, y a la inversa, cuanto más fuma una persona tanto mayor es la posibilidad de que sea afectada por esta enfermedad.

Tipo de tabaco. La mayoría de los enfermos con cáncer pulmonar fuman cigarrillos y no pipas o puros; la razón es superior a la encontrada en la población general. Esto puede deberse a uno de los siguientes motivos:

1. El humo de los cigarrillos se inhala con más frecuencia que el de las pipas o puros. Obviamente, los pulmones de una persona que inhala el humo se exponen a una mayor concentración de humo que los de una persona que no lo inhala conscientemente.

2. Debido a razones físicas y económicas, más personas fuman cantidades elevadas de tabaco en cigarrillos que en pipas o puros. Entre los fumadores de pipa o puros se encuentran más personas que fuman muy poco o poco que entre lo fumadores de cigarrillos.

3. Puede ser que cantidades mayores de ciertas sustancias irritantes se encuentren en cigarrillos que en pipas o puros. El efecto del papel, el uso de insecticidas durante el cultivo del tabaco, y otros ingredientes justifican otras investigaciones en este sentido.

Duración del período de fumador. Uno de los motivos principales por los cuales muchos investigadores han considerado que el tabaco no influye en el desarrollo del cáncer pulmonar ha sido la creencia de que las mujeres fuman hoy día tanto como los hombres, y que si el tabaco desempeña un papel al respecto, la razón por sexo de la enfermedad debería ser aproximadamente igual. Los datos presentados demuestran que el número de mujeres que fuman en la actualidad o que han fumado durante los últimos 10 años importa poco, puesto que los resultados muestran que más del 96% de los enfermos con cáncer pulmonar han fumado durante más de 20 años y más del 80% durante más de 30 años.

Desde luego, es difícil saber si el punto importante en este aspecto es que estas personas hayan fumado durante muchos años o el que hayan fumado mucho durante poco tiempo, porque hemos observado que también entre la población hospitalaria general de hombres casi todos los fumadores han fumado desde su juventud. Por este motivo es difícil evaluar el único caso en nuestro estudio en el cual el enfermo solo había fumado desde los 45 hasta los 50 años, en cuyo momento aparecieron los signos clínicos del cáncer. Si se puede juzgar a partir de los datos de control sobre las mujeres, parecería que una larga duración del hábito de fumar es al menos un factor importante en la inducción del cáncer pulmonar. La incidencia relativamente baja de esta enfermedad en las mujeres podría explicarse porque son pocas las mujeres en las edades cancerosas que han fumado durante un período extenso de tiempo.

Puede ser interesante observar que, en base a un período de fumar de 20 años, solo el 1,2% de las mujeres fumaba en exceso o inveteradamente, mientras que por el contrario el 19,1% de los testigos hombres se encontraban en estas categorías de fumador; esta razón apunta en la misma dirección que la razón por sexo del cáncer pulmonar.

Período de latencia. Si se considera el hábito de fumar como un factor etiológico importante en

[14]Claro que se da por supuesto que tal paralelismo en sí mismo tendría poco significado, puesto que se podrían dibujar curvas similares para otros muchos artículos.

el desarrollo del cáncer pulmonar, existe aparentemente un período de latencia para esta enfermedad, así como para el carcinoma de la vesícula, que se sabe que aparece después del cese de exposición a la anilina. Hemos visto tres casos en los cuales los indicios clínicos del cáncer pulmonar aparecieron 10 años o más después de que el enfermo dejara de fumar. Los tres enfermos habían fumado durante 30 años o más, y ninguno tenía una historia de exposiciones a otros irritantes o exposición ocupacional. Dos de ellos habían dejado de fumar: uno debido a una tos crónica molesta y otro debido a una enfermedad cardíaca concomitante. En uno de los enfermos, que tenía 67 años y era empleado de un almacén, los indicios clínicos del cáncer aparecieron 13 años después de que dejara de fumar. Por cierto, el fenómeno del período de latencia es bien conocido en las investigaciones de cáncer.

Adenocarcinoma en los hombres. Como el gran aumento del cáncer pulmonar ha implicado principalmente al carcinoma epidermoide y al indiferenciado, parecería que los factores exógenos que posiblemente afectan a estos tipos de cáncer desempeñan un papel menor, si es que tienen alguno, en la inducción de adenocarcinomas pulmonares en los hombres. Hasta ahora no hemos observado un número suficiente de casos de este tipo de cáncer para justificar conclusiones definitivas. No obstante, parece que en base a los datos disponibles es más probable encontrar no fumadores o fumadores con consumo mínimo con este tipo de cáncer que con los otros tipos. Sin embargo, al mismo tiempo, la proporción de hombres con adenocarcinoma pulmonar que fuman continuamente es mayor que la que se encuentra entre la población hospitalaria general. Por lo tanto, parece que el humo del tabaco también tiene alguna influencia en la inducción de adenocarcinomas en los hombres, aunque según la evidencia la influencia en este tipo es mucho menos marcada que en los otros tipos de carcinoma broncogénico.

Cáncer pulmonar en las mujeres. Muchos observadores han comentado que aunque el carcinoma broncogénico va en aumento tanto entre los hombres como entre las mujeres, el aumento es más rápido entre los hombres. En 100 casos consecutivos observados por Lindskog *(19)* de 1938 a 1943, la razón era de 4,5 a 1, y en otro grupo de casos *(20)* observados en 1947 y 1948, la razón oscilaba entre 24 y 1. En el Hospital Barnes, la razón entre nuestros últimos 150 casos ha sido de 18,5 a 1. Este cambio en la razón ha sido observado en diferentes proporciones en todo el país. Un cambio tan radical merece un análisis minucioso.

El número insuficiente de casos de cáncer pulmonar en las mujeres de nuestra encuesta no permite sacar conclusiones definitivas por el momento. No obstante, hasta ahora parece que el hábito de fumar no ha tenido ningún efecto aparente en la incidencia de adenocarcinoma en las mujeres. Es muy interesante que hayamos observado 10 casos de carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado en mujeres no fumadoras y que no tenían historia de exposición ocupacional o de exposición a otros irritantes. Este porcentaje de no fumadoras entre las mujeres con cáncer pulmonar es mucho mayor que el que se encuentra entre los hombres. Queda por exponer una explicación adecuada a este hallazgo. Al mismo tiempo parece muy sugerente que el hábito de fumar mucho tenga un papel importante en la inducción de carcinoma pulmonar epidermoide indiferenciado en las mujeres, puesto que la proporción de las enfermas cancerosas que fumaban mucho es apreciablemente mayor que la del grupo de control hospitalario general.

CONCLUSION Y RESUMEN

1. El consumo excesivo y prolongado de tabaco, especialmente de cigarrillos, parece ser un factor importante en la inducción del carcinoma broncogénico.

2. Entre 605 hombres con carcinoma broncogénico diferente al adenocarcinoma, el 96,5% fumaban desde mediana hasta inveteradamente durante muchos años, comparados con el 73,7% de la población hospitalaria general de hombres que no padecían cáncer. Entre el grupo de enfermos cancerosos, el 51,2% fumaban en exceso o inveteradamente, frente al 19,1% del grupo hospitalario general de enfermos no cancerosos.

3. La aparición de carcinoma pulmonar en un hombre no fumador o que fumara muy poco es un fenómeno infrecuente (2,0%).

4. En la actualidad parece que el tabaco tiene un papel parecido pero algo menos evidente en la inducción de carcinoma epidermoide e indiferenciado en las mujeres. Entre este grupo,

se encuentra una mayor proporción de no fumadores que entre los hombres (10 de 25 no eran fumadoras).

5. El 96,1% de los enfermos con cáncer pulmonar que eran fumadores habían fumado durante más de 20 años. Pocas mujeres han fumado durante tanto tiempo, y se cree que esto es uno de los motivos de la mayor incidencia actual de la enfermedad entre los hombres.

6. Puede existir un período de latencia de 10 años o más entre el cese de fumar y la aparición de los síntomas clínicos del cáncer.

7. Se encontró que el 94,1% de los enfermos hombres con cáncer pulmonar fumaban cigarrillos, el 4,0% fumaban en pipa y el 3,5% fumaban cigarrillos, el 4,0% fumaban en pipa, y el 3,5% fumaban puros. Esta prevalencia de fumadores de cigarrillos es superior a la de la población hospitalaria general del mismo grupo de edad. Se cree que la costumbre más frecuente por parte de los fumadores de cigarrillos de inhalar el humo es un factor de la mayor incidencia de la enfermedad.

8. La influencia del tabaco en el desarrollo de adenocarcinomas parece mucho menor que en los otros tipos de carcinoma broncogénico.

9. Tres estudios independientes han dado resultado tan uniforme que se pueden deducir las mismas consecuencias de cada uno de ellos.

ANEXO

Después de tabular los datos presentados en este artículo, se obtuvieron datos de 45 entrevistas adicionales de enfermos hombres con cáncer pulmonar epidermoide o indiferenciado. De estos pacientes, ocho fueron entrevistados por el Dr. J. L. Ehrenhaft del Hospital de la Universidad de Iowa, nueve contestaron a nuestro cuestionario con la ayuda del Teniente Coronel J. M. Salyer del Hospital General de Fitzsimmons, y de siete informó el Dr. E. J. Shabert del Veterans Administration Hospital, Hines, Illinois. Entre estos 24 casos, ninguno de ellos era no fumador ni fumaba poco, siete fumaban mucho, 13 fumaban en exceso y cuatro inveteradamente. Además, 21 enfermos fueron entrevistados por la Srta. Croninger del Servicio Torácico del Hospital Barnes. Entre estos, uno no fumaba (un herrero de 72 años de edad), 10 fumaban mucho, seis en exceso y cuatro inveteradamente. Estos 45 casos, que incluyen informes preparados independientemente por otros dos centros (el Hospital de la Universidad de Iowa y el Hospital General de Fitzsimmons), muestran la misma tendencia observada en la serie más grande.

Referencias

(1) Ochsner, A. y M. DeBakey. Surgical considerations of primary carcinoma of the lung. *Surgery* 8:992-1025, 1940.

(2) Wheeler, R. Comunicación personal a los autores.

(3) Avery, E. E. Comunicación personal a los autores.

(4) Kennaway, N. M. y E. L. Kennaway. Study of the incidence of cancer of the lung and larynx. *J Hyg* 36:236-267, 1936.

(5) Kennaway, E. L. y N. M. Kennaway. A further study of the incidence of cancer of the lungs and larynx. *Br J Cancer* 1:260-298, 1947.

(6) Statistics on Cancer. Nueva York. American Cancer Society, Statistical Research Division, 1949, pág. 19.

(7) Adler, I. *Primary Malignant Growths of the Lungs, and Bronchi.* Nueva York. Longmans, Green and Co., 1912.

(8) Tylecote, F. E. Cancer of the lung. *Lancet* 2:256-257, 1927.

(9) Hoffman, F. L. Cancer of the lung. *Am Rev Tuberc* 19:392-406, 1929.

(10) McNally, W. D. The tar in cigarette smoke and its possible effects. *Am J Cancer* 16:1502-1514, 1933.

(11) Lickint, F. Der Bronchialkrebs Der Rauche. *Münch Med Wochenschr* 82:1232-1234, 1935.

(12) Arkin, A. y D. H. Wagner. Primary carcinoma of the lung. *JAMA* 106:587-591 (Feb. 22), 1936.

(13) Roffo, A. H. Der Tabak als Krebserzeugende Agens. *Deutsche Med Wochenschr* 63:1267-1271, 1937.

(14) Maier, H. C. Comunicación personal a los autores.

(15) Müller, F. H. Tabakmissbrauch und Pungencarzinom. *Ftschr Krebsjorsch* 49:57-85, 1939.

(16) Ochsner, A. y M. DeBakey. Carcinoma of the lung. *Arch Surg* 42:209-238, 1941.

(17) Schrek, R., C. H. Baker, G. P. Ballard y S. Dolgoff. Tobacco smoking as an etiological factor in disease. *J Cancer, Cancer Research* 10:49,58, 1950.

(18) Wynder, E. L. y E. A. Graham. Tobacco and Bronchiogenic Carcinoma: Preliminary report to the National Cancer Conference. Memphis, 1949.

(19). Lindskog, G. F. Bronchiogenic carcinoma. *Ann Surg* 124:667-674, 1946.

(20) Lindskog, G. F. y W. D. Bloomer. Bronchiogenic carcinoma. *Cancer* 1:234-237, 1948.

EL CANCER Y EL CONSUMO DE TABACO: INFORME PRELIMINAR[1]

Morton L. Levin,[2] Hyman Goldstein[2] y Paul R. Gerhardt[2]

La literatura publicada sobre el consumo de tabaco y su posible asociación con el cáncer humano no logra mostrar observaciones consistentes bien definidas. Una revisión de la literatura sobre los últimos 20 años revela que a menudo es contradictoria y que en su mayor parte consiste en estudios que no son concluyentes debido a la falta de muestras adecuadas, de selección aleatoria, de testigos apropiados, o al hecho de que no estandarizan los datos por edad. Potter y Tully *(1)* han informado sobre una proporción más alta de fumadores entre los enfermos del sexo masculino de "más de 40 años" con cáncer de la "cavidad bucal" y del "tracto respiratorio", atendidos en las clínicas para cáncer de Massachusetts.

Desde 1938 se ha obtenido de modo rutinario un historial del consumo de tabaco de todos los enfermos ingresados en el Roswell Park Memorial Institute de Buffalo. Los historiales forman parte de la historia clínica regular y se obtienen antes de que se establezca el diagnóstico final. Este procedimiento se considera especialmente importante desde el punto de vista de la eliminación de sesgos. Con posterioridad, se descubrió que aproximadamente la mitad de los enfermos ingresados no padecían de cáncer. Respecto al historial de fumador, no se ha dedicado atención especial a cualquier grupo específico de enfermedades, de modo que se puede presumir que estos registros están libres de los sesgos que pudieran introducirse por ideas preconcebidas acerca de la relación entre el consumo de tabaco y un tipo particular de cáncer.

Los historiales registran la fecha en que se comenzó a fumar, la duración, el método de fumar y la cantidad diaria. Por cierto, la fiabilidad de los aspectos cuantitativos del hábito de fumar que se obtienen por un historial es muy variable. No obstante, se supone que los errores no son selectivos con respecto a la presencia o ausencia de cáncer, especialmente dado que el Instituto admite solo a los enfermos cuyos médicos sospechan que padecen de cáncer.

Este artículo se basa en un estudio de 1.045 hombres enfermos de cáncer y 605 hombres que presentaban otras enfermedades. Las localizaciones de cáncer seleccionadas fueron los pulmones, los labios, la faringe, el esófago, el colon, el recto y un número de otras localizaciones dispersas. Los enfermos no cancerosos eran los que tenían síntomas referentes a las mismas localizaciones pero que resultaron que no se debían al cáncer. Solo se consideraron aquí los fumadores de cigarrillos, pipa y puros, ya que el número de enfermos que tomaban rapé o que masticaban tabaco era insignificante. Los fumadores que tenían más de una forma de fumar se analizaron separadamente por cada manera, de modo que el total de fumadores es inferior a la suma de los fumadores de cada tipo. El factor estudiado era si el enfermo alguna vez había fumado o no, independientemente de si era fumador en el momento de su ingreso.

Más del 80% de todos los enfermos eran fumadores (Cuadro 1). La prevalencia de los fumadores, sin atender al tipo, no varía marcadamente con la edad después de los 25 años (Figura 1). No obstante, la prevalencia de los fumadores de cigarrillos disminuía con la edad y la de los fumadores de pipa y puros aumentaba con la edad. Obviamente, debido a este factor solo, la comparación de grupos con diferentes composiciones de edad mostraría proporciones diferentes de fumadores de cigarrillos, pipa y puros. Por consiguiente, se deberían comparar las tasas de prevalencia específicas por edad, o estandarizadas por edad mediante la aplicación de las tasas específias por edad a una población estándar. Se adoptó este último método, utili-

Fuente: *Journal of the American Medical Association* 143(4): 336-338, 1950.

[1]Con la asistencia técnica de Elizabeth Brezee y David Robbins. El Dr. Louis C. Kress, el Dr. Joseph G. Hoffman y la Srta. Olive C. Ralston, del Roswell Park Memorial Institute, ayudaron poniendo a disposición los registros del Instituto y haciendo sugerencias sobre la planificación del estudio.

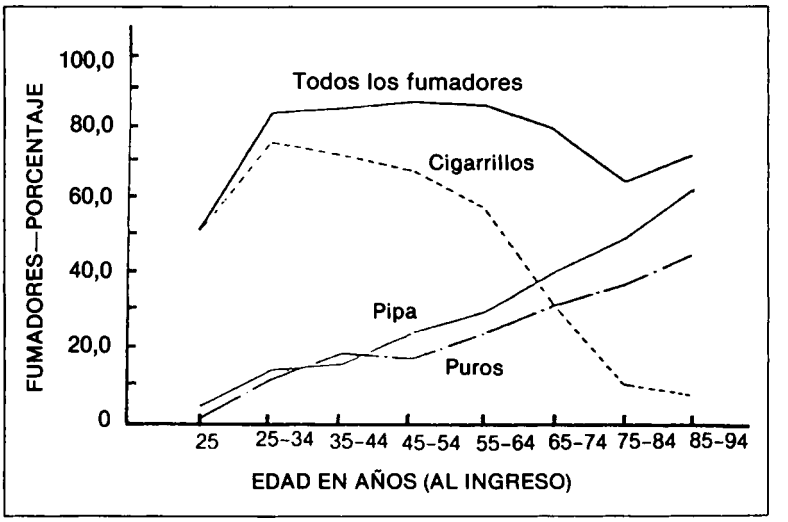
[2]Oficina de Control de Cáncer, División de los Servicios Médicos del Departamento de Salud, Estado de Nueva York.

Cuadro 1. Prevalencia de fumadores entre los hombres con cáncer y los que tenían otras enfermedades, según el método de fumar.

	No. de casos	Porcentaje de fumadores[a]			
		Todos los métodos	Cigarrillos	Pipa	Puros
Cancerosos	1.045	84,8	56,0	30,3	22,4
No cancerosos	605	77,8	46,0	24,3	20,8
P[b]		0,01	0,01	0,01	0,47

[a]Estandarizado por edad.
[b]P indica la probabilidad aquí y en los cuadros 2 y 3.

Figura 1. Porcentaje de enfermos que habían fumado alguna vez, según el método de fumar.



zando toda la serie de 1.650 enfermos como la población estándar.

Las observaciones significativas se resumen en los Cuadros 1-5. Existía un número mayor de no fumadores entre los enfermos cancerosos que entre los no cancerosos, debido a un exceso de fumadores de cigarrillos y pipa entre aquellos (Cuadro 1). Este exceso se debía totalmente al mayor porcentaje de fumadores de cigarrillos entre los enfermos con cáncer de pulmón y al mayor porcentaje de fumadores de pipa entre los enfermos con cáncer de labio (Cuadro 2). Estas diferencias, a su vez, se limitaban a los que habían fumado cigarrillos o pipa durante 25 años o más (Cuadro 3).

Se debe observar que las tasas de prevalencia de fumadores presentadas en las columnas 2 y 4 del Cuadro 3 son tasas estandarizadas por edad que se obtuvieron aplicando las tasas específicas por edad de cada subgrupo a la distribución por edad del grupo total de 1.650 hombres enfermos. Ya que la duración del período de fumar se relaciona con la edad, este procedimiento estadístico fue necesario para eliminar la posibilidad de que el mayor porcentaje de fumadores durante "25 años o más" en los grupos de cáncer se debiera solamente a la mayor proporción de personas de edades más avanzadas en estos grupos. El hecho de que no se descubrieran diferencias comparables entre los enfermos que fumaron durante menos de 25 años puede deberse al porcentaje relativamente pe-

Cuadro 2. Prevalencia de fumadores entre los hombres enfermos, según el método de fumar y el grupo diagnóstico.

Diagnóstico	No. de casos	Porcentaje de fumadores[a]							
		Cualquier método		Cigarrillos		Pipa		Puros	
		%	P	%	P	%	P	%	P
Cáncer de pulmón comparado con:	236	84,7	–	66,1	–	13,5	–	11,2	–
Cáncer de otra localización (excepto labio)	666	82,9	0,53	48,0	0,01	25,8	0,01	20,3	0,01
Enfermedades de pulmón no tumorales	124	81,1	0,39	53,1	0,02	25,5	0,09	13,4	0,64
Otras enfermedades no cancerosas	481	78,3	0,03	44,1	0,01	25,3	0,01	22,7	0,01
Cáncer de labio comparado con:	143	84,5	–	45,3	–	48,1	–	26,5	–
Cáncer de otra localización (excepto pulmón)	666	82,9	0,58	48,0	0,48	25,8	0,01	20,3	0,11
Enfermedades de labio no tumorales	51	74,0	0,09	43,0	0,78	30,7	0,02	34,9	0,22
Otras enfermedades no cancerosas	554	78,1	0,23	46,4	0,81	23,8	0,01	19,6	0,08

[a]Estandarizado por edad.

Cuadro 3. Prevalencia[a] de fumadores de cigarrillos y de pipa entre los hombres enfermos, según la duración del período de fumador y el grupo diagnóstico.

Diagnóstico	No. de casos	Duración del período de fumador					
		Menos de 25 años			25 años y más		
		No.	%[a]	P	No.	%[a]	P
Fumadores de cigarrillos							
Cáncer de pulmón comparado con:	236	25	11,7	–	148	54,1	–
Otros cánceres (excepto de pulmón y labio)	666	74	13,0	0,62	233	34,9	0,01
Enfermedades de pulmón no tumorales	124	19	16,3	0,23	54	36,9	0,01
Otras enfermedades no cancerosas	481	92	14,3	0,34	128	29,8	0,01
Fumadores de pipa							
Cáncer de labio comparado con:	143	8	7,8	–	60	35,7	–
Otros cánceres (excepto de pulmón y labio)	666	26	3,9	0,02	162	22,9	0,01
Enfermedades de labio no tumorales	51	5	10,6	0,35	11	21,5	0,04
Otras enfermedades no cancerosas	554	35	5,8	0,24	87	17,9	0,01

[a]Estandarizado por edad.

queño de tales fumadores que puede esperarse en una población de edad más avanzada. Tal vez otros estudios de gran número de enfermos más jóvenes modifiquen esta observación.

En los Cuadros 4 y 5 se presentan los datos para mostrar la prevalencia relativa de cáncer de pulmón y de labio entre los no fumadores y entre los fumadores de cigarrillos, pipa y puros, de la población de enfermos. Había más del doble de casos de cáncer de pulmón entre los fumadores de cigarrillos que entre cualquier otro grupo. Los fumadores de pipa y puros no presentaban cáncer de pulmón con más frecuencia que los no fumadores. El cáncer de labio tenía una mayor prevalencia entre los fumadores de pipa, pero no entre los fumadores de cigarrillos. También había una mayor proporción de casos de cáncer de labio entre los fumadores de puros.

En el Cuadro 4 las personas que fumaban más de un tipo de tabaco se incluyen en cada categoría. En el Cuadro 5 se consideran solo los que fumaban un solo tipo de tabaco. Las observaciones del Cuadro 4 respecto al cáncer de pulmón son las mismas que las del Cuadro 5, es decir, solo los fumadores de cigarrillos mostraban un aumento significativo de cáncer de pulmón sobre los no fumadores. Respecto al cáncer de labio, solo los fumadores de pipa mostraban un exceso significativo sobre los no fumadores.

Ninguna otra localización incluida en este estudio resultó asociada con cualquier tipo particular de forma de fumar. No obstante, no se estudiaron todas las localizaciones. Se proyecta continuar el análisis de los registros del Roswell Park Memorial Institute para suministrar datos sobre todos los tipos de tumores malignos.

Estos datos indican que en una población in-

Cuadro 4. Comparación de la proporción[a] de casos de cáncer de pulmón y de labio entre los hombres no fumadores durante 25 años o más en el Roswell Park Memorial Institute, 1938-1948.

	No. de personas	Cáncer de pulmón			Cáncer de labio		
		Casos	Tasa[a]	P[b]	Casos	Tasa[a]	P[b]
No fumadores comparados con:	293	23	8,6	–	20	6,9	–
Fumadores de cigarrillos[c]	600	148	20,7	0,01	37	5,9	0,55
Fumadores de pipa[c]	353	33	8,6	1,00	60	13,4	0,01
Fumadores de puros[c]	263	22	8,5	0,97	39	12,5	0,03

[a]Estandarizada por edad frente a la distribución por edad de todos los hombres.
[b]Probabilidad de que la diferencia observada entre fumadores y no fumadores suceda por pura casualidad.
[c]Fumadores múltiples, por ejemplo, las personas que fumaban más de un tipo de tabaco más aquellas que fumaban un solo tipo.

Cuadro 5. Comparación de la proporción[a] de casos de cáncer de pulmón y de labio entre los hombres no fumadores y fumadores durante 25 años o más en el Roswell Park Memorial Institute, 1938-1948.

	No. de personas	Cáncer pulmonar			Cáncer de labio		
		Casos	Tasa[a]	P[b]	Casos	Tasa[a]	P[b]
No fumadores comparados con:	293	23	8,6	–	20	6,9	–
Todos los fumadores[c]	761	148	17,1	0,01	73	8,9	0,29
Fumadores de cigarrillos[c]	479	115	20,9	0,01	22	5,1	0,29
Fumadores de pipa[c]	166	19	10,6	0,48	34	15,7	0,01
Fumadores de puros[c]	116	14	12.8	0,18	17	11,6	0,13

[a]Estandarizada por edad frente a la distribución por edad de todos los hombres.
[b]Probabilidad de que la diferencia observada entre fumadores y no fumadores suceda por pura casualidad.
[c]Personas que fumaban solo un tipo de tabaco.

gresada en un hospital, el cáncer de pulmón aparece con una frecuencia de más del doble entre los que han fumado cigarrillos durante 25 años que entre los otros fumadores o no fumadores de edades comparables. Parece que los fumadores de pipa experimentan un aumento casi igual en la incidencia de cáncer de labio, sobre los otros fumadores o no fumadores. Es algo sorprendente descubrir que el método de fumar, es decir, cigarrillos en relación con el cáncer de pulmón, y pipa en relación con el cáncer de labio, sea el factor de asociación, antes que el consumo de tabaco en sí.

Los datos sugieren, aunque no establecen, una relación causal entre el hábito de fumar cigarrillos y pipa y el cáncer de pulmón y de labio, respectivamente. Por cierto, puede que la asociación estadística se deba a algún otro factor común no identificado entre estos métodos de fumar y el cáncer de pulmón y de labio. Ahora el cáncer se considera generalmente como una enfermedad atribuible a múltiples factores causales. Entre estos están los "irritantes". Se ha expuesto *(2, 3)* la generalización de que, aunque no todos los irritantes sean carcinogénicos, todos los carcinogénicos son irritantes, es decir, capaces de inducir hiperplasia reparativa crónica. Berenblum *(2)* ha demostrado también que un irritante (resina de crotón; fracción básica del alquitrán), el cual por sí solo no es carcinogénico, puede no obstante aumentar el porcentaje de los tumores producidos cuando su acción se combina con la de un carcinogénico. Por lo tanto, existe alguna base experimental para explicar el efecto aparente del hábito de fumar cigarrillos y pipa, aunque la verdadera naturaleza de la asociación con el cáncer de pulmón y de labio esté aún por determinarse.

Referencias

(1) Potter, E. A. y M. R. Tully. The statistical approach to the cancer problem in Massachusetts. *Am J Public Health* 35:485-490, 1945.

(2) Berenblum, I. Irritation and carcinogenesis. *Arch Pathol* 38:233-244, 1944.

(3) Pullinger, B. D. First effect on mouse skin of some polycyclic hydrocarbons. *J Pathol Bacteriol* 50: 463-471, 1940.

EL HABITO DE FUMAR Y EL CARCINOMA DE PULMON: INFORME PRELIMINAR

Richard Doll[1] y Austin Bradford Hill[2]

En Inglaterra y Gales, el fenomenal aumento del número de muertes atribuidas al cáncer de pulmón proporciona uno de los cambios más notables en el patrón de mortalidad detectado por el Registro General. Por ejemplo, en el cuarto de siglo comprendido entre 1922 y 1947 el número anual de muertes registradas subió de 612 a 9.247, o aproximadamente 15 veces. Por supuesto, este notable aumento está fuera de toda proporción en relación con el aumento de la población—tanto en su total como, en particular, en los grupos de edad mayor. Stocks *(1)*, utilizando tasas de mortalidad estandarizadas para tener en cuenta estos cambios en la población, muestra la siguiente tendencia: la tasa por 100.000 en 1901-1920, hombres 1,1, mujeres 0,7; la tasa por 100.000 en 1936-1939, hombres 10,6, mujeres 2,5. El aumento parece haber sido particularmente rápido desde el final de la primera guerra mundial; entre 1921-1930 y 1940-1944 la tasa de mortalidad entre los hombres de 45 años y más aumentó seis veces, y entre las mujeres de las mismas edades aproximadamente tres veces. El aumento continúa. También ha tenido lugar en Suiza, Dinamarca, Estados Unidos, Canadá y Australia, y se ha registrado igualmente en Turquía y Japón.

Muchos autores han estudiado estos cambios considerando si indican un verdadero aumento en la incidencia de la enfermedad o si solamente se deben a un mejor nivel de diagnóstico. Algunos opinan que este último puede considerarse como totalmente, o al menos principalmente, responsable (por ejemplo, Willis *(2)*, Clemmesen y Busk *(3)* y Steiner *(4)*). Asimismo, Kennaway y Kennaway *(5)* y Stocks *(1)* han presentado buenas razones para creer que la subida es real, al menos en parte. Este último, por ejemplo, ha observado que "el aumento de mortalidad por cáncer respiratorio certificado durante los últimos 20 años ha sido tan rápido en los distritos rurales como en las grandes ciudades que tienen mejores posibilidades para el diagnóstico, lo que no apoya la opinión de que tal aumento solo refleja un mejor diagnóstico de casos que anteriormente se certificaron como bronquitis u otras enfermedades respiratorias". También llama la atención sobre las diferencias en la mortalidad entre algunas de las grandes ciudades de Inglaterra y Gales, diferencias que son difíciles de explicar en términos de niveles de diagnósticos.

El largo y continuo aumento, incluso durante los últimos cinco años, del número de defunciones registradas, tanto en las cifras nacionales como en las de los hospitales dedicados a la enseñanza, también dificulta la creencia de que un mejor diagnóstico sea totalmente responsable. En pocas palabras, existe motivo suficiente para rechazar ese factor como explicación completa, aunque nadie negaría que bien pudiera haber contribuido. Como corolario, es correcto y adecuado buscar otras causas.

POSIBLES CAUSAS DEL AUMENTO

Ocasionalmente se han expuesto dos causas principales: 1) una contaminación atmosférica general por las emanaciones de los escapes de los coches, del polvo superficial de las carreteras alquitranadas, y de las fábricas de gas, complejos industriales y fuegos de carbón, y 2) el hábito de fumar tabaco. Es cierto que algunas características de la primera han llegado a tener más prevalencia en los últimos 50 años, y tampoco cabe duda de que el hábito de fumar cigarrillos ha aumentado mucho. No obstante, tales cam-

Fuente: *British Medical Journal*, 30 de septiembre de 1950, págs. 739-748.

[1]Miembro de la Unidad de Investigaciones Estadísticas del Consejo de Investigaciones Médicas.

[2]Profesor de Estadística Médica, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres; Director Honorario de la Unidad de Investigaciones Estadísticas del Consejo de Investigaciones Médicas, Londres, Reino Unido.

bios asociados en el tiempo no pueden ser más que sugestivos, y hasta hace poco no existía mucha evidencia de tipo más directo. Esta evidencia, basada en la experiencia clínica y en los registros, se refiere principalmente al uso del tabaco. Por ejemplo, en Alemania, Müller *(6)* descubrió que solo tres de 86 hombres enfermos de cáncer de pulmón no fumaban, mientras que 56 fumaban mucho y, en contraste, entre 86 "hombres sanos de los mismos grupos de edad", había 14 no fumadores y solo 31 que fumaban mucho. De modo similar, en los Estados Unidos, Schrek *et al. (7)* informaron que el 14,6% de 82 hombres enfermos de cáncer de pulmón no fumaban, frente a 23,9% de 522 hombres que ingresaron por cáncer en localizaciones que no fueron el tracto respiratorio superior y el digestivo. En ese país, Thelwall Jones *(8)* descubrió a ocho no fumadores entre 82 enfermos con carcinomas de pulmón constatados, comparados con 11 en un grupo correspondiente de enfermos con enfermedades diferentes de cáncer; esta diferencia es pequeña, pero es más notable que, en el grupo de cáncer, había 28 enfermos que fumaban mucho, frente a 14 del grupo comparativo.

Es evidente que ninguna de estas investigaciones a pequeña escala puede aceptarse como concluyente, pero todas apuntan hacia la misma dirección. Ahora, su evidencia ha sido confirmada por los resultados de una investigación a gran escala emprendida en los Estados Unidos por Wynder y Graham *(9)*.

Wynder y Graham descubrieron que de 605 hombres con carcinoma bronquial epidermoide, no diferenciado, o de tipos no clasificados histológicamente, solo el 1,3% eran "no fumadores"—es decir, habían fumado, en promedio, menos de un cigarrillo al día durante los últimos 20 años—mientras que el 51,2% de ellos habían fumado más de 20 cigarrillos al día durante el mismo período de tiempo. En contraste, en base a la experiencia de otros 882 hombres enfermos, estimaron que el 14,6% de los enfermos de hospitales generales de la misma composición de edad que los casos de carcinoma bronquial eran "no fumadores", y que solo el 19,1% fumaban más de 20 cigarrillos diarios. Descubrieron un contraste similar entre las 25 mujeres con carcinoma bronquial epidermoide y no diferenciado y las demás enfermas, pero no se pudo descubrir tal asociación con el consumo de tabaco en el pequeño grupo de enfermos con adenocarcinoma.

INVESTIGACION ACTUAL

La investigación actual se planificó en 1947 para realizarse a una escala lo suficientemente grande como para determinar si los enfermos con carcinoma de pulmón diferían de modo significativo de otras personas respecto a sus hábitos de fumar o a cualquier otra circunstancia que pudiera relacionarse con la teoría de la contaminación atmosférica. También se incorporaron en la investigación a los enfermos con carcinoma de estómago, colon o recto, como uno de los grupos de contraste, y de este modo se dedicaba atención especial a factores que pudieran estar asociados con la etiología de estos tipos de enfermedad maligna. Se preparará un informe separado sobre estas investigaciones. El estudio actual se limita a la cuestión del hábito de fumar en relación con el carcinoma de pulmón.

El método de la investigación fue el siguiente: se pidió a 20 hospitales de Londres que cooperaran notificando todos los pacientes admitidos con carcinoma de pulmón, estómago, colon o recto. Inicialmente, la mayoría de estos hospitales se limitaron a una región de Londres (el noroeste), para permitir facilidad de desplazamiento, pero más tarde se añadieron otros para incrementar el alcance del estudio. Al final de este artículo, se incluye una lista de los hospitales que participaron. El método de notificación variaba; en algunos la realizó el encargado de las admisiones en base al diagnóstico de admisión; en otros el médico interno cuando se había hecho un diagnóstico clínico razonablemente solvente, y en otros el especialista de cáncer o el departamento de radioterapia. Es probable que ninguno de estos métodos diera como resultado una notificación completa, pero no hay motivo para suponer que notificaciones que se omitieron correspondieran a un grupo seleccionado—es decir, seleccionado de tal forma que se introdujera un sesgo en la investigación—ya que las personas responsables de la notificación desconocían o conocían solo en su idea básica los puntos de interés en la investigación.

Al recibir la notificación, una asistente social dedicada exclusivamente a las investigaciones visitó el hospital para entrevistar al paciente, utilizando un cuestionario normalizado. Durante la investigación intervinieron cuatro asistentes sociales y todos los pacientes fueron entrevistados por una de ellas. No obstante, además de

entrevistar a los enfermos notificados que padecían de cáncer en una de las cuatro localizaciones específicas, las asistentes sociales tenían que efectuar encuestas similares de un grupo de enfermos "testigos no cancerosos". Estos enfermos no fueron notificados, pero por cada enfermo que padecía de carcinoma de pulmón y que se entrevistaba en un hospital, las asistentes sociales tenían orden de entrevistar a un enfermo del mismo sexo, dentro del mismo grupo de edad con intervalos de cinco años, en el mismo hospital y aproximadamente al mismo tiempo. (Cuando estaba disponible más de un paciente idóneo, se elegía al primero de las listas de sala que la enfermera jefa de la sala consideraba como apto para ser entrevistado.)

En dos hospitales especializados (Brompton Hospital y Harefield Hospital) no siempre fue posible obtener un testigo por este método, y en tales casos se escogió un paciente testigo de uno de los dos hospitales vecinos, el Royal Cancer Hospital y el Mount Vernon Hospital. Incluso con esta relajación de la regla, había una deficiencia de testigos en el hospital de Brompton y hubo que completar el número utilizando los registros de enfermos que habían sido entrevistados como enfermos de cáncer, en el mismo hospital o en el Royal Cancer Hospital, pero en los cuales se refutó finalmente el diagnóstico de cáncer. Debido a estas diferencias de técnicas, los registros obtenidos de estos hospitales se analizaron por separado. No obstante, ya que los resultados estaban de acuerdo con los encontrados en los otros hospitales, todos los registros se presentan aquí como una sola serie.

En vista del método de notificación utilizado, no se podía esperar que el diagnóstico dado siempre fuera correcto. Por lo tanto, se comprobó el diagnóstico de cada paciente, después de su alta o de su defunción en el hospital, y se realizó esta comprobación en todos salvo nueve casos (0,4% del total). En estos pocos casos (tres de carcinoma de pulmón, dos de carcinoma de estómago, dos de carcinoma de recto y dos que no eran de cáncer), no se pudo encontrar registro de ningún tipo, y han tenido que clasificarse según la información disponible en el momento de su entrevista. Como regla general, el diagnóstico hospitalario al alta fue aceptado como el diagnóstico final, pero a veces se dispuso de una evidencia posterior—por ejemplo, mediante examen histológico en la necropsia—la cual contradijo aquel diagnóstico. En estos casos se hizo un cambio y el diagnóstico se basó en la mejor evidencia.

LOS DATOS

Entre abril de 1948 y octubre de 1949 las notificaciones de casos de cáncer sumaron 2.370. No obstante, no fue posible entrevistar a todos estos enfermos. Para empezar, se había decidido de antemano que nadie de 75 o más años de edad sería incluido en la investigación, ya que era poco probable que se pudieran obtener historiales fiables de personas de edad muy avanzada. Había 150 enfermos en tales condiciones. En otros 80 casos, el diagnóstico era incorrecto y tuvo que cambiarse antes de que la asistente social hiciera su visita. Restando estos dos grupos, quedan 2.140 enfermos que deberían haber sido entrevistados. De estos, 408 no pudieron ser entrevistados por los siguientes motivos: 189 habían sido dados de alta; 116 estaban demasiado enfermos; 67 habían muerto; 24 eran demasiado sordos; 11 no eran capaces de hablar claramente inglés, y en un caso la asistente abandonó la entrevista debido a que las respuestas del enfermo no le parecían nada fidedignas. Ningún enfermo se negó a ser entrevistado.

La proporción no entrevistada es alta, pero no existe motivo evidente por el cual esto debiera influir en los resultados. Ello se debía sobre todo al tiempo que inevitablemente transcurrió entre la fecha de notificación y la fecha de la visita de la asistente social. Los restantes 1.732 enfermos que en la entrevista se consideraron con carcinoma de pulmón, estómago o intestino grueso, y los 743 enfermos de medicina general y cirugía entrevistados originalmente como testigos, constituyen los sujetos de esta investigación. El número de enfermos en cada grupo de enfermedades—es decir, después de consultar los diagnósticos hospitalarios de alta—se muestran en el Cuadro 1. Aquí, los casos de carcinoma se dividen en dos grupos: el Grupo A consiste en casos en los cuales los diagnósticos se confirmaron por necropsia, biopsia o intervención exploratoria, y el Grupo B en el resto.

Los 81 enfermos clasificados en el Cuadro 1 "con otras enfermedades malignas" fueron entrevistados como casos de carcinoma de pulmón, estómago o intestino grueso, o como testigos no cancerosos. Al comprobar posteriormente el diagnóstico, se descubrió que padecían de car-

Cuadro 1. Número de enfermos entrevistados en cada grupo de enfermedades, subdividido según la seguridad del diagnóstico.

Grupo de enfermedades	No. de casos		
	Grupo A. Diagnóstico confirmado por necropsia, etc.	Grupo B. Otros criterios de diagnóstico	Total
Carcinoma de pulmón	489	220	709
Carcinoma de estómago	178	28	206
Carcinoma de colon y recto	412	19	431
Otras enfermedades malignas	–	–	81
Enfermedades diferentes de cáncer (testigos)	–	–	709
Otros casos	–	–	335
Excluidos	–	–	4
Todos los casos	–	–	2.475

cinoma primario en otra localización que no era una de las que estaban bajo investigación especial, o bien el examen histológico mostró que el tumor no era, de hecho, carcinoma—por ejemplo, sarcoma, reticuloendotelioma, etc. Los 335 "otros casos" que fueron entrevistados como casos de carcinoma de pulmón, estómago o intestino grueso, y posteriormente diagnosticados como casos de enfermedades no malignas, o bien, después de haber sido entrevistados como casos no cancerosos, estaban de más cuando se descubrió que los casos de carcinoma de pulmón con los cuales se habían emparejado no eran tales. Los cuatro casos "excluidos" lo fueron por motivos de duda sobre su verdadera categoría. Dos se diagnosticaron en el hospital como carcinomas primarios de pulmón, pero existía motivo para suponer que los tumores pudieran ser secundarios al carcinoma de mama y al del cuello del útero respectivamente; los otros dos mostraban indicios de carcinoma primario en dos de las localizaciones bajo investigación especial, es decir, pulmón y colon, y estómago y colon.

Los 709 enfermos testigo con enfermedades diferentes de cáncer constituyeron un grupo, seleccionado deliberadamente, como se mencionó antes, para que fuera estrechamente comparable en edad y sexo con los enfermos de carcinoma de pulmón. El Cuadro 2 muestra comparaciones entre estos dos grupos.

Se observará que los enfermos de carcinoma de pulmón y el grupo testigo de enfermos no cancerosos son exactamente comparables respecto a sexo y edad, pero que existen algunas diferencias respecto a clase social y lugar de residencia. La diferencia en la distribución por clase social es pequeña y no es superior a la que fácilmente pudiera deberse a la casualidad ($\chi^2 = 1{,}61$; $n = 2$; $0{,}30 < P < 0{,}50$). Sin embargo, la diferencia en lugares de residencia es grande ($\chi^2 = 31{,}49$; $n = 5$; $P < 0{,}001$), y el Cuadro 2 muestra que una mayor proporción de los enfermos de pulmón residían fuera de Londres en el momento de su admisión en el hospital. La diferencia puede explicarse debido a las personas que fueron a Londres desde otras partes del país por motivos de tratamiento en centros especiales. Cuando se comparan los 98 enfermos de carcinoma de pulmón con los 98 testigos obtenidos de los hospitales de distrito en Londres—es decir, de los hospitales de la junta regional que no tienen centros especiales de cirugía torácica o radioterapia—desaparece la diferencia. De estos 98 enfermos con carcinoma de pulmón, 56 vivían en el Condado de Londres, 42 en las afueras de Londres y ninguno en otro lugar; de sus testigos no cancerosos, las cifras correspondientes eran 60, 38 y 0, claramente una diferencia insignificante.

Por lo tanto, es evidente que el grupo de testigos que padecían de enfermedades distintas de cáncer es estrictamente comparable en los aspectos importantes con el grupo de enfermos con carcinoma de pulmón, pero difiere ligeramente respecto a las áreas de Inglaterra de las cuales procedían los enfermos. Es poco probable que esta diferencia invalidara las comparaciones, pero debe tenerse en cuenta; afortunada-

Cuadro 2. Comparación entre los enfermos de carcinoma de pulmón y los enfermos no cancerosos escogidos como testigos, en relación con sexo, edad, clase social y lugar de residencia.

Edad	No. de enfermos con carcinoma de pulmón		No. de enfermos testigo no cancerosos		Clase social (Categorías del Registro General. Solo hombres)	No. de enfermos con carcinoma de pulmón	No. de enfermos no cancerosos
	H	M	H	M			
25-	2	1	2	1	I y II	77	87
30-	6	0	6	0	III	388	396
35-	18	3	18	3	IV y V	184	166
40-	36	4	36	4			
45-	87	10	87	10	Todas las clases	649	649
50-	130	11	130	11			
55-	145	9	145	9	*Lugar de residencia*		
60-	109	9	109	9	Condado de Londres	330	377
65-	88	9	89[a]	9	Afueras de Londres	203	231
70-74	28	4	27[a]	4	Municipio de otro condado	23	16
					Distrito urbano	95	54
					Distrito rural	43	27
					En el extranjero o en las fuerzas armadas	15	4
Todas las edades	649	60	649	60	Total (H + M)	709	709

[a]Un enfermo testigo fue seleccionado, por equivocación, de un grupo de edad erróneo.

mente, se puede eliminar si esto fuera necesario, limitando las comparaciones al grupo más pequeño de los enfermos obtenidos de los hospitales de distrito.

VALORACION DE LOS HABITOS DE FUMAR

La valoración de la relación entre el consumo de tabaco y la enfermedad se complica por el hecho de que los hábitos de fumar cambian. Un hombre que ha fumado poco durante años puede llegar a fumar mucho; uno que ha fumado mucho puede reducir su consumo o dejar de fumar (y, efectivamente, puede hacerlo repetidas veces). Una enfermedad respiratoria aguda puede obligar al enfermo a dejar de fumar, o se le puede aconsejar que deje de fumar por una de las muchac ondiciones patológicas. En 1947, el Ministerio de Hacienda introdujo otra complicación cuando aumentó el impuesto sobre el tabaco de tal forma que muchas personas hicieron grandes reducciones en la cantidad de tabaco que fumaban, y con frecuencia las restablecían parcial o totalmente en los meses sucesivos. Afortunadamente, no comenzaron las entrevistas de enfermos hasta que hubo transcurrido un año después de que se efectuó el último cambio importante en el impuesto sobre el tabaco; en cualquier caso se minimizó el efecto entrevistando a los testigos a un ritmo parecido al de los enfermos de carcinoma de pulmón, de modo que era probable que el cambio en el precio hubiera afectado igualmente a todos los grupos.

Las dificultades de un consumo variado pueden superarse en su mayor parte si se obtiene un historial más detallado respecto al consumo de tabaco de lo que es costumbre en el curso de un examen médico ordinario (por ejemplo, un hombre, descrito en los informes del hospital como no fumador, confesó posteriormente que había fumado mucho hasta hacía algunos años). Por lo tanto, en esta investigación los enfermos fueron interrogados minuciosamente y se les preguntó: a) si habían fumado en cualquier período de su vida; b) la edad con la cual comenzaron y dejaron de fumar; c) la cantidad que solían fumar antes del comienzo de la enfermedad debido a la cual estaban hospitalizados; d) los cambios principales en su historial de fumador y la cantidad máxima que alguna vez solían fumar; e) las proporciones diferentes fumadas en pipa y cigarrillos, y f) si inhalaban o no el humo.

Para registrar y posteriormente tabular estos datos, se hizo necesario definir con precisión lo que significaba ser fumador. ¿Se incluía en el término, por ejemplo, la mujer que fumaba un cigarrillo cada año después de su cena de Navidad, o el hombre de 50 años que fumó un par de cigarrillos cuando era joven para determinar si le gustaba fumar, y decidió que no? Si es así, es dudoso que se pudiera describir a cualquier individuo como no fumador. Por lo tanto, en esta investigación, un fumador se definió como alguien que había fumado al menos un cigarrillo diario durante un período de un año, y se desatendió a cualquier cantidad menos consistente. Por cierto, las historias obtenidas estaban en función de la memoria y veracidad del enfermo. Para valorar su fiabilidad, se entrevistó por segunda vez, a los seis meses o más después de la entrevista inicial, a 50 testigos seleccionados al azar que padecían de enfermedades diferentes de cáncer. El Cuadro 3 muestra la comparación entre las dos respuestas obtenidas a la pregunta "¿cuánto fumaba antes del comienzo de su enfermedad actual?"

Las respuestas a las otras preguntas sobre los hábitos de fumar mostraban una variabilidad comparable a la que se presenta en el Cuadro 3. Por lo tanto, se puede llegar a la conclusión de que, aunque los historiales detallados de fumador que se obtuvieron en esta investigación no son, como se podía esperar, estrictamente precisos, sí son lo suficientemente fiables para indicar tendencias generales y para establecer diferencias significativas entre grupos.

FUMADORES Y NO FUMADORES

La comparación más simple que se puede hacer para mostrar si existe cualquier asociación entre el hábito de fumar y el carcinoma de pulmón es la comparación entre la proporción de enfermos con carcinoma de pulmón que han sido fumadores y la proporción de fumadores en el grupo comparable de sujetos sin carcinoma de pulmón. Tal comparación se muestra en el Cuadro 4.

Se observará que la gran mayoría de los hombres han sido fumadores en algún período de su vida, pero también que la proporción de los que tenían carcinoma de pulmón y que han sido no fumadores (0,3%) es muy pequeña e inferior, del modo más significativo, a la proporción correspondiente del grupo testigo (4,2%). Tal como se esperaba, se observa que el hábito de fumar es mucho menos frecuente entre las mujeres; pero aquí de nuevo el hábito era significativamente más frecuente entre las enfermas con carcinoma de pulmón. Solo el 31,7% del grupo de carcinoma de pulmón eran no fumadoras, comparado con el 53,3% del grupo testigo.

GRADO DE CONSUMO DE TABACO

En la comparación simple del Cuadro 4 todos los fumadores se clasificaron juntos, independientemente de la cantidad que fumaban. En el Cuadro 5 se han subdividido de acuerdo con la cantidad que fumaban inmediatamente

Cuadro 3. Consumo diario de tabaco antes de la enfermedad actual, según se anotó en dos entrevistas con los mismos enfermos realizadas con un intervalo de seis meses o más.

Primera entrevista. No. de personas que fumaban	Segunda entrevista. No. de personas que fumaban						
	No. de cigarrillos diarios						
	0	1-	5-	15-	25-	50-	Total
0	8	1					9
1 cigarrillo -		4	1				5
5 cigarrillos -		1	13	3			17
15 cigarrillos -			4	9	1		14
25 cigarrillos -				1	3	0	4
50 cigarrillos -					1	0	1
Total	8	6	18	13	5	0	50

Cuadro 4. Proporción de fumadores y no fumadores entre los enfermos de carcinoma de pulmón y entre los enfermos testigo no cancerosos.

Grupo de enfermedad	No. de no fumadores	No. de fumadores	Prueba de probabilidad
Hombres:			
enfermos con carcinoma de pulmón (649)	2 (0,3%)	647	P (método exacto) = 0,00000064
enfermos testigo con enfermedades distintas de cáncer (649)	27 (4,2%)	622	
Mujeres:			
enfermas con carcinoma de pulmón (60)	19 (31,7%)	41	$\chi^2 = 5,76$; n = 1 $0,01 < P < 0,02$
enfermas testigo con enfermedades distintas de cáncer (60)	32 (53,3%)	28	

antes del comienzo de la enfermedad por la cual estaban hospitalizados. (Si habían dejado de fumar antes del ingreso, se clasificaban de acuerdo con la cantidad fumada inmediatamente antes de dejar de fumar.) Esta clasificación se describe luego como "la cantidad más recientemente fumada".

En el Cuadro 5 se observa que, aparte del exceso general de fumadores encontrado (véase el Cuadro 4) en los enfermos de carcinoma de pulmón, existe en este grupo una proporción significativamente más alta de personas que fumaban mucho y una proporción correspondiente más baja de las personas que fumaban poco, que en el grupo comparativo testigo. Por ejemplo, en el grupo de carcinoma de pulmón, el 26,0% de los hombres se encuentran en los dos grupos de consumo más alto (25 cigarrillos diarios o más), mientras que en el grupo testigo se encuentra solo el 13,5%. La misma tendencia se observa entre las mujeres, pero las cifras implicadas son pequeñas y aquí la diferencia entre

Cuadro 5. Cantidad de tabaco[a] consumida más recientemente de modo regular por fumadores antes del comienzo de la enfermedad actual, enfermos con carcinoma de pulmón y enfermos testigo no cancerosos.

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos diarios					Prueba de probabilidad
	1-[a]	5-	15-	25-	50+	
Hombres:						
enfermos con carcinoma de pulmón (647)	33 (5,1%)	250 (38,6%)	196 (30,3%)	136 (21,0%)	32 (5,0%)	$\chi^2 = 36,95$; n = 4; $P < 0,001$
enfermos testigo con enfermedades distintas de cáncer (622)	55 (8,8%)	293 (47,1%)	190 (30,5%)	71 (11,4%)	13 (2,1%)	
Mujeres:						
enfermas con carcinoma de pulmón (41)	7 (17,1%)	19 (46,3%)	9 (22,0%)	6 (14,6%)	0 (0,0%)	$\chi^2 = 5,72$; n = 2; $0,05 < P < 0,10$
enfermas testigo con enfermedades distintas de cáncer (28)	12 (42,9%)	10 (35,7%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(Mujeres que fumaban 15 o más cigarrillos diarios en conjunto)

[a]Onzas de tabaco, expresadas como equivalentes a un número de cigarrillos. Hay 1 onza de tabaco en 26,5 cigarrillos de tamaño normal, de modo que el factor de conversión se ha tomado como: 1 onza de tabaco por semana = 4 cigarrillos diarios.

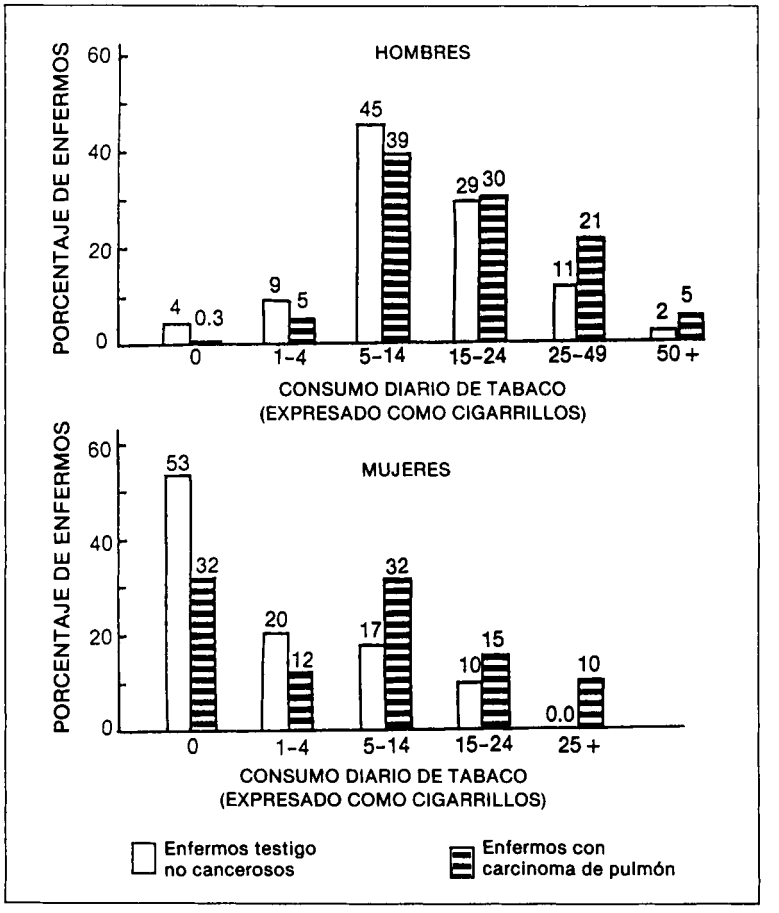
el grupo de carcinoma y el testigo no es técnicamente significativa. No obstante, si se comparan las enfermas de carcinoma de pulmón con el número total de mujeres entrevistadas—es decir, incluyendo a los grupos de otros cánceres entrevistados y teniendo en cuenta las diferencias de edad entre ellas—entonces el significado de la tendencia se establece también en este caso ($\chi^2 = 13{,}23$; n = 2; P aproximadamente 0,001).

Los resultados que se presentan en los Cuadros 4 y 5 se muestran conjuntamente en la Figura 1. (Los porcentajes en la figura no son todos exactamente iguales a los de los cuadros. En la figura, los porcentajes se basan en el número total de enfermos en cada grupo de enfermedades, tanto fumadores como no fumadores; en el Cuadro 5 los porcentajes son exclusivamente de los fumadores.)

HISTORIAL DE FUMADOR

Avanzando un paso más, se ha comentado antes que la cantidad fumada diariamente en cualquier período de la vida no siempre proporciona una representación justa del historial de consumo de tabaco del individuo. Esto ha sido superado en un cierto grado en los cuadros anteriores, clasificando a un enfermo como no fumador solamente si jamás ha fumado de modo regular, clasificándolo de acuerdo con la cantidad más recientemente fumada si había dejado de fumar, y desatendiendo a cambios en los hábitos de fumar que tuvieron lugar después del comienzo de la enfermedad por la cual estaba hospitalizado. También se han empleado otros métodos de análisis. Así pues, el Cuadro 6 muestra los resultados de los dos grupos principales

Figura 1. Porcentaje de enfermos que fumaban diferentes cantidades de tabaco diariamente.



Cuadro 6. Cantidad máxima de tabaco alguna vez fumada de modo regular por fumadores, enfermos de carcinoma de pulmón y enfermos testigo no cancerosos.

Grupo de enfermedades	No. máximo de cigarrillos diarios					Prueba de probabilidad
	1-	5-	15-	25-	50+	
Hombres:						
enfermos con carcinoma de pulmón (647)	24 (3,7%)	208 (32,1%)	196 (30,3%)	174 (26,9%)	45 (7,0%)	$\chi^2 = 23,16$; n = 4; P<0,001
enfermos testigo con enfermedades distintas de cáncer (622)	38 (6,1%)	242 (38,9%)	201 (32,3%)	118 (19,0%)	23 (3,7%)	
Mujeres:						
enfermas con carcinoma de pulmón (41)	6 (14,6%)	15 (36,6%)	12 (29,3%)	8 (19,5%)	0 (0,0%)	$\chi^2 = 7,58$; n = 2; 0,02<P<0,05
enfermas testigo con enfermedades distintas de cáncer (28)	12 (42,9%)	9 (32,1%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	(Mujeres que fumaban 15 o más cigarrillos diarios en conjunto)

cuando se comparan las cantidades máximas alguna vez fumadas de forma regular, y el Cuadro 7 muestra la comparación entre las cantidades totales estimadas de tabaco fumado durante toda la vida de los enfermos. Las estimaciones de la cantidad total (expresada como número de cigarrillos), se han calculado multiplicando el consumo diario de tabaco por el número de días durante los cuales el enfermo solía fumar, y teniendo en cuenta los cambios principales registrados en el historial de fumador. Es cierto que tales estimaciones pueden ser solamente aproximaciones muy groseras a la realidad, pero se cree que sí son lo suficientemente exactas para revelar amplias diferencias entre los grupos.

Se observa que los resultados de los Cuadros 5, 6 y 7 son muy similares. Cualquiera que sea la medida de fumar utilizada se obtiene el mismo resultado—es decir, una relación significa-

Cuadro 7. Estimación de la cantidad total de tabaco alguna vez consumida por los fumadores, enfermos de carcinoma de pulmón y enfermos testigo no cancerosos.

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos fumados en total					Prueba de probabilidad
	365+	50.000-	150.000-	250.000-	500.000+	
Hombres:						
enfermos con carcinoma de pulmón (647)	19 (2,9%)	145 (22,4%)	183 (28,3%)	225 (34,8%)	75 (11,6%)	$\chi^2 = 30,60$; n = 4; P<0,001
enfermos testigo con enfermedades distintas de cáncer (622)	36 (5,8%)	190 (30,5%)	182 (29,3%)	179 (28,9%)	35 (5,6%)	
Mujeres:						
enfermas con carcinoma de pulmón (41)	10 (24,4%)	19 (46,3%)	5 (12,2%)	7 (17,1%)	0 (0,0%)	$\chi^2 = 12,97$; n = 2; 0,001<P<0,01
enfermas testigo con enfermedades distintas de cáncer (28)	19 (67,9%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	(Mujeres que fumaban 15 o más cigarrillos diarios en conjunto)

tiva y evidente entre el consumo de tabaco y el carcinoma de pulmón. Quizás se hubiera esperado que los conceptos más refinados—la cantidad máxima alguna vez fumada y el total alguna vez fumado—hubieran mostrado una relación más íntima que la cantidad más recientemente fumada antes del comienzo de la enfermedad actual. Sin embargo, se podría suponer que cualquier aumento de la eficiencia que se pudiera introducir mediante el empleo de estas medidas se compensa por la imprecisión que resulta de la necesidad de que el enfermo recuerde hábitos de muchos años atrás. Por lo tanto, parece razonable adoptar en los cuadros siguientes "la cantidad más recientemente fumada" como la característica más simple para describir la experiencia de fumador de un enfermo.

El Cuadro 8 muestra las comparaciones por edad a la cual los enfermos comenzaron a fumar, el número de años durante los cuales fumaron y el número de años durante los cuales dejaron de fumar.

Se observará que los enfermos con carcinoma de pulmón mostraban una ligera tendencia a comenzar a fumar a una edad más joven, a continuar fumando durante más tiempo y a inclinarse menos a dejar de fumar, pero la diferencia no es notable, y es técnicamente significativa solo res pecto al tiempo durante el cual dejaron de fumar.

CIGARRILLOS Y PIPAS

Hasta ahora, no se ha distinguido entre los fumadores de cigarrillos y los de pipa, y es natural preguntarse si ambos métodos de fumar tabaco se relacionan igualmente con el carcinoma de pulmón. De nuevo surge la dificultad de que un hombre que se describe como fumador de pipa puede haber fumado cigarrillos hasta poco tiempo antes del interrogatorio, o, alternativamente, puede que se le hayan extraído dientes y haya reemplazado la pipa por cigarrillos. Para superar esto, hemos excluido a todos los hombres que suministraron un historial de haber fumado alguna vez de forma consistente tanto pipa como cigarrillos, y hemos comparado las proporciones de fumadores "de pipa" y "de cigarrillos" entre los enfermos de carcinoma de pulmón y los testigos no cancerosos. Los resultados son los siguientes: de los 525 enfermos de carcinoma de pulmón que habían fumado pipa o cigarrillos pero no ambos, 5,7% eran fumadores de pipa y 94,3% fumadores de cigarrillos; de 507 testigos con otras enfermedades, 9,7% eran fumadores de pipa y 90,3% fumadores de cigarrillos. Es improbable que la proporción más baja de fumadores de pipa, y el exceso correspondiente de fumadores de cigarrillos, en el grupo de carcinoma de pulmón se deba a la casualidad ($\chi^2 = 5{,}70$; $n = 1$; $0{,}01 < P < 0{,}02$).

Cuadro 8. Edad a la cual se comenzó a fumar, número de años como fumador y número de años que dejó de fumar, enfermos con carcinoma de pulmón y enfermos testigo no cancerosos (hombres y mujeres).

Edad al empezar	Enfermos con carcinoma de pulmón		Enfermos testigo		No. de años como fumador	Enfermos con carcinoma de pulmón		Enfermos testigo		No. de años que dejó de fumar	Enfermos con carcinoma de pulmón		Enfermos testigo	
	No.	%	No.	%		No	%	No.	%		No.	%	No.	%
Menos de 20	541	78,6	488	75,1	1-	14	5,1	18	7,7	0	649	94,3	590	90,8
20-	118	17,2	129	19,8	10-	21		32		1-	30	4,4	37	5,7
30-	17	4,2	22	5,1	20-	351	51,0	338	52,0	10-	4	1,3	14	3,5
40+	12		11		40+	302	43,9	262	40,3	20+	5		9	
Todas las edades	688		650		Total	688		650		Total	688		650	
$\chi^2 = 2{,}40$; $n = 2$; $0{,}30 < P < 0{,}50$					$\chi^2 = 4{,}65$; $n = 2$; $0{,}05 < P < 0{,}10$					$\chi^2 = 8{,}59$; $n = 2$; $0{,}01 < P < 0{,}02$				

Por lo tanto parece que el hábito de fumar en pipa se relaciona de forma menos íntima con el carcinoma de pulmón que el de fumar cigarrillos. Por otra parte, en el Cuadro 5 se ha mostrado que el hecho de fumar poco tiene menos relación con el carcinoma de pulmón que el de fumar mucho, de modo que el resultado pudiera explicarse solamente porque los fumadores de pipa tienden a fumar menos tabaco.

De hecho, los fumadores de pipa consumen, en promedio, menos tabaco que los fumadores de cigarrillos, pero es improbable que esta sea la explicación completa de la deficiencia relativa de fumadores de pipa observada en el grupo de carcinoma. Encontramos una proporción más alta de fumadores de cigarrillos y una proporción más baja de fumadores de pipa entre los enfermos de carcinoma de pulmón que entre los testigos no cancerosos para cada nivel de consumo de tabaco, es decir, de 1 a 4, 5 a 14, 15 a 24, y 25 y más cigarrillos diarios o su equivalente. Por otra parte, si consideramos solo a los fumadores "de pipa" y los subdividimos de acuerdo con la cantidad fumada, entonces encontramos una proporción más alta de los enfermos de carcinoma que de los testigos en las categorías de alto consumo, es decir, que fuman más de seis onzas de tabaco por semana. Brevemente, los resultados de esta subdivisión son similares a los que se presentan en el Cuadro 5 para todos los fumadores. Parece que el método por el cual se fuma tabaco tiene importancia y que el hábito de fumar en pipa, aunque también se relaciona con el carcinoma de pulmón, tiene un menor riesgo que el hábito de fumar cigarrillos. Con los datos a nuestra disposición, no podemos determinar la magnitud de la diferencia del riesgo.

INHALACION

Otra diferencia entre los fumadores es que algunos inhalan y otros no. Se preguntó a todos los enfermos que fumaban si inhalaban o no, y las respuestas de los enfermos de carcinoma de pulmón y de los testigos fueron las siguientes: de los 688 enfermos de carcinoma de pulmón que fumaban (hombres y mujeres), 61,6% dijeron que inhalaban y 38,4% dijeron que no; las cifras correspondientes de los 650 testigos con otras enfermedades eran de 67,2% de fumadores que inhalaban y 32,8% que no inhalaban. Parece que los enfermos de carcinoma de pulmón inhalaban con una frecuencia ligeramente menor que los otros ($\chi^2 = 4{,}58$; $n = 1$; $0{,}02 < P < 0{,}05$). No obstante, la diferencia no es grande, y si se comparan los enfermos de carcinoma de pulmón con todos los demás enfermos entrevistados, teniendo debidamente en cuenta el sexo y la edad, la diferencia llega a ser insignificante ($\chi^2 = 0{,}19$; $n = 1$; $0{,}50 < P < 0{,}70$).

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Aunque de acuerdo con los cuadros anteriores parece indudable que existe una asociación directa entre el hábito de fumar y el carcinoma de pulmón, es necesario considerar explicaciones alternativas a los resultados. ¿Pudiera ser que se debieran a una muestra no representativa de enfermos con carcinoma de pulmón?, ¿o a una selección de serie testigo que no era verdaderamente comparable? ¿Puede que se haya producido por una exageración del hábito de fumar por parte de los enfermos que pensaban que tenían una enfermedad imputable a la costumbre de fumar? ¿Puede que fueran el resultado de un sesgo por parte de las entrevistadoras cuando redactaban e interpretaban los historiales?

SELECCION DE LOS ENFERMOS PARA LAS ENTREVISTAS

El método por el cual se obtuvieron los enfermos con carcinoma de pulmón se ha comentado anteriormente; no existe motivo para suponer que no se tratara de una muestra representativa de los enfermos de carcinoma de pulmón que eran atendidos en los hospitales londinenses seleccionados. Los enfermos testigo, como se mostró en el Cuadro 2, eran exactamente comparables respecto a sexo y edad, y lo suficientemente comparables respecto a clase social para que la diferencia entre ambas series no se tuviera en cuenta. No eran completamente comparables en relación con sus lugares de residencia. Sin embargo, la diferencia en este aspecto era que una mayor proporción de enfermos con carcinoma de pulmón provenían de pequeñas ciudades y distritos rurales, y las cifras de esta encuesta muestran que el consumo de tabaco per cápita en estas áreas es más bajo que en Londres. Es evidente que este factor no puede haber ex-

plicado la observación de que los enfermos con carcinoma de pulmón fumaban más. Además, si se limita la comparación a los enfermos atendidos en los hospitales de distrito—y todos ellos residían en el Condado de Londres—los resultados son los mismos (Cuadro 9).

Posiblemente se podría razonar que la selección como testigos de un grupo de enfermos que tenían varias enfermedades médicas y quirúrgicas ha dado como resultado una selección de sujetos cuyos historiales de fumadores eran inferiores a la media. Esto parece muy improbable, puesto que no conocemos ninguna evidencia que sugiera que el hecho de fumar menos de la media sea una característica de las personas en cualquier grupo de enfermedades en particular, y ciertamente no se podría sostener que es igualmente una característica de las personas que tenían cualquier enfermedad que no sea el carcinoma de pulmón. En el Cuadro 10 se comparan los hábitos de fumar de los enfermos de cinco grupos principales de enfermedades, ajustados por sexo y edad, y no se puede demostrar ninguna diferencia significativa entre ellos. (Hemos incluido en este cuadro a todos los enfermos que tenían enfermedades que no fueran carcinoma de pulmón.)

Como en los otros cuadros en los cuales se hubo de tener en cuenta las diferencias por edad y sexo entre los grupos, se han obtenido las cifras "esperadas" tomando el número real de enfermos con cada tipo de enfermedad en cada subgrupo de edad y sexo, y calculando la proporción de ellos que entraría en cada categoría de consumo de tabaco si hubieran tenido exactamente los mismos hábitos que todos los enfermos incluidos en el cuadro. En otras palabras, hemos calculado lo que deberían ser los hábitos

Cuadro 9. Consumo de tabaco más reciente por los enfermos con carcinoma de pulmón y por los enfermos testigo entrevistados en hospitales de distrito (hombres y mujeres).

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos fumados diariamente				
	0	1-	5-	15-	25+
Enfermos con carcinoma de pulmón (98)	2	12	36	27	21
Enfermos testigo con enfermedades distintas de cáncer (98)	9	9	50	19	11

$\chi^2 = 11{,}68$; n = 4; $0{,}01 < P < 0{,}02$

Cuadro 10. Consumo de tabaco más reciente por todos los enfermos que no padecían carcinoma de pulmón, dividido según el tipo de enfermedad (hombres y mujeres).

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos fumados diariamente				
	0	1-	5-	15-	25+
Cáncer, diferente del carcinoma de pulmón (718)	236[a] *220,0*	78 *85,3*	237 *236,9*	110 *122,8*	57 *53,0*
Enfermedad respiratoria, diferente del cáncer (335)	42 *47,0*	33 *29,7*	128 *136,1*	98 *84,1*	34 *38,1*
Enfermedad cardiovascular (166)	22 *17,7*	19 *16,7*	64 *73,8*	38 *39,5*	23 *18,3*
Enfermedad gastrointestinal (328)	39 *55,7*	31 *32,3*	143 *130,2*	81 *75,8*	34 *34,5*
Otras enfermedades (215)	38 *36,6*	24 *21,1*	91 *86,0*	44 *48,9*	18 *22,1*

$\chi^2 = 20{,}14$; n = 16; $0{,}20 < P < 0{,}30$

[a]Las cifras romanas indican los números reales observados, las que están en itálicas son los números que hubieran ocurrido si los pacientes hubieran tenido, por sexo y edad, exactamente los mismos hábitos de fumar que todos los enfermos incluidos en el cuadro.

de fumar de cada grupo de enfermedades si tuvieran el mismo comportamiento, por cada sexo y edad, que la población total de enfermos, y los hemos comparado con lo que, de hecho, eran. El número relativamente alto de no fumadores en algunos grupos se debe al hecho de que estos grupos de enfermedades incluían a muchas mujeres mayores.

Subsiste la posibilidad de que las entrevistadoras, en la selección de testigos entre los enfermos disponibles, escogieran para entrevistar a un número desproporcionado de enfermos que fumaban poco. Es difícil saber cómo lo podrían haber hecho, pero se puede comprobar de forma indirecta comparando los hábitos de fumar de los enfermos que seleccionaron para entrevistar con los de los demás enfermos, excepto aquellos que padecían de carcinoma de pulmón, cuyos nombres fueron notificados por los hospitales. Esta comparación se muestra en el Cuadro 11 y no revela ninguna diferencia apreciable entre ambos grupos.

Por lo tanto se puede llegar a la conclusión de que no existe evidencia de cualquier sesgo especial a favor de los enfermos que fumaban poco, en la selección de la serie de enfermos testigo. En otras palabras, el grupo de enfermos entrevistados constituye, así lo creemos, una serie testigo satisfactoria de los enfermos de carcinoma de pulmón, desde el punto de vista de los hábitos de fumar.

HISTORIAL DE FUMADOR DEL ENFERMO

Otra posibilidad que se debe considerar es la de que los enfermos de carcinoma de pulmón tendieran a exagerar sus hábitos de fumar. La mayoría de estos enfermos no podían saber que tenían cáncer, pero sabían que tenían síntomas respiratorios, y tales conocimientos posiblemente hubieran influido en sus respuestas a las preguntas acerca de la cantidad de tabaco que consumían. No obstante, el Cuadro 10 ya ha mostrado que los enfermos de otras enfermedades respiratorias no dieron historiales de fumador que difirieran de modo apreciable de los relatados por los que tenían enfermedades no respiratorias. Por lo tanto, no existe motivo para suponer que una exageración por parte de los enfermos de carcinoma de pulmón haya sido la responsable de los resultados.

LAS ENTREVISTADORAS

Cuando se planificó la investigación, se esperaba que las entrevistadoras supieran solamente que estaban entrevistando a enfermos que padecían de cáncer en una de las localizaciones (pulmón, estómago o intestino grueso), pero que no conocieran, en el momento de la entrevista, la localización específica. Lamentablemente, esto era imposible de realizar; la localización aparecía escrita en el impreso de notificación, o la enfermera se refería al diagnóstico cuando le indicaba el enfermo a entrevistar, o bien llegaron a conocer que solo los enfermos de cáncer en una localización específica se encontraban en una sala determinada. De los 1.732 enfermos notificados y entrevistados como casos de cáncer, la entrevistadora conoció la localización de la neoplasia en todos, salvo en 61 casos. Por lo tanto, la posibilidad de que un sesgo por parte

Cuadro 11. Consumo de tabaco más reciente por todos los enfermos que no padecían carcinoma de pulmón, dividido de acuerdo con que hubieran sido notificados o escogidos para la entrevista (hombres y mujeres).

Método de selección del enfermo	No. de cigarrillos fumados diariamente				
	0	1-	5-	15-	25+
Notificado por el hospital (1.032)	307[a]	114	354	179	78
	301,8	*119,0*	*345,2*	*186,1*	*80,0*
Escogido por entrevistadora (730)	70	71	309	192	88
	75,2	*66,0*	*317,8*	*184,9*	*86,0*

$\chi^2 = 2{,}14$; n = 4; $0{,}70 < P < 0{,}80$

[a]Véase la nota al pie del Cuadro 10.

de las entrevistadoras afectara a los resultados (tendencia de las entrevistadoras a aumentar a escala los hábitos de fumar de los casos de carcinoma de pulmón), es una consideración de peso.

Afortunadamente, el material proporciona un método sencillo para comprobar este factor. Se entrevistó a un número de enfermos que, en aquel momento, se consideraba que padecían de carcinoma de pulmón pero cuyo diagnóstico se refutó posteriormente. Los hábitos de fumar de estos enfermos, los cuales, según creían las entrevistadoras tenían carcinoma de pulmón, pueden compararse con los hábitos de los enfermos que de hecho tenían carcinoma de pulmón, así como con todos los demás enfermos. El resultado de estas comparaciones se muestra en los Cuadros 12 y 13, y se observa que los hábitos de fumar de los enfermos que incorrectamente se pensaba que tenían carcinoma de pulmón al momento de la entrevista se distinguen notablemente de los hábitos de los enfermos que de hecho tenían carcinoma de pulmón (Cuadro 12), pero no difieren de modo significativo de los hábitos de los otros enfermos entrevistados (Cuadro 13).

Por lo tanto, es evidente que los resultados de esta encuesta no pueden atribuirse al sesgo por parte de las entrevistadoras, ya que, si hubiera existido cualquier sesgo apreciable, los hábitos de los enfermos que se pensaba que tenían carcinoma de pulmón se hubieran registrado como similares a los de los casos auténticos de carcinoma de pulmón y no a aquellos de los casos que no padecían de carcinoma de pulmón.

Podemos añadir que los resultados no pueden

Cuadro 12. Consumo de tabaco más reciente por los enfermos con carcinoma de pulmón y por los enfermos considerados incorrectamente por las entrevistadoras con carcinoma de pulmón (hombres y mujeres).

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos fumados diariamente				
	0	1-	5-	15-	25+
Enfermos con carcinoma de pulmón (709)	21[a] *31,7*	40 *48,0*	269 *276,0*	205 *201,0*	174 *152,7*
Enfermos considerados incorrectamente con carcinoma de pulmón[b] (209)	35 *24,3*	25 *17,0*	83 *76,0*	50 *54,8*	16 *37,3*
	$\chi^2 = 29{,}76$; n = 4; P<0,001				

[a]Véase la nota al pie del Cuadro 10.
[b]En este grupo hay un gran número de casos porque un hospital notificó todos los casos admitidos para broncoscopia; 147 de los 209 considerados incorrectamente con carcinoma de pulmón se entrevistaron en este hospital.

Cuadro 13. Consumo de tabaco más reciente por los enfermos considerados incorrectamente con carcinoma de pulmón y por todos los demás enfermos que no padecían carcinoma de pulmon (hombres y mujeres).

Grupo de enfermedades	No. de cigarrillos fumados diariamente				
	0	1-	5-	15-	25+
Enfermos considerados incorrectamente con carcinoma de pulmón[b] (209)	35[a] *36,8*	25 *20,4*	83 *82,0*	50 *48,8*	16 *20,8*
Todos los demás enfermos que no padecían carcinoma de pulmón (1.553)	342 *340,2*	160 *164,6*	580 *581,0*	321 *322,2*	150 *145,2*
	$\chi^2 = 2{,}58$; n = 4; 0,50<P<0,70				

[a]Véase la nota al pie del Cuadro 10.
[b]Véase la nota al pie del Cuadro 12.

deberse al hecho de que diferentes asistentes entrevistaran a diferente número de enfermos en el grupo de cancerosos y en el de testigos, porque, aunque las cuatro entrevistadoras no visitaron exactamente las mismas proporciones de enfermos en todos los grupos, estas eran muy similares. Además, si los grupos de enfermos visitados por cada una de las entrevistadoras se consideran como cuatro investigaciones aisladas, en tres casos se encuentran diferencias altamente significativas entre los enfermos de carcinoma de pulmón y los demás enfermos entrevistados. En el cuarto caso, la diferencia es en la misma dirección, pero, debido al pequeño número de enfermos entrevistados, los resultados no son técnicamente significativos (P se encuentra entre 0,10 y 0,05; en este caso la asistente tuvo que dejar de trabajar por motivos de salud, después de haber entrevistado a solo 46 enfermos con carcinoma de pulmón).

DISCUSION

En resumen, no es razonable, en nuestra opinión, atribuir los resultados a cualquier selección especial de casos o a un sesgo de información. En otras palabras, se debe llegar a la conclusión de que existe una auténtica asociación entre el carcinoma de pulmón y el hábito de fumar. Además, la comparación de los hábitos de fumar de enfermos de diferentes grupos de enfermedades (véase el Cuadro 10) no reveló ninguna asociación entre el hecho de fumar y otras enfermedades respiratorias ó entre esto y el cáncer en las otras localizaciones (principalmente estómago e intestino grueso). Por lo tanto, la asociación parece específica del carcinoma de pulmón. Esto no significa necesariamente que el hábito de fumar cause carcinoma de pulmón. La asociación tendría lugar si el carcinoma de pulmón ocasionara que las personas fumaran, o si ambos factores fueran los efectos finales de una causa común. No obstante, el hábito de fumar se adoptó siempre antes del comienzo de la enfermedad (como se reveló por la aparición de los síntomas), de modo que no se puede sostener que la enfermedad provocó el hábito; tampoco podemos concebir cualquier causa común que pudiera conducir tanto al desarrollo del hábito de fumar como al de la enfermedad revelada 20 ó 50 años más tarde. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que el hábito de fumar es un factor, y un factor importante, en la inducción del carcinoma de pulmón.

El efecto de fumar varía, tal como podría esperarse, con la cantidad fumada. Se pudo estimar la magnitud de la variación comparando el número de enfermos entrevistados que padecían de carcinoma de pulmón con el número correspondiente de personas de la población, en los mismos grupos de edad, que fumaban las mismas cantidades de tabaco. No obstante, nuestras cifras no son representativas de todo el país, lo que puede tener su importancia, puesto que los campesinos fuman, en promedio, menos que los habitantes de las grandes ciudades. Además, como se ha mostrado anteriormente, los enfermos con carcinomas y los testigos no eran comparables respecto a sus lugares de residencia. Se puede superar esta dificultad limitando la comparación a los habitantes de Londres.

Si se presupone que los enfermos sin carcinoma de pulmón que vivían en el Condado de Londres en el momento de la entrevista son típicos de los habitantes de esta región respecto a sus hábitos de fumar, entonces se puede estimar el número de personas del Condado de Londres que fuman cantidades diferentes de tabaco. A continuación se pueden obtener razones entre el número de enfermos entrevistados que padecían de carcinoma de pulmón y la población en riesgo estimada que ha fumado cantidades comparables de tabaco. Esto se ha efectuado por cada grupo de edad, y los resultados se presentan en el Cuadro 14. Hay que subrayar que las razones presentadas en este Cuadro no son medidas de los riesgos reales de contraer carcinoma de pulmón, pero se proponen de modo tentativo como proporcional a estos riesgos.

Así pues, el Cuadro 14 muestra claramente, por cada grupo de edad, la conclusión anterior de que el riesgo de contraer carcinoma de pulmón aumenta constantemente a medida que aumenta el consumo de tabaco. Si el riesgo entre los no fumadores se toma como unidad y se calcula el promedio de las razones resultantes en los tres grupos de edad en los cuales se entrevistó a un gran número de enfermos (de 45 a 74 años), los riesgos relativos son de 6, 19, 26, 49 y 65, cuando el número de cigarrillos fumados diariamente era de 3, 10, 20, 35, y, digamos, 60 (es decir, los puntos intermedios de cada categoría de fumador). En otras palabras, de acuerdo con las suposiciones que hemos hecho

Cuadro 14. Razones de los enfermos entrevistados con carcinoma de pulmón y con un consumo diario determinado de tabaco con la población estimada del Condado de Londres que fumaba las mismas cantidades (hombres y mujeres en conjunto; razones por millón).

	Consumo diario de tabaco (en cigarrillos)						
Edad	0	1-4	5-14	15-24	25-49	50+	Total
25-	*0*[a]	*11*	*2*	*6*	*28*	–	4
35-	*2*	*9*	43	41	67	*77*	29
45-	*12*	34	178	241	429	667	147
55-	14	133	380	463	844	600	244
65-74	21	110	300	510	1.063	*2.000*	186

[a]Se indican en itálicas las razones basadas en menos de cinco casos de carcinoma de pulmón.

y que reconocemos que son altamente especulativas, el riesgo parece variar en proporción casi directa con la cantidad fumada.

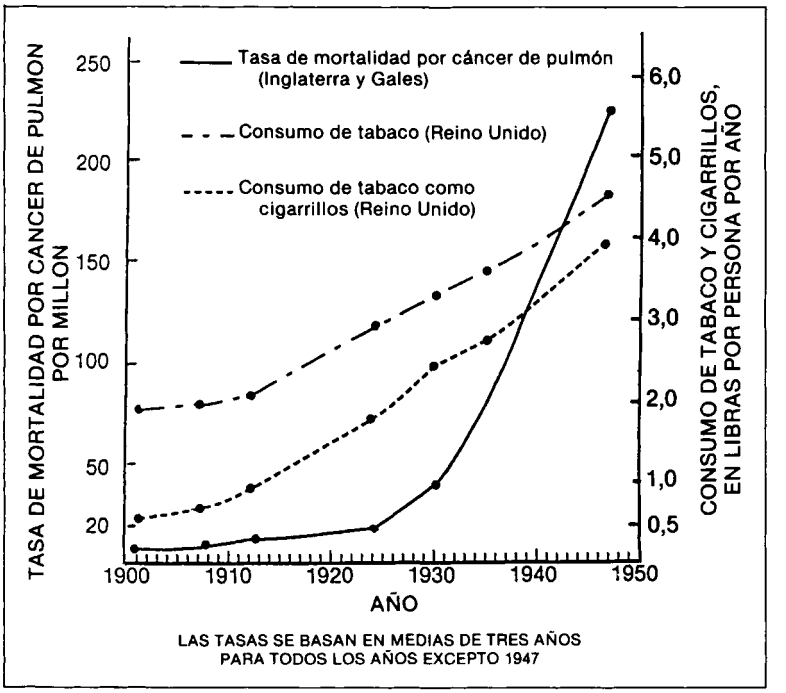
Un resultado anómalo de nuestra encuesta parece relacionarse con la inhalación. Sería lógico suponer que si el hábito de fumar fuera nocivo, lo sería más si inhalara el humo. De hecho, parece que da lo mismo, ya fuera que el enfermo lo inhalara o no. Es posible que los enfermos no estuvieran totalmente enterados de lo que significaba el término y contestaran incorrectamente, pero esta no era la opinión de las entrevistadoras. En el estado actual de los conocimientos, es más razonable aceptar el descubrimiento y esperar hasta que se determine el tamaño de la partícula de humo que porta el carcinógeno. Hasta que se conozca esto, no se puede afirmar nada acerca del efecto que pueda tener cualquier alteración en la tasa y profundidad de la respiración en la extensión y lugar de deposición del carcinógeno *(10)*.

En conclusión, ¿cómo se comparan estos resultados con otros datos conocidos acerca del hábito de fumar y el carcinoma de pulmón? Se sabe que tanto el consumo de tabaco como el número de defunciones atribuidas al cáncer de pulmón han aumentado, y en gran proporción, en muchos países durante este siglo. Las tendencias en este país se indican en la Figura 2, la cual muestra que durante los últimos 25 años el aumento de las defunciones atribuidas al cáncer de pulmón ha sido mucho mayor que el aumento en el consumo de tabaco. Esto bien puede deberse al hecho de que el mayor número de muertes en los años de edad más avanzada sea en parte un aumento aparente debido a una mejora en el diagnóstico; en otras palabras, no es del todo un reflejo de la mayor prevalencia del cáncer de pulmón. Por otra parte, es posible que el agente carcinógeno se introduzca durante el cultivo o preparación del tabaco para el consumo, y que hayan ocurrido cambios en los métodos de cultivo y preparación, así como en el consumo. En cualquier caso, evidentemente es imposible deducir una simple relación temporal en este país entre el consumo de tabaco y el número de muertes atribuidas al cáncer de pulmón.

La mayor prevalencia del carcinoma de pulmón en los hombres comparada con las mujeres conduce lógicamente a la sugerencia de que el hábito de fumar pueda ser una causa, dado que este es principalmente un hábito de hombres. Aunque un número creciente de mujeres están empezando a fumar, la gran mayoría de las mujeres que tienen actualmente edad para contraer cáncer jamás han fumado o han comenzado solo recientemente. Por lo tanto, es tentador atribuir la alta razón por sexo al mayor consumo de tabaco por parte de los hombres. Si esto fuera cierto, se podría esperar que la incidencia del carcinoma de pulmón sería igual entre los no fumadores de ambos sexos. En esta serie, dos de 649 hombres y 19 de 60 mujeres con carcinoma de pulmón eran no fumadores.

Para calcular las tasas de incidencia entre los no fumadores de cada sexo, es necesario estimar el número de no fumadores en la población entre la cual se escogieron los enfermos. Por los motivos dados anteriormente, esto no puede hacerse, pero se puede obtener una estimación de la razón esperada por sexo de los casos que se producen entre los no fumadores del Condado de Londres. De la experiencia de los enfermos sin carcinoma de pulmón que vivían en el Condado de Londres en el momento de su entrevis-

Figura 2. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón y tasa de consumo de tabaco y cigarrillos.



ta, se puede calcular que en 1948 había 175.000 hombres y 1.582.000 mujeres, entre las edades de 25 y 75 años, que jamás habían sido fumadores de acuerdo con nuestra definición del término. Tomando estas cifras, subdivididas por edad, en asociación con la distribución por edad de los 16 casos de carcinoma de pulmón observados entre no fumadores londinenses, se puede calcular que, si la incidencia de la enfermedad fuera igual entre los no fumadores de ambos sexos, hubiera debido presentarse un caso en un hombre y 15 en mujeres. De hecho, la razón observada fue de 0 a 16.

Este hallazgo es consistente con la teoría de que el riesgo de contraer carcinoma de pulmón es el mismo entre los hombres y las mujeres, independientemente de la influencia del hábito de fumar. Sin embargo, no es posible demostrar con los datos a nuestra disposición que los diferentes consumos de tabaco son suficientes para explicar la razón total por sexo.

Con respecto a la naturaleza del carcinógeno, no tenemos evidencias. La única sustancia carcinógena que se ha encontrado en el humo del tabaco es el arsénico *(11)*, pero la evidencia de que el arsénico pueda producir carcinoma de pulmón es más sugestiva que concluyente *(12)*. Si el arsénico resultara ser el carcinógeno, se plantea la posibilidad de que no sea el tabaco en sí mismo el que es peligroso. Desde finales del siglo pasado se utilizan insecticidas para la protección de los cultivos de tabaco durante su crecimiento, y es concebible que estos puedan ser la fuente del factor responsable. También esto pudiera explicar la observación de que las defunciones por cáncer de pulmón han aumentado más rápidamente que el consumo de tabaco.

RESUMEN

El gran aumento del número de defunciones atribuidas al cáncer de pulmón durante los últimos 25 años justifica la búsqueda de una causa ambiental. Por lo tanto, se realizó una investigación acerca de la posible asociación del carcinoma de pulmón con el hábito de fumar, exposición a los gases de los coches y combustibles, ocupación, etc. Se presentan los resultados preliminares respecto al hábito de fumar.

Los datos de la investigación se obtuvieron de 20 hospitales de la región de Londres, los cuales notificaron los pacientes con cáncer de pulmón, estómago e intestino grueso. A continuación, asistentes sociales visitaron y entrevistaron a cada enfermo. Los enfermos que tenían carcinoma de estómago y de intestino grueso sirvieron de comparación, y, además, las asistentes sociales entrevistaron a un grupo testigo constituido por enfermos no cancerosos de hospitales generales, seleccionados de modo que tuvieran la misma edad y sexo que los enfermos con carcinoma de pulmón.

En conjunto, se entrevistaron a 649 hombres y 60 mujeres con carcinoma de pulmón. El 0,3% de los hombres y el 31,7% de las mujeres eran no fumadores (según la definición dada en el artículo). Las cifras correspondientes en los grupos testigo de no cancerosos eran de 4,2% para los hombres y 53,3% para las mujeres.

Entre los fumadores, una proporción relativamente alta de los enfermos con carcinoma de pulmón se incluía en las categorías de enfermos que fumaban mucho. Por ejemplo, el 26,0% de los hombres enfermos y el 14,6% de las mujeres con carcinoma de pulmón que fumaban comunicaron como los hábitos de fumar más recientes, con anterioridad a su enfermedad, era el equivalente a 25 o más cigarrillos diarios, mientras que solo el 13,5% de los hombres y ninguna de las mujeres testigo con enfermedades diferentes de cáncer fumaban tanto. Se encontraron diferencias similares cuando se compararon las cantidades máximas alguna vez fumadas y las cantidades totales estimadas alguna vez fumadas.

El hábito de fumar cigarrillos se relacionaba de modo más íntimo con el carcinoma de pulmón que el hábito de fumar en pipa. No se descubrió ninguna asociación clara con la inhalación.

En su conjunto, los enfermos de carcinoma de pulmón habían empezado a fumar antes y habían continuado durante más tiempo que los testigos, pero las diferencias eran muy pequeñas y no estadísticamente significativas. Relativamente menos enfermos con carcinoma de pulmón habían dejado de fumar.

Se ha considerado la posibilidad de que los resultados pudieran haberse producido por la selección de un grupo no idóneo de enfermos testigo, por la exageración de sus hábitos de fumar por parte de los enfermos de enfermedades respiratorias, o por el sesgo introducido por las entrevistadoras. Se dan motivos para haber excluido todas estas posibilidades, y se llega a la conclusión de que el hábito de fumar es un factor importante en el origen del carcinoma de pulmón.

Por una consideración de los historiales de fumador relatados por los enfermos que no padecían de carcinoma de pulmón, se hizo una estimación tentativa del número de habitantes del Condado de Londres que fumaban diferentes cantidades de tabaco, y a partir de esto se calcularon los riesgos relativos de contraer la enfermedad entre las diferentes categorías de fumadores. Se reconoce que las cifras obtenidas son especulativas, pero sugieren que, por encima de los 45 años de edad, el riesgo de contraer la enfermedad aumenta en proporción directa con la cantidad fumada, y que puede ser aproximadamente 50 veces mayor entre los que fuman 25 o más cigarrillos diarios que entre los no fumadores.

La razón por sexo observada entre los no fumadores (se debe subrayar que se basa en muy pocos casos) puede explicarse fácilmente si la verdadera incidencia entre los no fumadores es igual en ambos sexos.

No es posible deducir una simple relación temporal entre el mayor consumo de tabaco y el mayor número de defunciones atribuidas al cáncer de pulmón. Esto puede deberse a que una parte del aumento es aparente—es decir, debida a la mejora en el diagnóstico—pero también puede deberse a que el carcinógeno en el humo de tabaco se introduzca en el tabaco durante su cultivo o preparación. Puede que hayan tenido lugar cambios mayores en los métodos utilizados para estos procesos que en el consumo real de tabaco.

Hospitales que cooperaron: Brompton, Central Middlesex, Fulham, Hackney, Hammersmith, Harefield, Lambeth, Lewisham, Middlesex, Mount Vernon y el Instituto del Radio, New End, Royal Cancer, Royal Free, St. Bartholomew's, St. Charles's, St. James', St. Mary's, St. Thomas', University College y Whittington.

AGRADECIMIENTO

Estamos en deuda con el personal de los hospitales citados por habernos permitido entrevistar a sus pacientes y tener acceso a sus regis-

tros hospitalarios; también con los miembros individuales del personal, tanto médicos como legos, que notificaron los casos y recogieron las notas para examen. El trabajo no hubiera podido realizarse sin su cooperación. Sir Ernest Kennaway y el Dr. Percy Stocks participaron en una conferencia convocada por el Consejo de Investigaciones Médicas, en la cual se inició esta investigación, y hemos sido afortunados de recibir sus provechosos consejos a lo largo de su desarrollo. El Profesor W. D. Newcomb nos ha aconsejado sobre problemas individuales de patología. Le agradecemos mucho por esta ayuda. Finalmente, queremos agradecer a las Srtas. Marna Buckatzsch, Beryl Iago, Keena Jones y Rosemary Thomson, quienes entrevistaron a los enfermos y ayudaron en el análisis de los resultados, y al Dr. J. T. Boyd por su ayuda en los cálculos.

Referencias

(1) Stocks, P. Studies on Medical and Population Subjects. No. 1. Regional and Local Differences in Cancer Death Rates. Londres, HMSO, 1947.

(2) Willis, R. A. *Pathology of Tumours*. Londres, Butterworth, 1948.

(3) Clemmesen, J. y T. Busk. *Br J Cancer* 1:253, 1947.

(4) Steiner, P. E. *Arch Pathol* 37:185, 1944.

(5) Kennaway, E. L. y N. M. Kennaway. *Br J Cancer* 1:260, 1947.

(6) Müller, F. H. *Z Krebsforsch* 49:57, 1939.

(7) Schrek, R., L. A. Baker, G. P. Ballard y S. Dolgoff. *Cancer Res* 10:49, 1950.

(8) Jones, T. Comunicación personal, 1949.

(9) Wynder, E. L. y E. A. Graham. *JAMA* 143:329, 1950.

(10) Davies, C. N. *Br J Ind Med* 6:245, 1949.

(11) Daff, M. y E. L. Kennaway. *Br J Cancer*. En prensa, 1950.

(12) Hill, A., Bradford y E. L. Faning. *Br J Ind Med* 5:1, 1948.

LA INTERRELACION ENTRE EL CANCER UTERINO Y LA SIFILIS: UN ESTUDIO PATODEMOGRAFICO

Jørgen Røjel

FACTORES SOCIALES EN LAS SERIES DE ENFERMAS Y TESTIGOS

Factores sociales

Es una vieja experiencia clínica que el cáncer del cuello uterino es más frecuente entre los estratos más bajos de la sociedad, mientras que el cáncer del cuerpo uterino lo es entre los niveles más altos.

Theilhaber *(1)* fue uno de los primeros que estudiaron la distribución social del cáncer cervical. Su serie comprendía 5.848 mujeres, 133 de las cuales padecían cáncer cervical. Las enfermas con cáncer del cuerpo uterino fueron excluidas. Después de dividir esta serie en 11 grupos sociales, Theilhaber encontró el 3,7% entre los grupos sociales más altos y el 96,3% en los grupos restantes.

En 1910, Theilhaber y Greischer *(2)* estudiaron los certificados de defunción de las mujeres de más de 25 años de edad fallecidas en Munich durante el período 1907-1909. Se comprobó que el número de mujeres fallecidas de carcinoma cervical aumentaba según se descendía en la escala social, mientras que lo contrario era aplicable al cáncer de mama. También descubrieron que las enfermas pobres morían antes que las acomodadas.

Una objeción que puede plantearse contra la investigación de Theilhaber y Greischer es la ausencia de cualquier descripción de la distribución social de la población total de Munich. Además, no dan la distribución por edad de sus propios sujetos.

La relación de los factores sociales con el carcinoma uterino en Inglaterra y Gales fue puesto de manifiesto por primera vez en el Informe del Registro General para 1930-1932 *(3)*. Esta serie, que comprendía 7.831 casos de carcinoma uterino entre las mujeres casadas y de 1.294 entre las solteras, está dividida entre cinco grupos ocupacionales (el del marido cuando se trataba de una mujer casada). Resultó que la mortalidad por cáncer uterino era más alta en las clases sociales más bajas. Hurdon *(4)* informó de una mayor incidencia de carcinoma cervical entre las capas más bajas de la sociedad, pero la atribuía a la mayor fertilidad entre estas clases. No obstante, el mencionado informe del Registro General mostraba una mayor mortalidad por cáncer, tanto entre las mujeres casadas como en las solteras, en las clases más bajas de la sociedad. Por ejemplo, la mortalidad entre las mujeres casadas del grupo social más bajo era dos veces la del grupo social 1; además las solteras de los grupos 4-5 experimentaban una mortalidad que excedía en un 44% a la de las solteras de los grupos 1-2. Esto condujo a la siguiente deducción: "Deben existir factores estrechamente relacionados con la diferenciación en clases sociales, bien sean relativos o ambientales o ambos, que son los que producen el cáncer uterino, independientemente de la historia de partos de las mujeres de que se trate".

El informe del Registro General para 1930-1932 tiene algunas deficiencias graves, ya que no hace distinción entre el carcinoma de cuello y el de cuerpo uterino, y trata de la mortalidad y no de la incidencia.

En la ciudad de Nueva York, Smith *(5)* detectó carcinomas cervicales casi exclusivamente entre las clases sociales más pobres. Afirma: "El cáncer de cuello uterino se encuentra casi exclusivamente entre las pacientes de sala o clínica de asistencia social; rara vez se observa entre las que pueden permitirse la asistencia privada".

Kennaway *(6)* estudió la incidencia del cáncer cervical entre las mujeres judías de Munich, Amsterdam, Rotterdam, Viena, Budapest, Suecia, Palestina, Nueva York, Chicago, Rochester y Filadelfia. En promedio, encontró que el cáncer cervical era tres veces más frecuente entre las mujeres no judías que entre las judías. La

Fuente: Extracto de Jørgen Røjel, *The Interrelation Between Uterine Cancer and Syphilis: A Patho-Demographyc Study*. Copenhague, NYT Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1953.

baja incidencia de cáncer cervical entre las judías es aún más notable porque ellas están expuestas a factores que en otras razas parecen incrementar la tendencia al cáncer cervical, tales como circunstancias sociales pobres, matrimonio precoz y partos numerosos. En opinión de Kennaway, la baja incidencia de carcinoma cervical entre las mujeres judías se debe en parte a las leyes del Niddah, que prohíben a las judías ortodoxas el coito durante los siete días después de la terminación de cada período menstrual; durante este período se considera que la mujer no está limpia. Después del cese de la menstruación, que la mujer tenía que confirmar presionando dentro de la vulva con un paño blanco, la mujer tomaba un baño y efectuaba una irrigación vaginal antes de poder tener un coito. Además, las leyes del Niddah imponen la abstinencia sexual después del parto durante siete más 33 días después del nacimiento de un niño, y 14 más 66 días después del de una niña. Kennaway concluye que, en su opinión, hay dos factores que pueden incrementar la incidencia del carcinoma cervical: 1) un factor que está contrarrestado en las judías por la abstinencia sexual durante la menstruación y siete días después de su cese, 2) un factor social operativo en las mujeres casadas y en las solteras, a medida que aumenta la incidencia según se desciende en la escala social.

Handley *(7, 8)* piensa que la baja incidencia del cáncer cervical entre las mujeres judías se debe a una alteración en la flora bacteriana del conducto genital, debida a la circuncisión de los hombres judíos.

Según Plaut y Kohn-Speyer *(9)*, la circuncisión evita en los hombres judíos una acumulación de esmegma, lo cual origina una incidencia más baja de carcinoma del pene. Consideran que el esmegma en cantidad suficiente puede inducir el carcinoma cervical. También son de la opinión que el esmegma de los caballos y una fracción insaponificable del mismo es carcinogénico cuando se le administra al ratón.

Clemmesen y Nielsen *(10)* estudiaron la incidencia del carcinoma cervical en varias zonas de Copenhague. Su serie comprendía todos los casos de carcinoma cervical en el Gran Copenhague durante el período de 1943-1947. El nivel social fue expresado por la renta anual de las viviendas en los diferentes distritos. Los autores encontraron un paralelismo entre el nivel de la renta y la incidencia de carcinoma cervical; la frecuencia de esta última se incrementaba con el descenso de la renta. En las zonas más pobres con la renta más baja, encontraron en promedio una incidencia del 183%, comparada con el 50% en el municipio acaudalado de Gentofte.

El presente estudio no fue diseñado para investigar la influencia de los factores sociales en el cáncer uterino, pero ya que se debe suponer que el cáncer uterino y la sífilis aparecen con una frecuencia cambiante en las diferentes clases de la sociedad, se hizo necesario efectuar un detallado análisis social de las series de enfermas y testigos, para determinar si los factores sociales tienen alguna influencia perceptible en las conclusiones anteriormente expuestas.

El agrupamiento ocupacional de las mujeres casadas se hizo de acuerdo con la ocupación del marido, y el de las viudas según la ocupación de su difunto marido, excepto cuando ella seguía teniendo su propia ocupación. Las solteras, separadas y divorciadas se agruparon de acuerdo con su propia ocupación.

Las series de enfermas y testigos fueron divididas en cuatro grupos sociales que comprendían las siguientes opciones:

Grupo A: Directores, propietarios de industrias, comerciantes al por mayor, funcionarios civiles de alto nivel, médicos, abogados, arquitectos, funcionarios de profesiones liberales de alto nivel.

Grupo B: Maestros artesanos, hombres de negocios, funcionarios civiles y empleados.

Grupo C: Obreros calificados, dependientes y oficinistas.

Grupo D: Obreros no calificados, criadas, asistentas domésticas, costureras y personas cuya ocupación no está definida.

El Cuadro 1 muestra la distribución de las series de enfermas y testigos en los cuatro grupos sociales, así como la incidencia de la sífilis en los diferentes grupos. En una investigación más detallada de la población social—a la cual me remito—las series fueron divididas en grupos de edad. No obstante, en este análisis no se prestó atención a la edad, ya que la intención no era otra que una orientación preliminar para determinar si las clases más pobres de la sociedad mostraban una acumulación de sifilíticas entre las mujeres con carcinoma cervical. Si esto hubiera mostrado una acumulación masiva de sifilíticas en los grupos sociales más bajos, la preponderancia de la sífilis encontrada en la

Cuadro 1. Distribución social de 1.262 enfermas de cáncer cervical, 176 enfermas de cáncer del cuerpo del útero y 1.392 testigos. La incidencia de la sífilis está dada para cada grupo social.

Grupo social	A. Número absoluto de enfermas con cáncer cervical	B. Enfermas sifilíticas con cáncer cervical	B % de A	C. Número absoluto de enfermas	D. Enfermas sifilíticas con cáncer del cuerpo del útero	D % de C	E. Número absoluto de testigos	F. Testigos sifilíticas	F % de E
A	101	14	13,8	38	0	–	100	2	2,0
B	263	28	10,6	59	1	1,6	389	10	2,5
C	278	43	15,4	30	5	16,6	319	14	4,3
D	620	82	13,2	49	4	8,0	584	31	5,3
Total	1.262	167	–	176	10	–	1.392	57	–

serie con cáncer cervical pudiera deberse a una mera coincidencia.

No obstante, una acumulación semejante no es evidente. Por el contrario, la incidencia de la sífilis entre las enfermas con carcinoma cervical es mayor en el grupo social A que en el B. Es evidente entonces que las sifilíticas no se acumulan entre las enfermas con carcinoma cervical en el estrato social más bajo, sino que están distribuidas de forma difusa entre los cuatro grupos sociales. En la serie de testigos, las sifilíticas también están distribuidas difusamente en los cuatro grupos sociales.

Mujeres de vida fácil en las series de enfermas y testigos

Pareció razonable investigar las series de enfermas y testigos en relación con las ocupaciones especiales en las cuales se sabe que la sífilis es frecuente. Estuve particularmente interesado en el personal de restaurantes y en los marineros. No obstante, estas dos categorías resultaron tan pequeñas que tuve que renunciar al análisis.

Traté entonces de determinar el número de prostitutas en las series de enfermas y testigos, con objeto de averiguar el grado con el cual ambas series estaban afectadas por la sífilis *A priori* no se pudo eliminar la posibilidad de que, por ejemplo, la serie de casos de carcinoma cervical comprendiera tantas prostitutas que este solo hecho pudiera explicar la preponderancia de la sífilis, ya que en su caso la sífilis es una "enfermedad ocupacional". Por este motivo, tanto la serie de enfermas como la de testigos fue comprobada en los archivos policíacos de prostitutas de Copenhague.

Por un decreto del 11 de octubre de 1906, la prostitución no es una ocupación legalizada en Dinamarca. Las mujeres que intentan ganarse la vida con la prostitución pueden ser procesadas de acuerdo con el artículo 199, apartado 1, del Código Penal del 15 de abril de 1930, que dice así:

"Si una persona cualquiera vive ociosa bajo circunstancias que dan motivo para suponer que no está tratando de ganarse la vida de una forma legal, la policía le *ordena* buscar una ocupación legal dentro de un cierto intervalo razonable de tiempo y, si es posible, le indica la ocupación. Si la persona de que se trate no obedece a esta orden, es castigada de acuerdo con el artículo 198 por merodeador (la privación de libertad puede durar hasta 1 año)".

El apartado 2 dice así:

"El juego, la prostitución o la ayuda económica por parte de mujeres que se ganan la vida mediante la prostitución no se consideran como ocupaciones legales".

El artículo 200, apartado 1 dice:

"Cuando una persona cualquiera ha sido declarada culpable de acuerdo con el artículo 198 o 199, la policía puede, dentro de un período de 5 años a partir de la fecha de su libertad definitiva, expedir un *interdicto* que le ordena presentarse cada ciertos intervalos de tiempo para notificar dónde está viviendo y cómo se está ganando la vida".

Y el apartado 2 dice así:

"La violación de tal interdicto se castiga con una privación de libertad de hasta cuatro meses, y bajo circunstancias atenuantes particulares, con una multa".

La Tercera Sala Policial está encargada de la lucha contra la prostitución en Copenhague, en parte mediante la supervisión de ciertos distritos de la ciudad y en parte mediante redadas en los barcos extranjeros en el puerto. Dado que, según la ley, es el hecho de merodear sin ocupación legal lo que es castigable, con el tiempo se ha desarrollado una semiprostitución, es decir, las mujeres también tienen una ocupación legal para evitar entrar en conflicto con la policía.

Además de la supervisión de las prostitutas, la Tercera Sala Policial tiene la misión de localizar a los que padecen de enfermedades venéreas que no se han presentado para recibir tratamiento médico.

Esta categoría de mis series de testigos y enfermas se dividió en 1) prostitutas, es decir, las mujeres que se sabía que se ganaban la vida exclusivamente mediante la prostitución, 2) semiprostitutas, es decir, las mujeres que se ganaban la vida en parte mediante la prostitución, 3) las mujeres que se suponía que eran culpables de prostitución, 4) las mujeres que se hallaban en fase de tratamiento contra la infección, y 5) las "delincuentes", es decir, las mujeres a las cuales se les había ordenado que se sometieran a tratamiento contra las enfermedades venéreas, pero que no se habían presentado para recibirlo.

El Cuadro 2 muestra cómo se distribuyen las personas de los archivos policiales en las series de enfermas y testigos. Aunque se obtiene alguna idea acerca de los hábitos sexuales de las mujeres registradas en los archivos como "delincuentes", o sometidas a medidas contra la infección, las prostitutas y semiprostitutas tienen un interés primario. Y es evidente, según el cuadro, que el número de prostitutas entre las enfermas con carcinoma cervical es aproximadamente cuatro veces mayor que entre las testigos. Esta cifra se eleva hasta cinco veces si se amplía hasta incluir también a las semiprostitutas y a las mujeres que se suponían culpables de prostituirse.

Se observará en el Cuadro 2 que entre 77 enfermas de carcinoma cervical conocidas por la Tercer Sala Policial, 26 (35%) eran sifilíticas, frente a seis (35%) de las 17 testigos. Entre las 51 enfermas con carcinoma cervical que habían continuado con la prostitución, había 18 sifilíticas (35%); entre las 11 prostitutas de la serie de testigos, había cuatro sifilíticas (36%).

Tal como se podría esperar, todas las prostitutas pertenecen al grupo social D, tanto en la serie de enfermas como en la de testigos. Pero, incluso si en el grupo D de ambas series no hubiera prostitutas, seguiría existiendo un exceso significativo de sifilíticas entre las enfermas de carcinoma cervical (ver Cuadro 4).

Tal como se ha comentado anteriormente, la incidencia de sífilis era la misma en la serie de enfermas y en la de testigos. Por otra parte, existe un gran número de prostitutas en la serie de cáncer cervical. Ya que el nivel social de am-

Cuadro 2. Número de personas entre las enfermas con carcinoma cervical y las testigos que aparecían en los archivos de la Tercera Sala Policial.

	Enfermas			Testigos		
	Número absoluto de enfermas con carcinoma cervical	% de 1.262 enfermas con carcinoma cervical	Número de sifilíticas	Número absoluto de testigos	% de 1.392 testigos	Número de sifilíticas
Prostitutas	40	3,1	15	11	0,8	4
Semiprostitutas	6	0,4	0	0	0	0
Supuestas prostitutas (no demostrado)	5	0,3	3	0	0	0
En fase de tratamiento contra la infección	11	0,8	5	1	0,07	0
"Delincuentes"	15	1,1	3	5	0,03	2
Total	77	–	26	17	–	6

bos grupos es el mismo, es razonable relacionar la alta incidencia de prostitutas entre las enfermas de carcinoma cervical con sus hábitos sexuales. De las vistas en la Tercera Sala Policial, se sabe que, durante los "períodos de mayor actividad", algunas de estas mujeres pueden tener el coito con diferentes "clientes" hasta 10-15 veces en 24 horas. Por lo tanto, se podría imaginar que una irritación mecánica directa fuera un factor etiológico de contribución. Es notable que el grupo de enfermas que padecían el cáncer de cuerpo del útero no incluía ninguna prostituta.

Edad y condiciones sociales en las series de enfermas y testigos

Por motivos prácticos, omití en el análisis preliminar la distribución por edad en las series de enfermas y testigos. Ya que la edad es un factor pertinente con la sífilis así como con el cáncer, dividí los sujetos en grupos de edad, para mostrar la incidencia de la sífilis en los diferentes márgenes de edad entre las enfermas de carcinoma cervical, carcinoma del cuerpo del útero y entre las testigos. El resultado de este análisis se presenta en el Cuadro 3. No se podía eliminar *a priori* la posibilidad de que el análisis por edad pudiera dar grupos de edad en los cuales la incidencia de sífilis en la serie de testigos excediera a la de la serie de enfermas. Sin embargo, esto no sucedió en ningún caso.

Tal como se podría esperar, la incidencia de la sífilis depende de la edad. Una comparación de la incidencia de la sífilis en los casos de carcinoma cervical y en la serie de testigos muestra, en todos los grupos de edad, una marcada preponderancia de sifilíticas en la primera serie.

Finalmente, se analizaron los casos desde el punto de vista de la edad así como de la distribución social. Primero se dividieron las tres series en los grupos sociales arriba mencionados A, B, C y D; a continuación, se subdividió cada grupo social en grupos de edad, y se constató la incidencia de sífilis en cada grupo de edad. Después se combinó el grupo social A con el B, y el C con el D, para obtener grupos más grandes y socialmente representativos.

Tal como ya se mencionó entre los casos de carcinoma cervical había 40 prostitutas y seis semiprostitutas, 15 de las cuales eran sifilíticas. Entre las testigos había 11 prostitutas, cuatro de las cuales eran sifilíticas (véase el Cuadro 4). Para mayor seguridad, excluí a las prostitutas, debido a su alta incidencia de sífilis, para ver si esto afectaba a la preponderancia de sífilis entre las enfermas con carcinoma cervical.

Los resultados del análisis se presentan en el Cuadro 4. Una comparación de la incidencia de sífilis en la serie de carcinoma cervical y en la de testigos revela, en todos los grupos sociales, una diferencia significativa entre la incidencia de sífilis entre las enfermas con carcinoma cervical y entre las testigos. Esta diferencia está presente en todos los grupos de edad, y en la mayoría de ellos es muy significativa.

La exclusión de las prostitutas de los grupos sociales C y D no afecta a la preponderancia de sífilis en la serie de cáncer cervical. Además, el análisis muestra que no se trata de una acumulación de sifilíticas en las clases más bajas de la sociedad, sino que están igualmente distribuidas entre los cuatro grupos sociales.

Esto debe equivaler a una relación entre la sífilis y el carcinoma cervical, la cual no puede explicarse por las condiciones sociales registradas.

Es extraño que en el grupo de edad de 51-60 años haya un 26% de sifilíticas, comparado con un 10% en los grupos C y D (menos las prostitutas). En el grupo de edad de 61-70 ocurre al contrario, es decir, un 6% de sifilíticas en los grupos sociales A y B, frente a un 30% en los grupos C y D (menos las prostitutas).

Una comparación de la incidencia de la sífilis en las series con carcinoma de cuerpo del útero y entre las testigos tuvo que abandonarse por lo que se refería al grupo social A + B, debido a la virtual ausencia de sifilíticas en este grupo de enfermas de cáncer del cuerpo del útero. En el grupo social C + D existe una preponderancia de sifilíticas entre las enfermas de cáncer del cuerpo del útero, pero a este exceso apenas puede atribuírsele algún significado.

Situación económica en las series de enfermas y testigos

Se debe confesar que el agrupamiento ocupacional refleja el estado social solo hasta cierto punto. Por lo tanto, esto se completó investigando los ingresos valorables de las enfermas de cáncer y de las testigos. Se mencionó anteriormente que por lo que se refería a las enfermas cancerosas, se eligieron como más idóneos los ingresos valorables en el año previo a su admisión en el Centro del Radio. En el caso de las

Cuadro 3. Distribución por edad de 1.262 enfermas con cáncer cervical, 176 enfermas con cáncer del cuerpo del útero y 1.392 testigos; la incidencia de sífilis está expresada en porcentaje para cada grupo de edad.

Edad	A. Número absoluto de enfermas con cáncer cervical	B. Número absoluto de enfermas sifilíticas con cáncer cervical	B % de A	C. Número absoluto de enfermas con cáncer del cuerpo del útero	D. Número absoluto de enfermas sifilíticas con cáncer del cuerpo del útero	D % de C	E. Número absoluto de testigos	F. Número absoluto de testigos sifilíticas	F % de E
–40	129	7	5,4	0	0	–	136	3	2,2
41–50	361	61	16,9	10	3	30	357	20	5,6
51–60	362	51	14,1	39	2	5,1	414	25	6,0
61–70	266	36	13,5	71	3	4,2	299	5	1,7
71–	144	12	8,3	56	2	3,6	186	4	2,2
Total	1.262	167	–	176	10	–	1.392	57	–

Cuadro 4. Distribución por edad y grupo social en las series de enfermas y testigos; la incidencia de la sífilis está expresada en porcentaje para cada grupo de edad.

Grupo social	Edad	Número absoluto de enfermas con cáncer cervical	Número absoluto de enfermas sifilíticas con cáncer cervical	%	Número absoluto de enfermas con cáncer del cuerpo del útero	Número absoluto de enfermas sifilíticas con cáncer del cuerpo del útero	%	Número absoluto de testigos	Número absoluto de testigos sifilíticas	%
	–40	19	2	10	0	0	–	25	0	–
	41–50	65	10	15	4	0	–	73	4	5
A + B	51–60	52	14	26	24	0	–	129	5	4
	61–70	183	11	6	32	1	3	186	3	2
	71–	45	5	11	37	0	–	76	0	–
	Total	364	42	11,5	97	1	1,0	489	12	2,5
	–40	105	5	4	0	0	–	109	3	2
C + D	41–50	277	45	16	6	3	50	282	15	5
menos	51–60	296	30	10	15	2	13	280	17	6
prosti-	61–70	75	23	30	39	2	5	111	2	1
tutas	71–	99	7	7	19	2	10	110	4	3
	Total	852	110	12,9	79	9	11,4	892	41	4,5
	–40	5	0	–				2	0	–
	41–50	19	6	–				2	1	–
Prostitutas	51–60	14	7	–				5	3	–
	61–70	8	2	–				2	0	–
	71–	0	0	–				0	0	–
	Total	46	15	33				11	4	36

testigos, se averiguaron los ingresos valorables en el mismo año que para la enferma cancerosa con la cual se correspondía.

Debido a la relación entre la capacidad adquisitiva y la edad, se preparó el Cuadro 5 para mostrar los ingresos en los diferentes grupos de edad de las testigos y enfermas. Es evidente de este Cuadro que las testigos están representadas más ampliamente en el grupo de ingresos que excede de los 9.000 coronas, mientras que en el agrupamiento ocupacional las enfermas cancerosas constituían la mayor parte del grupo social A. Esta divergencia se debe a que, en la clasificación ocupacional, las viudas fueron clasificadas de acuerdo con la ocupación de sus difuntos maridos, lo que les ha asignado una posición social más alta de la que hubieran obtenido por sus ingresos.

También existe una ligera preponderancia de testigos en el grupo de ingresos de 4.000-9.000 coronas; esto concuerda bastante bien con la preponderancia en el grupo social B en la clasificación ocupacional. El grupo de 1.000-4.000 coronas es igualmente grande en ambas series, mientras que el grupo por debajo de 1.000 coronas es algo mayor en la serie de enfermas que en la de testigos. Este último hallazgo también está de acuerdo con lo que el grupo social D había mostrado anteriormente.

Este análisis parece mostrar que las enfermas y testigos también son uniformes con respecto a su situación económica.

La Figura 1 presenta gráficamente la situación económica de las series de enfermas y testigos. Se observará que las curvas son paralelas en cada grupo de ingresos en ambas series.

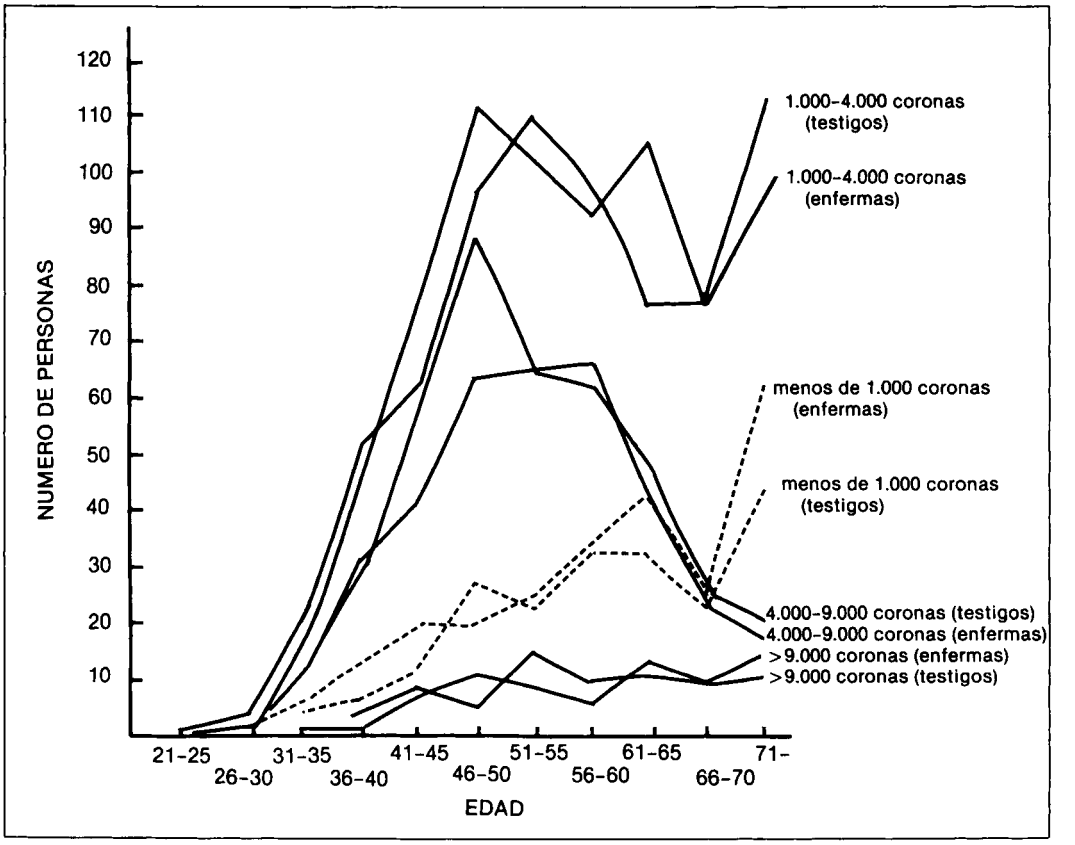
Finalmente, investigué cuántas de las enfermas cancerosas y de las testigos habían recibido asistencia social, habían sido declaradas culpables, o habían perdido sus derechos civiles por otras circunstancias. El resultado de este análisis se muestra en el Cuadro 6.

Se observará de este Cuadro que la asistencia social había sido recibida por un número ligeramente mayor de maridos y esposas de la serie de testigos que de la de enfermas. En cambio,

Cuadro 5. Ingresos anuales valorables de 1.392 testigos y de 1.438 enfermas con cáncer uterino.

Edad	Testigos Ingresos valorables					Enfermas con cáncer uterino Ingresos valorables				
	Ingresos no conocidos	<1.000 cor.	1-4.000 cor.	4-4.900 cor.	>9.000 cor.	Ingresos no conocidos	<1.000 cor.	1-4.000 cor.	4-9.000 cor.	>9.000 cor.
21–25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
26–30	0	0	3	2	0	0	1	1	0	0
31–35	4	4	20	11	1	0	7	16	12	1
36–40	2	7	50	27	4	5	13	40	31	1
41–45	4	11	62	53	8	10	19	75	41	7
46–50	6	26	95	87	5	18	19	110	62	10
51–55	5	22	109	64	14	9	24	101	64	8
56–60	3	31	96	61	9	2	32	91	65	5
61–65	1	31	75	47	10	5	41	104	40	11
66–70	4	22	76	25	8	4	25	75	24	8
71–	5	42	110	20	9	15	60	95	18	12
Total	34	196	697	397	68	68	241	709	357	63
% de 1.392 testigos	2,4	14	50	28,5	4,8					
% de 1.438 enfermas con cáncer uterino						4,7	16,7	49,3	24,8	4,3

Figura 1. Representación gráfica de los ingresos anuales valorables de 1.392 testigos y 1.438 enfermas con cáncer uterino.



Cuadro 6. Número de testigos y enfermas que habían recibido asistencia social, habían sido declaradas culpables, o habían perdido sus derechos civiles por otras circunstancias.

Testigos	Número absoluto de maridos	% de 902 maridos	Número absoluto de mujeres	% de 1.392 testigos
Recibieron asistencia social	55	6	87	6,2
Declaradas culpables	31	3,4	13	–
Pérdida de derechos civiles	9	–	22	1,5
Enfermas	**Número absoluto de maridos**	**% de 780 maridos**	**Número absoluto de mujeres**	**% de 1.438 testigos**
Recibieron asistencia social	39	5	59	4,1
Declaradas culpables	24	3	12	–
Pérdida de derechos civiles	7	–	37	2,5

un número ligeramente mayor de enfermas cancerosas había perdido sus derechos civiles. La criminalidad parece que era casi la misma en ambas series.

La investigación sobre el estado conyugal en las series de enfermas y de testigos mostró que ambas series también eran uniformes en este aspecto. No obstante, había una preponderancia significativa de mujeres divorciadas entre las enfermas de carcinoma cervical. Los datos sobre el número de hijos no eran suficientemente fiables para ser utilizados.

Conclusión

Los análisis ocupacionales y económicos de las series de enfermas y testigos mostraron que ambas eran uniformes desde el punto de vista social. Comparando la incidencia de la sífilis entre las enfermas de cáncer del cuello uterino con la misma incidencia entre las testigos, descubrimos una preponderancia de sífilis entre las primeras en todos los grupos sociales. Esta preponderancia es evidente en todos los grupos de edad, y en la mayoría de ellos es muy significativa. Al mismo tiempo, las sifilíticas resultaron estar distribuidas de modo uniforme entre los cuatro grupos sociales. Esto debe indicar una relación entre la sífilis y el carcinoma cervical, relación que no puede explicarse por los hallazgos sociales.

Una exclusión de las prostitutas de ambas series no elimina la preponderancia de sifilíticas entre las enfermas de carcinoma cervical.

Referencias

(1) Theilhaber, A. Zur lehre von der enststehung der Uterustumoren. *Munch Med Wsch* 58:1272, 1909.

(2) Theilhaber, A. y S. Greicher. Zur aetiology der carcinome. *Z Krebsforsch* 9:530, 1910.

(3) Registrat General's Decennial Supplement. England and Wales, 1931. Part II. Londres, 1938.

(4) Hurdon, E. *Cancer of the Uterus.* Londres, 1942.

(5) Smith, F. R. Nationality and carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 41:424, 1941.

(6) Kennaway, E. L. The racial and social incidence of cancer. *Br J Cancer* 2:177, 1948.

(7) Handley, W. S. The prevention of cancer. *Lancet* 987, 1936.

(8) Handley, W. S. Penile carcinoma. *Br Med J* 11: 841, 1947.

(9) Plaut, A. y A. C. Kohn-Speyer. The carcinogenic action of smegma. *Science* vol. 105, abril 11, 1947.

(10) Clemmesen, J. y A. Nielsen. The incidence of malignant diseases in Denmark 1943 to 1947. Copenhague, 1952.

RELACION ENTRE LA EXPERIENCIA DEL EMBARAZO Y EL DESARROLLO DE CIERTOS TRASTORNOS NEUROPSIQUATRICOS EN LA NIÑEZ[1]

Abraham M. Lilienfeld,[2] Benjamin Pasamanick[3] y Martha Rogers[4]

Se presentan las lesiones asociadas con la reproducción como una continuidad que se extiende desde las muertes fetales (aborto, niños nacidos muertos, y muertes neonatales) hasta en un gradiente descendente las lesiones cerebrales manifestadas por trastornos neuropsiquiátricos. Se comentan de forma breve pero significativa las implicaciones en la investigación y administración de la salud pública de estos descubrimientos y el concepto de continuidad.

Durante los últimos años, nos hemos ocupado en una serie de estudios sobre la asociación de factores maternos y fetales con el desarrollo de parálisis cerebral, epilepsia, deficiencia mental, trastornos de la conducta en la niñez, y defectos de la dicción. Una descripción detallada de los métodos y resultados con respecto a las enfermedades específicas han sido o serán presentados en otro lugar *(1-4)*. Aquí comentaremos estos estudios de forma general, con referencia particular a los métodos empleados y a las implicaciones en los resultados.

El método del estudio era en general el mismo, con una ligera variación para cada condición. Consistió primero en seleccionar una serie de casos que habían nacido en un período determinado dentro de una región geográfica en particular. A continuación, se obtuvo un registro de los acontecimientos que habían sucedido durante el embarazo de la madre. Las frecuencias de complicaciones del embarazo, así como las dificultades obstétricas, neonatales y de prematuros, se compararon con un grupo de control apropiado.

El primer estudio sobre la parálisis cerebral se efectuó en el Departamento Estatal de Salud de Nueva York. Se examinó el registro de casos de niños paralíticos, mantenido para administrar el programa del departamento de niños paralíticos, para buscar a los niños que habían nacido entre 1940 y 1947, y en el registro de nacimientos mantenido por la Oficina de Estadísticas Vitales del Departamento de Salud se buscaron los certificados de nacimiento de estos individuos. Desde 1940, en la zona norte del Estado de Nueva York, las complicaciones del embarazo y del parto, así como los procedimientos operativos, y el peso al nacer, han sido registrados voluntariamente por los médicos en el certificado de nacimiento, además de los datos rutinarios tales como la edad de la madre y el orden de nacimiento. Se compararon la frecuencia de complicaciones, casos de niños prematuros, etc. con los nacimientos totales de niños que habían sobrevivido al primer mes de vida. Se consideró que el grupo de supervivientes era más idóneo para comparación que el grupo total de nacimientos, ya que un niño que no había sobrevivido al período neonatal no tenía la posibilidad de desarrollar parálisis cerebral.

Se efectuaron las investigaciones de epilepsia, deficiencia mental y defectos de la dicción en Baltimore. Los casos seleccionados fueron los de niños inscritos en varias clínicas, hospitales, escuelas e instituciones de la ciudad, que habían nacido entre 1935 y 1952 y cuyos certificados

Fuente: *American Journal of Public Health* 45:637-643, 1955.

[1]Presentado en una sesión conjunta de las secciones de Maternidad, Salud Infantil y Estadísticas de la Asociación Americana de Salud Pública en la 82ª Conferencia Anual, celebrada en Buffalo, Nueva York, el 15 de octubre de 1954.

Este trabajo tuvo apoyo en forma de subvenciones de la Fundación para Deficientes Mentales y Niños Minusválidos de Baltimore, Maryland, E.U.A.

[2]Jefe, Departamento de Estadísticas e Investigaciones Epidemiológicas, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, Nueva York, E.U.A.

[3]Profesor Asociado de Administración de Salud Pública, División de Higiene Mental, Escuela de Higiene y Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland.

[4]Profesora de Educación de Enfermeras, Universidad de la Ciudad de Nueva York, Nueva York.

de nacimiento estaban localizados en los archivos del Departamento de Salud de la ciudad de Baltimore. Del certificado de nacimiento se obtuvo cierta información, tal como la edad de la madre, orden de nacimiento, lugar de nacimiento, etc. Como grupo de control, se seleccionó al niño siguiente en el registro de nacimientos que había sobrevivido al período neonatal, y que tenía el mismo lugar de nacimiento, raza y edad de la madre. En aquellos casos en los cuales el caso y el testigo correspondiente nacieron en un hospital, se compendió la información sobre el embarazo y parto de los registros del hospital. Esto fue necesario porque la notificación de complicaciones, etc. en los certificados de nacimientos no se estableció en Baltimore hasta 1949. La persona que obtuvo esta información de los registros no estaba informada de si el nacimiento representaba a un caso o a un testigo.

Los niños con problemas de la conducta eran aquellos que habían nacido durante el período de 1940 a 1945 y que habían sido notificados por los maestros o directores de los colegios estatales de Baltimore a la División de Servicios Especiales del Departamento de Educación *(5)*. (El servicio de consulta psicológica está localizado en esta división.) Se seleccionó como testigo a un niño del mismo sexo y en la misma clase que el niño con trastornos de la conducta y que no había sido notificado a la División de Servicios Especiales. Esta selección de un testigo resultó automáticamente en un apareado por raza, nivel económico y edad, debido a la segregación y a la distribución de las escuelas por distritos. Los testigos fueron seleccionados de esta manera para asegurar que no tuvieran problemas de conducta tales como se definen en el estudio. Se revisaron los certificados de nacimiento y los registros hospitalarios, y se obtuvo la información necesaria. El Cuadro 1 resume los métodos de selección de los grupos de estos estudios.

RESULTADOS

El espacio no permite un informe detallado de los descubrimientos de todos los estudios. Como prototipo de estos descubrimientos, revisaremos de forma más precisa los resultados con respecto a la parálisis cerebral, para a continuación revisar los otros resultados de forma más general. El Cuadro 2 resume brevemente los resultados.

Las madres de aproximadamente el 38% del grupo con parálisis cerebral habían tenido embarazos complicados, comparadas con el 21% de las madres de niños que habían sobrevivido al primer mes de vida. Con respecto a las complicaciones específicas del embarazo, los datos sugieren que aquellas complicaciones que produjeron tasas más altas de mortalidad por niños nacidos muertos y neonatales tenían una asociación más estrecha con la parálisis cerebral. Aquellas complicaciones con mayor tendencia a producir lesiones no mecánicas al feto, tales como la placenta previa, estaban más frecuentemente asociadas con la parálisis cerebral que aquellas complicaciones tales como la distocia que generalmente dan como resultado un trauma mecánico.

Se descubrió que el 22% del grupo con parálisis cerebral había nacido prematuramente, comparado con el 5% de los nacimientos totales. Esta asociación existía tanto cuando el nacimiento prematuro era el resultado de complicaciones del embarazo, como cuando este no era el caso. Se sugirió la posible influencia de la edad de la madre y el orden de nacimiento, dado que en el grupo de paralíticos cerebrales, parecía haber un exceso de mujeres de más edad que eran madres por primera vez. Serían necesarias nuevas investigaciones, de una serie mayor de casos, para confirmar esta observación. No se descubrió ninguna asociación con procedimientos obstétricos operativos. Una observación de interés considerable fue que un 35% más de las madres de los niños paralíticos cerebrales tenían un historial de uno o más niños nacidos muertos o de muertes infantiles que el grupo de control.

En los demás trastornos neuropsiquiátricos, la necesidad de obtener la información requerida de los registros hospitalarios hizo posible obtener datos sobre la condición neonatal del niño. En vista de las asociaciones entre las complicaciones, casos prematuros y condiciones neonatales anormales, se consideró necesario resumir estos factores, sin hacer caso a la sobreposición que ocurre entre estas condiciones. De este modo, consideramos solamente a aquellos niños expuestos a una o más complicaciones, casos prematuros sin complicaciones y anormalidades neonatales de niños no prematuros y sin complicaciones. Este resultado neto se expresa en el Cuadro 2 como el total de las anormalidades. También fue necesario tomar en considera-

Cuadro 1. Resumen de las fuentes de información sobre cada tipo de trastorno neuropsiquiátrico estudiado.

Tipo de trastorno neuropsiquiátrico	No. de casos estudiados	Area geografica del estudio	Años de nacimiento de los casos	Fuente de casos	Fuente del grupo de control	Fuente del registro de la experiencia de embarazo de la madre
Parálisis cerebral	561	Norte del Estado de Nueva York	1940-1947	Registro de niños paralíticos. Dep. Estatal de Salud de Nueva York	Total de población de nacidos en la misma área, en el mismo período de tiempo	Datos del certificado de nacimiento
Epilepsia	564					
Deficiencia mental	1.081	Baltimore	1935-1952	Clínicas, hospitales, instituciones, escuelas	Próximo certificado de nacimiento en el Registro Civil apareado por lugar de nacimiento, edad materna y raza	Certificados de nacimiento y registros obstétricos de hospital
Defectos de la dicción	424					
Trastornos de la conducta de niños	1.151	Baltimore	1940-1945	Referido por maestros de escuelas públicas y directores a la División de Servicios Especiales, Departamento de Educación de Baltimore	Niño en la misma clase no referido a la División de Servicios Especiales	Certificados de nacimiento y registros obstétricos de hospital

ción el hecho de que un caso dado podría tener uno o más de los trastornos neuropsiquiátricos. Los datos presentados en el Cuadro 2 se refieren a casos con un solo trastorno.

En general, los descubrimientos con respecto a epilepsia y deficiencia mental son similares a los observados en el caso de parálisis cerebral. Existe una asociación de estas dos condiciones con las complicaciones del embarazo y las condiciones neonatales anormales y casos prematuros. Además, las complicaciones que eran realmente significativas eran aquellas asociadas con daño no mecánico al feto. En el caso de la deficiencia mental había una asociación con la edad de la madre y el orden de nacimiento que no estaba presente en la epilepsia. Por otro lado, las madres de los epilépticos habían tenido más pérdidas previas de niños que el grupo de testigos. Esto no se observó entre las madres de los deficientes mentales.

Las frecuencias de las anormalidades estudiadas no eran significativamente más altas entre los casos de niños no blancos, en comparación con sus testigos, aunque tenían la misma dirección que las encontradas entre los casos de niños blancos. No está completamente aclarado el motivo por el cual las diferencias en los niños no blancos no eran significativas. Es posible que el número mucho más pequeño de casos no era suficiente para demostrar una diferencia. Además, la pequeña proporción de nacimientos en hospitales entre los niños no blancos conduce a una cierta selección de embarazos y partos anormales, que tiende a disminuir la diferencia entre los casos y testigos. En ninguno de estos trastornos se encontró una asociación con los procedimientos operativos.

En el grupo de trastornos de la conducta, se observó una frecuencia más alta de complicaciones del embarazo y de nacimientos prematuros. Las complicaciones específicas que eran excesivas son las que producen un daño no mecánico

Cuadro 2. Resumen de la asociación de factores maternos y fetales con ciertos trastornos neuropsiquiátricos infantiles.

Tipo de trastornos neuropsiquiátricos		Una ó más complicaciones (%)	Prematuridad (%)	Frecuencia de Condiciones neonatales anormales (%)	Total de anormalidades (%)	Edad materna y orden de nacimiento	Historial materno de pérdidas previas infantiles	Procedimientos operativos
Parálisis cerebral	Casos	38	22	Sin estudiar		+ ?[a]	+[b]	–[c]
	Testigos	21	5					
Epilepsia	Casos	27	13	17	34	–	+	–
Blancos	Testigos	19	4	6	25			
No blancos	Casos	47	15	14	55	–	+	–
	Testigos	43	12	3	50			
Deficiencia mental	Casos	35	12	16	46	+	–	–
Blancos	Testigos	25	7	8	31			
No blancos	Casos	59	18	7	65	+	–	–
	Testigos	55	12	6	60			
Trastornos de la conducta	Casos	33	6	10	39	–	–	–
Blancos	Testigos	25	2	7	31			
No blancos	Casos	64	17	14	73	–	–	–
	Testigos	51	5	15	54			
Defectos de dicción								
Solo	Casos	25	5	9	29	–	–	–
blancos	Testigos	19	8	11	26			

[a] + ? = Asociación cierta.
[b] + = Asociación sugerida.
[c] – = Sin asociación.

al feto. No se descubrió una asociación con respecto a los procedimientos de naturaleza operativa, la edad de la madre, el orden de nacimiento, o el historial de pérdidas infantiles previas de la madre. Un hecho de gran interés era que cuando se estudiaron individualmente los diferentes tipos de trastornos de conducta, se descubrió que solo un tipo específico estaba asociado con los factores de la madre y del feto. Los trastornos de la conducta incriminados de esta forma eran los clasificados como el grupo "confuso, desorganizado, y/o hiperactivo".

En el caso de defectos de la dicción, en el cual existe la impresión de una asociación con la experiencia durante el embarazo, no se descubrieron asociaciones con los factores estudiados. Francamente, debemos confesar que este resultado completamente negativo era reconfortante, porque elimina la posible existencia de un sesgo constante que ha podido introducirse por descuido en la elaboración rutinaria del material.

Para interpretar estos resultados deben tenerse en cuenta varias consideraciones. Es de importancia primaria que en la parálisis cerebral, la deficiencia mental y la epilepsia la asociación no es con un solo tipo de factores. Parece existir un patrón de relaciones que proporciona un apoyo adicional a los descubrimientos. Esto no es cierto en el caso de los trastornos de la conducta, en el cual la asociación parece tener un campo más limitado. No obstante, en este caso hay que conceder alguna importancia al hecho de que la asociación parece existir con un tipo particular de trastornos de la conducta, el cual se ha sospechado, con base clínica, que es el resultado de una lesión cerebral orgánica.

DISCUSION

Antes de considerar algunas implicaciones de estos resultados, es importante tener en

cuenta las limitaciones de interpretación impuestas por el tipo de material utilizado. Existe la posibilidad de un posible sesgo, debido a la selección de casos de los registros de casos de un departamento de salud y de clínicas. Esto sería particularmente cierto en relación con la selección de los casos de acuerdo con su situación socioeconómica. En los estudios efectuados en Baltimore, la comparación de los casos y testigos con respecto a su situación socioeconómica, utilizando datos del censo regional, indicó que eran similares en este aspecto. Se debe considerar seriamente la posibilidad de que no se registraran todos los factores maternos y fetales en los certificados de nacimiento así como en los registros hospitalarios. No obstante, nos parece que esto tendería a disminuir el nivel de asociación en lugar de reforzarlo. Una limitación importante resulta del hecho de que cada una de las condiciones neuropsiquiátricas estudiadas probablemente representa a un grupo heterogéneo de condiciones causadas por múltiples factores. En consecuencia, estos resultados no se deben interpretar como si implicaran que los factores maternos y fetales son los únicos etiológicos. No obstante, parecen tener una fuerte influencia, y para una estimación cuantitativa de su importancia relativa se debe esperar hasta que se disponga de métodos más refinados de investigación.

En la interpretación de estos resultados en términos de efectos causales específicos, una hipótesis razonable parecería ser que los diferentes factores maternos y fetales producen o influyen en la producción de lesión en el cerebro del feto. El hecho de que las complicaciones incriminadas sean aquellas que producen anoxia o daño no mecánico, antes que las que causan daño mecánico, está de acuerdo con las observaciones patológicas notificadas por otros investigadores *(6, 7)*. Por supuesto, cualquier extrapolación de asociaciones estadísticas a causas biológicas en esta fase debe ser considerada como especulativa.

Es de considerable interés el hecho de que los factores, tales como las complicaciones del embarazo y nacimientos prematuros, que están asociados con los trastornos neuropsiquiátricos estudiados, son los que influyen en la pérdida infantil. Esto nos ha llevado a postular la existencia de una continuidad de lesiones asociadas a la reproducción con un componente letal que consiste en abortos, niños nacidos muertos y muertes neonatales, y un componente subletal que comprende la parálisis cerebral, la epilepsia, la deficiencia mental, y ciertos trastornos de la conducta en la infancia. Esto implica que ciertas condiciones que suceden en el útero pueden causar un daño letal al niño. Una cierta proporción de los fetos son capaces de resistir el efecto letal y sobrevivir con diferentes grados de daño subletal, que se manifestaría como daño orgánico en el cerebro. Se obtiene confirmación indirecta de esta hipótesis por el hecho de que la fuerza de la asociación con los factores estudiados es máxima en el caso de niños nacidos muertos y muertes neonatales, pero es sucesivamente menor en la parálisis cerebral, la epilepsia y la deficiencia mental, y mínima en los trastornos de la conducta. Por lo tanto, el gradiente del grado de asociación tiene un paralelismo con lo que se puede considerar como el gradiente de la severidad clínica de las enfermedades estudiadas, el cual a su vez refleja la cantidad presente de daño cerebral orgánico.

Estos resultados indican que la esperanza de la prevención de estos trastornos debe basarse, al menos en parte, en la obtención de conocimientos suficientes para prevenir las diferentes complicaciones del embarazo y otras anormalidades. Actualmente no se dispone de estos conocimientos. La hipótesis de la continuidad de lesiones asociadas a la reproducción proporciona un marco conceptual para otras investigaciones. Subraya la necesidad de un estudio longitudinal concurrente que debería comenzar tan pronto como sea posible después de la concepción y continuar a través de los períodos prenatales y natales hasta que el niño tenga algunos años de edad. Podría obtenerse información detallada sobre los sucesos durante el período prenatal, natal y posnatal y relacionarse con las muertes fetales, las malformaciones y las enfermedades e incapacidades congénitas. Ya que el estado de la madre antes de la concepción también puede influir en el resultado del embarazo, también esto debería incluirse en tal estudio. De este modo, un área fructífera de investigación sería hacer un estudio sobre las relaciones entre las anormalidades intrauterinas y endocrinas y las complicaciones maternas, así como entre estas anormalidades y el desarrollo fetal y posnatal del niño.

Además, estos resultados tienen relación con la selección de índices para la evaluación de programas o servicios. Durante un período de alta

mortalidad, el objetivo primario de la asistencia médica y los programas de salud pública es la reducción de la mortalidad. En el caso de programas de salud materna, las tasas de mortalidad materna e infantil han disminuido a niveles inesperados. Parece que la morbilidad materna y fetal, además de producir la muerte, también está relacionada con ciertos trastornos neuropsiquiátricos, que son por sí mismos problemas importantes de la salud pública. Por lo tanto, en este período de baja mortalidad, ¿no debería dirigirse nuestro énfasis a la morbilidad materna y fetal?, y ¿no se deberían desarrollar índices de esta morbilidad? Se admite que este es un problema difícil, pero que parece básico para la siguiente fase de la planificación de programas de salud materna. También evitará el desarrollo de una actitud de complacencia que resultaría de observar los marcados cambios en la mortalidad durante los últimos 20 años.

Antes de concluir, hay dos puntos de naturaleza metodológica que parecen merecer mención. En las investigaciones epidemiológicas estamos acostumbrados a estudiar la distribución de una enfermedad por ciertos parámetros de población, tales como la edad y el sexo. En los estudios que hemos comentado, las características de los individuos estudiados se relacionan con el tiempo antes de su nacimiento y con el período de su existencia fetal. El hecho de que tales características puedan tener importancia para otros tipos de enfermedades se sugiere en el trabajo reciente de Strong y otros investigadores *(8)*. En ratones, han obtenido evidencia que sugería la influencia de la edad materna en la incidencia de la leucemia del ratón y otros tipos de enfermedades malignas. El segundo punto de interés se refiere al hecho de que estos estudios resultaron de una compilación de datos obtenidos de forma rutinaria por departamentos de salud y hospitales. Estamos seguros de que se puede dar un mayor uso a estos registros en otras áreas de investigación, quizás no para la investigación con resultados concluyentes, sino para una que suministrara hipótesis y sirviera como base para otras investigaciones.

En resumen, existen relaciones significativas entre ciertas experiencias anormales durante el embarazo y el parto y trastornos neuropsiquiátricos de la niñez, tales como la parálisis cerebral, epilepsia, deficiencia mental y trastornos de la conducta. Esta relación no está presente en los trastornos de la dicción cuando las otras condiciones están ausentes.

Referencias

(1) Lilienfeld, A. M. y E. Parkhurst. A study of the association of factors of pregnancy and parturition with the development of cerebral palsy: Preliminary report. *Am J Hyg* 53:262, 1951.

(2) Lilienfeld, A. M. y B. Pasamanick. Association of maternal and fetal factors with the development of epilepsy 1. Abnormalities in the prenatal and paranatal periods. *JAMA* 155:719, 1954.

(3) Pasamanick, B. y A. M. Lilienfeld. Association of maternal and fetal factor with the development of epilepsy 2. Relationships to some clinical features of epilepsy. *Neurology* 5:77, 1955.

(4) Lilienfeld, A. M. y B. Pasamanick. Association of maternal and fetal factors with the development of cerebral palsy and epilepsy. *Am J Obst Gynecol.* (En: prensa.)

(5) Rogers, M. Association of Maternal and Fetal factors with the Development of Behavior Disorder in Elementary School Children. Tesis doctoral inédita. Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Division of Mental Hygiene.

(6) Anderson, G. W. Obstetrical factors in cerebral palsy. *J Pediat* 40:340, 1952.

(7) Courville, C. B. *Contributions to the Study of Cerebral Anoxia.* Los Angeles, California, San Lucas Press, 1953.

(8) Miner, R. W. Parental age and characteristics of the offspring. *Ann NY Acad Sci* 57:451, 1954.

UNA ENCUESTA DE ENFERMEDADES MALIGNAS DE LA INFANCIA

Alice Stewart, Josefine Webb[1] y David Hewitt[2]

SECCION I. ANTECEDENTES DE LA ENCUESTA

Esta encuesta se basa en un estudio anterior sobre las estadísticas vitales relacionadas con la leucemia *(1)*. Dicho estudio había revelado un pico extraordinario de mortalidad en el tercer y cuarto año de vida, lo cual sugirió, en primera instancia, que la encuesta subsiguiente se debía limitar a niños. La investigación anterior también condujo a la sugerencia de que podía ser válido estudiar las últimas innovaciones tales como la radiología.

Método

Se intentó censar a todos los niños de Inglaterra y Gales que hubieran muerto durante los años 1953 a 1955 por leucemia o cáncer antes de cumplir diez años de edad (grupo de estudio) y de comparar sus experiencias prenatales y posnatales con las de niños sanos (grupo testigo). Los detalles sobre la selección del grupo testigo y el método de registrar los datos se presentarán posteriormente; no obstante, la idea básica fue obtener los datos necesarios a través de las madres, mediante un "médico encuestador", especialmente nombrado, que entrevistaría, en primer lugar, a la madre de un niño fallecido y, en segundo lugar, a la madre de un niño vivo, pareado por edad, sexo y localidad, pero que en otros aspectos se seleccionaría al azar del registro local de nacimientos.

Casos disponibles. En la categoría requerida, el número total de muertes fue de 1.694, de las cuales 792 se atribuyeron a la leucemia y 902 a otros tipos de cáncer (Registro General, 1954-1956). En mayo de 1957 se había entrevistado a las madres de 1.416 de estos niños (677 casos de leucemia y 739 de otros tipos de cáncer). Los casos perdidos representaban el 16,4% del total, e incluía el 6,8% correspondiente a familias que habían emigrado o cambiado de domicilio a una dirección desconocida, y el 3,1% de casos en los cuales no se pudo arreglar a tiempo la entrevista. Los demás representaron negativas a la cooperación (4,5% por parte de los padres y 2,0% por parte de los médicos).

Designación de médicos para la encuesta. Un principio básico de la encuesta fue que un mismo médico entrevistara a ambas madres de una pareja caso/testigo, pero que las parejas pertenecientes a distintos municipios pudieran ser atendidas por médicos diferentes. Las 90 parejas pertenecientes al Consejo del Condado de Londres fueron atendidas por uno de nosotros (J.W.), y las otras 1.326 parejas por "médicos encuestadores" nombrados por la máxima autoridad de salud de cada distrito. Todas las autoridades locales colaboraron, de modo que en la encuesta hubo una participación total del país. Para asegurar que el registro de datos y la selección de testigos fueran uniformes, uno de nosotros (A.S.) visitó cada uno de los departamentos de salud para dar instrucciones detalladas acerca de los procedimientos de trabajo en el terreno.

Recolección de datos

A cada médico encuestador se le entregó una lista de los casos de su distrito. Si las madres o madres adoptivas residían todavía en el mismo distrito, había que visitarlas, así como a las correspondientes madres de los testigos; si una madre se había marchado del distrito, había que encontrar y entrevistar a una madre testigo y devolver los documentos del caso a Oxford. Finalmente estos documentos se enviaban al nuevo distrito, en tanto que este sistema permitía mantener un registro central de todas las "transferencias". En los análisis de comparación entre casos y testigos, no se ha incluido a ninguna pareja caso/testigo que fuera atendida por médicos diferentes, pero tales parejas pueden aparecer en otros estudios, por ejemplo, sobre la incidencia de mongolismo. Dado que los regis-

Fuente: *British Medical Journal* 1:1495-1508, 1958.

[1]Becada por el Consejo de Investigaciones Médicas.

[2]Todos pertenecientes al Departamento de Medicina Social, Universidad de Oxford, Reino Unido.

tros obtenidos de las madres adoptivas no contenían información sobre el ambiente prenatal, también estos casos se han excluido de las comparaciones caso/testigo.

Los cuestionarios para documentar las entrevistas eran los mismos para los casos y los testigos, y fueron distribuidos pareadamente con el mismo número de serie y una fecha llamada "final", que correspondía a la fecha de fallecimiento del niño y servía para recordar que el historial médico del niño testigo debía terminarse en la fecha llamada "de aparición", es decir la fecha en la cual el niño correspondiente se puso enfermo. La primera mitad del cuestionario describía los antecedentes médicos de los niños hasta la fecha de aparición, es decir las enfermedades, exposiciones radiológicas y tratamientos con antibióticos, así como sus hábitos alimenticios y sus exposiciones a radiaciones ionizantes no médicas (televisión, juguetes luminosos y podoscopios) durante este período. La segunda mitad describía a la madre y otros parientes. El historial de enfermedades y radiografías de la madre cesaba con la fecha de nacimiento del niño encuestado, pero los historiales familiares continuaban hasta la fecha de la entrevista (esto permitió que el número total de niños en la familia y el número de parientes que fallecieron por cáncer fuera el número resultante al momento de la entrevista). Los historiales de las enfermedades y radiografías de la madre se registraron separadamente en tres períodos de su vida: el primer período, antes de casarse; el período intermedio, entre el matrimonio y la concepción pertinente; y el período final, durante el embarazo pertinente. Si el niño era ilegítimo, el primer período se extendía hasta la concepción pertinente.

Selección de testigos

Era evidente que se necesitaba algún "pareamiento" entre los niños vivos y muertos, pero se decidió restringirlo a tres factores de las muertes por cáncer que no se pretendía estudiar: edad, sexo y localidad. La distribución de los niños muertos con respecto a estos tres factores podía obtenerse fácilmente de las estadísticas oficiales de mortalidad, pero aún se desconocía, por ejemplo, su paridad o distribución en clases sociales.

Junto con la documentación por cada pareja caso/testigo, había una llamada lista de selección de testigos. En ella se indicaban el nombre del niño muerto, sexo, fecha de nacimiento, y domicilio en la fecha de su muerte. Se previó espacio para seis nombres de madres que, dentro de la misma localidad y en el mismo mes o semestre, dieron a luz a un niño del mismo sexo; los nombres se obtuvieron de los registros oficiales de nacimientos. Una vez completada se entregó la lista a un asistente domiciliario, con la instrucción de visitar las casas en el orden que aparecían en la lista. Si resultaba imposible arreglar una entrevista con la primera madre, había que anotar el motivo en la lista y visitar la segunda casa. De este modo, se mantuvo un registro de todas las selecciones, así como de los motivos por los cuales no se obtuvo el testigo elegido.

Objetivos de la encuesta

Se informó a los médicos colaboradores que el propósito de la encuesta era comparar los historiales médicos y sociales de los niños antes y después del nacimiento, y que los promotores tenían tanto interés en la naturaleza de todas las enfermedades "previas" como en las investigaciones y tratamientos asociados con ellas (las cédulas tenían apartados para registrar los diagnósticos, tratamientos con antibióticos e historiales radiológicos).

Las entrevistas comenzaron en diciembre de 1955 y, en agosto de 1956, se habían completado y devuelto a Oxford 547 registros de casos/testigos. Estos sirvieron de base para un informe preliminar, el cual mostró que en 85 casos y 45 testigos se habían notificado exámenes radiológicos abdominales, efectuados durante el embarazo pertinente, es decir, la irradiación directa del feto *(3)*. Con posterioridad a esta fecha, se completaron 107 registros de casos y 58 de testigos; por lo tanto, no existen indicios de que estos registros hayan sido afectados por algún descubrimiento importante.

Resultados preliminares. Las 1.416 parejas de casos y testigos que se completaron hasta mayo de 1957 incluyeron 89 transferencias y 28 adopciones. Después de eliminar a estas 117 parejas, las 1.299 que quedaron (y en las cuales se basa la mayoría de los descubrimientos) incluían 619 casos de leucemia y 680 de otros tipos de cáncer. Los testigos representaban 775 elegidos en primer lugar y 524 posteriormente. Solo un 60% de primeras elecciones puede parecer una proporción baja, pero los registros de nacimientos,

de los cuales se tomaron los nombres, se habían recopilado, como término medio, seis o siete años antes del comienzo de la encuesta. Utilizando un registro que se revisa anualmente, la Encuesta de Enfermedad obtuvo el 84% en primeras elecciones *(4)*. Una cuarta parte de los niños seleccionados como testigos se habían marchado definitivamente del distrito, y un 5% (indicados como "sin respuesta") podrían haberlo hecho. Solo 6% de las madres se negaron a cooperar o habían fallecido, y se rechazó deliberadamente a un 3% porque el niño había fallecido o vivía desde siempre alejado de su madre. Por muy deseable que sea en la teoría incluir a tales niños en la muestra, en la práctica los registros hubieran sido tan defectuosos que hubieran tenido muy poco valor para las comparaciones entre los casos y testigos.

El hecho de no obtener el 100% de primeras elecciones condujo a déficits en el grupo de control de tres tipos de niños: primogénitos, migrantes y gemelos.

Primogénitos y migrantes. Los casos incluían a 510 primogénitos y los testigos a 427. De acuerdo con los estándares nacionales, la primera cifra está más cerca de la esperada (aproximadamente 500) que la segunda; por lo tanto es razonable suponer que existe un auténtico déficit por parte de los testigos, y esto se relaciona con el hecho de que las familias con un solo niño tienden a cambiar de domicilio con más frecuencia que las familias más numerosas. Debido a esta deficiencia, efectuamos, siempre que se indicó, análisis por separado de los primogénitos y los nacidos posteriormente de primípara y multípara, y de familias migrantes y estáticas.

Gemelos. Los registros de nacimientos de los cuales se tomaron los testigos eran, en efecto, listas de maternidades; por lo tanto, el grupo de testigos debía contener aproximadamente la mitad de la proporción normal de gemelos. El número real de gemelos testigos era 15, y el número "esperado" era cercano a 28. Según este cálculo, el número de gemelos en el grupo de casos (33) es más alto, aunque no de forma significativa, respecto al número esperado. Aunque sean poco numerosos, los gemelos son importantes desde el punto de vista de la irradiación fetal; por este motivo, se consideran aparte en la Sección II.

A pesar del número superior de primogénitos en el grupo de casos, no hubo exceso de familias con pocos miembros. En el momento de la encuesta, la mayoría de estos niños tenían hermanos menores y el tamaño medio de las familias era igual en ambos grupos (ver la Sección VI).

Características demográficas

La siguiente información sobre la distribución de los casos por edad, sexo y localidad se basa en los datos de certificados de defunción y no en los descubrimientos de la encuesta.

Edad y sexo. Las tasas de mortalidad eran más altas entre los varones que entre las mujeres y entre los niños con menos de 5 años que entre los de 5 a 10 años de edad. En la serie de leucemia, el primer pico de mortalidad se mostró por una tasa de mortalidad más alta entre los niños de 2 a 4 años de edad que entre los de edades superiores o inferiores.

Localidad. Solamente dos regiones (Surrey y Manchester) tuvieron un exceso sugerente de muertes por leucemia, pero en general estas muertes, así como las provocadas por otros cánceres, mostraron una distribución geográfica extraordinariamente uniforme. La clasificación por el tamaño de la ciudad reveló contrastes mayores, pero las tasas más altas de mortalidad se encontraron en las ciudades de tamaño medio, y no en las más grandes (Cuadro 1).

Distribución por orden de nacimiento. Dado que el grupo de testigos era deficitario en primogénitos, se comparó la distribución de los casos por orden de nacimiento con las cifras nacionales para los años que corresponden a las fechas de nacimiento de estos niños, es decir, 1943-

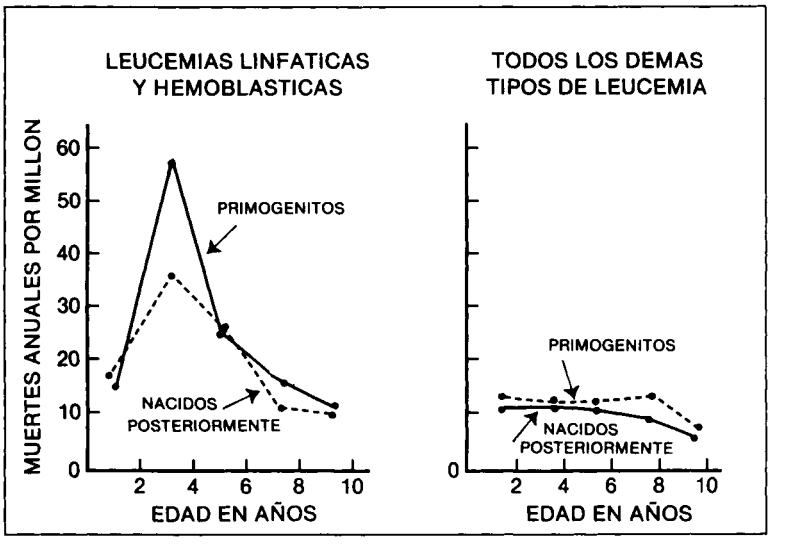
Cuadro 1. Razones comparativas de mortalidad en el grupo de edad de 0 a 14 años en cinco agregados de densidad, 1953-1955 (Inglaterra y Gales = 100).

	Leucemia	Otra enfermedad maligna
Conurbaciones	108	100
Ciudades con más de 100.000 habitantes	98	100
Ciudades de 50.000 a 100.000 habitantes	124	110
Ciudades de menos de 50.000 habitantes	92	96
Areas rurales	86	100
$X^2(4)$	12,372	1,451
Valor de P	<0,02	>0,80

1955 (Registro General, 1945-1956). Según estas estadísticas, la distribución por orden de nacimiento de los casos de cánceres infantiles diferentes a la leucemia, es típica de la población general, pero parece existir un exceso de 10% de primogénitos entre los niños leucémicos. La división de estos niños en dos grupos: 1) leucemias linfáticas y hemoblásticas y 2) otras leucemias, reveló otras peculiaridades (Figura 1). Así pues, entre las edades de 2 y 4 años, la distribución de leucemias linfáticas y hemoblásticas indica un riesgo 70% más alto entre los primogénitos que entre otros niños. No sabemos si este riesgo está relacionado con las peculiaridades prenatales o posnatales de los primogénitos. No obstante, las muertes en este estrecho grupo de edad son en gran parte las responsables del marcado aumento después de la guerra de las muertes de niños por leucemia, tanto en este país como en los Estados Unidos de América *(1)*. Nuestros propios datos sobre exposiciones radiológicas posnatales (ver la Sección IV) también sugieren que algunos de los niños que sobreviven a la edad de 2 años, pero fallecen por leucemia antes de llegar a los 4 años, pertenecen a un grupo etiológico separado.

Edad materna. La edad media de las madres en el momento de nacer los niños de la encuesta era de 28,91 años para la serie de la leucemia y de 28,43 para la serie de otros cánceres; es decir que el grupo que contenía la mayor proporción de primíparas era, en promedio, mayor en 25 semanas que el otro grupo. Un examen más exhaustivo de las edades maternas mostró que esta edad media más alta se debía a un pequeño grupo de madres que tenían más de 40 años cuando nacieron los niños leucémicos. Estas madres representan el 6,9% de la serie leucémica y solo el 3,5% de la serie de otros cánceres. Para evitar confusión con la alta incidencia de mongolismo en la serie de leucemia (ver la Sección IV), en el siguiente análisis se excluyó a las madres de niños mongólicos y se separó a los niños de primíparas de los de multíparas. En este último grupo (que contenía a la mayoría de las mujeres con más de 40 años) la edad media era mayor en 52 semanas en la serie de leucemia que en la de otros cánceres; una diferencia que es estadísticamente significativa ($p<0,01$); considerando que la edad de la madre no afectó la prevalencia de otros cánceres infantiles, se deduce que el riesgo de morir por

Figura 1. Tasas aproximadas de mortalidad por leucemia de primogénitos y niños nacidos posteriormente, 1953-1955. Estas tasas están basadas solamente en 663 casos de leucemia de paridad conocida. La inclusión de 14 casos adoptados y 115 casos no seguidos produciría tasas algo más altas por cada millón, pero es muy improbable que cambiara la configuración de los gráficos.



leucemia antes de llegar a los 10 años es dos veces mayor de lo normal si la madre tiene 40 años de edad en la fecha del nacimiento (esta estimación no depende en absoluto de la incidencia ligeramente más alta de los exámenes radiológicos obstétricos en mujeres de más edad). Descubrimientos independientes, primero, de un gran número de niños mongólicos en la serie de leucemia y, segundo, de un número relativamente grande de madres "viejas" en la serie de leucemia, sugieren que la leucemia infantil y el mongolismo están influidos por un factor común, y no que una enfermedad predispone a la otra (ver la Sección IV). En una encuesta reciente realizada en los Estados Unidos de América las edades de las madres en un grupo más pequeño de niños que padecían leucemia y otros cánceres también muestran estos contrastes *(6)*.

Distribuciones en clases sociales. La distribución en clases sociales se realizó en base a la ocupación del padre. En 87% de los casos y 88% de los testigos, se obtuvo información de los ingresos familiares. Debido a que es común que las familias de profesionales cambien de domicilio con más frecuencia que las familias de la clase obrera, las distribuciones sociales y económicas se efectuaron separadamente para los niños que cambiaron de domicilio después de su nacimiento (serie migrante) y los que no lo hicieron (serie estática). De acuerdo con esta base, no existe virtualmente ninguna distinción social o económica entre los casos y los testigos, ni entre los casos de leucemia y los de otros cánceres. (Las tasas nacionales de mortalidad sugieren que las muertes por leucemia a edades más avanzadas tienden a tener un gradiente social ascendente y las debidas a otros cánceres un gradiente ligeramente descendente.

SECCION II. HISTORIALES RADIOLOGICOS DE LAS MADRES

Aunque primero se interrogó a las madres sobre sus hijos y posteriormente sobre su propia salud, trataremos primero los historiales radiológicos y las enfermedades de las madres. Estos se registraron separadamente para el primer período, antes de casarse; el período intermedio, entre el matrimonio y la concepción pertinente; y el período final, durante el embarazo pertinente. Se establecieron tres categorías de exposiciones: terapéutica, laboral y diagnóstica. Las dos primeras no necesitan una consideración detenida, solo 16 madres (de 7 casos y 9 testigos) notificaron algún tipo de radioterapia, y los tratamientos jamás coincidieron con el embarazo pertinente. Otras 19 madres (de 12 casos y 7 testigos) pudieron haber estado expuestas a los rayos X en el curso de su trabajo, y tres (todas madres de casos) continuaron trabajando durante el período final. Las ocupaciones eran: enfermera en un centro de radioterapia, enfermera en un centro radiológico y analista de metales.

Historiales de diagnósticos radiológicos

En el Cuadro 2 se observa un resumen de los historiales radiológicos para diagnósticos de las madres, con cifras que corresponden a los tres períodos, por separado y conjuntamente, así

Cuadro 2. Número de madres que notificaron diferentes tipos de exámenes radiológicos (abdominal y otros) en tres períodos (ver el texto).

Período	Exámenes radiológicos		
	Abdominal[a]	Otros	Cualquier
Antes de casarse	44/26 = *1,69*	335/275 = *1,22*	361/296 = *1,22*
Entre el matrimonio y la concepción pertinente	109/121 = *0,90*	213/184 = *1,16*	304/285 = *1,07*
Durante el embarazo pertinente	*178/93* = *1,91*	117/100 = *1,17*	273/184 = *1,48*
Cualquier período	*296/215* = *1,38*	531/456 = *1,16*	692/593 = *1,17*

La razón caso/testigo de 1,91 para exposiciones radiológicas abdominales durante el embarazo pertinente (1) se diferencia de la razón "esperada" (1,00) en el nivel de $P < 10^{-1}$; (2) se diferencia de la razón contemporánea para otras exposiciones radiológicas (1,17) en el nivel de P =0,011 y de la razón para otras exposiciones radiológicas en cualquier período (1,16) en el nivel de P<0,001; y (3) se diferencia de la razón de exposiciones radiológicas abdominales en cualquier período (1,38) en el nivel de P =0,012.

[a]44/26, etc., representan la razón de madres de casos a madres de testigos.

como a dos tipos principales de examen radiológico (abdominal y otros). Las cifras representan los números de madres, y no los de placas o exámenes, es decir que no se ha contado más de una vez a una mujer en ningún casillero del cuadro (en consecuencia, las cifras que corresponden a "cualquier período" y a "cualquier exposición radiológica" son más bajas que la suma de las cifras que se refieren a los períodos y tipos de examen separados). Las cifras en itálica dan las razones entre los números de madres de casos y los números correspondientes de madres de testigos.

Se observa que 692 madres de casos notificaron por lo menos una exposición radiológica por diagnóstico comparadas con solo 593 madres de testigos; una razón caso/testigo de 1,17. Aunque este exceso de casos es significativo, no es muy grande, y podría deberse a una notificación incompleta de las exposiciones radiológicas por parte de las madres de los testigos. No obstante, si una cierta falta de notificación por parte de las madres de testigos fuera la única causa del exceso de casos, tendrían que encontrarse razones similares entre casos y testigos para cada tipo de examen y período de vida. El hecho es que la razón es más alta en el examen abdominal (1,38) que en los otros tipos de exámenes (1,16), y más alta en todos los exámenes durante el embarazo pertinente (1,48) que durante los períodos anteriores (1,22 y 1,07). En particular, la razón de los exámenes radiológicos abdominales durante el embarazo pertinente es extraordinariamente alta (1,91). La probabilidad aleatoria de obtener una razón tan alta es inferior a uno de cada diez millones. Además, como muestra la nota al pie del Cuadro 2, esta razón es significativamente más alta que la razón de los exámenes radiológicos en otros lugares del cuerpo durante este período, y que la razón de los exámenes radiológicos en conjunto. Por lo tanto, existe evidencia *prima facie* de que los exámenes radiológicos durante el embarazo (el único tipo de examen que implica la exposición directa del feto) pueden contribuir a la etiología de las enfermedades malignas infantiles.

La mayor parte del resto de esta sección se dedica a otros análisis de la aparente asociación que existe entre la irradiación fetal y las enfermedades malignas infantiles, pero primero es necesario decir algo sobre las cifras de los otros historiales radiológicos maternos.

Un grupo de historiales radiológicos maternos (aquellos relacionados con exposiciones radiológicas del abdomen durante el período intermedio) muestran un pequeño exceso por parte de los testigos. Al principio, se pensó que esto se debía al hecho de que había un número mayor de embarazos anteriores por parte de los testigos, y por lo tanto más ocasiones para exposiciones radiológicas durante el período intermedio. No obstante, cuando se separaron los exámenes radiológicos obstétricos de los otros exámenes radiológicos del abdomen realizados durante este período y relacionados con el número de embarazos con riesgo (Cuadro 3), existía aún un ligero exceso por parte de los testigos. Esto refuerza la teoría de que las madres de los testigos eran tan eficientes como las de los casos en lo que respecta al recuerdo de sus exámenes radiológicos abdominales.

En el período anterior al matrimonio, había un exceso de exposiciones radiológicas abdominales por parte de los casos, algo que hay que aceptar como técnicamente significativo ($p \leq 0,05$). Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de que una lesión de las gónadas maternas pueda aumentar el riesgo de las enfermedades malignas de la infancia. Pero aunque esta sea la explicación correcta, tal lesión es de menor interés porque, a la vista de los números manejados, su importancia puede ser solo cuatro veces menor que la importancia de la irradiación fetal directa.

A diferencia del exceso de exámenes radiológicos abdominales por parte de los casos, el exceso de otros exámenes radiológicos no mostró tendencia a concentrarse en el período del embarazo pertinente. Esto parece descartar el concepto de que la dispersión de la exposición radiológica de otros lugares diferentes al abdo-

Cuadro 3. Comparación entre casos y testigos en relación con exámenes radiológicos obstétricos en el período intermedio, es decir, entre el matrimonio y la concepción pertinente.

	Casos	Testigos
No. total de embarazos previos	1.623	1.742
No. de mujeres que notificaron exámenes radiológicos obstétricos (abdominales) entre el matrimonio y la concepción pertinente		
a) Real	79	96
b) Esperado	84,41	90,59

men pudo ser nociva para los casos. El significado del constante exceso por parte de los casos en todos los períodos no es claro. Tomando el lado seguro, consideraremos que esto se debe a una medida media de la notificación relativamente incompleta sobre la exposición radiológica por parte de las madres de testigos, comparadas con las madres de casos (ver el Cuadro 7). Sin embargo, incluso este grupo no es completamente homogéneo con respecto a las comparaciones caso/testigo. Mediante un análisis más detallado, se descubrió que entre las madres que notificaron exámenes radiológicos del tórax había un exceso importante por parte de los casos (razón de 1,20), pero el número de madres que notificaron exposiciones de cráneo o de las extremidades era virtualmente idéntico en ambos grupos (133 y 132).

El primer paso para el seguimiento de la relación entre la irradiación fetal y las enfermedades malignas fue el de comprobar todos los informes sobre los exámenes radiológicos abdominales durante el embarazo pertinente mediante los registros hospitalarios. Esto reveló algunas exactitudes. Cinco madres de casos y cinco de testigos notificaron un examen que en realidad se había efectuado durante un embarazo diferente. En 14 ocasiones más (9 casos y 5 testigos) no se encontró un registro hospitalario del supuesto examen. Las cifras presentadas en el Cuadro 2 no incluyen ninguno de estos registros erróneos (el propósito al eliminarlos fue alterar la razón caso/testigo de 1,86 a 1,91).

Gemelos. Como se comentó anteriormente, existían solo 15 gemelos en el grupo de testigos, en comparación con los 28 esperados (ver la Sección I). Puesto que siete de estos 15 niños habían sido expuestos a radiografía *in utero*, es razonable suponer que, con una cuota completa de gemelos, otras seis madres de testigos hubieran notificado exámenes radiológicos abdominales durante el período final.

Primogénitos. Los análisis separados de los historiales radiológicos maternos en grupos definidos por paridad (Cuadro 4) mostraron que la proporción de primogénitos que fueron expuestos a radiografías *in utero* era aproximadamente 2% más alta que la proporción de otros niños. Esta ligera diferencia equivale a aproximadamente dos registros "adicionales" de irradiación fetal directa por parte de los casos.

Migración (ver el Cuadro 5). Las comparaciones independientes entre casos y testigos basadas en las series "migrante" y "estática" (ver la Sección I) no mostraron diferencias significativas entre estos dos grupos.

El último punto de consideración es si la alta razón caso/testigo de exámenes radiológicos abdominales durante el embarazo pertinente podría deberse a la existencia en el grupo de casos de una condición o condiciones que solo incidentalmente provocaron que el niño fuera expuesto a radiografías *in utero*. En esta relación, seguramente es apropiado distinguir entre las radiografías efectuadas por motivos puramente obstétricos y otras radiografías abdominales que coincidieron por casualidad con el embarazo (Cuadro 6). Según este análisis, más de 90% de los exámenes radiológicos se hicieron por motivos obstétricos, y los otros exámenes radiológicos abdominales representaron el 9% de los casos y el 6% de los testigos. Puesto que estos otros exámenes abdominales tendían a tener lugar antes y con exposiciones más intensas que las radiografías obstétricas, se podría esperar una concentración por parte de los casos si hubiera una relación causal entre la irradiación fetal directa y las enfermedades malignas infantiles.

Cuadro 4. Historiales de irradiación fetal directa, distinguiendo tres grupos por orden de nacimiento de casos y testigos.

Posición del niño en la familia (orden de nacimiento)	Casos		Testigos		Razón
	No.	%	No.	%	
Primero	85/510	16,7	36/427	8,4	1,99
Segundo	47/393	12,0	28/448	6,3	1,90
Posterior	46/396	11,6	29/424	6,8	1,71
Todos	178/1.299	13,7	93/1.299	7,2	1,91

Cuadro 5. Frecuencia de irradiación fetal directa de casos pertenecientes a familias "migrantes" y "estáticas" y de los testigos correspondientes.

Irradiación fetal	Serie migrante		Serie estática	
	Casos	Testigos	Casos	Testigos
Sí	57	23	121	70
No	325	359	796	847
Total	382	382	917	917
X^2	15,205		14,610	
P	<0,001		<0,001	

Por lo tanto, el ligero exceso de las otras exposiciones radiológicas abdominales por parte de los casos no perturba en absoluto esta hipótesis.[3]

Ahora estamos en condiciones de juzgar el efecto de todos los factores que podrían haber contribuido con un elemento falso en la razón caso/testigo de los exámenes radiológicos abdominales en el embarazo pertinente. Para hacerlo, hemos considerado tres presunciones que son desfavorables a una explicación en términos de una relación causal entre la irradiación fetal y las enfermedades malignas infantiles. Estas son: 1) que el exceso de gemelos en el grupo de casos es totalmente falso; 2) que la mala salud durante el embarazo tiene una importancia tan determinante que cualquier exposición radiológica asociada debe ignorarse, y 3) que las madres de los casos eran más eficientes en un 16% que las madres de los testigos en la notificación de exposiciones radiológicas (porque la razón caso/testigo de otros exámenes radiológicos era del 1,16) (ver el Cuadro 2). Estas tres presunciones han sido incorporadas en el Cuadro 7, el cual excluye a todos los gemelos, considera entre los totales no irradiados todos los exámenes radiológicos abdominales durante el período final, siempre que no fueran exámenes radiológicos puramente obstétricos, y presenta los números "esperados" cuyo cálculo no se basa en la igualdad, sino en una razón "esperada" caso/testigo de 1,16 a 1,00. A pesar de estas drásticas modificaciones, queda aún un exceso de exámenes radiológicos abdominales por parte de los casos, que es tan grande que ocurriría por casualidad en menos de uno por cada 500 pruebas repetidas.

En el resto de esta sección, se asume que existe una relación causal entre la irradiación *in utero* y las enfermedades malignas infantiles, y se consideran cuatro aspectos del riesgo: 1) su relación con la dosis radiológica; 2) su relación con la madurez del feto en el momento de la exposición; 3) su relación con el tipo de enfermedad maligna y 4) su magnitud absoluta.

Relación entre dosis y respuesta

Court-Brown y Doll *(7)* han estudiado la incidencia de la leucemia y la anemia aplástica en los adultos tratados con terapia radiológica profunda de la columna vertebral. Aunque disponían de solo 37 casos, consiguieron demostrar una fuerte relación entre la dosis y el riesgo de enfermedad. La serie actual de niños incluye no menos de 178 en los cuales la enfermedad maligna había sido precedida por la irradiación prenatal y, por lo tanto, parece ofrecer suficiente material para estudiar los efectos de las dosis. No obstante, hay una diferencia importante que invalida la ventaja de números más grandes. Court-Brown y Doll tuvieron una serie casi "pura" de casos de leucemia por irradiación, ya que presentaron evidencia de que más del 90% de ellos no se hubieran producido si no hubieran estado expuestos anteriormente a los rayos X. En la serie actual, una alta proporción de los casos que fueron radiografiados *in utero* desarrollaron la enfermedad mortal por otros motivos. La existencia de estos casos impedirá forzosamente el reconocimiento de una relación dosis/respuesta.

Los intentos de recoger datos para el estudio de los efectos de las dosis encontraron grandes dificultades. Había que pedir registros en más de 200 hospitales diferentes, muchos de los cuales se referían a sucesos con una antigüedad de más de cinco años. Los radiólogos suministraron todos los detalles técnicos disponibles, pero estos rara vez eran suficientes para permitir un cálculo de dosis. Finalmente, nos vimos obligados a utilizar, como índice bruto de dosis, el número de placas que se estimó haber tomado, aunque incluso esto no era más que una estimación razonada por parte del radiólogo y no se incluyeron las placas rechazadas por el operador. El Cuadro 8 muestra una clasificación de los casos y

[3] A juzgar por el número de muertes entre los niños de las madres de casos y testigos, los niños mayores y menores de las madres de casos estaban tan sanos como los niños mayores y menores de las madres de testigos, y tampoco había diferencia en las tasas de niños nacidos muertos entre los grupos de casos y testigos (ver la Sección VII).

Cuadro 6. Número de madres que notificaron exámenes radiológicos abdominales por motivos obstétricos y otros durante el embarazo pertinente.

Categoría radiológica y motivos del examen radiológico	Casos		Testigos	
	No.	%	No.	%
Obstétricos:				
Posición	61	36,3	29	34,5
Tamaño (? gemelos)	53	31,5	29	34,5
Pelvimetría rutinaria	35	20,8	20	23,8
Diagnóstico de embarazo	4	2,4	1	1,2
Total	153	91,0	79	94,0
Otros abdominales:				
Papilla de bario	6	3,6	1	1,2
Pielografía intravenosa	3	1,8	–	–
Lesión	4	2,4	1	1,2
Otros	2	1,2	3	3,6
Total	15	9,0	5	6,0
Total de todas las indicaciones conocidas	168	100,0	84	100,0
Motivo desconocido del examen radiológico	10	–	9	–

Cuadro 7. Número real (y esperado) de casos y testigos con y sin un historial de irradiación fetal directa; base de comparación revisada (ver texto).

	Casos	Testigos	Total
Irradiados	141(118,44)	81(103,56)	222
No irradiados	1.125(1.147,56)	1.204(1.181,44)	2.328
Total	1.266	1.284	2.550

$X^2(1)$ con corrección de continuidad es de 9,644, equivalente a una desviación normal de 3,10; $P<0,002$.

Cuadro 8. Distribución de casos y testigos irradiados *in utero* de acuerdo con el número de placas abdominales tomadas durante el embarazo pertinente.

Número de placas	Casos	Testigos	Razón
0	1.121	1.206	0,93
1	37	27	1,37
2	60	26	2,31
3	23	18	1,28
4 o más	32	10	3,20
(Número desconocido)	(26)	(12)	(2,17)
Total	1.299	1.299	1,00

testigos sobre esta base. Excepto en el grupo sin ninguna placa, los números son bajos y en consecuencia los errores de muestreo de las razones caso/testigo son grandes. El grupo con tres placas rompe la secuencia creciente de razones, pero al menos las razones más baja y más alta (0,93 y 3,20) corresponden al número más bajo y más alto de placas (cero y cuatro o más placas). Un pequeño grupo de madres, no determinado en el cuadro, que tuvieron cinco o más exámenes radiológicos abdominales durante el embarazo pertinente, incluía a 15 casos y solo 2 testigos. Por lo tanto, las cifras son consistentes con una

relación entre un aumento de la dosis y un aumento del riesgo, aunque no la establecen.

Cronología y efectos

La fecha precisa de exposición se averiguó en la mayoría de los casos, y sobre esta base se clasificó a cada madre según el mes de la primera exposición (Cuadro 9). La serie cronológica no incluía a ninguna madre que hubiera sido examinada dentro de los 28 días después de la concepción y solo 20 madres fueron radiografiadas, con seguridad, durante la primera mitad del embarazo. Sin embargo, en este pequeño grupo había 18 casos y solo 2 testigos, lo cual representa una razón caso/testigo mucho más alta que la de las exposiciones durante la segunda mitad del embarazo (148 casos, 83 testigos). Todas las variaciones en la segunda mitad del embarazo se encuentran dentro del margen aceptado de la variación casual.

Cuadro 9. Distribución de casos y testigos irradiados *in utero* según el mes de embarazo.

Período de gestación en meses	Casos	Testigos	Razón Caso/testigo
1 a 5	18	2	(9,00)
6, 7	15	9	1,67
8	20	19	1,05
9	55	30	1,83
10	58	25	2,32
Total desconocido	166	85	1,95
Desconocido	12	8	(1,50)
Total	178	93	1,91

Una comparación estadística de los casos y testigos en las cinco categorías "conocidas" presentadas produce $X^2(4) = 9{,}656$, para el cual $P<0{,}05$.

Sensibilidad de los tejidos

Investigaciones anteriores sugieren que es más probable que se produzca en adultos leucemia por radiaciones ionizantes que otras enfermedades malignas *(7, 8)*. Pero nuestros datos sugieren que, en un feto, pueden existir otros tejidos que son al menos tan sensibles a los rayos X, como el sistema retículo-endotelial. En el Cuadro 10 se han dividido los casos en ocho grupos diagnósticos, y el número de casos irradiados en cada uno de estos grupos se compara con el número que se esperaría si las exposiciones radiológicas fueran distribuidas uniformemente entre los casos. En el cálculo de estos números esperados, hemos estandarizado en grupos de edad de diez años, para tener en cuenta posibles cambios en la práctica de radiografías durante los años en los cuales nacieron los niños de la encuesta. Sobre esta base, las diferencias entre las cifras reales y esperadas son de una magnitud que, bajo condiciones de casualidad, se esperaría encontrar en una de cada diez muestras. El grupo designado como "otros lugares" tuvo el porcentaje más alto (19,1%). Esto incluía tres

Cuadro 10. Incidencia comparativa de la irradiación fetal directa en ocho grupos diagnósticos.

		Irradiado en el útero		
Diagnóstico	No. de casos	%	No. real	No. esperado
Leucemia linfática	292	14,4	42	40,31
Leucemia mieloblástica	124	7,3	9	16,24
Leucemia hemoblástica y otras	203	13,8	28	27,93
Linfosarcoma, otras reticulosis	109	7,3	8	14,24
Tumores malignos del S.N.C.	212	12,7	27	28,75
Tumores malignos del riñón	120	15,8	19	16,68
Tumores malignos suprarrenales (incluidos todos los neuroblastomas)	87	18,4	16	12,68
Tumores malignos en otras localizaciones	152	19,1	29	21,16
Total	1.299	13,7	178	177,99

En una tabla de 8 x 2, la comparación de los números reales y esperados de casos irradiados y no irradiados produce X^2 (7) = 11,832, comparados con 12,017 en el nivel $P = 0{,}10$.

retinoblastomas con tres exposiciones radiológicas, y 12 teratomas con siete exposiciones radiológicas. Vacilamos en sacar cualquier conclusión acerca de los retinoblastomas, porque, en una serie independiente de 39 niños de los cuales se decía que habían sobrevivido a la extirpación quirúrgica de un retinoblastoma, descubrimos que solo habían tenido lugar siete exámenes radiológicos prenatales, lo cual no es superior al promedio para todos los tipos de cáncer. No obstante, la probabilidad de obtener hasta siete exposiciones radiológicas en 12 casos es solo una entre mil, así que puede ser que los nidos de tejido embrionario contenidos en teratomas sean excepcionalmente radiosensibles.

Efectos retardados de la irradiación fetal

La encuesta se restringió deliberadamente a niños menores de 10 años, porque se consideró que representaba un límite conveniente en el tiempo en el cual se podría esperar que las madres recordaran los acontecimientos; pero, por haberse hecho así, se pueden haber omitido algunas de las consecuencias de la irradiación fetal directa. Si los efectos de la irradiación prenatal están superados a los 10 años de edad, cabría esperar que la razón caso/testigo de irradiaciones fetales fuera superior en los niños que tenían menos de 5 años en la fecha de inicio de la enfermedad que en los niños que tenían 5 años o más. Pero, como muestra del Cuadro 11, esta razón es de 1,73 en los niños más jóvenes y de 2,50 en los mayores.

Estimaciones del riesgo

Las siguientes estimaciones están basadas en las cifras indicadas en el Cuadro 2 y necesariamente representan una estimación aproximada de la situación. En el grupo de casos, 13,7% de los niños fueron radiografiados antes de su nacimiento y 86,3% no lo fueron. Los porcentajes correspondientes de los niños testigos eran 7,2 y 92,8. Según estos datos, la probabilidad de los niños radiografiados en el útero de morir por una enfermedad maligna antes de llegar a los 10 años es de (13,7 x 92,8)/(7,2 x 86,3) veces, o dos veces mayor que la de otros niños. Ya que en la actualidad, aproximadamente uno de cada 1.200 niños de Gran Bretaña muere por esta causa, se deduce que menos de uno de cada 1.000 exámenes radiológicos prenatales realizados en los últimos años ha provocado la muerte por enfermedad maligna antes de los 10 años de edad. Una forma alternativa de expresar esta estimación es decir que, en los últimos años, los exámenes radiológicos abdominales de mujeres embarazadas han sido responsables de (13,7-7,2) % o entre 6 y 7% de todas las muertes por enfermedades malignas antes de los 10 años de edad.

Cuadro 11. Razón caso/testigo para la irradiación fetal directa. Comparación de casos y testigos definidos por su edad en la "fecha final".

	Casos	Testigos	Razón
Muertes con 0 a 4 años	123	71	1,73
Muertes con 5 a 9 años	55	22	2,50
Muertes con 0 a 9 años	178	93	1,91

En resumen: no parece existir duda de que hay una relación causal entre la exposición radiológica prenatal y el desarrollo subsiguiente de una enfermedad maligna, y existen indicios de que el riesgo está relacionado tanto con la dosis de rayos X como con la fecha de exposición. No hay evidencia que sugiera que la irradiación *in utero* explique el primer pico de mortalidad por leucemia (ver la Sección IV para datos sobre exposiciones radiológicas posnatales) e incluso pueda causar muertes por enfermedades malignas después de los 10 años de edad. Las estimaciones aproximadas de riesgo presentadas aquí se aplican solamente a un período determinado y a las dosis de rayos X utilizadas en dicho período. Es evidente que la radioterapia de mujeres embarazadas es muy poco frecuente en este país y no contribuyó en nada a los casos que hemos considerado.

Agregado. Después de escribir este informe, recibimos los resultados de un estudio independiente *(9)* que había sido diseñado específicamente para comprobar las conclusiones presentadas en nuestra comunicación preliminar. Este estudio trató de niños que habían muerto antes de los 10 años de edad en el Estado de Louisiana durante los años 1951 a 1955. Aunque se efectuó a una escala relativamente pequeña, tuvo una importante ventaja sobre nuestra propia encuesta; toda la información se obtuvo directamente de fuentes profesionales, minimizando de este modo el riesgo de sesgo emocional o memoria selectiva por parte de los informadores. Según los descubrimientos de Paterson, la incidencia

de irradiación *in utero* era la siguiente: entre 77 niños que murieron por leucemia, el 27,3%; entre 70 niños que murieron de otros cánceres, el 28,6%; y entre 293 niños testigos que murieron por otras causas, el 18,4%. Estos porcentajes son mucho más altos que los encontrados en Inglaterra y Gales, pero muestran dos similitudes importantes: 1) la incidencia significativamente más alta de irradiación fetal entre los niños con enfermedad maligna que entre los testigos, y 2) cifras similares obtenidas en los niños con leucemia y en los que padecían otros tipos de enfermedades malignas. Utilizando las cifras de Paterson del mismo modo que las nuestras para obtener una estimación del riesgo relativo de la enfermedad maligna asociada con la irradiación *in utero,* tenemos por resultado:

$$\frac{27,9}{18,4} \times \frac{81,6}{72,1} = 1,72$$

lo cual indica un acuerdo razonable con nuestra estimación.

SECCION III. ENFERMEDADES DE LAS MADRES

Se preguntó a las madres si habían padecido una enfermedad o lesión grave antes del nacimiento del niño encuestado. Aunque estos acontecimientos fueron registrados por separado en los tres períodos (ver la Sección II), se distinguen solo dos períodos en el siguiente análisis: antes de y durante el embarazo pertinente. Se ha considerado únicamente información de tipo razonablemente objetivo y definido, y se han omitido de los siguientes análisis las enfermedades contagiosas de la infancia, por ejemplo, el sarampión, a menos que tal enfermedad coincidiera con el embarazo pertinente. Al omitir tales datos así como condiciones imprecisas tales como crisis nerviosas, gripe, anemia y lesiones que no fueran fracturas, aproximadamente la mitad de las madres no tuvieron enfermedades antes del nacimiento del niño estudiado. Se clasificaron los registros que quedaban conforme a la *Clasificación Internacional de Enfermedades (10)* y los resultados se presentan en el Cuadro 12.

Enfermedades padecidas antes del embarazo pertinente. El número total de las enfermedades en esta categoría era de 1.389 (692 casos y 697 testigos), y el número de madres afectadas era de 1.119 (565 casos y 554 testigos). A diferencia de la serie presentada por Manning y Carroll *(6),* no había variaciones entre casos y testigos en condiciones alérgicas (categoría III), pero la incidencia de estas condiciones era baja, comparada con la de esta serie americana. El único grupo de enfermedades con una diferencia considerable entre casos y testigos era la categoría

Cuadro 12. Enfermedades de las madres padecidas antes y durante el embarazo pertinente.

Clasificación internacional Categoría principal		Padecidas antes del embarazo pertinente		Padecidas durante el embarazo pertinente	
		Casos	Testigos	Casos	Testigos
I.	Infecciones	86	82	13	1
II.	Neoplasias	9	11	2	2
III.	Alérgicas, etc.	24	22	1	3
VI.	Sistema nervioso	32	37	1	0
VII.	Circulatorias	53	44	0	4
VIII.	Respiratorias	219	207	12	13
IX.	Digestivas	74	91	12	4
X.	Genitourinarias	62	44	0	0
XI.	Embarazo	32	32	113	77
XII.	Piel	33	43	5	5
XIII.	Huesos y músculos	15	20	3	0
XIV.	Congénitas	5	7	–	–
XVII.	Accidentes	48	57	0	0
	No. total de enfermedades	692	697	162	109
	No. total de mujeres	565	554	155	104

X (enfermedades del aparato genitourinario), con 62 registros de casos y 44 de testigos. La diferencia se limitó a enfermedades del tracto renal en sí mismo (49 casos y 30 testigos), lo cual representa un exceso significativo de casos (P aprox. 0,04).

Enfermedades padecidas durante el embarazo pertinente. El número total de enfermedades registradas durante ese período era de 271 (162 casos, 109 testigos), con 259 madres afectadas (155 casos, 104 testigos). Un análisis posterior de los registros indicó que este exceso de casos, que es estadísticamente significativo, se limitó a dos categorías: la de enfermedades contagiosas (13 casos, 1 testigo) y la de las complicaciones propias del embarazo (113 casos, 77 testigos). Este último grupo (Cuadro 13) está dominado por las toxemias de embarazo (67 casos, 57 testigos), pero también había 29 infecciones urinarias (19 casos, 10 testigos) y 37 amenazas de aborto (27 casos, 10 testigos). La diferencia entre casos y testigos no es significativa en la toxemia de embarazo, y la diferencia en las infecciones urinarias se complica por el hecho de que seis de la madres de casos también habían tenido un examen radiológico abdominal durante el embarazo pertinente (en la mayoría de los casos, pielografías intravenosas). Esto deja a las amenazas de aborto y a las enfermedades infecciosas como las únicas que tienen un exceso significativo por parte de los casos. El grupo de enfermedades infecciosas incluía a 10 infecciones por virus por parte de los casos y una por los testigos. Estas infecciones sin fecha estaban asociadas con las enfermedades infantiles presentadas en el Cuadro 14.

En resumen: no hay nada en los registros de enfermedades que sugiera que antes del embarazo pertinente las madres de los casos tenían peor salud que las madres de los testigos; al parecer, durante el embarazo pertinente padecían más amenazas de aborto e infecciones por virus que las madres de los testigos, pero los números implicados son pequeños.

Cuadro 13. Enfermedades de las madres específicamente asociadas con el embarazo pertinente.

Números CIE	Enfermedad	Leucemia		Otros cánceres		Total	
		Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos
642	Toxemias de embarazo	29	31	38	26	67	57
640-641	Infecciones del tracto genitourinario durante el embarazo	8	3	11	7	19	10
648-0	Amenazas de aborto	14	4	13	6	27	10
Total		51	38	62	39	113	77

Cuadro 14. Infecciones durante el embarazo pertinente.

Infección materna	No. de casos	Niños correspondientes
Rubéola	3	Sarcoma congénito del mediastino Neuroblastoma con 12 meses Linfoblastoma con 15 meses
Parotiditis	2	Sarcoma congénito de las meninges Leucemia con 5 años
Herpes zoster	4	Testigo sano Leucemia con 7 años Leucemia con 8 años Tumor cerebral con 6 años
Hepatitis infecciosa	2	Leucemia con 4 años Tumor cerebral con 6 años

SECCION IV. HISTORIALES RADIOLOGICOS DE LOS NIÑOS

Como se ha mencionado anteriormente, los médicos encuestadores habían recibido la instrucción de registrar las enfermedades de los niños solamente hasta la fecha de inicio de la enfermedad, la cual se definió como la fecha en la cual el niño correspondiente manifestó los primeros síntomas de la enfermedad mortal. (En los siguientes análisis, los años anteriores a esta fecha se designaron como el período de "preaparición".) Ya que era más probable que las madres de los niños vivos incluyeran equivocadamente acontecimientos que ocurrieron después de esta fecha que las madres de los niños muertos, en los siguientes análisis hemos discriminado cuidadosamente entre las exposiciones radiológicas y enfermedades fechadas con precisión y aquellas en las cuales existía un margen de error. Primero trataremos las exposiciones radiológicas no médicas y, a continuación, las médicas, pero las exposiciones podoscópicas se mencionarán en ambos tipos de exposición.

Exposiciones radiológicas no médicas. Se consideraron tres fuentes no médicas de radiaciones ionizantes: aparatos de televisión, relojes o juguetes luminosos, y podoscopios. Se ha analizado solo un hecho relacionado con estas exposiciones (sin fecha), es decir, si el niño estuvo expuesto alguna vez durante el período de preaparición. Para cada una de las tres fuentes había un ligero exceso por parte de los testigos. En el caso de aparatos de televisión (278 casos y 301 testigos) y objetos luminosos (328 casos y 333 testigos), las diferencias eran insignificantes, e incluso en las exposiciones podoscópicas (212 casos y 242 testigos) no eran significativas (P aprox. 1 en 7). No obstante, como las exposiciones no tenían fecha, es posible que los pocos casos extras por parte de los testigos representen exposiciones que tuvieran lugar después de la fecha de aparición de la enfermedad. Los posibles efectos de este tipo de error en los registros podoscópicos se considerarán de nuevo al final de la presente sección.

Exposiciones radiológicas médicas. Los registros de exposiciones radiológicas diagnósticas y terapéuticas eran comparativamente infrecuentes, pero se notó un ligero exceso por parte de los casos (Cuadro 15). El exceso se limitó a 11 niños que habían recibido radioterapia (8 casos, 3 testigos) y 167 niños que habían sido radiografiados más de una vez (90/77). Con respecto a exámenes radiológicos únicos, había una ligera deficiencia de casos (88/100).

Sensibilidad de los tejidos. Cuando se toma una radiografía a un niño *in utero* es necesario asumir que el cuerpo entero ha sido expuesto; pero rara vez ocurre esto después del nacimiento. Por lo tanto, era apropiado examinar los registros en busca de una asociación entre las partes del cuerpo radiografiadas después del nacimiento y los desarrollos subsiguientes. No obstante, hemos buscado en vano cualquier indicación sobre esto.

Estimación de la dosis. No se intentó descubrir el número de placas tomadas por cada examen radiológico ni comprobar las dosis usadas en la radioterapia. Estas últimas eran todas del tipo utilizado para tratar enfermedades leves de la piel, y no se registraron tratamientos radiológicos profundos del tipo seguido por Simpson y Hempelmann *(11)*. Los 11 niños con historiales de radioterapia eran todas niñas tratadas por nevus. Los casos incluyeron cinco leucemias, un glioma, un neuroblastoma y un sarcoma del ombligo (no la zona expuesta a rayos X). Como

Cuadro 15. Números de niños con exposición radiológica médica posnatal.

	Leucemia		Otros cánceres		Total	
Tipo de exposición	Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos
Diagnóstica:						
Una vez[a]	43	42	45	58	88	100
Más de una vez	47	38	43	39	90	77
Terapéutica	5	1	3	2	8	3
Total	95	81	91	99	186	180

[a]Incluye a algunos niños de quienes no se conoce el número de exámenes.

mínimo, ocho (posiblemente nueve) de estos niños fueron tratados antes de tener un año, y dos (ambos casos) ya habían sido radiografiados *in utero*.

Relación en el tiempo

En vista del conocimiento de que un feto puede ser especialmente radiosensible, se analizaron las exposiciones radiológicas posnatales (diagnósticas y terapéuticas combinadas) según la edad en la primera exposición (Cuadro 16) para descubrir si existía alguna relación en el tiempo. Se incluyen en este cuadro 67 niños (27 casos, 40 testigos) clasificados como de "edad desconocida en la primera exposición". Es cierto que estos niños fueron radiografiados antes de la fecha de inicio, pero las posibles fechas cubrían un período de más de 12 meses. Los demás niños incluían a 128 de los cuales se conocían el mes y año de la primera exposición radiológica, y a 171 de los cuales se conocía la fecha dentro de un intervalo de 12 meses. En este último grupo, hemos presumido que la fecha real de exposición estaba en la mitad de los dos posibles extremos, y hemos situado al niño de acuerdo con esto. Las últimas dos columnas del cuadro (en las cuales se comparan todos los casos y testigos) muestran un exceso significativo por parte de los casos para niños expuestos antes de cumplir tres años. Este exceso es mayor en los niños leucémicos que en los niños con otros cánceres. Para las primeras exposiciones entre el cuarto y décimo cumpleaños, el balance está en el lado de los testigos, pero la diferencia absoluta y relativa es pequeña y bien puede ser casual. La interpretación de estas cifras depende mucho de los 67 niños cuyas primeras exposiciones se fecharon inadecuadamente. Si las fechas de las primeras exposiciones de estos niños estuvieran distribuidas aproximadamente de la misma forma que en la serie fechada, se reforzaría la impresión de una verdadera diferencia entre las exposiciones tempranas y las tardías, pero si la distribución fuera marcadamente diferente, podría tener el efecto contrario.

No se necesita aplicar tales reservas a las cifras del Cuadro 17, pues aquí se clasificó a los niños de acuerdo con su edad en años en la fecha de inicio de la enfermedad, y se tuvo que relegar solo a tres niños a la categoría de "edad desconocida". En tres de los cinco grupos de edad había más casos que testigos, y en dos había más testigos que casos, pero la diferencia más marcada entre casos y testigos se observó en los niños que tenían entre 2 y 3 años en la fecha de inicio de la enfermedad (58 casos, 27 testigos).

Una clasificación similar por edad en la fecha final (la cual era generalmente dentro de unas semanas o meses después de la fecha de inicio) también destacó a niños que murieron entre los dos y cuatro años de edad (51 casos, 24 testigos), y de nuevo la diferencia fue más marcada en la leucemia que en otros cánceres. Esto es muy interesante, ya que es precisamente este grupo de edad el que ha soportado el mayor aumento

Cuadro 16. Distribución de niños con exposición radiológica médica posnatal según su edad en la primera exposición radiológica.

Edad en la 1ra. exposición	Leucemia		Otras enfermedades malignas		Total	
	Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos
0	19	12	23	13	42	25
1	21	10	12	15	33	25
2	17	9	15	15	32	24
0–2	57	31	50	43	107	74
3	6	4	10	13	16	17
4	5	14	9	8	14	22
5	5	9	5	6	10	15
6	5	3	2	3	7	6
7	3	2	1	3	4	5
8	1	1	0	0	1	1
9	0	0	0	0	0	0
3–9	25	33	27	33	52	66
Desconocida	13	17	14	23	27	40
Total	95	81	91	99	186	180

Cuadro 17. Distribución de niños con exposición radiológica médica posnatal según la edad del niño en la fecha de inicio de la enfermedad.[a]

	Leucemia		Otras enfermedades malignas		Total	
Edad (en años)	Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos
0-1	6	7	14	10	20	17
2-3	35	11	23	16	58	27
4-5	23	25	21	32	44	57
6-7	17	22	17	27	34	49
8-9	14	15	15	13	29	28
Desconocida	0	1	1	1	1	2
Total	95	81	91	99	186	180

[a]La fecha de inicio se define como la fecha del comienzo de la enfermedad mortal (de los casos) o bien como la fecha en la cual el caso correspondiente desarrolló su enfermedad mortal (niños testigos).

reciente en la mortalidad infantil por leucemia tanto en este país como en los Estados Unidos de América *(1)*.

Hasta aquí, los datos a favor de una relación entre las enfermedades malignas de la infancia y las exposiciones radiológicas posnatales han dependido de comparaciones de validez discutible entre los casos y los testigos. Por lo tanto hemos intentado evaluar estos datos mediante comparaciones dentro de las series de casos y de testigos, utilizando el siguiente razonamiento. En un grupo "normal" de niños, tales como nuestros testigos, el porcentaje que ha sido radiografiado alguna vez debería aumentar continuamente con la edad, ya que cada año se incrementa el número de niños que son radiografiados por primera vez. Por razones de simplicidad, asumiremos que el porcentaje de "primeras" exposiciones radiológicas es normalmente el mismo en cada uno de los diez primeros años de vida. Para comprobar esta suposición, hemos calculado en los niños testigos los porcentajes "esperados" de niños radiografiados en cada uno de los cinco grupos de edad presentados en el Cuadro 17. En las dos primeras columnas del Cuadro 18 se presentan en itálicas estas cifras esperadas junto con los porcentajes y números reales. Se observará que la correspondencia entre las dos series de cifras no es exacta, pero se encuentra dentro de los límites de fluctuación aleatoria ($P>0,01$); por lo tanto, la suposición original es razonable. Ahora, si las exposiciones radiológicas posnatales no habían influido en el riesgo de que los niños murieran posteriormente por enfermedades malignas, la correspondencia entre las cifras reales y esperadas para la serie de casos debería ser muy parecida a la de la serie de testigos. Pero las discrepancias son mucho mayores en la serie de casos que en la de testigos. La subdivisión de los casos en leucemia y otros cánceres indica que en el segundo grupo de edad de la serie de leucemia (la cual incluye a niños que desarrollaron leucemia entre los dos y cuatro años de edad), la proporción de "niños radiografiados" es realmente superior a la proporción en el tercer grupo de edad, aunque el período durante el cual estos niños tenían la oportunidad de ser radiografiados era una vez y media más largo. En los niños con otros cánceres, la mayor discrepancia se encuentra en el primer grupo de edad, en el cual el número real de niños radiografiados (14) es casi dos veces el número esperado (7,43).

En apartados anteriores de este artículo (y en la Sección IV) se comentó el hecho que indica que el factor determinante en algunos de los casos, particularmente en la serie de leucemia, se remonta a un período muy anterior al nacimiento. Si es así, entonces debe existir, en la población de recién nacidos, un número de niños que se encuentran en lo que podría llamarse un "estado premaligno". El presente análisis de exposiciones radiológicas posnatales sugiere que si se radiografía a tales niños durante la infancia, pueden aparecer con cierta rapidez síntomas manifiestos de la enfermedad. Esta conclusión se puede sacar de los cuadros ya presentados, pero quizás se ilustre mejor por la distribución de casos y testigos según el intervalo entre la primera exposición radiológica posnatal y la fe-

Cuadro 18. Distribución (según la edad en la fecha de inicio de la enfermedad de niños con exposición radiológica médica posnatal comparada con la distribución esperada en base a un aumento regular con la edad del porcentaje de niños radiografiados alguna vez desde su nacimiento.

	Testigos		Todos los casos		Leucemia		Otros cánceres	
	Real / Esperado		Real / Esperado		Real / Esperado		Real / Esperado	
Edad (en años)	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
0,1	4,9 / *3,5*	17 / *12,28*	5,8 / *3,7*	20 / *12,76*	4,4 / *3,8*	6 / *5,25*	6,7 / *3,6*	14 / *7,43*
2,3	7,2 / *10,6*	27 / *40,03*	15,4 / *11,0*	58 / *41,61*	17,9 / *11,4*	35 / *22,37*	12,7 / *10,7*	23 / *19,30*
4,5	19,7 / *17,7*	57 / *51,15*	15,2 / *18,4*	44 / *53,16*	16,1 / *19,0*	23 / *27,20*	14,4 / *17,8*	21 / *25,95*
6,7	25,9 / *24,8*	49 / *46,83*	18,0 / *25,8*	34 / *48,67*	18,3 / *26,6*	17 / *24,77*	17,7 / *24,9*	17 / *23,89*
8,9	32,2 / *31,9*	28 / *27,71*	33,3 / *33,1*	29 / *28,80*	31,1 / *34,2*	14 / *15,41*	35,7 / *32,0*	15 / *13,44*
Total	13,8 / *13,8*	178 / *178,00*	14,4 / *14,4*	185 / *185,00*	15,4 / *15,4*	95 / *95,00*	13,4 / *13,4*	90 / *90,01*
$X^2(4)$	7,622		19,414		12,478		11,015	
Valor de P	>0,10		<0,001		>0,02		<0,05	

cha final. Para los niños radiografiados en los tres primeros años de vida, esto era:

Intervalo entre la primera exposición y la fecha final	Casos	Testigos
Hasta 11 meses	12	11
12 a 47	62	26
Intervalos más largos	33	37

Esta interpretación también explicaría la deficiencia por parte de los casos de niños radiografiados que desarrollaron la enfermedad mortal entre los cuatro y ocho años de edad (ver el Cuadro 17). Porque, si la irradiación en la infancia acelera los signos manifiestos de la enfermedad, entonces deben existir algunos niños "vulnerables" que sobreviven durante un tiempo comparativamente largo, en parte porque no han sido radiografiados. Si es así, se esperaría que el porcentaje de niños radiografiados en la mitad con más edad de la serie de casos esté por debajo del nivel de los niños sanos.

Podoscopios

Ahora hay que considerar los registros de las exposiciones radiológicas en las zapaterías que efectúan exámenes podoscópicos. El mismo tipo de radiaciones emiten los equipos podoscópicos que los aparatos radiológicos para diagnósticos. Por lo tanto, si los exámenes radiológicos médicos han tenido un efecto determinado, cabría esperar que los registros podoscópicos mostraran los mismos indicios. Un posible motivo de la ausencia de tal fenómeno ya ha sido mencionado: la inclusión entre los testigos de niños cuyo primer examen podoscópico fue posterior a la fecha de inicio de la enfermedad. Pero existe también un motivo evidente: los datos sobre los exámenes radiológicos médicos sugieren riesgos solamente cuando la primera exposición tiene lugar antes del tercer año de vida, es decir, durante un período en el cual muy pocos niños habrán tenido exposiciones radiológicas en zapaterías. Los datos pertinentes no se pueden analizar según la edad en el momento de la primera exposición, pero si se examinan los casos con exposiciones podoscópicas en relación con

la edad en el momento de la muerte, surgen algunas cifras sugestivas. Solo siete niños que fallecieron antes de cumplir 2 años habían sido radiografiados en una zapatería, pero seis de ellos padecían leucemia. Los demás historiales podoscópicos incluían a 37 niños que desarrollaron la leucemia entre las edades de 2 y 4 años (el 18% de tales casos), pero solo a 17 (el 10%) de los niños que desarrollaron otros cánceres entre estas edades. Por lo tanto, no existen inconsistencias entre las cifras de las exposiciones radiológicas médicas y las de zapaterías.

Comentario

En resumen: dos motivos llevan a pensar que las placas radiológicas tomadas poco tiempo después del nacimiento influyen en la distribución de muertes infantiles por enfermedades malignas. En primer lugar, existe un exceso significativo en los casos, de exposiciones radiológicas durante la infancia. En segundo lugar, los niños de 2 y 3 años de edad que murieron por leucemia se concentraban dentro del grupo de casos expuestos a radiografías durante la infancia. El efecto de las exposiciones radiológicas posnatales parece ser más marcado con respecto a la leucemia que a otros cánceres y mucho más débil que el efecto de las exposiciones radiológicas prenatales. De hecho, puede limitarse a acelerar la fecha de la muerte de los niños que ya están predispuestos a contraer leucemia.

La falta de asociación entre las partes del cuerpo expuestas a radiografías y los desarrollos subsiguientes puede deberse a que, en la infancia, el sistema retículo-endotelial es tan extenso que posibilita su implicación en cualquier exposición.

SECCION V. LAS ENFERMEDADES DE LOS NIÑOS Y SU TRATAMIENTO

En esta sección se consideran: 1) los defectos congénitos, 2) las enfermedades adquiridas durante el período de preaparición, y 3) dos clases de fármacos (sulfonamidas y antibióticos). De nuevo distinguimos entre las enfermedades fechadas con precisión y las que pueden haberse producido después de la fecha de inicio.

Defectos congénitos

Estos se comentaron en 75 de los registros de casos y 46 de los de testigos; entre los casos el mongolismo y los nevus fueron los más frecuentes.

Mongolismo. Había 17 niños mongólicos en la serie de leucemia, 1 en la de otras enfermedades malignas, y ninguno en el grupo de testigos, aunque se dijo que un niño situado en primer lugar de una lista de selección de testigos era mongólico y desde la infancia había estado en una institución, y que no se eligió por este motivo (ver la Sección I). Hasta hace dos años, se habían notificado solo cuatro casos de leucemia asociada con el mongolismo. Desde entonces, Krivit y Good *(12),* Merrit y Harris *(13)* y Carter *(14)* y Paterson *(15)* han presentado un total de 13 casos. Junto con la presente serie, esto suma un total de 34 casos registrados. Puesto que la incidencia del mongolismo en la presente serie de leucemia (2,6%) es casi 20 veces más alta que la incidencia del mongolismo en 14.000 nacimientos consecutivos *(16),* se hace evidente que la asociación no es fortuita. Hemos mostrado ya que la edad materna excesiva en el momento de nacimiento del niño (la cual indudablemente predispone al mongolismo) también predispone a la leucemia (ver la Sección I); por lo tanto es más probable que ambas enfermedades estén influidas por un factor común, y no que la enfermedad antecedente, el mongolismo, predisponga a la condición posterior, la leucemia. Si esto es correcto, en algunos de los casos de leucemia, el acontecimiento determinante debe entonces remontarse por lo menos al inicio del mongolismo es decir, como máximo al segundo mes de gestión. El Cuadro 19 presenta un número de hechos relacionados con los niños mongólicos de la encuesta. El niño mongólico que desarrolló un glioma había sido radiografiado 71 días antes de su nacimiento, pero ninguno de los mongólicos que habían muerto de leucemia había sido irradiado *in utero.* Cuatro madres habían tenido abortos anteriores, pero no había amenazas de aborto en los embarazos pertinentes ni tampoco niños nacidos muertos. Una madre estaba casada con un primo segundo.

Nevus. Se registró nevus 34 veces entre los casos y 21 veces entre los testigos. Como se ha comentado previamente, ocho casos y tres testigos fueron tratados con rayos X. La diferencia total entre los casos y testigos no es estadísticamente significativa, y puede deberse a una notificación incompleta por parte de los testigos de una condición que solo tiene una importancia estética. Entre las niñas, había 18 casos y 14 testigos, y entre los niños, 16 casos y 7 testigos.

Los demás defectos congénitos tenían formas

Cuadro 19. Características de los 18 niños mongólicos incluidos en la encuesta.

Causa de muerte	Tipo de células (leucemia)	Sexo	Orden de nacimiento	Edad al morir	Edad de la madre[a]
Glioma cerebral	–	M	4	3 años 5 meses	40
Leucemia	Mieloide	M	7	2 años 11 meses	44
Leucemia	Mieloide	M	2	1 año 2 meses	44
Leucemia	Linfática	F	8	1 año 6 meses	43
Leucemia	Linfática	F	4	5 años 0 meses	42
Leucemia	Mieloide	M	5	2 años 1 mes	40
Leucemia	N/R	F	2	2 años 8 meses	39
Leucemia	Linfática	M	3	1 año 11 meses	38
Leucemia	Linfática	M	2	4 años 9 meses	36
Leucemia	Monocítica	M	2	5 años 11 meses	34
Leucemia	Linfática	F	1	2 años 0 meses	34
Leucemia	Mieloide	F	4	2 años 6 meses	34
Leucemia	Linfática	F	1	2 años 0 meses	32
Leucemia	Linfática	F	2	1 año 5 meses	32
Leucemia	Aleucémica	F	3	8 años 4 meses	29
Leucemia	Linfática	M	1	6 años 5 meses	26
Leucemia	Monocítica	M	1	4 años 6 meses	26
Leucemia	Linfática	M	1	6 años 11 meses	19

[a]Edad al nacimiento del niño encuestado.

diferentes y una distribución uniforme entre las dos series, con 25 registros entre los casos y 25 entre los testigos.

Otras enfermedades de la infancia

Sin duda era importante excluir todas las enfermedades que se habían producido después de la fecha de inicio. Esto planteó dos problemas: cómo clasificar una enfermedad que parecía coincidir con el inicio de la enfermedad mortal y cómo hacerlo con un suceso erróneamente fechado que puede o no haber precedido esta fecha. Una ilustración del primer problema es proporcionada por un registro de caso que afirma: "Después del sarampión, el niño siempre estaba enfermo. El sarampión se complicó con neumonía y, a continuación..." En este caso deberíamos haber colocado la fecha de inicio inmediatamente después del sarampión y excluido todos los sucesos subsiguientes, incluso la llamada neumonía.

El segundo problema surgió cuando la fecha de una enfermedad no precisaba más que el año en el cual hizo su aparición o la edad, en años, del niño en aquel momento. En tales casos, se asumió que el suceso se produjo a medio camino entre las fechas límites. De este modo, una enfermedad fechada, por ejemplo, "1953" se habría contado dentro del período de preaparición solamente si la fecha de inicio hubiera sido el 1 de julio o más tarde. De forma similar, una enfermedad ocurrida "a los cuatro años de edad" se contaría en el período de preaparición si la fecha de inicio fuera los cuatro años y seis meses o más pero no en caso contrario.

En consecuencia, aunque algunas enfermedades pueden haberse localizado erróneamente, es probable que estos errores se hayan anulado mutuamente, dejando un total aproximadamente correcto en ambas series; en donde existía una posible confusión entre una enfermedad previa y una manifestación temprana pero no reconocida de la enfermedad mortal, no se incluyó la enfermedad en los siguientes análisis.

En el Cuadro 20, las enfermedades asignadas al período de preaparición han sido clasificadas como *recientes* si ocurrieron dentro de los dos años de la fecha de inicio, y como *remotas* si se produjeron con anterioridad a esta fecha. Los sucesos que no se podían asignar a uno u otro de estos subgrupos se han relegado a una columna separada y no se incluyen en el total de enfermedades fechadas. El cuadro incluye enfermedades, no lesiones, y se limita a episodios relativamente agudos que se podían fechar con cierta exactitud. Se comentan en el texto un número de enfermedades crónicas, lesiones, operaciones, y condiciones mal definidas que no están incluidas en el cuadro.

La primera parte del Cuadro 20 comprende las seis enfermedades contagiosas que suman casi el 80% de todas las enfermedades fechadas y de todas las enfermedades en el período *reciente*. La exclusión de casos de fecha incierta deja todavía un exceso por parte de los testigos, pero este es ligero y se limita a tres enfermedades: sarampión, varicela y tos ferina. Dado que esta comparación podía estar afectada por el déficit de niños primogénitos en el grupo de testigos, se hizo una estandarización aproximada de orden de nacimiento. Esta tuvo muy poco efecto, particularmente en la comparación entre las enfermedades que se produjeron dentro de los dos años de la fecha de inicio, período en el cual se concentró principalmente la diferencia entre casos y testigos. Por esto, la idea popular de que una enfermedad contagiosa a veces inicia un proceso maligno (o provoca un estado premaligno) no tiene apoyo en la presente encuesta. También sería falso razonar a la inversa y decir que los resultados de la encuesta sugieren un antagonismo entre enfermedades exantemáticas y malignas. Exclusivamente durante el período *reciente* y para una enfermedad (varicela), había un exceso significativo de testigos, y para esta enfermedad existía una deficiencia de registros de testigos del período *remoto*, lo cual reduce el exceso total a un nivel no significativo.

La segunda parte del Cuadro 20 muestra que las infecciones pulmonares agudas eran relativamente poco frecuentes, pero que por cada tres casos con estas infecciones había solamente dos testigos. En el período *reciente* había casi dos veces más registros de bronquitis o neumonía aguda por parte de los casos, y en la serie de leucemia (no distinguida en el cuadro), el contraste caso/testigo era mayor que en las otras series de enfermedades malignas. Comparado con todos los testigos, el exceso en la serie de leucemia era altamente significativo ($P<0,001$) e indica en esta serie 24 casos "adicionales" de bronquitis o neumonía aguda durante los dos años anteriores a la fecha de inicio. Si esto se acepta como evidencia de una relación causal, entonces aproximadamente el 4% de los casos de leucemia puede atribuirse a una infección pulmonar aguda reciente. La cifra correspon-

Cuadro 20. Enfermedades infantiles de 1.299 parejas de niños encuestados (M) y testigos (T).

	Enfermedad dentro de 2 años antes de la fecha de inicio		Enfermedad más de 2 años antes de la fecha de inicio		Total de enfermedades fechadas		Enfermedades adicionales de fecha incierta	
	M	T	M	T	M	T	M	T
Sarampión	208	235	236	219	444	454	60	70
Varicela	131	173	125	102	256	275	46	55
Tos ferina	105	136	154	158	259	294	48	36
Parotiditis	57	61	45	38	102	99	10	22
Rubéola	47	46	34	34	81	80	12	23
Escarlatina	20	24	19	15	39	39	4	6
Total	568	675	613	566	1.181	1.241	180	212
Bronquitis	38	24	19	19	57	43	6	3
Bronconeumonía	39	17	37	32	76	49	2	1
Total	77	41	56	51	133	92	8	4
Amigdalitis aguda	30	22	14	12	44	34	1	4
Otitis media aguda	20	25	15	9	35	34	0	2
Total	50	47	29	21	79	68	1	6
Otras infecciones	88	54	65	47	153	101	12	9
Otras enfermedades	29	12	29	12	58	24	1	3
Total	117	66	94	59	211	125	13	12
Total final	812	829	792	697	1.604	1.526	202	234

M = niños encuestados (todas las enfermedades malignas).
T = testigos.

diente (inferior al 2%) a otros cánceres tenía un significado dudoso. Debido a que no hay un exceso por parte de los casos de infecciones pulmonares agudas durante el período remoto, es más probable que las infecciones recientes hayan acelerado los síntomas manifiestos de enfermedades malignas en niños vulnerables que hayan comenzado el proceso maligno.

Todas estas estimaciones se relacionan únicamente con episodios agudos. Se dijo que un número mucho más pequeño de niños padecían ataques recurrentes de bronquitis (frecuentemente asociados con la dentición), y estos también se encontraron en una razón de aproximadamente tres casos a dos testigos. Tales informes son necesariamente sospechosos y difíciles de fechar, por lo tanto es menos seguro que el exceso represente un descubrimiento auténtico. Sin embargo, en tres infecciones del tracto respiratorio, igualmente sospechosas, había un exceso por parte de los testigos; estas eran "catarros frecuentes" (242/295), "angina recurrente" (27/39), y "sinusitis" (10/21).

Ataques agudos y bien definidos de amigdalitis y otitis media se presentan en la tercera parte del Cuadro 20. El ligero exceso de amigdalitis por parte de los casos se limita al período *reciente*, y las cifras por otitis media son aproximadamente iguales en ambos grupos. En el cuadro no se incluyeron 35 casos y 29 testigos que habían tenido una extirpación de amígdalas dentro de los dos años de la fecha de inicio de la enfermedad, así como 10 casos y 19 testigos con supuración crónica del oído.

La cuarta parte del Cuadro 20 incluye un número de enfermedades que eran tan poco comunes o descritas con tanta imprecisión que debían considerarse por separado. En ambos períodos había un exceso notable por parte de los casos, pero dado que el riesgo de una "notificación exagerada" por parte de las madres afligidas alcanza probablemente el máximo respecto de las condiciones leves o mal definidas (las cuales forman la mayor parte de esta sección), preferimos no sacar conclusiones de estas cifras. Las condiciones triviales no incluidas en el cuadro son: "dificultades alimenticias" (254 casos, 198 testigos), alergia (28 casos, 25 testigos), infecciones parasitarias (89 casos, 82 testigos), y catarros frecuentes (mencionados anteriormente). La distribución uniforme de casos y testigos en tres de estas cuatro condiciones no sugiere una notificación incompleta por parte de los testigos; por lo tanto es posible que las cifras de la cuarta sección del Cuadro 20 y las cifras de ataques recurrentes de bronquitis indiquen un exceso auténtico por parte de los casos.

Finalmente, hay que hacer referencia a lesiones e intervenciones quirúrgicas. Se registró un número enorme de lesiones leves, incluyendo contusiones, pero solo dos tipos se consideraron de importancia suficiente como para merecer análisis, y esto solamente si tuvieron lugar dentro de los dos años antes de la fecha de inicio. En este período, había 44 fracturas (26 casos, 18 testigos) y 28 quemaduras o escaldaduras (16 casos, 12 testigos). El exceso de casos se encontraba totalmente dentro de la serie de leucemia, y de las dos categorías combinadas, estos niños produjeron 28 registros, comparados con 14 de los niños con otros cánceres. Para operaciones quirúrgicas recientes, que no fueran la de la extirpación de amígdalas, las cifras eran 16 casos y 17 testigos.

En resumen: ni en el curso completo de su vida, ni durante los dos años que precedían inmediatamente a la enfermedad mortal, los niños con leucemia y otros cánceres padecían un número excesivo de enfermedades infecciosas comunes de la niñez. Hasta parece que padecieran menos varicela, y menos infecciones de garganta y de oído que lo normal. Por otra parte, los niños con leucemia tuvieron una incidencia notablemente alta de enfermedades pulmonares agudas y de lesiones graves durante los dos años antes de manifestar síntomas de la enfermedad mortal.

Sulfonamidas y antibióticos

Existían tres motivos por los cuales se pidió en forma específica a los médicos entrevistadores registrar los tratamientos con sulfonamidas y antibióticos. En primer lugar puede haber ocurrido que, siendo medicamentos nuevos, hayan contribuido al aumento reciente de la mortalidad por leucemia. En segundo lugar, el tratamiento intensivo con sulfonamidas a veces causa anemia aplástica. Finalmente, se opinó que la madre debería saber, si no exactamente lo que se suministró al niño, al menos si se habían prescrito fármacos sulfa o penicilina, así como el método de administrar estos medicamentos.

En los siguientes análisis se han omitido todas las aplicaciones locales (gotas, polvos y pomadas) y no se ha distinguido entre las administraciones

orales y parenterales. Los métodos utilizados para decidir si los medicamentos se administraron efectivamente en el período de preaparición fueron los mismos que para las enfermedades, pero, como muestra el Cuadro 21, había una proporción más alta de medicamentos sin fechas que de enfermedades. Esto se debe al hecho de que, en algunos registros, fue imposible decir cuál de las enfermedades fechadas se había tratado de este modo. El cuadro revela una distribución uniforme de tratamientos con sulfonamidas adecuadamente fechados, pero las cifras correspondientes de antibióticos indican un ligero exceso por parte de los casos. Ya que es probable que la alta incidencia de infecciones pulmonares por parte de los casos haya influido en estas cifras, se ha preparado el Cuadro 22, en el cual se muestran por separado los niños que habían padecido tal enfermedad en los dos años anteriores a la fecha de inicio. El propósito de esta separación fue reducir la razón caso/testigo para antibióticos desde 1,28 (todos los tratamientos) hasta 1,18 (tratamientos distintos de aquellos probablemente, pero no con certeza, relacionados con una infección pulmonar reciente). A este nivel se está dentro de los límites convencionales de la fluctuación aleatoria (P = aprox. 1 en 15). La razón caso/testigo relativamente alta para ambos tipos de medicamentos de este cuadro posiblemente refleje el hecho (aún no mencionado) de que en general estas infecciones fueron más graves, así como más nu-

Cuadro 21. Tratamiento de las enfermedades de los niños con sulfonamidas y antibióticos.

Tratamientos	Leucemia (619 parejas)		Otros cánceres (680 parejas)		Total (1.299 parejas)		Razón caso/testigo
	Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos	
Sulfonamidas:							
Fechados adecuadamente	94	96	84	61	178	157	1,13
Fechados inadecuadamente	30	18	26	34	56	52	1,08
Total	124	114	110	95	234	209	1,12
Antibióticos:							
Fechados adecuadamente	109	83	95	77	204	160	1,28
Fechados inadecuadamente	36	36	29	41	65	77	0,84
Total	145	119	124	118	269	237	1,14

Cuadro 22. Tratamiento con sulfonamidas y antibióticos, distinguiendo a los niños que padecieron una infección pulmonar aguda dentro de los dos años anteriores a la fecha de inicio.

	Todos los casos		Todos los testigos		
	No.	%	No.	%	Razón[a]
Sulfonamidas:					
Niños que padecieron una infección pulmonar aguda dentro de los 2 años anteriores a la fecha de inicio	22/77	28,57	10/41	24,39	1,17
Resto	156/1.222	12,77	147/1.258	11,69	1,09
Antibióticos:					
Niños que padecieron una infección pulmonar aguda dentro de los 2 años anteriores a la fecha de inicio	36/77	46,75	13/41	31,71	1,48
Resto	168/1.222	13,75	147/1.258	11,69	1,18

[a]Razón de incidencia caso/testigo.

merosas en la serie de casos que en la de testigos, y por este motivo tenían una mayor probabilidad de recibir antibióticos o sulfonamidas.

Se mantuvo también un registro de tratamientos con luz ultravioleta. Estos se notificaron en 50 casos y 40 testigos. No es posible extraer resultados de estos números tan pequeños.

En base a los datos mencionados anteriormente, se concluye que no existe evidencia de una relación directa entre las enfermedades malignas de la infancia y los medicamentos aquí considerados. No obstante, puede existir una relación indirecta entre los antibióticos y la leucemia. En los últimos años, los antibióticos han revolucionado el pronóstico de infecciones pulmonares agudas e indudablemente han mantenido vivos a niños que, de otra manera, hubieran fallecido. Si estas infecciones a veces provocan un proceso leucémico latente, entonces, aumentando el número de niños que sobreviven, los antibióticos pueden incrementar indirectamente la prevalencia de la leucemia.

SECCION VI. HABITOS ALIMENTICIOS Y CONTEXTO FAMILIAR DEL NIÑO ENCUESTADO

Con frecuencia se manifiesta una preocupación acerca del uso extenso de nuevos productos químicos, en particular los conservantes alimenticios y los detergentes, pretextando que estos pueden ser carcinógenos. En la encuesta actual, no se hizo ningún intento para obtener información sobre la exposición a productos químicos específicos, pero se dirigieron algunas preguntas a las madres acerca de sus propios hábitos y lo que permitían comer y beber a sus hijos.

Hábitos alimenticios

Se dijo a los médicos encuestadores que preguntaran si se habían suministrado a los niños ciertos alimentos y bebidas diariamente, no diariamente pero como mínimo una vez a la semana, con menos frecuencia, o nunca. También se les pidió que averiguaran cuándo estos comestibles fueron ingeridos por primera vez y las golosinas con colorantes que pensaba la madre que podían haber consumido sus hijos. Los registros completos indicaron que algunas madres de testigos habían notificado comestibles cuyo consumo durante el período de preaparición era poco probable (por ejemplo, pescado frito con papas fritas antes de la edad de 1 año). Por ello, se ha restringido el análisis a parejas caso/testigo en las cuales la edad en la fecha de inicio no era inferior a una "edad de calificación" elegida de forma arbitraria para cada comestible (Cuadro 23).

Las cifras presentadas en este cuadro se refieren a niños a los cuales se les había dado alguna vez un comestible, independientemente de la frecuencia registrada. En conjunto, las diferencias

Cuadro 23. Hábitos alimenticios, porcentaje de casos y testigos que alguna vez habían tomado ciertos comestibles.

Comestible	Edad de calificación	Niños que habían tomado alguna vez este comestible %		$X^2(1)$	P aprox.
		Casos	Testigos		
Leche en polvo	3 días	69,6	67,1	1,718	0,19
Jugo de frutas	1 mes	90,6	90,7	0,002	0,96
Legumbres tamizadas en conserva	4 meses	61,1	58,2	1,976	0,16
Otras legumbres en conserva	12 meses	55,1	60,6	6,797	0,009
Pasteles con mucho colorante		33,5	33,7	<0,001	>0,98
Bebidas frutales con mucho colorante		47,4	52,6	5,729	0,017
Golosinas con colorantes[a]		32,6	33,0	0,018	0,90
Pescado frito con papas fritas de freiduría		43,2	43,9	0,066	0.79
Total				16,306	0,05>P,>0,02

[a]Para este artículo, "alguna vez" = más de 0,25 lb. (113 gramos) por semana.

caso/testigo para los ocho comestibles considerados parecen ser estadísticamente significativas ($P<0,05$), pero solo dos comestibles (legumbres en conserva y bebidas con colorantes) mostraron una diferencia significativa, y ambas se registraron con más frecuencia por parte de los testigos que de los casos. Puede ser que la edad de calificación con respecto a estos dos artículos se pusiera demasiado baja, de modo que permitió un sesgo ascendente por el lado de los testigos. Si existe tal sesgo, puede ser que las razones caso/testigo de los demás artículos se hayan subestimado, pero los porcentajes registrados tienen un nivel tan cercano que es poco probable que se haya pasado por alto cualquier diferencia importante.

También se consideraron los comestibles listados en el Cuadro 23 desde el punto de vista de "dosis". Tres de ellos mostraron un exceso de casos en la categoría de mayor consumo.

Pasteles con colorantes. Se registró el consumo diario de estos por 45 casos y 16 testigos, pero cuando se combinaron este grupo y la "dosis" más alta después de este, las cifras eran de 125 casos (11,3%) y de 111 testigos (10,0%).

Caramelos con colorantes. Con un nivel estimado de 12 onzas (340 gramos) o más caramelos por semana, parecía haber un exceso de casos (7,0%) sobre testigos (4,4%), pero este se compensó con un exceso por parte de los testigos de los niños que solían comer entre 3 y 12 onzas (85 y 340 gramos) por semana. Como se ha mostrado ya, no había una deficiencia de casos en el grupo de consumo más bajo.

Alimentos de freidurías. No existía una diferencia en la proporción de casos y testigos que jamás habían comido estos alimentos, pero el consumo una vez a la semana de pescado frito con papas fritas se registró en 191 casos y 140 testigos. De nuevo, esto se compensó con un exceso de niños testigos que solamente a veces comían pescado frito con papas fritas.

En síntesis, con respecto a los ocho comestibles, no existía ni un exceso significativo en el porcentaje de casos que los habían consumido alguna vez, ni una asociación consistente entre la cantidad consumida y los sucesos subsiguientes.

Otros factores

Anticoncepción. Se intentó descubrir si se había hecho alguna tentativa de planificación familiar y, en caso positivo, los métodos utilizados. La proporción de registros completos de anticoncepción (89%) era más baja que la mayoría de los registros, pero los números de madres de casos y testigos que contestaron de modo satisfactorio eran similares (1.158 y 1.143). Los anticonceptivos químicos fueron empleados por 124 madres de casos (el 10,7% de las que ofrecían una información completa) y por 107 madres de testigos (el 9,4%). Esta pequeña diferencia se presentó principalmente en la serie de leucemia, pero estas madres no se diferenciaron de forma significativa de sus testigos correspondientes ($P=$ aprox. 0,21) ni tampoco de las madres de otros casos ($P=$ aprox. 0,37).

Detergentes. El porcentaje de madres de casos que informaron que utilizaban detergentes sintéticos era de 61,3%, el cual es muy similar, pero ligeramente inferior, a la cifra de 63,6% de las madres de testigos.

Hábito de fumar. Se pidió a los entrevistadores clasificar a la madre y al padre en una de las siguientes categorías de fumador: mucho, moderadamente, poco, y no fumadores (las instrucciones dieron definiciones cuantitativas para estas cuatro categorías). Las cifras citadas aquí se refieren solamente a los "fumadores" (al menos un cigarrillo o pipa diario) y los "no fumadores". Los porcentajes de padres y madres de ambas series que se registraron como fumadores eran ligeramente superiores a los de hombres y mujeres de edad comparable que fueron publicados recientemente por Research Services Ltd. *(16).* Entre los padres de casos, la proporción era del 82,9%, y entre los padres de testigos, del 80,9%, y entre las madres, del 47,8% y 43,8% respectivamente. Estos porcentajes indican un exceso significativo ($P<0,04$) entre las madres de casos, pero la diferencia es pequeña (razón caso/testigo de 1,09), y no hemos tratado de relacionarla con la edad, ingresos, o número de niños, lo cual sería necesario antes de sacar la conclusión de que el hábito de fumar de las madres había afectado a sus hijos. Un factor que bien puede producir una diferencia auténtica pero irrelevante era, por cierto, la propia aflicción.

SECCION VII. ANTECEDENTES FAMILIARES

Hermanos. Los registros dieron una cuenta completa de todos los embarazos de las madres hasta la fecha de la entrevista, incluyendo aquellos que terminaron con un aborto o un niño

nacido muerto. Como muestra el Cuadro 24, no había una diferencia caso/testigo con respecto a los niños nacidos muertos, pero el exceso de casos con respecto a abortos es por lo menos sugestivo, especialmente porque se concentra en la serie de leucemia (del mismo modo que se concentra el exceso de amenaza de aborto en los casos durante el embarazo "pertinente"). El número de muertes entre los hermanos nacidos vivos de los casos y testigos fue de 132 y 129 respectivamente. Esto implica una mortalidad total muy similar, ya que los números de hermanos nacidos vivos de las dos series fueron casi iguales (2.119 y 2.155) y el promedio de años bajo riesgo era solo ligeramente superior por parte de los testigos. Aunque la mayoría de las causas individuales de muerte eran igualmente comunes en ambas series, las muertes por enfermedades malignas entre los hermanos de los casos sumaron ocho frente a solo dos por parte de los testigos. En base a la altura relativa de las tasas nacionales de mortalidad entre 1953 y 1955, y sin tener en cuenta una reducción de la población bajo riesgo por otras muertes, el número esperado de muertes por enfermedades malignas entre los hermanos de los casos es de 2,15. Resulta que el total de ocho muertes por enfermedades malignas por parte de los casos es significativamente más alto que lo esperado ($P = 0{,}001$) (Cuadro 25). Incluso las cinco muertes por cáncer (es decir, después de la exclusión de tres casos que no eran seguramente cánceres: la "anemia aguda", el "tumor cerebral" y la "neoplasia en el abdomen") representan un exceso significativo en los casos ($P<0{,}05$).

Padres. Un motivo para no obtener el primer nombre de una lista de selección de testigos fue la muerte de la madre; por lo tanto, el exceso de padres muertos en la serie de casos (20) comparados con los testigos (5) tiene poco significado. Entre los nueve padres muertos en la serie de leucemia, dos habían muerto de leucemia y uno por un linfosarcoma. Entre los 11 padres muertos de la otra serie de cánceres, cuatro ha-

Cuadro 24. Abortos espontáneos y niños nacidos muertos hasta la fecha de la muerte del niño encuestado.

	Leucemia		Otros cánceres		Total	
	Casos	Testigos	Casos	Testigos	Casos	Testigos
Madres que notificaron abortos	129	93	119	118	248	211
No. total de abortos	173	122	153	156	326	278
Madres que notificaron niños nacidos muertos	26	23	27	23	53	46
No. total de niños nacidos muertos	26	28	32	25	58	53

Cuadro 25. Hermanos de casos cuyas muertes se atribuye a enfermedades malignas.

	Caso índice			Hermano		
No. de serie	Sexo	Diagnóstico	Edad al morir (en años)	Sexo	Diagnóstico	Edad al morir (en años)
122	F	Linfosarcoma	6	M	"Anemia aguda"	1
289	F	Leucemia linfática aguda	1	F	Leucemia	1
290	F	Leucemia reticular aguda	0	F	Leucemia	0
347	M	Leucemia linfática aguda	5	M	Linfosarcoma generalizado	3
476	F	Leucemia linfática aguda	5	M	Sarcoma retroperitoneal	2
1293	F	Leucemia de células indiferenciadas aguda	1	M F	"Tumor cerebral" "Neoplasias en el abdomen"	4 2
1656	M	Neuroblastoma	1	M	Leucemia linfática	5

bían muerto por alguna forma de enfermedad maligna. Una de las cinco muertes entre los padres de testigos se atribuyó a la leucemia, y dos a otras enfermedades malignas.

Abuelos. Se registró un total de 4.508 muertes de abuelos. A juzgar por las proporciones de muertes cuya causa se desconocía o se atribuía a la "senilidad", las madres informaron mejor sobre sus propios padres que sobre sus maridos, pero no había diferencia en el nivel de información proporcionada por las madres de casos y de testigos. La mortalidad total era casi idéntica en las dos series, con 2.936 abuelos sobrevivientes por parte de los casos y 2.948 por los testigos. Entre 53 causas especificadas de muerte, las mayores discrepancias proporcionales entre casos y testigos eran las lesiones de guerra (60/95) y las condiciones renales (32/54), siendo el exceso en ambos casos por parte de los testigos. Con respecto a las enfermedades malignas en conjunto, había un exceso proporcionalmente menor pero significativo por parte de los casos, siendo los totales 387 (casos) y 316 (testigos). Este exceso se evidenció uniformemente en los registros (Cuadro 26). La proporción de casos con un abuelo afectado varía muy poco entre los diagnósticos principales de la serie de casos. No existía una variación detectable en la razón de sexos en los casos entre los grupos con un abuelo afectado por parte paterna o materna, ni tampoco cuando estos parientes fueron subdivididos en el padre del padre, la madre del padre, etc. Una clasificación que sí mostró alguna variación fue la localización del cáncer en los abuelos. Por ejemplo, los cánceres pulmonares de los abuelos no mostraron ningún exceso de casos sobre testigos (52/55), pero se observó una razón relativamente alta caso/testigo en los cánceres de mama y genitales (casos 58, testigos 37).

Cuadro 26. Informes de enfermedades malignas de los abuelos de casos y testigos.

	Casos	Testigos	Razón
Abuelos de la serie de leucemia	172	140	1,23
Abuelos de otras series malignas	215	176	1,22
Todos los abuelos paternos	186	152	1,22
Todos los abuelos maternos	201	164	1,23

Tíos. El número total de tíos y tías era muy similar por parte de los casos y testigos (9.578 y 9.425, respectivamente). En estos parientes, se codificaron solo las muertes atribuidas a enfermedades malignas, con los siguientes resultados: tíos de casos, 77; de testigos, 55. La razón caso/testigo de 1,20 es casi idéntica a la de abuelos. En la serie de casos no había una variación significativa entre los subgrupos diagnósticos, pero los cánceres de los tíos parecían tener su paralelo en dos características notadas en los abuelos. De este modo, los cánceres del sistema respiratorio no mostraron un exceso en los casos (8/13), mientras que los cánceres de mama y genitales mostraron un exceso relativamente grande en los casos (18/8).

Parientes más lejanos. Un mayor número de madres de casos que de testigos ofrecieron información acerca de cánceres en parientes más lejanos que los de segundo grado, lo cual reveló un árbol genealógico interesante. Este se trató de un niño que falleció a los 6 años por un "cáncer de hígado e intestino", y que tuvo cinco parientes por parte del padre que también murieron por cáncer del intestino: su padre, un abuelo, un bisabuelo y dos tías.

Consanguinidad. El número de matrimonios entre primos en la serie de casos no era grande, ni en relación con los testigos, ni en relación con la frecuencia en la población general hospitalaria *(17).* De los 10 matrimonios consanguíneos registrados en la serie de casos, solo 5 (0,4%) se contrajeron entre primos carnales. A estos se debe añadir un caso (no seguido completamente y no incluido en las 1.299 parejas), en el cual el matrimonio entre padre e hija resultó en el nacimiento de una niña que murió a la edad de 5 meses por la enfermedad de Letterer-Siwe.

Discusión

A todas las investigaciones científicas se les plantea el problema de eliminar sesgos desconocidos de las observaciones de ensayo y control. En casos como este, en los cuales los resultados están basados en datos humanos e implican comparaciones entre hechos obtenidos por diferentes observadores, incluidos informadores no expertos, las fuentes principales de tal sesgo son las siguientes: 1) registro desigual de acontecimientos por diferentes observadores; 2) relación desproporcionada por los individuos elegidos

para representar a los grupos de casos y testigos y 3) selección errónea de casos o testigos.

La primera fuente de error ha sido controlada insistiendo en que el mismo médico visitara a cada miembro de una pareja determinada caso/testigo. De esta forma, los errores debidos a la falta de habilidad para entrevistar y registrar deberían estar igualmente representados por parte de casos y testigos. Se podría esperar que el mismo mecanismo controlara la segunda fuente de error; pero aquí hablamos con menos conocimiento de causa, y por lo tanto aplicamos otras pruebas de fiabilidad. De este modo, para unos cuantos puntos especificados en los cuestionarios, se han calculado y encontrado iguales las proporciones de registros completados por ambas muestras. Para ilustrar esto, hemos resumido los descubrimientos en seis puntos de los cuales se hubiera podido esperar, con cierta justificación, una baja tasa de respuesta (Cuadro 27). Mediante estos criterios, parece que los médicos estaban igualmente pertinaces en la interrogación de los casos y testigos, y que las madres estaban igualmente atentas en sus respuestas a las preguntas de los médicos.

Otras precauciones incluyen la demostración repetida de que las diferencias significativas entre casos y testigos no son compatibles con ninguna tendencia general por parte de las madres de testigos a ser excesivamente olvidadizas o no cooperantes. Por ejemplo, el exceso de casos en dos enfermedades maternas que pudieron afectar al desarrollo fetal (las infecciones por virus y las amenazas de aborto en el embarazo pertinente) no fue acompañado por un exceso de casos en otras enfermedades maternas, ni durante este período, ni previamente. De nuevo, el exceso en los casos de las enfermedades pulmonares de la niñez deben observarse con un fondo de números casi iguales a todas las enfermedades infantiles de ambos grupos, y el exceso de casos para la exposición radiológica en la infancia frente a los números casi iguales de la exposición radiológica posnatal en conjunto.

Cuadro 27. Respuesta de las madres de casos y testigos a ciertas preguntas.

Temas	Tasa de respuesta (porcentaje de respuestas completas)	
	Casos	Testigos
Ingresos familiares	87	88
Anticoncepción	88	89
Enfermedades fechadas (niños)	89	87
Antibióticos y sulfonamidas fechados (niños)	76	71
Exposición radiológica posnatal	85	78
Causa específica de la muerte (abuelos)	82	81

La tercera fuente de sesgo (la selección errónea de casos y testigos) ha sido tratada con los siguientes métodos. Los casos se escogieron del número total de casos en un período de tres años, y los realmente incluidos en la encuesta representan una proporción tan alta de este total que, por muy atípicos que sean los casos perdidos, las consecuencias permanecerían sin importancia numérica. Los testigos se escogieron de la población general de niños sobrevivientes, de modo que se evitó una parte de la confusión que hubiera podido resultar de utilizar a niños más accesibles; por ejemplo, otros pacientes hospitalarios, niños que asistían a las clínicas de asistencia social, o hermanos de los casos. Se ha demostrado que los testigos efectivamente incluidos en esta encuesta se diferencian de la población general en dos aspectos importantes (niños primogénitos y gemelos). Pero, debido a que los números en estos grupos pueden calcularse a partir de las estadísticas vitales oficiales, ha sido posible mostrar que las deficiencias en el grupo de testigos tuvo un efecto no significativo en el resultado principal, a saber, un gran exceso en la irradiación fetal directa en la serie de casos. También hemos demostrado que este resultado no estuvo influido por la comprobación sistemática de las declaraciones de las madres frente a los registros hospitalarios, ni tampoco por la publicación de un informe preliminar a medio camino de la encuesta. Finalmente, sabemos ya que al menos un observador independiente ha comprobado este resultado principal y ha utilizado diferentes métodos para obtener prácticamente el mismo resultado.

Por lo tanto tenemos confianza en que el descubrimiento con respecto a la irradiación fetal directa sea válido. Tampoco tenemos motivo para dudar de que existen diferencias auténticas caso/testigo en otros aspectos, a saber, la edad materna en el momento de la concepción, infecciones pulmonares posnatales, y la exposición radiológica en la infancia. Todos estos factores parecen tener una asociación "causal" con las

enfermedades malignas infantiles, pero no sugerimos que alguno de ellos sea una causa necesaria o suficiente de los cambios malignos. Los riesgos especiales asociados con estos acontecimientos quizás puedan compararse con el riesgo bien conocido que existe en los varones. Aunque se sabe que los varones corren un mayor riesgo de desarrollar cáncer que las niñas, nunca se cita el cromosoma Y como una "causa" del cáncer. Tampoco pretendemos que alguna de las asociaciones tenga una importancia cuantitativa. El número de enfermedades malignas de la infancia que pueden explicarse por ellas es pequeño, incluso en relación con el reciente aumento de estas muertes registradas durante los dos últimos decenios: aproximadamente del 60% en los niños con menos de 5 años *(18)*.

Resumen y conclusiones

Las experiencias prenatales y posnatales de un gran grupo de niños que murieron recientemente por enfermedades malignas se han comparado, punto por punto, con las experiencias de un grupo similar de niños vivos.

La frecuencia de tres sucesos prenatales—irradiación fetal directa, infecciones por virus y amenazas de aborto—era significativamente más alta entre los niños muertos que entre los niños vivos.

Otra influencia prenatal—la edad materna excesiva—parece aumentar el riesgo de leucemia en la niñez y relacionarse con el hecho de que esta enfermedad y el mongolismo tienden a presentarse juntos.

La frecuencia de tres acontecimientos posnatales—exposiciones radiológicas en la infancia, infecciones pulmonares agudas y lesiones graves—era significativamente más alta en los niños que murieron subsiguientemente por la leucemia que en otros niños. En la "era preantibiótica", algunos de estos niños pudieran haber muerto antes de manifestar síntomas de leucemia.

La salud de las madres y el contexto familiar de los niños no eran significativamente diferentes en ambos grupos, pero existían puntos menores de diferencia en los antecedentes familiares de cáncer y de leucemia.

Nuestras conclusiones finales señalan que la irradiación fetal no explica el aumento reciente de las enfermedades malignas infantiles, pero que el descubrimiento de un exceso de casos para este acontecimiento subraya la necesidad de utilizar dosis mínimas para los exámenes y tratamientos radiológicos médicos.

* * *

Jamás se hubiera podido considerar una encuesta en la escala conseguida sin la cooperación activa de médicos y asistentes domiciliarios, demasiado numerosos para citarlos a todos. Los médicos jefes de los distritos municipales de salud asumieron la responsabilidad del trabajo de campo en la investigación y completaron toda su tarea, ardua y autoimpuesta, dentro del corto período de 18 meses. Las entrevistas fueron efectuadas por médicos jefes y auxiliares médicos y los asistentes domiciliarios realizaron un trabajo inestimable averiguando el paradero de casos y testigos. Hacemos constar con agradecimiento la alta calidad del trabajo de todas las regiones.

También agradecemos al "Lady Tata Memorial Trust", que sufragó todos los costos que no fueron pagados por los Departamentos de Salud y la Universidad de Oxford; al Registro Civil, que suministró datos esenciales; al Grupo de Trabajo sobre leucemia del Consejo de Investigaciones Médicas, que nos brindó su constante apoyo y asesoramiento, y a las madres de los niños muertos, que tuvieron el valor de volver sobre un episodio doloroso y que con tanta frecuencia expresaron la esperanza de que al hacerlo podrían estar ayudando a otros niños.

Finalmente, expresamos nuestra gratitud a dos miembros de nuestro propio personal: Dawn Giles, que, en posesión del "Mary Goodger Research Scholarship", ayudó con la organización de la encuesta y la codificación de los registros, y W.E.C. Brooksbank, que tuvo a su cargo la clasificación mecánica de datos.

Referencias

(1) Hewitt, D. *Br J Prev Soc Med* 9:81, 1955.

(2) Registrar-General. Annual Statistical Review of England and Wales, 1953-1955. Pt. 1 Tables, Medical. Londres, H.M.S.O., 1954-1956.

(3) Stewart, A., J. Webb, D. Giles y D. Hewitt. *Lancet* 2:447, 1956.

(4) Logan, W.P.D. y E. M. Brooke. *The Survey of Sickness, 1943-1952.* General Register Office Studies on Medical and Population Subjects, No. 12. Londres, H.M.S.O., 1957.

(5) Registrar-General. Annual Statistical Review of England and Wales, 1943-1955. Pt. II Table, Civil. Londres, H.M.S.O., 1945-1956.

(6) Manning, M. D. y B. E. Carroll. *J Natl Cancer Inst* 19:1087, 1957.

(7) Court-Brown, W. M. y R. Doll. *Spec Rep Med Res Coun (Lond)* No. 295. Londres, H.M.S.O., 1957.

(8) Faber, M. Radiation-induced Leukemia in Denmark. En: *Advances in Radiobiology.* Londres, Oliver and Boyd, 1957.

(9) Paterson, J.C.S. Comunicación personal, 1958.

(10) Organización Mundial de la Salud. *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción.* 6ª Revisión, 1948. Londres, H.M.S.O., 1949.

(11) Simpson, C. L. y L. H. Hempelmann. *Cancer* 10:42, 1957.

(12) Krivit, W. y R. A. Good. *Am J Dis Child* 91, 218, 1956.

(13) Merrit, D. H. y J. S. Harris. *Am J Dis Child* 92:41, 1956.

(14) Carter. C. O. *Br Med J* 2:993, 1956.

(15) Malpas, P. *J Obstet Gynecol Br Emp* 44:434, 1937.

(16) Todd, G. F. (Ed.). *Statistics of Smoking.* Research Paper No. 1. Londres, Tobacco Manufacturers Standing Committee. 1957.

(17) Bell, J. *Ann Eugen (Lond)* 10:370, 1940.

(18) McKenzie, A., R.A.M. Case y J. T. Pearson. *Cancer Statistics for England and Wales 1901-1955.* General Register Office Studies on Medical and Population Subjects, No. 13. Londres, H.M.S.O., 1957.

(19) Registrar-General. No. 13. Decennial Supplement, England and Wales, 1951. Occupational Mortality, Part 1. Londres, H.M.S.O., 1954.

ASPECTOS ESTADISTICOS DEL ANALISIS DE DATOS DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DE ENFERMEDADES

Nathan Mantel[1] y William Haenszel[1]

Se comenta el papel y las limitaciones de las investigaciones retrospectivas de factores posiblemente asociados con la aparición de una enfermedad, y se subraya su relación con los estudios prospectivos. Se presentan ejemplos de situaciones en las cuales podrían surgir asociaciones erróneas mediante el uso de grupos de control inapropiados. La posibilidad de asociaciones erróneas puede minimizarse controlando o pareando los factores que podrían producir tales asociaciones; entonces se modificará el análisis estadístico. Se presenta la metodología estadística para analizar los datos de estudios retrospectivos, incluyendo las medidas de chi cuadrado de significación estadística de la asociación observada entre la enfermedad y el factor bajo estudio, y las medidas para interpretar la asociación en términos de un mayor riesgo relativo de la enfermedad. Se describe una extensión de la prueba de chi cuadrado a la situación en la cual los datos son subclasificados por los factores controlados en el análisis. Una fórmula resumen de riesgo relativo, R, se presenta y se comenta en conexión con el problema de ponderación de los riesgos relativos de cada subcategoría de acuerdo con su importancia o su precisión. Se comentan las fórmulas alternativas de riesgo relativo, R_1, R_2, R_3, R_4, que requieren el cálculo de proporciones ajustadas por subcategoría del factor estudiado entre las personas enfermas y los testigos para el cómputo de riesgos relativos. Mientras que estas últimas fórmulas pueden ser útiles en muchos casos, pueden tener sesgos o inconsecuencias, y no representan, de hecho, promedios de los riesgos relativos observados en las subcategorías separadas. De las fórmulas presentadas, solo la fórmula de riesgo relativo, R, puede considerarse como tal promedio. Se indica la relación del método de muestras pareadas con la aproximación de subclasificación. La metodología estadística presentada se ilustra con ejemplos de un estudio de mujeres con carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado.

INTRODUCCION

Un estudio retrospectivo de la aparición de una enfermedad puede definirse como un estudio en el cual la determinación de la asociación de una enfermedad con algún factor se basa en una frecuencia extraordinariamente alta o baja de este factor entre las personas enfermas. Este contrasta con un estudio prospectivo, en el cual se busca antes una incidencia extraordinariamente alta o baja de la enfermedad entre las personas que poseen el factor en cuestión. Cada aproximación tiene sus ventajas. Entre los atributos deseables del estudio retrospectivo está la capacidad de dar resultados de datos actualmente disponibles, mientras que el estudio prospectivo normalmente requiere la observación futura de personas sobre un período extenso de tiempo (esto no es siempre el caso; si el estado de los individuos puede determinarse en una fecha pasada, los datos para un estudio prospectivo ya pueden estar a mano). La aproximación retrospectiva también está adaptada a los recursos limitados de un solo investigador y estimula la formulación de hipótesis a ensayar antes que facilidades para la recogida de datos. Para enfermedades especialmente raras, un estudio retrospectivo puede ser la única aproximación factible, ya que el estudio prospectivo puede resultar demasiado caro para ser considerado y el tamaño del estudio necesario para obtener un número respetable de casos totalmente inmanejables.

En ausencia de importantes sesgos en el contexto del estudio, el método retrospectivo po-

Fuente: *Journal of the National Cancer Institute* 22(4):719-747, 1959.

[1]Departamento Biomédico, Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los E.U.A.

dría ser considerado, de acuerdo con la teoría estadística, como el método de estudio predilecto. Esto se deduce del tamaño muy reducido de la muestra necesaria para esta aproximación, y puede ilustrarse por el siguiente ejemplo de un caso extremo. Si la tasa de ataque de una enfermedad de 10 por 100,000 entre el 50% de la población libre de algún factor se aumentara en diez veces entre la otra mitad de la población sujeta al factor, es muy probable que un estudio retrospectivo de 100 casos y de 100 testigos pusiera de manifiesto este riesgo significativamente más alto. Por otra parte, es casi seguro que un estudio prospectivo de 2.000 personas, la mitad de ellas con y la otra mitad sin el factor en cuestión, no lograría detectar una diferencia significativa. Para obtener una capacidad comparable de detectar el tipo de riesgo aumentado que acabamos de indicar, un estudio prospectivo tendría que cubrir aproximadamente 500 veces tantos individuos como el estudio retrospectivo correspondiente. Por cierto, la disparidad en el número requerido de personas a estudiar podría reducirse prolongando el período de seguimiento de los estudios prospectivos para incrementar la experiencia en términos de personas-años de observación. El mayor tamaño de muestra necesaria para el estudio prospectivo refleja principalmente la incidencia infrecuente de la enfermedad que se investiga. En el ejemplo presentado, la detección de 100 casos de la enfermedad por un estudio prospectivo requeriría o 100.000 individuos con el factor o bien 1.000.000 sin él. Para las enfermedades con una mayor probabilidad de incidencia, la disparidad en el tamaño necesario entre los estudios retrospectivos y prospectivos se reduciría progresivamente.

El estudio retrospectivo se puede considerar como una extensión natural del ejercicio de la medicina desde los tiempos de Hipócrates, sacar historias clínicas como ayuda para el diagnóstico. El método ha variado con respecto a la forma de medir la prevalencia del factor sospechoso entre los enfermos y con los criterios para determinar desviaciones insólitas de la experiencia normal. Cuando una asociación es tan marcada, como en las observaciones de Percival Pott acerca de la representación de deshollinadores entre los casos de cáncer del escroto, no se requieren otros datos cuantitativos para percibir su significado.

A menudo se ha utilizado la aproximación retrospectiva en los estudios de enfermedades transmisibles; por ejemplo, las observaciones de Snow *(1)* sobre un abastecimiento común de agua entre los casos de cólera en una zona en la cual había varias fuentes (no hubiera tenido ningún elemento insólito si solo hubiera habido un abastecimiento de agua). Cuando una enfermedad es epidémica en una localidad restringida, la población libre de la enfermedad en la misma zona ofrece un contraste natural. También el método se puede emplear satisfactoriamente para las enfermedades endémicas. Holmes, para llegar a sus conclusiones sobre la naturaleza transmisible de la fiebre puerperal *(2)*, observó particularmente que un gran número de mujeres que padecían la fiebre puerperal habían sido atendidas por los mismos médicos. En este contexto, se debe subrayar que las investigaciones de enfermedades transmisibles con frecuencia han combinado los métodos de estudio retrospectivos y prospectivos. Por ejemplo, Snow suplementó sus observaciones retrospectivas sobre el abastecimiento de agua con un contraste de las tasas de cólera entre los clientes de la compañía de agua de Southwark y Vaûxhall con la experiencia de las personas abastecidas por la compañía de agua de Lambeth dentro del mismo distrito.

Cuando una enfermedad aparece esporádicamente, o cuando su aparición no se limita a un grupo bien definido (tal como las mujeres de parto), una selección de testigos no es inmediatamente evidente. Para el cáncer y otras enfermedades caracterizadas por altas tasas de mortalidad, un estudio restringido a los fallecidos pudiera utilizar como testigos a personas que mueren por otras causas. Rigoni Stern adoptó esta técnica cuando dedujo la relación entre el cáncer de mama y el de útero con el historial del embarazo *(3)*. Algunos estudios contemporáneos también han utilizado las muertes por otras causas como testigos *(4, 5)*.

Los actuales estudios retrospectivos controlados sobre el cáncer se remontan al artículo de Lane-Claypon sobre el cáncer de mama, publicado en 1926 *(6)*. Este informe es significativo por exponer procedimientos para seleccionar a los testigos hospitalarios pareados y relacionarlos con una consideración de objetivos del estudio. Desde entonces, las técnicas retrospectivas han sido aplicadas en varias investigaciones sobre el cáncer, incluyendo la siguiente lista parcial de referencias generales para algunas localizaciones primarias: vesícula *(7-10)*, mama *(11-13)*, cuello uterino *(13-16)*, laringe *(17, 18)*, leucemia *(19)*, pulmón *(18, 20-27)*, y estómago *(13, 28-30)*.

Los estadísticos se han mostrado poco dispuestos a discutir el análisis de datos recogidos por métodos retrospectivos, posiblemente debido a que su formación subraya la importancia de definir un universo y reglas específicas para contar sucesos o sacar muestras que posean ciertas características. Para ellos, el proceder de "efecto a causa", con su falta consecuente de especificidad de una población de estudio bajo riesgo, parece una aproximación artificial. Por cierto, el estudio retrospectivo plantea algunas cuestiones sobre la naturaleza representativa de los casos y testigos en una situación dada, que no pueden satisfacerse completamente mediante un examen interno de cualquier serie única de datos.

Son pocos los artículos publicados que han tratado los aspectos estadísticos de los estudios retrospectivos. Cornfield *(31)* comentó el problema en términos de medidas estadísticas de riesgos relativos y absolutos producidos por contrastes entre personas con y sin características específicas. Su artículo trató de la simple situación de una población homogénea de casos y testigos, presumiblemente iguales con respecto a todas las características excepto la que estaba bajo investigación, la cual podía ser representada por una sola tabla de contingencia. En una contribución posterior *(16)* trató el problema de controlar otras variables ajustando la distribución de testigos a la distribución observada de casos. Dorn *(32)* menciona brevemente los estudios retrospectivos y pone énfasis sobre temas tales como las fuentes de datos, la selección de testigos, y la validez de las inferencias.

Este artículo presenta un método de computar riesgos relativos mediante contrastes de estudios retrospectivos, el cual controla los efectos de otras variables mediante el uso del principio estadístico básico de la subclasificación de datos. También se considera el problema afín del ensayo de significado. Ya que los detalles de tratamiento estadístico están condicionados por los objetivos del estudio, los métodos de recolección de datos, la selección de una serie de testigos y el uso de testigos pareados o sin parear, estos temas también se comentan brevemente.

OBJETIVOS

Los estudios retrospectivos son relativamente baratos y pueden resultar sumamente útiles como actividades exploratorias para detectar indicaciones de efectos desconocidos hasta ese momento, los cuales a continuación pueden explorarse con más detenimiento mediante otras técnicas. Los efectos pueden ser nuevos y no estar sugeridos por datos existentes, como en los primeros trabajos sobre la asociación del hábito de fumar con el cáncer pulmonar, o la asociación entre el tipo sanguíneo y el cáncer gástrico, o bien pueden representar refinamientos de los conocimientos actuales. Esta última categoría pudiera incluir la recolección de historiales de residencias y/o puestos de trabajo durante toda la vida, para elaborar las diferencias en la incidencia y la mortalidad que aparecen cuando algunas enfermedades son clasificadas según el último lugar de residencia o el último puesto de trabajo de un caso nuevamente diagnosticado o de un difunto.

En las enfermedades de baja incidencia, el estudio retrospectivo controlado puede ser la única aproximación factible. Aquí el énfasis debe ponerse en reunir los resultados de diferentes estudios. Antes de aceptar un resultado y ofrecer una interpretación, la prudencia científica requiere averiguar si puede reproducirse por otros medios y en otros contextos administrativos que contengan sus propios sesgos particulares.

Un objetivo primario es extraer las mismas consecuencias de un estudio retrospectivo que las que se hubieran obtenido de un estudio prospectivo, si este se hubiera realizado. Incluso cuando las observaciones para un estudio prospectivo han sido recogidas, pudiera resultar útil una aproximación retrospectiva supletoria con la misma colección de datos, recogiendo otros datos sobre puntos no cubiertos en el diseño del estudio original, o ampliando asociaciones sugerentes que aparecen en los resultados del estudio prospectivo inicial.

Los descubrimientos de un estudio retrospectivo son necesariamente en forma de afirmaciones sobre las asociaciones entre las enfermedades y los factores, antes que sobre las relaciones de causa y efecto. Esto se debe a la incapacidad del estudio retrospectivo para distinguir entre las posibles formas de asociación—causa y efecto, asociación debida a causas comunes, etc. Semejantes dificultades de interpretación se plantean también en los estudios prospectivos. Para evitar estas dificultades, un estudio prospectivo debería realizarse con la precisión de un experimento de laboratorio. Por ejemplo, tal estudio de las asociaciones con el hábito de fumar ciga-

rrillos requeriría que un investigador asignara de antemano y de modo aleatorio a sus sujetos a las diferentes categorías de fumador, antes que anotar simplemente las categorías a las cuales pertenecen. Las dificultades prácticas inherentes para tal iniciativa son evidentes.

Además de los fallos compartidos con el estudio prospectivo, el estudio retrospectivo se expone también a asociaciones erróneas producidas por las circunstancias bajo las cuales se obtienen los sujetos del estudio y los de control. El estudio retrospectivo recoge factores asociados con el hecho de llegar a ser un *sujeto* enfermo o sin la enfermedad, antes que simplemente factores asociados con la presencia o ausencia de la enfermedad. Las dificultades en este aspecto pueden ser más notables cuando la población del estudio está formada por una sección representativa de los enfermos vivos en cualquier momento (prevalencia), incluyendo algunos que han estado enfermos durante un período prolongado. La inclusión de estos últimos puede conducir a la identificación de factores asociados con la evolución de la enfermedad, sin relación con el riesgo aumentado o reducido de desarrollar la enfermedad. Se ha planteado la teoría de que los factores que conducen a una mayor sobrevivencia de enfermos pueden encontrarse en las muestras de "prevalencia" e interpretarse de modo erróneo como asociados a una excesiva susceptibilidad a la enfermedad *(33)*. Los pretextos de este tipo son minimizados cuando las investigaciones se limitan a muestras de enfermos recientemente diagnosticados (incidencia).

Un remedio parcial para estas incertidumbres se encuentra en el empleo de una aproximación conservadora a la interpretación de las asociaciones observadas. Reconociendo la facilidad con la cual las asociaciones pueden estar influidas por factores ajenos al estudio, el investigador puede requerir no solamente que la medida del riesgo relativo sea significativamente diferente de la unidad, sino también que los datos indiquen un aumento del riesgo relativo para una característica del 50% como mínimo, suponiendo que un exceso de esta magnitud no se produzca solo por los factores ajenos. No obstante, el uso de procedimientos tan conservadores pone de manifiesto una necesidad correspondiente de concretar la entidad de la enfermedad bajo estudio. Si la entidad estuviera incluida en una categoría de enfermedad más amplia y menos bien definida, puede que no se revelara una fuerte relación entre un factor y una entidad de enfermedad. Retrospectivamente, por los datos actualmente disponibles, sabemos que un estudio de la asociación del hábito de fumar cigarrillos con el carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado es más revelador que una investigación que abarque todos los tipos histológicos de cáncer pulmonar.

PROBLEMA DE COMPARACION MULTIPLE

El estudio retrospectivo actual por lo general implica la investigación de una variedad de asociaciones con una enfermedad, ya que se requieren pocos esfuerzos para adquirir, dentro de ciertos límites, datos adicionales de los informantes. Los resultados pueden analizarse de varias formas: se pueden investigar los diferentes factores por separado, independientemente de los otros factores; se pueden investigar juntos, considerando un conjunto particular como un factor por derecho propio; o, más frecuentemente, un factor puede ser ensayado controlando la presencia o ausencia de otros factores. De este modo, si en relación con cierta enfermedad se está estudiando la función que desempeña el consumo de cigarrillos y el consumo de café, las posibles comparaciones incluyen el riesgo relativo de los individuos que fuman y beben café, frente a todas las demás personas o frente a aquellas que ni fuman ni beben café. Además, el riesgo relativo asociado con el hábito de fumar podría obtenerse por separado para las personas que beben café y para las que no lo beben, y un promedio ponderado de estos dos riesgos relativos constituiría otro factor más. A la inversa, se podrían computar los riesgos asociados con el consumo de café, con ajustes por el consumo de cigarrillos.

Las comparaciones potenciales producidas por un estudio retrospectivo pueden ser numerosas. Casi cualquier nivel razonable de significación estadística utilizado para probar un solo contraste, cuando se aplica a una larga serie de contrastes, resultará, con alta probabilidad, en que algunos contrastes se mostrarán significativos, incluso en ausencia de cualquier asociación real. La receta general para enfrentarse con este problema de comparaciones múltiples—es decir, la de requerir que comparaciones individuales resulten significativas con un nivel de probabilidad muy alto, para reducir el nú-

mero de asociaciones incorrectamente declaradas como verdaderas—solamente daría como resultado que las asociaciones reales fueran difíciles de detectar.

No obstante, el problema de comparaciones múltiples existe solo cuando se sacan deducciones de una sola serie de datos. Si el objetivo del estudio retrospectivo es descubrir indicaciones para una investigación más completa, es evidente que no existe realmente un problema de ensayo de significado múltiple—un solo estudio retrospectivo no produce consecuencias, sino solo indicaciones. Además, el problema no existe cuando se dispone de varios estudios retrospectivos y de otros tipos, ya que las inferencias se basarán en un cotejo de evidencias, el grado de acuerdo y reproducibilidad entre estudios, y sus consecuencias con otros tipos de evidencias disponibles, y no en los resultados de un solo estudio.

Sin embargo, sería prudente utilizar procedimientos de ensayo que no conduzcan a una superabundancia de indicios potenciales de un solo estudio cualquiera. Esto se puede conseguir utilizando niveles de significación nominal en ensayos de factores de interés primario, incorporados en el diseño de una investigación, y aplicando ensayos de significación más estrictos a las comparaciones de interés secundario o a las comparaciones sugeridas por los datos. Para el problema habitual de ensayos de significación múltiple, esto sería equivalente a la asignación de una gran parte del riesgo deseado por la aceptación errónea de una asociación tomada como real de un pequeño grupo de comparaciones en el cual se anticipan resultados fructíferos, y repartir el resto del riesgo disponible en el gran volumen de comparaciones de carácter más secundario. Esto reduce al mínimo el riesgo de diluir la posibilidad de detectar un efecto primario importante, mediante la inclusión de muchas comparaciones secundarias.

CARACTER REPRESENTATIVO DE LOS DATOS

La presunción fundamental que sirve de base al análisis de datos retrospectivos es que los casos y testigos reunidos son representativos del universo definido para ser investigado. Esto obliga al investigador no solamente a examinar los datos que son el producto final sino también a moverse entre bastidores y evaluar las fuerzas que han llevado el material a su atención, incluyendo factores tales como las costumbres locales de envío de casos a especialistas y hospitales, la condición del enfermo, y el efecto de estos factores en la probabilidad del diagnóstico o admisión hospitalaria. Volvemos a subrayar que esto requiere el ejercicio de enjuiciar la magnitud potencial de los sesgos, y si estos pudieran resultar en factores que parezcan relacionados con una enfermedad, en ausencia de una asociación real del factor con la presencia o ausencia de la enfermedad. El peligro de sesgos puede ser mayor cuando se trabaja con datos de una sola fuente de diagnóstico o una sola institución.

Entre las consideraciones prácticas más importantes que afectan a los estudios retrospectivos se encuentra el hecho de que por lo regular están diseñados para seguir el camino más fácil en la obtención de historiales de casos y testigos. Esto significa que los casos y testigos frecuentemente serán enfermos hospitalizados en lugar de personas de la población general fuera de los hospitales. Como resultado, cualquier factor que aumente la probabilidad de que un individuo enfermo sea hospitalizado debido a la enfermedad puede erróneamente parecer que está asociado con la enfermedad. Por ejemplo, Berkson *(34)* y White *(35)* han indicado que la asociación positiva entre dos enfermedades, no presente en la población general, puede producirse cuando se estudian solamente los ingresos hospitalarios, debido a que es más probable que las personas con una combinación de enfermedades necesitan tratamiento en el hospital. En teoría, también pudiera producirse un sesgo de modo inverso si el factor sospechoso redujera la posibilidad de hospitalización debido a otros diagnósticos utilizados como testigos. Las dificultades no son exclusivas para los enfermos hospitalizados. Se pueden exponer fallos parecidos en la interpretación con respecto a cualquier grupo especial utilizado como fuente de casos y testigos.

No obstante, el mero hecho de un catálogo de sesgos producidos por el carácter posiblemente no representativo de una muestra de casos y testigos no debe invalidar *ipso facto* cualquier hallazgo del estudio. Este es un tema sustantivo a considerar en relación con sus circunstancias para una investigación específica. Evidencia colateral puede proporcionar información sobre la magnitud potencial del sesgo y el tamaño de las falsas asociaciones que podrían

producirse. En algunas situaciones, la diferencia entre los casos y testigos puede ser tan grande que se requeriría la postulación de un sesgo excesivamente grande. Ya sea que lo reconozca conscientemente o no, el investigador siempre debe pesar los riesgos que se le plantean y decidir si es más importante detectar un efecto, cuando está presente, o rechazar los hallazgos cuando puede que no reflejen la verdadera situación. Si existen oportunidades para efectuar más ensayos, no debe apresurarse demasiado en rechazar una asociación como un artefacto producido por el método de recolección de datos, y de esta forma excluir la posibilidad de explorar un indicio potencialmente fructífero.

Debido al importante papel desempeñado por los estudios retrospectivos en los estudios de genética humana, se puede hacer mención de un sesgo encontrado frecuentemente en los estudios que tratan de la distribución familiar de las enfermedades. Un procedimiento frecuentemente utilizado es el de tomar un grupo de casos diagnosticados de la enfermedad en cuestión y un grupo de testigos y comparar la prevalencia de esta enfermedad entre los parientes de los sujetos y testigos. El sesgo proviene del carácter no representativo de los sujetos con respecto a la distribución familiar y en otros campos se conoce como "el problema del caso índice", o "el efecto del método de averiguación". Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que las características de una muestra aleatoria de familias diferirá de las de las familias que han llamado la atención del investigador porque las listas familiares incluyen a individuos seleccionados para el estudio en base a un atributo específico. Por ejemplo, los datos sobre el tamaño de la familia (número de hijos) obtenidos de los hermanos en lugar de los padres tienen sesgos, ya que dos o tres casos índices están presentes en la población de familias con dos o tres hijos, frente a uno en las familias con un solo hijo y a ninguno en los matrimonios sin hijos. La analogía de la aparición de la enfermedad es evidente. Las familias con dos o tres casos de la enfermedad bajo estudio pueden tener dos o tres veces más probabilidad de estar representadas por individuos en los datos de origen y de tener a un representante escogido como sujeto que las familias con un solo caso. Un análisis apropiado para esta situación en los estudios de tamaño de la familia y orden de nacimiento ha sido comentado por Greenwood y Yule *(36)*, el cual toma en consideración la probabilidad de representación familiar en los datos de los sujetos. Haenszel *(37)* aplicó su corrección a los datos de cáncer gástrico presentados por Videbaek y Mosbech *(38)*, y encontró que la corrección reducía el exceso originalmente publicado de cuatro veces más casos de cáncer gástrico entre los parientes de los sujetos, comparados con los parientes de los testigos, a un exceso aproximado del 60%.

Un remedio para el punto débil que tiene la aproximación retrospectiva a los problemas relacionados con la asociación de las enfermedades y la distribución familiar sería tener más confianza en las observaciones prospectivas de las cohortes definidas para la obtención de datos sobre estos temas.

TESTIGOS

Mientras que la accesibilidad más fácil a los testigos hospitalarios y la reducción de costos que esto implica son consideraciones importantes, estas no deben impedir la recolección de datos de los testigos de una muestra que representa a una población más general, si estos últimos son demostrablemente mejores. Algunas de las incertidumbres acerca de la superioridad de los testigos hospitalarios o de la población general provienen de la necesidad de mantener comparabilidad en las respuestas. La dependencia de los estudios retrospectivos en la comparabilidad de las respuestas de casos y testigos no puede recalcarse demasiado. Cuando se pueden obtener respuestas más precisas de los testigos bajo un ambiente de asistencia médica, el beneficio en la comparabilidad de las respuestas de estos testigos puede valer más que las otras ventajas que puedan obtenerse del carácter más representativo de los testigos de la población general. Las dificultades pueden ilustrarse por la experiencia con los historiales de fumador. Los testigos hospitalizados siempre producen una mayor proporción de fumadores por cada sexo que los testigos de edad comparable escogidos de la población general *(27)*. ¿Significa esto que se recogen historiales de fumador más completos en los hospitales? o ¿implica que los fumadores tienen tasas más altas de admisión hospitalaria? Si la primera alternativa es correcta, los testigos hospitalizados son la selección apropiada para medir la asocia-

ción del historial de fumador con una cierta enfermedad. La segunda alternativa requiere testigos de la población general, y en esta situación el uso de testigos hospitalizados produce subestimaciones del grado de la asociación.

Los testigos dobles, hospitalizados y de la población general, tendrían algún mérito. Si los datos de control de ambas fuentes estuvieran de acuerdo, esto eliminaría algunas interpretaciones alternativas de los hallazgos. En caso de desacuerdo, su extensión podría medirse y efectuarse cálculos alternativos sobre el grado de asociación entre un acontecimiento y una característica antecedente sospechosa. Cuando las dos series de testigos conducen a resultados sustancialmente diferentes, lo indicado es una interpretación prudente y conservadora.

Algunos temas, tales como los relacionados con las prácticas sexuales y el consumo de alcohol, se prestan a estudio únicamente en un contexto clínico, y la recolección de datos de la población general sobre este tema puede resultar poco práctica. Es posible que las limitaciones de testigos de la población general en este aspecto hayan sido exageradas, y las investigaciones empíricas para comprobar qué información puede recogerse en las encuestas domésticas deben ser estimuladas, en lugar de rechazar la posibilidad sin la más mínima investigación. Por ejemplo, Whelpton y Freedman *(39)* han dado cuenta de cierto éxito en la recopilación de historiales de prácticas anticonceptivas mediante entrevistas a una muestra aleatoria de amas de casa.

Cuando se eligen los testigos hospitalizados, pueden incorporarse algunas precauciones en el estudio. Dentro de las limitaciones sobre el carácter de los testigos, las cuales vienen impuestas por una hipótesis del estudio, se debe dar preferencia a los testigos extraídos de una amplia variedad de enfermedades o diagnosticados al ingreso. Esto permite examinar la distribución de las características del estudio entre los subgrupos, para comprobar la consistencia interna o la variación entre los testigos. Esto protege contra dos fuentes de error: a) la atribución de una asociación a la enfermedad bajo investigación, cuando realmente el efecto está relacionado con el diagnóstico por el cual fueron escogidos los testigos, y b) el fallo de detectar un efecto porque tanto la enfermedad de los sujetos del estudio como la de los testigos están asociadas con el factor sospechoso. Esto último está lejos de ser imposible. Tanto la tuberculosis como la bronquitis han mostrado una asociación con el historial de fumador, y el uso de una u otra enfermedad como control podría conducir fácilmente a omitir la asociación con el historial de fumador. Asimismo, los enfermos con enfermedades arteriales coronarias no constituirían testigos idóneos para un estudio sobre la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de vesícula, y viceversa, ya que el investigador probablemente sacaría la consecuencia de que el hábito de fumar no estaría relacionado con ninguna de las dos enfermedades, mientras que realmente parece estar relacionado con ambas. Cuando existe evidencia definitiva de que dos enfermedades están asociadas, por ejemplo, la anemia perniciosa y el cáncer de estómago, la utilización de una como control de la otra estaría contraindicado, a menos que el estudio estuviera especialmente diseñado para elucidar algunos aspectos de tal relación.

Siempre es beneficioso incluir varios factores diferentes en un cuestionario para el cual se dispone de datos de la población general. Esto podría considerarse como un sustitutivo parcial para los testigos dobles de los hospitales y de la población general. Una disparidad entre los casos, testigos hospitalizados y testigos de la población general con respecto a varias características generales no relacionadas con la hipótesis bajo estudio puede considerarse como una señal de advertencia del carácter no representativo de los casos hospitalizados y de los testigos.

Siempre que sea posible, las entrevistas deben realizarse sin conocimientos de la identidad de los casos y testigos, para evitar un sesgo por parte del entrevistador, aunque frecuentemente habrá motivos administrativos que impedirán la consecución de entrevistas "a ciegas". En los estudios cooperativos que utilizan a varios entrevistadores, la magnitud del sesgo del entrevistador puede reducirse, ya que es improbable que todos los entrevistadores tengan en común el mismo sesgo. En circunstancias especiales, tales como las que existen en el Roswell Park Memorial Institute, los enfermos admitidos pueden ser entrevistados antes del diagnóstico, y por lo tanto antes de que se establezca la identidad de los casos y testigos. Este aspecto requiere una entrevista extensa, de propósitos generales, efectuada rutinariamente en todas las admisiones, lo que puede limitar su uso a las instituciones de apoyo público, que diag-

nostican y tratan las enfermedades neoplásicas u otras entidades de enfermedades especializadas. Varias contribuciones epidemiológicas para localizaciones específicas del cáncer se han basado en los datos especiales de control disponibles en el Roswell Park Memorial Institute *(9, 11, 12, 30, 40-43)* los cuales son particularmente útiles para el cotejo con estudios que dependen de fuentes más convencionales para evaluar el sesgo del entrevistador y otros aspectos relacionados.

Algunos enfermos entrevistados como casos diagnosticados experimentarán posteriormente cambios de diagnóstico. Se puede extraer partido de esto. Si un escrutinio de los datos del grupo erróneamente diagnosticado revela que tenían historiales parecidos a los de la serie de testigos en lugar de la de casos, como Doll y Hill descubrieron en su estudio sobre el hábito de fumar y el cáncer pulmonar *(21)*, esto constituiría una evidencia contra el sesgo de los entrevistadores.

En las investigaciones sobre una localización de cáncer, la asociación de un factor a menudo puede estar limitada a un tipo histológico específico o a una porción bien definida de un órgano. El hallazgo de que el carcinoma pulmonar epidermoide y no diferenciado está relacionado más íntimamente con el historial de fumador que el adenocarcinoma pulmonar ha sido ahora bien establecido. El margen de explicaciones del déficit observado de carcinoma epidermoide del cuello uterino entre las mujeres judías frente a las demás mujeres de raza blanca está muy restringido por la presencia de un número aproximadamente igual en ambos grupos de adenocarcinoma del cuerpo uterino. Cuando estos detalles diagnósticos más sutiles o su significado no son conocidos por el entrevistador, habrá que hacer otra comparación del sesgo del entrevistador. Además, la confirmación por estudios repetidos de una asociación limitada a un tipo histológico específico o a una localización determinada dará fe de una interpretación etiológica de la asociación. La confirmación repetida es un elemento esencial. De otra forma, una asociación muy específica puede ser un reflejo del problema de comparación múltiple; si un número suficiente de contrastes se produce por la fragmentación de una sola serie de datos, es probable que aparezca algún resultado aparentemente significativo. Por este motivo sería deseable reproducir resultados sugestivos tales como el descubrimiento de Wynder *(18)* de que el consumo de alcohol tenía una relación más fuerte con el cáncer de laringe extrínseco que con el de laringe intrínseco, o como el informe de Billington *(44)*, que mostró que las neoplasias prepilóricas y cardiacas del estómago estaban asociadas con el grupo sanguíneo A y las localizadas en el fondo con el grupo sanguíneo O.

La discusión sobre testigos pareados en relación con el análisis y el cálculo de los riesgos relativos se deja para más adelante. Aquí se debe mencionar una consideración sobre los testigos pareados que se plantea en la planificación y el desarrollo de un estudio. Obviamente, si el riesgo de enfermedad cambia con la edad, puede originar una asociación aparente de la enfermedad con otros factores relacionados con la edad. Pueden producirse también otras asociaciones aparentes con la raza, el sexo, el lugar de origen, etc. En la invención de reglas para la selección de testigos, se deben tener en cuenta los factores que se sabe o se sospecha que están relacionados con la aparición de la enfermedad, si estos son imparciales, y es aconsejable realizar ensayos más precisos del significado de los factores que se investigan. Una regla prudente es parear aquellos factores, tales como la edad y el sexo, cuyo efecto puede reconocerse de antemano y para los cuales se dispone de fuertes evidencias de otras fuentes, tales como los datos de mortalidad y las investigaciones de morbilidad. No obstante, cuando un factor se parea, se elimina como una variable independiente del estudio; puede utilizarse solo como un control sobre otros factores. Esto sugiere la necesidad de una cierta prudencia con respecto a la cantidad de pareamiento deseado. Si el efecto de un factor sigue siendo dudoso, la estrategia preferible no será parearlo sino controlarlo mediante análisis estadístico. Aunque el absurdo de tratar de medir el efecto de un factor controlado por pareamiento debiera ser obvio, es asombrosa la frecuencia con la cual se debe disuadir a los investigadores de intentarlo.

Cuando se trata de un pareamiento mínimo, aumenta la importancia de establecer, con precisión y de antemano, el método por el cual se va a seleccionar a los testigos. La regla debe ser rígida e inequívoca, para evitar la creación de efectos por la selección subconsciente y la manipulación de los testigos. El problema es similar al encontrado en las pruebas terapéuticas, en las cuales un protocolo que detalla todas las contin-

gencias y acciones a tomar de antemano, constituye, junto con la asignación aleatoria de casos y testigos, el baluarte principal contra el sesgo.

Para reducir el tiempo y los costos de las entrevistas, hay ventajas en los procedimientos de selección de testigos que permiten que se entreviste en una sola sesión a un caso y al testigo correspondiente, sobre todo si implica visitas a diferentes instituciones. En la práctica, esto favorece la selección de testigos de un censo de enfermos hospitalizados, antes que de las listas de admisión hospitalaria. El problema con las admisiones hospitalarias es que no hay ninguna garantía de que los testigos estarán disponibles en el hospital en el momento en el cual se entrevista al caso diagnosticado. Este punto parece más importante que el hecho de que los enfermos cuyos diagnósticos requieren hospitalizaciones a largo plazo estén sobrerepresentados en un censo hospitalario corriente *(45)*. Si esto último es una cuestión importante puede ser manejada en el análisis mediante la subclasificación de los testigos por diagnóstico.

Normalmente habrá poca dificultad en reconciliar estas consideraciones en una serie armoniosa de reglas. Las características a parear frecuentemente conducen a un procedimiento para especificar a los testigos. En un estudio reciente sobre el cáncer de pulmón entre mujeres, encontramos que la definición de dos testigos como las mujeres con edades más próximas por encima y por debajo de la del caso, que se encontraban en el mismo servicio hospitalario y en el mismo día de la entrevista al caso, satisfacían los requisitos que acabamos de describir *(27)*. Las testigos fueron definidas de modo único, los registros que establecían su identidad estaban fácilmente disponibles en el servicio de planta, las entrevistas pudieron completarse en un solo día, y se incluyó una disposición para equilibrar las edades de los casos y de los testigos. Las entrevistas simultáneas pueden representar algo más que una conveniencia administrativa. Si la prevalencia del factor asociado experimenta un cambio rápido con el tiempo, el fallo de controlar el momento de la entrevista podría oscurecer o exagerar una determinada asociación.

ALGUNOS INSTRUMENTOS ESTADISTICOS

Para seguir progresando, las cuestiones sobre el carácter representativo de las series de casos y testigos deben haberse resuelto afirmativamente. Teniendo presente esta condición, supongamos que se ha realizado un estudio retrospectivo controlado, y que el número de los casos enfermos, N_1, consiste en A individuos que poseen el factor bajo investigación, y en B individuos libres de tal factor, mientras que el número de testigos, N_2, comprende C individuos con el factor y D individuos sin el factor. Sabiendo que $M_1 = A + C$, $M_2 = B + D$, $T = N_1 + N_2 = M_1 + M_2 = A + B + C + D$. ¿Qué evidencia estadística existe de la presencia de una asociación?, y ¿cuál es una medida apropiada de la fuerza de la asociación?

Un ensayo estadístico utilizado con frecuencia es la prueba de chi cuadrado sobre la diferencia entre los casos y los testigos en la proporción de individuos que poseen el factor bajo investigación. Un chi cuadrado corregido puede calcularse rutinariamente como

$$(|AD - BC| - {}^1/_2\, T)^2\, T / N_1 M_1 N_2 M_2$$

y ensayarse en la forma normal como un chi cuadrado con un grado de libertad 1.

Una medida sugerida de la fuerza de la asociación de la enfermedad con el factor es el riesgo aparente de la enfermedad para las personas con el factor, relativo al riesgo para las personas sin él. Considérese que una población se clasifica en las cuatro categorías posibles y en las proporciones indicadas en el siguiente cuadro:

	Con el factor	Sin el factor	Total
Con la enfermedad	P_1	P_2	$P_1 + P_2$
Sin la enfermedad	P_3	P_4	$P_3 + P_4$
Total	$P_1 + P_3$	$P_3 + P_4$	1

La proporción de personas con el factor que padecen la enfermedad es $P_1/(P_1 + P_3)$, mientras que la proporción correspondiente de las personas libres del factor es $P_2/(P_2 + P_4)$. Relativamente pues, el riesgo de la enfermedad para las personas con el factor es $P_1(P_2 + P_4)/P_2(P_1 + P_3)$. En un muestreo, esta cantidad puede estimarse tomando una muestra de la población general y estimando P_1, P_2, P_3, y P_4 de ella, o bien estimando $P_1/(P_1 + P_3)$ y $P_2/(P_2 + P_4)$ por separado de las muestras de las personas con, y sin, el factor.

No obstante, se puede comentar que si el riesgo relativo, tal como se ha definido, es igual

a la unidad, entonces la cantidad P_1P_4/P_2P_3 también será igual a la unidad. Además, para las enfermedades de baja incidencia, donde los valores de P_1 y P_2 son pequeños en comparación con los de P_3 y P_4, resulta que, como indicó Cornfield *(31)*, P_1P_4/P_2P_3 es también una aproximación estrecha del riesgo relativo. Este último riesgo relativo aproximado puede estimarse adecuadamente de las dos aproximaciones descritas al muestreo, o de muestras sacadas de forma retrospectiva; es decir, de muestras separadas de personas con la enfermedad en cuestión y de personas libres de ella. En el método retrospectivo, las proporciones de las muestras de personas con y sin el factor proporcionan estimaciones de $P_1/(P_1+P_2)$ y de $P_2/(P_1+P_2)$ de la muestra que padece la enfermedad y de $P_3/(P_3+P_4)$ y de $P_4/(P_3+P_4)$ de la muestra libre de la enfermedad. La estimación de P_1P_4/P_2P_3 se obtiene mediante la multiplicación y división y división apropiada de estas cuatro cantidades.

Cualquiera de los tres métodos de muestreo que se utilice, la estimación del riesgo relativo aproximado, P_1P_4/P_2P_3, se reduce simplemente a AD/BC, en donde A, B, C y D se definen en la forma indicada en el primer párrafo de esta sección. Además, la prueba del chi cuadrado de la asociación dada, la cual es esencialmente un ensayo de si el riesgo relativo es o no la unidad, es igualmente aplicable a los tres métodos de muestreo.

En lo que antecede, los dos instrumentos estadísticos básicos del epidemiólogo para los estudios retrospectivos, es decir, la prueba del chi cuadrado de significación y la medida de un riesgo relativo, han sido descritos para una situación relativamente simple, en la cual, en efecto, existe una sola población homogénea. Se presentarán las situaciones más complejas que adiestrarán al epidemiólogo en la práctica real, así como las modificaciones correspondientes en los procedimientos estadísticos.

Se pueden mencionar aquí otros dos problemas estadísticos. Uno es la determinación del tamaño del estudio retrospectivo a realizar. Esto depende de la seguridad con que se quiere que el estudio produzca evidencia concluyente de que el riesgo relativo no es la unidad, cuando de hecho difiere de la unidad en un grado importante. La aplicación de esta técnica estadística requiere reinterpretar un riesgo relativo superior a la unidad en la diferencia correspondiente entre los grupos de enfermos y de no enfermos en la proporción de personas con el factor. Por ejemplo, supongamos que merece la pena descubrir una tasa de morbilidad del 20%, dado que la tasa normal es del 10%. Supongamos además que el factor asociado con la mayor tasa de morbilidad afecta al 20% de la población. La población tendrá entonces la siguiente distribución:

	Con el factor	Sin el factor	Total
Con la enfermedad	$P_1 = 4\%$	$P_1 = 8\%$	12%
Sin la enfermedad	$P_1 = 16\%$	$P_4 = 72\%$	88%
Total	20%	80%	100%

El estudio retrospectivo necesario debería ser lo suficientemente grande para diferenciar entre una frecuencia relativa del factor $[P_1/P_1+P_2)]$ del 33,3% entre los enfermos y una frecuencia relativa $[P_3/(P_3+P_4)]$ del 18,2% entre las personas libres de la enfermedad. Los procedimientos habituales para determinar los tamaños de muestra requeridos para diferenciar entre dos proporciones binómicas son aplicables en esta situación.

Mientras que la extensión rigurosa de este procedimiento a las situaciones más complejas no es muy simple, el procedimiento puede adaptarse para asegurar aproximaciones del tamaño necesario al estudio. Por ejemplo, sería posible empezar estimando el tamaño total de muestra requerido siguiendo el procedimiento que acabamos de indicar para diferenciar entre dos proporciones de muestra, presumiendo que los casos y los testigos son homogéneos con respecto a factores que no sean el factor bajo investigación. Supongamos que de forma global se determina que el estudio debiera incluir a $N_1 = 200$ casos de la enfermedad y a $N_2 = 200$ testigos, pero que los datos del estudio serán subclasificados para propósitos de análisis. Ignorando las complicaciones matemáticas que resultan de variaciones en los valores de parámetros binómicos dentro de las subclasificaciones individuales, podemos interpretar los valores anteriores de N_1 y N_2 como que significan aproximadamente que la información total requerida para el estudio es $N_1N_2/(N_1+N_2) = 100$. Entonces el objetivo debería ser asignar valores a N_{1i} y N_{2i} para obtener una puntuación total de 100 en la información acumulada sobre todas las subclasi-

ficaciones, $\Sigma N_{1i}N_{2i}/(N_{1i}+N_{2i})$, donde N_{1i} y N_{2i} representan el número de casos y de testigos en la subclasificación i enésima.

Esta formulación de la información total requerida destaca algunos aspectos de la planificación de los estudios retrospectivos que se considerarán posteriormente en este artículo. Por ejemplo, si cualquier valor de N_{1i} o de N_{2i} es cero, ninguna información estará disponible en esa categoría particular. Una gran parte de la ventaja de tener un valor grande de N_1 (o N_{2i}) en cualquier categoría se pierde si el N_{2i} (o N_{1i}) correspondiente es pequeño. Normalmente es conveniente tener valores de N_{1i} y N_{2i} comparables uno con el otro; para los totales fijados, ΣN_{1i} y ΣN_{2i}, la información total de una investigación tendrá un máximo si el grado de compatibilidad cruzada es igual en todas las subclasificaciones con una razón caso-testigo constante de $\Sigma N_{1i}/\Sigma N_{21}$. El mantenimiento de una razón caso-testigo fijada entre las categorías no necesita excluir la posibilidad de asignar más casos y testigos a categorías específicas. Pueden ser deseables números mayores para categorías de interés crítico para el estudio o para categorías que representan segmentos mayores de la población.

La fórmula de información también revela los límites para el ajuste del número relativo de casos de la enfermedad y de testigos. Muestra que si el número de testigos (N_2) llega a ser indefinidamente grande, el valor requerido de N_1 puede deducirse solo en un factor de 2, como máximo. Además, esta reducción en el número de enfermos requeridos puede ser inapropiada si se quieren obtener resultados concluyentes para las subcategorías separadas.

Los requisitos para el tamaño del estudio sugeridos por la fórmula de información pueden estar sumamente equivocados si los parámetros binómicos muestran una variación excesiva entre las subcategorías. Sin embargo, precauciones ordinarias deberían servir para mantener la utilidad de la fórmula. En algunas situaciones puede ser deseable modificar la fórmula de información anteriormente indicada para que refleje la contribución debida a la variación en los parámetros binómicos en cuestión.

El segundo procedimiento estadístico implica el establecimiento de límites razonables del riesgo relativo cuando este es, de hecho, diferente de la unidad. Para el caso homogéneo considerado, las fórmulas de tales límites ya han sido publicadas *(46)*. La prueba del chi cuadrado como se ha descrito es esencialmente un ensayo de si los límites de confianza incluyen o no la unidad. La extensión de este procedimiento a casos más complejos es relativamente complicada, y depende principalmente de la medida de riesgo relativo en cuestión. En ausencia de una justificación clara para cualquier medida simple del riesgo relativo global, la carga de cálculos muy complicados de los límites de confianza en tales casos no parecería estar justificada. En lugar de esto, opinamos que el énfasis debe dirigirse a la obtención de una medida global del riesgo, acoplada con un ensayo total de significado estadístico.

PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS PARA EL CONTROL DE LOS FACTORES

Un problema importante en cualquier estudio epidemiológico es el evitar asociaciones espurias. Se ha comentado que cuando el riesgo de una enfermedad cambia con la edad, puede resultar una asociación aparente con otros factores relacionados con la edad. No obstante, existen procedimientos estadísticos apropiados para controlar los factores que se sabe o se sospecha que están relacionados con la aparición de la enfermedad. Estos sirven no solamente para eliminar sesgos de la investigación, sino que también pueden aumentar su precisión.

Primero, se pueden mencionar dos procedimientos simples para el control de factores. Uno es el de restringir la investigación a individuos homogéneos con respecto a los factores a controlar. En esta situación, los procedimientos estadísticos ya descritos serían apropiados. Por cierto, el número potencial de individuos disponibles para tal estudio será muy limitado.

También existe el método de pareamiento de casos. Se escoge una muestra de N individuos enfermos y se anotan las características de cada uno de ellos con respecto a los factores bajo control. A continuación se toma una muestra de N individuos sanos, cada uno de los cuales se parea con respecto a los factores bajo control con uno de los individuos enfermos. Se puede demostrar que los procedimientos estadísticos que van a ser presentados cubren la aproximación de muestras pareadas como un caso especial, y se ofrecerá un comentario sobre el análisis de datos en ese contexto. Aquí se pueden men-

cionar algunas dificultades del estudio de muestras pareadas. Una es que cuando se efectúa un pareamiento por un número elevado de factores, no se puede mantener ni siquiera la ficción de un muestreo aleatorio de los testigos. En cambio, hay que darse por satisfecho por cada testigo de pareamiento aprovechable obtenido. Otra dificultad consiste en que el método no se puede aplicar a los factores bajo control, ya que los enfermos y testigos son idénticos con respecto a estos factores. A la inversa, los mismos factores bajo estudio en muestras pareadas no pueden ser controlados estadísticamente; se podrán analizar por separado o en conjunto particulares, pero no se podrán utilizar como factores de control.

Una alternativa al pareamiento de casos es la de tomar muestras independientes de casos y testigos y ajustarlas para otros factores en el análisis. Este método requiere simplemente la clasificación de los individuos de acuerdo con los diferentes factores bajo control y bajo estudio deseados, y un análisis de cada subclasificación por separado así como un análisis sumario apropiado. El éxito de este método dependerá de un grado razonable de compatibilidad cruzada entre las observaciones sobre los enfermos y los testigos. En un pequeño estudio, pueden ser necesarios varios recursos para reducir el número de subclasificaciones y para aumentar las posibilidades de compatibilidad cruzada, incluyendo un límite del número de factores según los cuales se clasifican a los individuos en cualquier análisis simple y el uso de amplias categorías para cualquier clasificación particular. Así pues, un intervalo de 10 años para la clasificación por la edad pudiera permitir un grado razonable de compatibilidad cruzada, mientras que un intervalo de un mes no lo permitiría.

Es evidente la necesidad de algún grado de pareamiento intencionado, incluso cuando se emplea el método de clasificación. Si la enfermedad bajo consideración se produce a edades avanzadas, se obtendrá poca compatibilidad cruzada si los testigos fueran seleccionados de la población general. Esto se remedia seleccionando intencionadamente a testigos de los mismos grupos de edad anticipados para las personas que padecen la enfermedad de que se trate, quizás incluso pareando uno o más testigos por edad con cada enfermo. Este principio puede extenderse hasta la determinación de la compatibilidad por varios factores de control, *únicamente con el propósito de aumentar el grado de compatibilidad cruzada en el análisis.*

A continuación se indicará uno de los efectos más sutiles que pueden ocurrir en un estudio retrospectivo, incluso con una cuidadosa planificación. Se puede demostrar, por ejemplo, que dentro de un cierto intervalo de edad, la edad media de las personas que padecen de cáncer en ciertas localizaciones será mayor que la edad media de las personas de la población general que se encuentran en el mismo intervalo de edad. Esto puede producirse cuando la incidencia sube rápidamente con la edad, y puede plantear un problema grave con amplios intervalos de edad. Se puede compensar este efecto pareando estrechamente los casos y testigos por edad en la selección de muestras, aunque estén clasificados por una amplia categoría de edad en el análisis.

Cuando se clasifica una muestra aleatoria de individuos enfermos y libres de enfermedad de acuerdo con varios factores de control, la distribución del factor bajo estudio dentro de la clasificación i puede presentarse así:

	Con el factor	Sin el factor	Total
Con la enfermedad	A_i	B_i	N_{1i}
Sin la enfermedad	C_i	D_i	N_{1i}
Total	M_{1i}	M_{2i}	T_i

Dentro de este subgrupo, el riesgo relativo aproximado asociado con la enfermedad puede expresarse como A_iD_i/B_iC_i. Se puede comparar el número observado de enfermos que poseen el factor, A_i, con su valor esperado bajo la hipótesis de un riesgo relativo igual a la unidad, $E(A_i) = N_{1i}M_{1i}/T_i$. La discrepancia entre A_i y $E(A_i)$ (que también es la discrepancia para cualquier otra celdilla dentro de una tabla de 2 x 2), puede ensayarse en relación con su varianza, la cual, sujeta a los totales marginales fijos—N_{1i}, N_{2i}, M_{1i}, M_{2i}—se da por $V(A_i) = N_{1i}N_{2i}M_{1i}M_{2i}/(T_i—1)$. El chi cuadrado corregido con un grado de libertad $1(/A_i—E(A_i)/—1/2)^2/V(A_i)$ se reduce en este caso a $(/A_iD_i—B_iC_i/1/2\,T_i)^2(T_i—1)/N_{1i}N_{2i}M_{1i}M_{2i}$. Esta fórmula para la varianza de A_i se obtiene como la varianza de la variable binómica N_1PQ $(P = M_1/T, Q = M_2/T)$, multiplicada por un factor de corrección de población finita $(T—N_1)/(T—1) = N_2/(T—1)$. La fórmula anterior de chi cuadrado, generalmente utilizada, emplea esencial-

mente un factor de corrección de población finita de N_2/T.

Por lo tanto, entre las dos fórmulas de chi cuadrado existe la diferencia de un factor de $(T-1)/T$, el cual, aunque trivial para cualquier ensayo sencillo de significado con un valor pasablemente alto de T, puede llegar a ser importante en el ensayo de significado global. Con esta última fórmula, que acabamos de presentar, chi cuadrado se calcula como la razón del cuadrado de una desviación de su valor esperado a su varianza.

Llegado a este punto, el ajuste se resuelve por los factores bajo control para las subclasificaciones separadas resultantes. Queda todavía el problema de las medidas globales del riesgo relativo y del significado estadístico. Un ensayo de significación global razonable que tiene poder para hipótesis alternativas, cuando hay una asociación consecuente en la misma dirección sobre las diferentes subclasificaciones entre la enfermedad y un factor de estudio, se obtiene relacionando la suma de la discrepancia entre el valor observado y el valor esperado con su varianza. El chi cuadrado corregido con un grado de libertad 1 es entonces $(|\Sigma A_i - \Sigma E(A_i)| - \frac{1}{2})^2 / \Sigma V(A_i)$, en donde $E(A_i)$ y $V(A_i)$ se definen según lo anterior.

La especificación de una estimación sumaria del riesgo relativo asociado con un factor no se resuelve con tanta facilidad como la de un ensayo de significado global, e implica una consideración de aproximaciones alternativas a un promedio ponderado de los riesgos relativos aproximados para cada subclasificación (A_iD_i/B_iC_i). Si se pudiera presuponer que el mayor riesgo relativo asociado con un factor fuera constante en todas las subclasificaciones, el problema de estimación se reduciría a la ponderación de las diferentes estimaciones de las subclasificaciones de acuerdo con sus precisiones respectivas. El procedimiento iterativo complejo de máxima verosimilitud, necesario para obtener tal estimación ponderada, parecería injustificado, puesto que se puede rechazar como generalmente insostenible la presunción de un riesgo relativo constante.

Otro criterio posible para obtener una estimación sumaria del riesgo relativo implicaría la ponderación de los riesgos por cada subclasificación según su "importancia". Un incremento en dos veces de un riesgo grande es más importante que el mismo incremento de un riesgo pequeño. Un aumento de riesgo para un grupo grande es más importante que para un grupo pequeño. Un aumento de riesgo para individuos jóvenes puede ser más importante que para los de más edad y con menos expectativa de vida. Las dificultades surgen de las tentativas de ponderar el riesgo relativo por medidas de importancia. Una de ellas es que la información necesaria sobre la importancia—en términos del tamaño de las poblaciones afectadas o en términos del nivel absoluto de las tasas de prevalencia en los subgrupos—generalmente no está contenida dentro del alcance de la investigación. También aparece un problema de definición de los términos precisos de la comparación ponderada. ¿Se quieren ajustar los riesgos de la enfermedad entre las personas que poseen el factor con la distribución de la población sin el factor, o viceversa, o bien ajustar los riesgos de las poblaciones con el factor y sin él con una población estándar combinada? Estos procedimientos, y los diferentes términos de las comparaciones que estos imponen, podrían producir diferentes respuestas. Si solo una pequeña proporción de la población con el factor estuviera en una subcategoría en un alto riesgo relativo, mientras que la mayor parte de la población sin el factor se encontrara en esta misma subcategoría, y en las otras categorías el riesgo relativo asociado con el factor fuera inferior a la unidad, entonces el factor parecería ejercer una influencia beneficiosa bajo una serie de ponderaciones, pero tendría un efecto perjudicial bajo la otra.

Los casos publicados de riesgos relativos sumarios no se encuentran claramente en ninguna de las dos categorías—ponderación por precisión o ponderación por importancia. Siguen una aproximación generalmente empleada en el proceso de ajustar por edad las tasas de mortalidad. Puesto que el riesgo relativo para una tabla simple de 2 x 2 puede obtenerse de la incidencia del factor entre los individuos enfermos y sanos, el problema parecería traducible en términos de obtener cifras de incidencia global y ajustada por categoría. Se pueden utilizar métodos directos o indirectos, empleando como una norma de referencia la distribución de la frecuencia o las tasas que corresponden a la muestra de enfermos, de testigos, o de los enfermos y testigos combinados.

Mientras que tales procedimientos de ajuste proporcionan la ponderación por importancia en su aplicación habitual a las tasas de mortalidad, este no es el caso en la situación de riesgo

relativo. Esto se puede ilustrar con el siguiente ejemplo extremo. Supongamos que en cada una de dos subcategorías el riesgo relativo aproximado para una contrastación entre la presencia y la ausencia de un factor es aproximadamente 5, cifra que se produce en la primera subcategoría contrastando los porcentajes de 1 y de 5, y en la segunda contrastando los porcentajes de 95 y de 99. Si estos porcentajes estuvieran basados en números iguales de individuos, todos los métodos de ajuste por categoría producirían porcentajes sumarios ajustados opuestos de 46 y de 52, y un riesgo relativo resultante ligeramente inferior a 1,3. Parecería deseable alguna otra aproximación para obtener riesgos relativos ajustados por categoría. No obstante, dado que tales situaciones extremas no se encuentran en la práctica real, los resultados basados en estos procedimientos de ajuste más convencionales no tendrán un error de bulto.

Una fórmula de compromiso, sugerida para calcular el riesgo relativo global, se obtiene por $R = \Sigma(A_i D_i/T_i)/\Sigma(B_i C_i/T_i)$. Como un promedio ponderado de riesgos relativos, esta fórmula dará, en el ejemplo dado, el riesgo relativo global de 5 encontrado en cada una de las dos subcategorías. Las ponderaciones son del orden de $N_{1i}N_{2i}/(N_{1i}N_{2i})$, y por tanto pueden considerarse que ponderan aproximadamente de acuerdo con la precisión de los riesgos relativos para cada subcategoría. También se puede considerar que proporcionan una ponderación razonable por importancia.

Una característica interesante de esta fórmula de riesgo relativo sumario es que es igual a la unidad solo cuando $\Sigma A_i = \Sigma E(A_i)$, y por lo tanto el chi cuadrado correspondiente es cero. Dado que $A_i - E(A_i) = (A_i D_i - B_i C_i)/T_i$, resulta que cuando $\Sigma A_i = \Sigma E(A_i)$, $\Sigma A_i D_i/Ti$ es igual a $\Sigma B_i C_i/T_i$, chi cuadrado será cero, y R será la unidad. Por lo tanto, el ensayo de significado chi cuadrado puede ser interpretado como un ensayo de significado de la desviación de R de la unidad.

Entre algunos otros procedimientos para medir riesgos relativos globales, el siguiente también tiene la característica interesante de ser igual a la unidad cuando $\Sigma(A_i) = \Sigma E(A_i)$, y por lo tanto sujeto a la prueba del chi cuadrado:

$$R_1 = \frac{\Sigma A_i \Sigma D_i}{\Sigma B_i \Sigma C_i} \quad \frac{\Sigma E(A_i)\Sigma E(D_i)}{\Sigma E(B_i)\Sigma E(C_i)}$$

donde $E(A_i) = N_{1i}M_{1i}/T_i, E(B_i) = N_{1i}M_{2i}/T_i, E(C_i) = N_{2i}M_{1i}/T_i,$ y $E(D_i) = N_{2i}M_{2i}/T_i$

En esta fórmula el numerador representa el valor bruto del riesgo relativo que resultaría de unir los datos en una tabla e ignorar toda subclasificación de acuerdo con otros factores. El denominador representa el valor bruto del riesgo relativo, que hubiera resultado de la unión en una situación en la cual todos los riesgos relativos dentro de cada subclasificación fueran exactamente la unidad. Los lectores familiarizados con el método "indirecto" de computar razones de mortalidad estandarizadas, reconocerán una analogía entre el método "indirecto" y el procedimiento anterior.

Se puede pensar que el estimado R_1 tiene un sesgo hacia la unidad. Un motivo se explica por el ejemplo que indicaba que los porcentajes (o frecuencias) ajustados no producen un riesgo relativo ajustado apropiado. Además, cuando los casos o los testigos tienen poca representación en una subcategoría, habrá una falta de compatibilidad cruzada y poca información sobre el riesgo relativo, y las frecuencias de celdillas observadas y esperadas estarán próximas numéricamente. En el proceso de adición utilizado por el estimador, tales resultados tenderán a forzar su valor hacia la unidad. Esta tendencia no tendrá demasiada importancia si el grado de compatibilidad cruzada es aproximadamente igual en las diferentes subclasificaciones—un objetivo óptimo que normalmente se trataría de conseguir. El sesgo se hará más marcado a medida que aumenta el número de factores de control y empeoran las perspectivas de una buena compatibilidad cruzada.

En un artículo reciente *(27)*, utilizamos el estimador R_1 conociendo su debilidad potencial. Se hizo esto para presentar resultados que fueran más estrechamente comparables con los presentados por otros investigadores que utilizaron estimadores sesgados de un modo similar. Una serie de resultados de ese artículo sobre el cáncer pulmonar entre las mujeres ilustra el comportamiento conservador del estimador R_1 comparado con R, a medida que se controlan factores adicionales. El riesgo relativo (R_1) de carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado asociado con el hábito de fumar diariamente más de un paquete de cigarrillos, frente a las no fumadoras, se redujo de 7,1 (controlado por edad) a 5,6 (controlado por edad y consumo de

café). Las cifras correspondientes, con R, como medida de riesgo relativo, fueron de 9,7 y de 9,9.

Los procedimientos de cómputo de R y R_1 se presentan en el Cuadro 1, en base a datos que comparan los historiales de fumadora de mujeres en que se diagnosticó carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado con los de mujeres testigos. Por motivo de simplicidad de presentación, se consideran solo dos niveles: el de las no fumadoras y el de las que fumaban diariamente más de un paquete de cigarrillos. Se comentará posteriormente una extensión de los procedimientos de ensayo de significado en el caso de los factores de estudio con más de dos niveles. Los factores de control son la edad y la ocupación. Los datos básicos se encuentran en las 9 primeras columnas. Las columnas 10 y 11 contienen los cálculos derivados requeridos para R. Las columnas 12 y 13 se utilizan en el cómputo de R_1 y para la estimación de la varianza de la columna 14 (esta última se requiere para la prueba del chi cuadrado). Se necesitarían solo las columnas 1 a 10, la 12, y la 14 para calcular el chi cuadrado, R y R_1. La columna 13 no es esencial para el cómputo de $E(D)$, pero simplifica el cálculo de $V(A)$, y además proporciona una comprobación de $E(A)$. La columna 11 sirve de comprobación de la 10 y la 12. Al pie del Cuadro 1 se describe un sistema de comprobaciones y cómputos. No todos los cálculos mostrados serían normalmente necesarios para la realización de un análisis.

El valor de chi cuadrado corregido de 30,66 (grado 1 de libertad) indicaría una asociación muy significativa entre el carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado y el hábito de fumar cigarrillos entre las mujeres, después del ajuste por posibles efectos asociados con la edad u ocupación. El valor de R sugiere que el riesgo de estos cánceres es 10,7 veces mayor para las mujeres que actualmente fumaban más de 1 paquete diario que para las mujeres que jamás habían fumado. El valor de R_1, 7,05, es casi idéntico con el riesgo relativo bruto, 7,10, el cual resulta de reunir los datos sin prestar atención a los factores de control. La diferencia del valor de R_1 aplicado *(27)*, 6,3, resulta de la exclusión en el ejemplo ilustrativo, de los datos sobre las mujeres que actualmente fumaban 1 paquete al día o menos y sobre las que fumaban ocasionalmente o que habían dejado de fumar.

El cálculo de otras tres estimaciones sumarias de riesgo relativo también se describe en el Cuadro 1. Los cómputos derivados adicionales, necesarios para este propósito, aparecen en las columnas 15 a 18. Todas estas estimaciones están basadas en un método directo de ajuste por categoría, es decir, el uso de una distribución estándar a la cual se ajustan tanto la distribución de casos como la de testigos. Si la distribución de los casos enfermos se toma como la distribución estándar a la cual se ajustan los testigos, el estimado llega a ser:

$$R_2 = \frac{\Sigma A_i \Sigma \left(D_i \times \frac{N_{1i}}{N_{2i}} \right)}{\Sigma B_i \Sigma \left(C_i \times \frac{N_{1i}}{N_{2i}} \right)}.$$

El estimador R_2 fue utilizado por Wynder *et al. (16)* en un estudio sobre la asociación del cáncer de cuello uterino entre las mujeres con el estado de circuncisión de sus compañeros de relaciones sexuales. El mérito de emplear la distribución de casos de cáncer cervical como estándar radica, según cabe presumir, en el hecho de que al menos esta distribución estará bien definida por el estudio.

Si la distribución de los casos testigos se toma como estándar, el estimador es:

$$R_3 = \frac{\Sigma \left(A_i \times \frac{N_{2i}}{N_{1i}} \right) \Sigma D_i}{\Sigma \left(B_i \times \frac{N_{2i}}{N_{1i}} \right) \Sigma C_i}.$$

Si se toma como estándar la distribución combinada, el estimador es:

$$R_4 = \frac{\Sigma \left(A_i \times \frac{T_i}{N_{1i}} \right) \Sigma \left(D_i \times \frac{T_i}{N_{2i}} \right)}{\Sigma \left(B_i \times \frac{T_i}{N_{1i}} \right) \Sigma \left(C_i \times \frac{T_i}{N_{2i}} \right)}.$$

Si cualquier valor de N_{1i} o N_{2i} fuera igual a cero, el estimador R_4 no estaría definido. R_2 no está definido para cualquier valor cero de N_{2i}, y R_3 no se define para ningún valor cero de N_{1i}. En estos casos sería necesario excluir las categorías de frecuencia cero para definir los estima-

Cuadro 1. Cómputos ilustrativos de chi cuadrado y de medidas sumarias de riesgo relativo (R, R_1, R_2, R_3, y R_4) relacionados con la asociación de carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado entre las mujeres con historial de fumadora.

Grupo		Carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado			Testigos			Casos y testigos			Cómputos derivados								
		> 1 paquete diario de cigarrillos	No fumadoras	Total	> 1 paquete diario de cigarrillos	No fumadoras	Total	> 1 paquete diario de cigarrillos	No fumadoras	Total	$\frac{AD}{T}$ (1)(5) (9)	$\frac{BC}{T}$ (2)(4) (9)	E(A) (3)(7) (9)	E(D) (6)(8) (9)	V(A) (12)(13) (9)-1.0	$\frac{N_1C}{N_2}$ (3)(4) (6)	$\frac{N_1D}{N_2}$ (3)(5) (6)	$\frac{N_2A}{N_1}$ (1)(6) (3)	$\frac{N_2B}{N_1}$ (2)(6) (3)
		A (1)	B (2)	N_1 (3)	C (4)	D (5)	N_2 (6)	M_1 (7)	M_2 (8)	T (9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)
Amas de casa:	menos de 45 años	0	2	2	0	7	7	0	9	9	0	0	0	7.000	0	0	2.000	0	7.000
	45-54	2	5	7	1	24	25	3	29	32	1.500	0.156	0.656	22.656	0.480	0.280	6.720	7.143	17.857
	55-64	3	6	9	0	49	49	3	55	58	2.534	0	0.466	46.466	0.380	0	9.000	16.333	32.667
	65 años y más	0	11	11	0	42	42	0	53	53	0	0	0	42.000	0	0	11.000	0	42.000
Oficinistas:	menos de 45 años	3	0	3	2	6	8	5	6	11	1.636	0	1.364	4.364	0.595	0.750	2.250	8.000	0
	45-54	2	2	4	2	18	20	4	20	24	1.500	0.167	0.667	16.667	0.483	0.400	3.600	10.000	10.000
	55-64	2	4	6	2	23	25	4	27	31	1.484	0.258	0.774	21.774	0.562	0.480	5.520	8.333	16.667
	65 años y más	0	6	6	1	11	12	1	17	18	0	0.333	0.333	11.333	0.222	0.500	5.500	0	12.000
Otras ocupaciones:	menos de 45 años	1	0	1	3	10	13	4	10	14	0.714	0	0.286	9.286	0.204	0.231	0.769	13.000	0
	45-54	4	1	5	1	12	13	5	13	18	2.667	0.056	1.389	9.389	0.767	0.385	4.615	10.400	2.600
	55-64	0	6	6	1	19	20	1	25	26	0	0.231	0.231	19.231	0.178	0.300	5.700	0	20.000
	65 años y más	1	3	4	0	15	15	1	18	19	0.790	0	0.211	14.211	0.166	0	4.000	3.750	11.250
Total		18	46	64	13	236	249	31	282	313	12.825	1.201	6.375	224.375	4.036	3.325	60.675	76.960	172.040

Comprobaciones: Discrepancia total, Y, $= \Sigma A - \Sigma E(A) = \Sigma(1) - \Sigma(12) = 11.625$
$= \Sigma D - \Sigma E(D) = \Sigma(5) - \Sigma(13) = 11.625$
$= \Sigma(AD/T) - \Sigma(BC/T) = \Sigma(10) - \Sigma(11) = 11.625$

$\Sigma(15) + \Sigma(16) = 64.000$; $\Sigma(3) = 64$

$\Sigma(17) + \Sigma(18) = 249.000$; $\Sigma(6) = 249$

Cómputos derivados: $\Sigma E(B) = \Sigma(2) + Y = 57.625$
$\Sigma E(C) = \Sigma(4) + Y = 24.625$
$\Sigma(AT/N_1) = \Sigma(1) + \Sigma(17) = 94.960$
$\Sigma(BT/N_1) = \Sigma(2) + \Sigma(18) = 218.040$
$\Sigma(CT/N_2) = \Sigma(4) + \Sigma(15) = 16.325$
$\Sigma(DT/N_2) = \Sigma(5) + \Sigma(16) = 296.675$

Chi cuadrado: $X^2 = (\text{discrepancia}| - 0.5)^2/\Sigma V(A) = (|Y| - 0.5)^2/\Sigma(14) = 30.66$

Riesgo relativo: $R = \Sigma(AD/T)/\Sigma(BC/T) = \Sigma(10)/\Sigma(11) = 10.68$

{riesgo relativo bruto, $r = \Sigma A\Sigma D/\Sigma B\Sigma C = \Sigma(1)\Sigma(5)/\Sigma(2)\Sigma(4) = 7.10$

{factor de ajuste, $f = \Sigma E(A)\Sigma E(D)/\Sigma E(B)\Sigma E(C) = \Sigma(12\Sigma(13)/\Sigma E(B)\Sigma E(C) = 1.0081$

$R_1 = r/f = 7.05$

$R_2 = \Sigma A\Sigma(N_1 D/N_2)/\Sigma B\Sigma(N_1 C/N_2) = \Sigma(1)\Sigma(16)/\Sigma(2)\Sigma(15) = 7.14$

$R_3 = \Sigma(N_2 A/N_1)\Sigma D/\Sigma(N_2 B/N_1)\Sigma C = \Sigma(5)\Sigma(17)/\Sigma(4)\Sigma(18) = 8.12$

$R_4 = \Sigma(AT/N_1)\Sigma(DT/N_2)/\Sigma(BT/N_1)\Sigma(CT/N_2) = 7.91$

Nota: las cifras mostradas están redondeadas sobre las realmente calculadas y por consiguiente no son completamente consecuentes. Los totales y cifras de las columnas no están forzosamente de acuerdo.

dores. El estimador R_i retiene estas categorías a expensas de un mayor sesgo hacia la unidad. El estimador R da una ponderación cero a estas categorías, ya que no contienen ninguna información sobre el riesgo relativo. La prueba de significado del chi cuadrado no concede ninguna ponderación a estas categorías.

Mientras que R_4 es claramente una estimación ajustada directa de riesgo relativo, empleando la distribución combinada como estándar, R_2 y R_3 pueden ser considerados de modo alternativo como estimaciones ajustadas directas o indirectas. Las mismas estimaciones resultarán si se hace un ajuste directo utilizando la distribución de los casos como estándar, o si se hace un ajuste indirecto utilizando las tasas de incidencia del factor entre los testigos como tasas estándar.

En el ejemplo utilizado se puede observar que los valores de R_2, R_3, y R_4 (7,14, 8,12 y 7,91 respectivamente) eran aproximadamente comparables con R_1, y que todos eran inferiores a R. El ejemplo se seleccionó porque todos los valores de N_{1i} y N_{2i} no eran cero, de forma que todos los valores de R_2, R_3, y R_4 estaban definidos.

Las estimaciones de riesgo relativo global son promedios y como promedios pueden ocultar una variación considerable en las magnitudes del riesgo relativo entre los subgrupos. Normalmente, los datos sobre la subcategoría individual deberían examinarse, prestando atención especial a los riesgos relativos basados en muestras de tamaño razonablemente grande. Esto suministrará una protección contra las deficiencias potenciales de cualquier fórmula particular de riesgo relativo sumario que se emplee. La prueba de significado del chi cuadrado global seguirá siendo de todas formas apropiada para detectar cualquier tendencia general fuerte a que el riesgo de la enfermedad esté asociado con la presencia o ausencia del factor de ensayo.

EL ESTUDIO DE MUESTRAS PAREADAS

El estudio de muestras pareadas descrito anteriormente puede considerarse como un caso especial del procedimiento de clasificación, con un número de clasificaciones igual al número de parejas de individuos. El estado de las parejas de individuos enfermos y sanos clasificados con respecto a la presencia o ausencia del factor sospechoso en cada individuo se representará por F, G, H o J en el siguiente cuadro. Los significados conectados a los totales marginales A, B, C y D son los mismos que los de la primera presentación esquemática.

	Individuos enfermos		
Individuos sanos	Con el factor	Sin el factor	Total
Con el factor	F	G	C
Sin el factor	H	J	D
Total	A	B	N

En ausencia de una asociación entre la enfermedad y el factor, esperamos que el mismo número de individuos con el factor aparezca entre los enfermos y entre los sanos; es decir, esperamos que $A(=F+H)$ sea igual a $C(=F+G)$. Esto puede ocurrir solo cuando $G=H$, y el ensayo estadístico es simplemente si G difiere o no de modo significativo del 50% de $G+H$, G se ensaya como una variable binómica con parámetros 1/2, $G+H$ representa el número de los casos. Por lo tanto, G tiene un valor esperado de $1/2(G+H)$, una varianza de $1/4(G+H)$ y el chi cuadrado corregido con un grado 1 de libertad puede demostrarse fácilmente que se reduce a $(|G-H|-1)^2/(G+H)$.

Tratando los datos como consistentes en N clasificaciones cada uno, con $N_{1i}=N_{2i}=1$, $T_i=2$, y aplicando los procedimientos anteriormente descritos, obtendremos el mismo valor de chi cuadrado. Para F de las N clasificaciones, $A_i=1$, $M_{1i}=2$, $M_{2i}=0$, $E(A_i)=1$, $V(A_i)=0$; para G clasificaciones, $A_i=0$, $M_{1i}=M_{2i}=1$, $E(A_i)=1/2$, $V(A_i)=1/4$; para H clasificaciones, $A_i=1$, $M_{1i}=M_{2i}=1$, $E(A_i)=1/2$, $V(A_i)=1/4$; y para J clasificaciones, $A_i=0$, $M_{1i}=0$, $M_{2i}=2$, $E(A_i)=0$, $V(A_i)=0$. Entonces, $\Sigma A_i=F+H$, $\Sigma E(A_i)=F+1/2(G+H)$, $\Sigma V(A_i)=1/4(G+H)$, y se observará de nuevo que el corregido chi cuadrado resultante es $(|G-H|-1)^2/(G+H)$.

Es interesante observar que la fórmula sumaria de chi cuadrado es apropiada en el caso de muestras pareadas, aunque las frecuencias de cada una de las subclasificaciones separadas sean pequeñas. Su idoneidad, a pesar de las bajas frecuencias, se debe a que es un ensayo sobre una adición de variables aleatorias, A_i, y por lo tanto tiende a aproximarse rápidamente a la normalidad, haciendo válida la prueba del chi cuadrado, aunque los A_i no estén normalmente distribuidos. Esta característica de la fórmula de

chi cuadrado es válida en la clasificación general así como en la situación de muestras pareadas. Solo una falta considerable de compatibilidad cruzada en el caso general tendería a hacer inválida la prueba del chi cuadrado. Por cierto, también es esencial que haya alguna variación apreciable en la presencia o ausencia del factor bajo estudio.

Se debe observar que en el estudio de muestras pareadas con $T_i = 2$ para cada una de las N parejas de individuos, la varianzas de los A_i hubieran sido subestimadas por un factor de 2, si T—1 hubiera sido sustituido por T en las fórmulas de varianza. La fórmula normal de chi cuadrado sí efectúa esta sustitución, pero generalmente tiene poca consecuencia si T tiene una magnitud razonable. Las fórmulas de riesgo relativo en el estudio de muestras pareadas se reducen simplemente a las siguientes: $R = H/G$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = AD/BC$.

FACTORES DE ESTUDIO CON MAS DE DOS NIVELES

La discusión anterior sobre el análisis de datos retrospectivos ha tenido en términos del factor de ensayo bajo estudio solo dos valores. Este contexto ha bastado para el comentario de las ideas y cuestiones estadísticas fundamentales. En la práctica, el factor bajo estudio tendrá con frecuencia más de dos, y tal vez muchas, variables. Cuando el número de valores del factor bajo estudio es alto, el agrupamiento puede reducirlos a proporciones manejables.

La necesidad de considerar solo un número limitado de clases para el factor de estudio procede del hecho de que, cuando se anticipa una asociación, la mayor parte de la información significativa sobre tal asociación se obtendrá de los resultados de los valores más extremos del factor de estudio. Mientras que sea eficaz concentrar la atención en las clases del factor de ensayo que se esperan que muestren las máximas diferencias en asociación con la enfermedad, también es provechoso considerar valores intermedios para el factor de ensayo, con objeto de buscar evidencias de un patrón consecuente de asociación. Por ejemplo, en el Cuadro 1 se ilustró una diferencia muy significativa entre las no fumadoras y las mujeres que actualmente fumaban diariamente más de un paquete de cigarrillos. La inclusión de datos sobre las que fumaban diariamente un paquete o menos, que mostraría resultados intermedios entre las otras clases, hubiera aportado poco, si es que hubiera tenido alguna aportación, al significado estadístico de los resultados, y pudiera incluso reducirlo, si se hiciera un ensayo global de las diferencias entre las tres clases de fumadora. No obstante, la observación de que la clase intermedia de fumadora muestra, de hecho, un riesgo relativo intermedio, contribuye a un patrón ordenado y aumenta nuestra confianza en las consecuencias sugeridas por los datos de las otras dos clases.

Para dos niveles particulares cualesquiera del factor de ensayo, el riesgo relativo de uno sobre el otro puede calcularse utilizando solamente los datos que pertenecen a esos dos niveles, o utilizando los resultados de todos los niveles de ensayo. En las fórmulas anteriormente dadas de R, R_1, R_2, R_3, R_4, la diferencia entre los dos procedimientos de cálculo es simplemente la de ajustar los valores de N_{1i}, N_{2i}, y $T_i = N_{1i} + N_{2i}$ en términos del número de casos y de testigos que ocurre solo en los dos niveles del factor de estudio, o de definirlos en términos del número total de casos y testigos en el estudio completo. Cuando se utiliza el total de casos y testigos para definir N_{1i}, N_{2i}, y T_i, se puede demostrar que para R_1, R_2, R_3, R_4 los diferentes riesgos relativos estarán de acuerdo internamente. Si el riesgo relativo para el primer nivel es dos veces mayor que para el segundo nivel, el cual, a su vez, es dos veces mayor que para el tercer nivel, entonces el riesgo relativo para el primer nivel será cuatro veces mayor que para el tercer nivel. Estas relaciones exactas no son válidas para R como un estimador de riesgo relativo, y para asegurar esta característica se necesitaría una extensión algo sofisticada de la fórmula de R.

El problema de obtener un chi cuadrado sumario cuando el factor de estudio tiene más de dos niveles se complica porque las desviaciones del valor esperado en los diferentes niveles del factor de estudio están interrelacionadas. Cuando existen solo dos niveles, las dos desviaciones tendrán una perfecta correlación negativa, y solamente hace falta dirigir la atención hacia una de las desviaciones. Independientemente del número de niveles, en un solo nivel cualquiera la desviación del valor esperado entre los enfermos será igual, pero de signo contrario,

a la desviación del valor esperado entre los testigos, de modo que la atención puede limitarse a las desviaciones del valor entre los enfermos.

El problema puede expresarse como el de reducir una serie de desviaciones correlacionadas con un chi cuadrado sumario. El Cuadro 2 aplica este proceso de obtener un chi cuadrado sumario al estudio de la asociación de carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado entre las mujeres con la tasa máxima de consumo de cigarrillos, clasificada en tres niveles, después de ajustarla por edad y ocupación.

Las expresiones generales para los valores esperados y las varianzas del número de casos en un nivel particular del factor de ensayo se presentan en la parte inferior derecha del Cuadro 2. También se muestra la expresión para la covarianza entre el número de casos en dos niveles diferentes del factor de ensayo. Ya que el total de todas las desviaciones es cero, generalmente se necesitarían las varianzas del número de casos en todos los niveles excepto uno, y las covarianzas entre ellos. El número de términos de covarianza subirá marcadamente a medida que aumenta el número de niveles de ensayo. Con tres niveles de ensayo, hay dos términos de varianza y uno de covarianza, mientras que con 10 niveles de ensayo, habría nueve términos de interés de varianza y 36 de covarianza.

En el caso general, el peso del cómputo podría ser oneroso. Después de todo el cómputo necesario de las desviaciones, sus varianzas y covarianzas, quedaría todavía el problema de convertir estas, probablemente mediante métodos matriciales, en un chi cuadrado sumario. Ya que el problema retrospectivo normalmente implicaría solo un número limitado de niveles del factor de ensayo, se describirán los procedimientos precisos únicamente para la situación de tres niveles, y se presentarán los procedimientos aproximados para el caso general.

El procedimiento exacto de cálculo para el caso de tres niveles se detalla en el Cuadro 2. Las líneas (1), (2) y (4) muestran el total de frecuencias y varianzas observadas y esperadas del número de casos (y testigos) en cada uno de los tres niveles de la tasa de fumadora, después de ajustarla por edad y ocupación. Estos son los totales sumarios sobre cada subclasificación obtenidos aplicando las fórmulas que aparecen en el Cuadro 2.

Las líneas (5) y (6) dan los chi cuadrados que corresponden a la desviación total del valor esperado en cada uno de los niveles de tasa de fumadora. Los chi cuadrados en la línea (5) están corregidos por continuidad. Están relacionados con la diferencia entre el nivel particular al cual se aplican y los otros dos niveles combinados. De acuerdo con el procedimiento normal de no efectuar correcciones por continuidad cuando los chi cuadrados bajo consideración tienen un grado de libertad diferente de 1, la línea (6) muestra los chi cuadrados no corregidos.

El procedimiento de cómputo del Cuadro 2 aprovecha el hecho de que, ya que la suma de las desviaciones del valor esperado es cero, la varianza de la tercera desviación debe ser igual a la suma de las otras dos varianzas más dos veces la covarianza de las primeras dos desviaciones. La covarianza de las primeras dos desviaciones se obtiene fácilmente de la manera explicada, y se utiliza para calcular el chi cuadrado sumario. El chi cuadrado sumario se obtiene como la suma de cuadrados de dos desvíos ortogonales, con cada cuadrado ajustado por su propia varianza. El primer desvío cuadrado es simplemente el chi cuadrado sin corregir en el primer nivel de la línea (6)—la varianza del desvío que permanece como calculado inicialmente. El segundo desvío es la desviación en el segundo nivel ajustada por su correlación con la primera desviación [ajustada $Y_2 = Y_2 - b_{21}Y_1$; b_{21} = covarianza (Y_1Y_2)/varianza Y_1)]. La varianza del segundo desvío ajustado es el valor inicial reducido por la porción de la variación justificada por la primera desviación [Var, (Y_2 ajustado) = varianza Y_2—covarianza$^2(Y_1,Y_2)$/varianza Y_1)].

En el caso presente, el chi cuadrado sumario con 2 grados de libertad es de 28,43 [línea (11)]. Cabe presumir que este está cercano al chi cuadrado con 1 grado de libertad que se hubiera obtenido comparando solo las dos clases de fumadora más extremas. Si se examinan los chi cuadrados individuales sin corregir [línea (6)], su total se ve que es de 45,55 siendo la cifra individual máxima de 23,42. *Será lógicamente cierto que el valor de chi cuadrado sumario se encontrará entre el mayor de los tres chi cuadrados y su total. En casi cualquier nivel razonable de probabilidad, estos límites serían suficientes para establecer el significado estadístico sin otros cálculos.* En otro artículo nuestro sobre el mismo tema *(27)*, esta regla era suficiente en casi todos los casos para separar los resultados significativos de los insignificantes.

Cuadro 2. Cómputo ilustrativo de chi cuadrado sumario, cuando hay 3 niveles del factor de estudio. Los datos se refieren a la asociación de carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado entre las mujeres con historial de fumadora.

	> 1 paquete diario de cigarrillos			1 paquete diario o menos			Fuman ocasionalmente o no son fumadoras			Total		
	Carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado	Testigos	Total	Carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado	Testigos	Total	Carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado	Testigos	Total	Carcinoma pulmonar epidermoide e indiferenciado	Testigos	Total
(1) Total de frecuencias observadas	19	17	36	32	71	103	51	251	302	102	339	441
(2) Total de frecuencias esperadas, ajustadas por edad y ocupación	9.09	26.91	36	23.76	79.24	103	69.15	232.85	302	102	339	441
(3) Desviación total del valor esperado (1)-(2)	$+9.91 = Y_1$			$+8.24 = Y_2$			$-18.15 = Y_3$					
(4) Varianza del total de frecuencias observadas, sujeto a totales marginales fijos en cada grupo de edad y ocupación	$5.9163 = V_1$			$12.2900 = V_2$			$14.0723 = V_3$					
(5) Chi cuadrados corregidos individuales	$14.97 = X^2_{1c}$			$4.88 = X^2_{2c}$			$22.15 = X^2_{3c}$					
(6) Chi cuadrados individuales sin corregir	$16.60 = X^2_1$			$16.60 = X^2_2$			$16.60 = X^2_3$					
(7) Covarianza				-2.0670								
(8) Y_2 ajustado				11.70								
(9) V_2 ajustado				11.5678								
(10) X ajustado				$11.83 = X^2_2$ (ad.)								
(11) Chi cuadrado sumario (2 grados de libertad)				$16.60 + 11.83 = 28.43$								

En la situación general, la frecuencia esperada total de casos a nivel j de un factor de ensayo es

$$\Sigma N_{1i} M_{ji} / T_i$$

La varianza de la frecuencia total de casos es

$$V_i = \sum_i \frac{N_{1i} N_{2i} M_{ji} (T_i - M_{ji})}{T_i^2 (T_i - 1)}$$

La covarianza de las frecuencias totales de casos a los niveles de ensayo j y k es

$$-\sum_i \frac{N_{1i} N_{2i} M_{ji} M_{ki}}{T_i^2 (T_i - 1)}$$

El índice de adición, i, representa las diferentes subclasificaciones entre las cuales los resultados están divididos

Solo para 3 niveles de ensayo, puesto que $Y_3 = -(Y_1 + Y_2)$, resulta que $V_3 = V_1 + V_2 + 2$ Covarianza (Y_1, Y_2)

COMENTARIOS A LAS EXTENSIONES CON MAS DE TRES FACTORES

Se pueden sugerir dos procedimientos para obtener chi cuadrados sumarios, cuando hay un alto número de niveles para los factores de ensayo, sin la carga de cómputo que implicaría el método exacto. Ambos métodos calculan el chi cuadrado sumario aproximado como una suma de cuadrados de desvíos estandarizados ortogonales aproximados.

En el primer método, se computa un chi cuadrado sin corregir con 1 grado de libertad para la diferencia del primer nivel de todos los demás niveles combinados (el mismo paso inicial como en el ejemplo del caso de tres niveles). Rechazando los datos del primer nivel, se calcula un segundo chi cuadrado para la diferencia entre el segundo nivel de factor de ensayo y los demás niveles combinados. Esto se hace de modo sucesivo hasta incluir los últimos dos niveles restantes. Entonces, el chi cuadrado sumario aproximado es la suma de los chi cuadrados separados, siendo el número de grados de libertad uno menos que el número de niveles de ensayo.

Se obtendrían desvíos estandarizados ortogonales exactos si, en el análisis sumario, a medida que se evaluó cada desviación total sucesiva del valor esperado, se ajustó por su regresión múltiple sobre las desviaciones precedentes, y después se estandarizó por la varianza ajustada. Por cierto, esto ha dejado de ser un procedimiento aproximado simplificado. No obstante, se puede demostrar que para una sola clasificación, en la regresión múltiple de cualquier desviación del valor esperado en cualquier subserie de desviaciones, los coeficientes de regresión serán todos iguales; la regresión múltiple sobre la serie de desviaciones será la misma que la regresión simple sobre su suma. La igualdad de los coeficientes de regresión, aunque es exactamente cierta en lo que se refiere a las desviaciones en las subclasificaciones por separado, valdrá solamente de modo aproximado para las desviaciones totales del valor esperado (valdría exactamente si los números de individuos observados de nivel en nivel en cada subclasificación fueran iguales). Sin embargo, este resultado sugiere que se obtendrían desvíos ortogonales aproximados si, en la evaluación de cada desviación total sucesiva, esta se ajustó por el total acumulativo de desviaciones ya evaluadas. Los procedimientos de cómputo para conseguir esto pueden crearse con facilidad.

Ambos procedimientos de chi cuadrado aproximado que acabamos de presentar, y que pueden tener mérito cuando más de tres grupos se comparan simultáneamente, deberían, en teoría, producir combinaciones lineales de chi cuadrados independientes. Aunque no es probable que un ensayo de los chi cuadrados obtenidos, efectuado como si fueran exactos, sea demasiado impropio, pudiera ser más correcto obtener un número modificado de grados de libertad, de acuerdo con lo sugerido por Satterthwaite *(47)* para los problemas que implican tales combinaciones lineales. Lo que podría ser el número modificado de grados de libertad es algo que nosotros no hemos investigado, y puede resultar tan fácil de aplicar el procedimiento de chi cuadrado exacto, indicado posteriormente, como determinar los grados de libertad apropiados para el chi cuadrado aproximado.

Es interesante que un trabajo algo similar para obtener un chi cuadrado sumario apropiado aparece en los problemas de orden de nacimiento descritos por Halperin *(48)*. Allí fue necesario comparar una serie de observaciones totales (sobre los tamaños de las familias) con una serie de valores esperados totales, uno por cada orden de nacimiento. Halperin describió un procedimiento de inversión matricial para reducir la serie de desviaciones correlacionadas en un chi cuadrado sumario. En ese problema, se puede demostrar que todos los coeficientes de regresión son iguales en la regresión múltiple de la desviación en un orden de nacimiento particular sobre la serie de desviaciones en todos los órdenes de nacimiento sucesivos. Por lo tanto, el segundo método aproximado, anteriormente descrito para el problema presente, podría utilizarse exactamente para el problema del orden de nacimiento, lo que permitiría un cómputo simplificado de chi cuadrado. El procedimiento indicado por Halperin tiene la ventaja de las generalidades y podría aplicarse al problema corriente y a los problemas relacionados si se obtuvieran todas las varianzas y covarianzas necesarias y se invirtiera la matriz resultante.

Referencias

(1) Snow, J. On the mode of communication of cholera. En: *Snow on cholera.* New York, N.Y., The Commonwealth Fund, 1936, pp. 1-139.

(2) Holmes, O. W. The contagiousness of puerperal fever. En: *Medical Classics.* Vol. 1. Baltimore, Md., Williams and Wilkings Co., 1936, pp. 211-243.

(3) Stern, R. Nota sulle ricerche del dottore Tanchon intorno la frequenza del cancro. *Annali Universali di Medicina* 110:484-503, 1844.

(4) Stocks, P., y J. M. Campbell. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers. *Br Med J* 2:923-929, 1955.

(5) Wynder, E. L. y J. Cornfield. Cancer of the lung in physicians. *N Engl J Med* 248:441-444, 1953.

(6) Lane-Claypon, J. E. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. *Rep Public Health and M Subj* No. 32, 1926, pp. 1-189.

(7) Clemmensen, J., K. Lockwood y A. Nielsen. Smoking habits of patients with papilloma of urinary bladder. *Danish Med Bull* 5:123-128, 1958.

(8) Denoix, P. R. y D. Schwartz. Tobacco and cancer of the bladder. (Bulletin de L'Association française pour l'étude du Cancer.) *Cancer* 43:387-393, 1956.

(9) Lilienfeld, A. M., M. L. Levin y G. E. Moore. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Int Med* 1956.

(10) Mustacchi, P. y M. B. Schimkin. Cancer of the bladder and infestation with *Schistosoma hematobium. J Nat Cancer Inst* 20:825-842, 1958.

(11) Lilienfeld, A. M. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 9:927-934, 1956.

(12) Lilienfeld, A. M. y M. L. Levin. Some factors involved in the incidence of breast cancer. En: *Proc,* Third National Cancer Conference. Filadelfia, Pa., J. B. Lippincott Co., 1957, pp. 105-112.

(13) Segi, M., I. Fukushima, S. Fujisaku, M. Kurihara, S. Saito, K. Asano y M. Kamoi. An epidemiological study of cancer in Japan. *Gann Supp* 48, 1957.

(14) Dunham, L. J., L. B. Thomas, J. H. Edgcomb y H. L. Stewart. Some environmental factors and the development of uterine cancers in Israel and New York City. A publicarse en *Acta Union Internat contra cancrum.*

(15) Stocks, P. Cancer of the uterine cervix and social conditions. *Brit J Cancer* 9:487-494, 1955.

(16) Wynder, E. L., J. Cornfield, P. D. Schroff y K. R. Doraiswami. A study of environmental factors in carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol* 68:1016-1052, 1954.

(17) Mills, C. A. y M. M. Porter. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 10:539-542, 1950.

(18) Wynder, E. L., I. J. Bross y E. Day. A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 9:86-110, 1956.

(19) Manning, M. D. y B. E. Carroll. Some epidemiological aspects of leukemia in children. *J Nat Cancer Inst* 19:1087-1094, 1957.

(20) Breslow, Le., L. Hoaglin, G. Rasmussen y H. K. Abrams. Occupations and cigarette smoking as factors in lung cancer. *Am J Public Health* 44:171-181, 1954.

(21) Doll, R. y A. B. Hill. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* 2:1271-1286, 1952.

(22) Levin, M. L. Etiology of lung cancer; present status. *J Med* 54:769-777, 1954.

(23) Sadowsky, D. A., A. G. Gilliam y J. Cornfield. The statistical association between smoking and carcinoma of the lung. *J Nat Cancer Inst* 13:1237-1258, 1953.

(24) Watson, W. L. y A. J. Conte. Lung cancer and smoking. *Am J Surg* 89:447-456, 1955.

(25) Wynder, E. L. y E. A. Graham. Tobacco smoking as possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA* 143:329-336, 1950.

(26) Wynder, E. L., I. J. Bross, J. Cornfield y W. E. O'Donnell. Lung cancer in women. *N Engl J Med* 255:1111-1121, 1956.

(27) Haenszel, W., M. B. Shimkin y N. Mantel. A retrospective study of lung cancer in women. *J Nat Cancer Inst* 21:825-842, 1958.

(28) Aird, I., H. H. Bentall y J.A.F. Roberts. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1:799-801, 1953.

(29) Buckwalter, J. A., C. B. Wohlwend, D. C. Colter, R. T. Tidrick y L. A. Knowler. The association of the ABO blood groups to gastric carcinoma. *Surg Gynecol Obst* 104:176-179, 1957.

(30) Kraus, A. S., M. L. Levin y P. R. Gerhardt. A study of occupational association with gastric cancer. *Am J Public Health* 47:961-970, 1957.

(31) Cornfield, J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J Nat Cancer Inst* 11:1269-1275, 1951.

(32) Dorn, H. F. Some applications of biometry in the collection and evaluation of medical data. *J Chron Dis* 1:638-664, 1955.

(33) Neyman, J. Statistics—servants of all sciences. *Science* 122:3166, 1955.

(34) Berkson, J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull* 2:47-53, 1946.

(35) White, C. Sampling in medical research. *Br Med J* 2:1284-1288, 1953.

(36) Greenwood, M. y G. U. Yule. On the determination of size of family and of the distribution of characters in order of birth from samples taken through members of the sibships. *Roy Stat Soc* 77:179-197, 1914.

(37) Hanszel, W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer with particular reference to the United States. *J Nat Cancer Inst* 21:213-262, 1958.

(38) Videbaek, A. y J. Mosbech. The aetiology of gastric carcinoma elucidated by a study of 302 pedigree. *Acta Med Scandinav* 149:137-159, 1954.

(39) Whelpton, P. K. y R. Freedman. A study of the growth of American families. *Am J Sociol* 61:595-601, 1956.

(40) Levin, M. L., H. Goldstein y P. R. Gerhardt. Cancer and tobacco smoking. *JAMA* 143:336-338, 1950.

(41) Levin, M. L., A. S. Kraus, I. D. Goldberg y P. R. Gerhardt. Problems in the study of occupation and smoking in relation to lung cancer. *Cancer* 8:932-936, 1955.

(42) Lilienfeld, A. M. Possible existence of predisposing factors in the etiology of selected cancers of nonsexual sites in females. A preliminary inquiry. *Cancer* 9:111-122, 1956.

(43) Winkelstein, W., Jr., M. A. Stenchever y A. M. Lilienfeld. Occurrence of pregnancy, abortion and artificial menopause among women with coronary artery disease: a preliminary study. *J Chron Dis* 7:273-286, 1958.

(44) Billington, B. P. Gastric cancer—relationships between ABO blood-groups, site, and epidemiology. *Lancet* 2:859-862, 1956.

(45) Schwartz, D. y G. Anguera. Une cause de biais dans certaines enquêtes médicales: le temps de séjour des malades a l'hôpital. Communication à l'Institut International de Statistique, 30éme Session. Estocolmo, 1957.

(46) Cornfield, J. A statistical arising from retrospective studies. *Proc* Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability 4: 135-148, 1956.

(47) Satterthwaite, F. E. Synthesis of variance. *Psychometrika* 6: 309-316, 1941.

(48) Halperin, M. The use of X^2 in testing effect of birth order. *Ann Eugenics* 18:99-106, 1953.

UN ESTUDIO CONTROLADO SOBRE ACCIDENTES MORTALES DE AUTOMOVIL EN LA CIUDAD DE NUEVA YORK[1]

James R. McCarroll[2] y William Haddon, Jr.[3]

Se ha estimado que durante los últimos 60 años (1901-1960) *(1)* 1,4 millones de personas han muerto en accidentes de automóvil en los Estados Unidos. A pesar de esto, hasta la fecha solo se han completado dos investigaciones adecuadamente controladas sobre los factores asociados con la ocurrencia de tales accidentes mortales. La primera de ellas, relativa a accidentes mortales de peatones adultos en Manhattan, demostró la factibilidad de una investigación estrictamente controlada sobre accidentes en condiciones urbanas complejas, y señaló grandes diferencias entre las características de los peatones mortalmente lesionados y las de los individuos no afectados pero expuestos de modo similar *(2)*. El segundo estudio, del que aquí se trata, representa una extensión del diseño y las técnicas desarrolladas y utilizadas en el primero a los accidentes mortales de conductores.

El objetivo de ambos estudios controlados era comparar las personas mortalmente lesionadas con aquellas expuestas de modo parecido y que no se vieron afectadas. Esto se consiguió pareando la exposición de los grupos de casos y testigos, obteniendo estos últimos de modo arbitrario en las mismas localizaciones, los mismos días de la semana, y a las mismas horas del día. Pareando de este modo con respecto a la exposición, se evitaron los factores que se habían introducido en otros tipos de investigaciones sobre accidentes, debido a variaciones en la exposición entre los casos y testigos.

SERIE DE CASOS

La serie de casos comprendió 43 (93%) de los 46 conductores de coches no comerciales que resultaron mortalmente lesionados en la Ciudad de Nueva York (excluyendo Staten Island) durante los períodos del 1 de junio de 1959 al 24 de octubre de 1959, y del 1 de junio de 1960 al 24 de octubre de 1960. Las 46 defunciones representan todas las conocidas por la Oficina del Médico Forense Jefe de Nueva York, y por la Brigada de Investigación de Accidentes (BIA) del Departamento de Policía de la Ciudad de Nueva York. Veinticuatro de estos sucedieron en 1959, de los cuales 23 estaban incluidos entre los 46 de la serie. Solo un conductor murió en cada uno de los 46 accidentes.

En todos los casos se realizaron autopsias. Para determinar la posible presencia de alcohol en la sangre tomada del cerebro, corazón o vasos sanguíneos, la Oficina del Médico Forense Jefe realizó análisis utilizando el método de Gonzales *et al. (3)*, el cual era empleado de modo rutinario en casos de muerte violenta. Datos con respecto al difunto y las circunstancias de cada accidente se obtuvieron tanto de la Oficina mencionada como de la BIA. Es pertinente señalar que las características de los miembros de las series de casos de los dos años no mostraban diferencias estadísticamente significativas y que el número de tales accidentes experimentó solo poca variación anualmente.

GRUPO TESTIGO

El lugar en que ocurrió cada accidente fue visitado en una fecha posterior, pero siempre el mismo día de la semana y hora del día en que sucedió el accidente. Las fechas de visitas a los lugares se fijaron con días o semanas de antelación, independientemente de las condiciones climatológicas probables; todas las visitas se realizaron en 1960, algunas semanas después de ocurrido el accidente.

Fuente: *Journal of Chronic Diseases* 15:811-826, 1962.

[1]Este estudio fue apoyado, en parte, por subvenciones para investigaciones (RG-5937) y (2G-558) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, y por los Departamentos de Salud y de Vehículos de Motor del Estado de Nueva York.

[2]Director, División de Investigación Epidemiológica, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de Cornell, E.U.A.

[3]Director, Programa de Residencia en Epidemiología, Departamento de Salud del Estado de Nueva York; anteriormente, Director, Centro de Investigación del Conductor, Departamento de Salud del Estado de Nueva York—Departamento Estatal de Vehículos de Motor.

Cada equipo de inspección de lugares comprendía uno o ambos de los autores de este artículo, estudiantes de medicina, y de uno a ocho policías. De modo rutinario, al llegar, se eligió un número *n* entre 1 y 20. A continuación la policía paró a cada *n ésimo* vehículo de motor particular que pudiera transportar a más de una persona, y que procediera de la misma dirección que el tripulado por el conductor de la serie de casos, hasta que se hubieron parado y entrevistado de modo satisfactorio a un total de seis conductores. En muchos lugares de circulación de baja densidad, se tomó una *n* igual a uno, y se pararon los primeros seis vehículos. En los lugares de alta densidad se utilizó una *n* mayor.

Al parar a cada *n ésimo* conductor, se le pidió, como se había hecho con peatones *(2)*, que cooperara anónimamente. A pesar de alguna aprensión inicial, a veces hostilidad, y, en un caso, un alegato inicial de inmunidad diplomática, solo uno de los 259 conductores parados (0,4%) se negó a la entrevista y a la prueba de aliento. Los restantes 258 (seis de cada una de las 43 visitas a los lugares), constituyeron el grupo testigo. Las muestras de aliento fueron recogidas en bolsas especiales "Saran" *(4)*, procesadas tal como se describió previamente *(2)*, y analizadas en un "Breathalyzer" (analizador de aliento) *(2, 5)*.

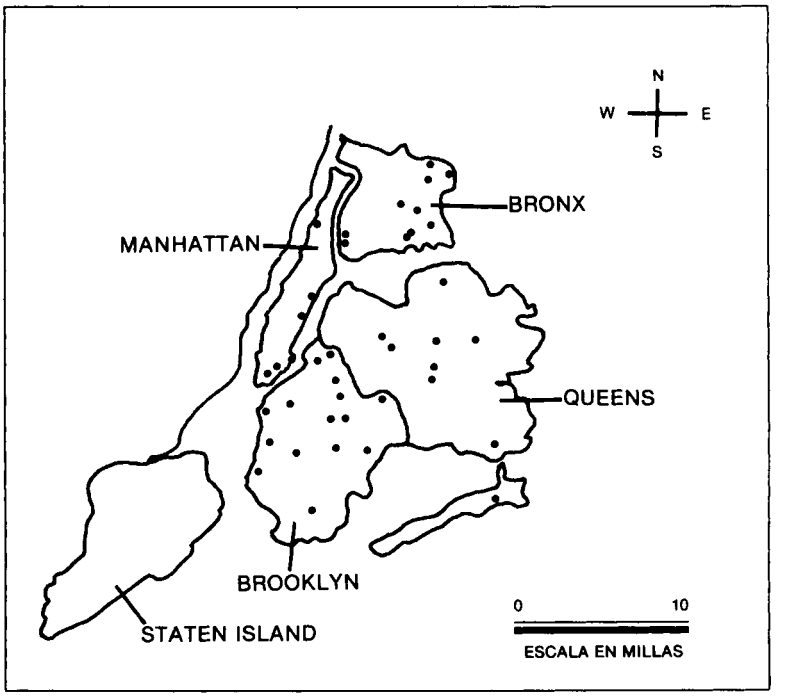
RESULTADOS

La Figura 1 muestra la distribución de casos en los cuatro municipios: Manhattan, Queens, Brooklyn y Bronx. Se omitió el municipio de Richmond (Staten Island).

Antes del análisis de los datos, cada accidente en el cual un miembro de la serie de casos resultó mortalmente lesionado se clasificó en una de las seis categorías siguientes, de acuerdo con el tipo de accidente:

I. Solo un vehículo implicado; su conductor recibió una lesión mortal.
II. Más de un vehículo implicado, pero solo uno en movimiento: su conductor mortalmente lesionado.
III. Más de un vehículo implicado y en movimiento: el conductor del vehículo responsable mortalmente lesionado.

Figura 1. Distribución de 43 accidentes en los que los conductores de vehículos de pasajeros resultaron mortalmente lesionados en la ciudad de Nueva York, excluyendo Staten Island.



IV. Más de un vehículo implicado, pero solo uno en movimiento: el conductor del vehículo que no estaba en movimiento mortalmente lesionado.
V. Más de un vehículo implicado y en movimiento: el conductor del vehículo no responsable mortalmente lesionado.
VI. Más de un vehículo implicado y en movimiento: no se sabe si el vehículo del conductor mortalmente lesionado era o no el responsable.

La asignación a las categorías se basó en el informe de la BIA sin referencia a la concentración de alcohol en la sangre del miembro de la serie de casos, o a cualquier otro descubrimiento de la autopsia. Los accidentes de múltiples vehículos en los cuales la única evidencia de responsabilidad fue la renuncia de un conductor superviviente, fueron asignados a la categoría VI, debido a la frecuente falta de fiabilidad de tales declaraciones. Como es apropiado en las tabulaciones que siguen, los 30 conductores responsables en las categorías I, II y III han sido agrupados juntos para el análisis, así como los 13 conductores cuya responsabilidad era cuestionable en las categorías IV, V y VI (ver Cuadro 1 y Discusión). Los casos en el primer grupo, el de los responsables (I-III), constituyeron el 70% (30/43) de la serie de casos. En base a la categoría de cada accidente, los testigos del mismo lugar se han clasificado y agrupado de modo similar.

Había significativamente (P = 0,005) más accidentes (27/43) durante los fines de semana (viernes, sábado y domingo) que en el resto de la semana. También existía una asociación significativa (P = 0,005) entre la hora del día y el número de accidentes, con más accidentes entre las 6 de la tarde y las 5 de la mañana que entre las 6 de la mañana y las 5 de la tarde. No había ninguna asociación estadísticamente significativa (P = 0,75) entre la hora del día a la cual se produjo un accidente y su categoría, comparando la distribución según la hora del día (entre las 6 de la mañana y las 5 de la tarde y entre las 6 de la tarde y las 5 de la mañana) de los accidentes en el grupo responsable (I-III) con los del grupo cuya responsabilidad era cuestionable (IV-VI). Además, no había ninguna asociación estadísticamente significativa (P = 0,38) entre la condición de la carretera (mojada o seca) y la frecuencia de accidentes (ver Cuadro 2 y Discusión).

Los casos eran de más edad tanto en el grupo responsable (I-III) como en el de responsabilidad cuestionable (IV-VI). No obstante, las diferencias no eran estadísticamente significativas (P>0,05) (Cuadro 3), por lo que no se ha efectuado ningún ajuste por edad en las comparaciones siguientes entre casos y testigos. A este res-

Cuadro 1. Categorías de accidentes de las cuales se derivan los miembros de la serie de casos.

Categoría de accidente[a]	Número de accidentes por categoría[b]
I	19
II	7
III	4[c]
IV	1
V	1[d]
VI	11

[a]Ver el texto.
[b]Solamente un conductor sufrió lesiones mortales en cada accidente de la serie de casos.
[c]Uno de estos resultó en la muerte del conductor de un carro robado que pasó la luz roja y chocó un carro por el costado. Un segundo accidente en esta categoría sucedió cuando el vehículo conducido por uno de los miembros de esta serie se pasó al lado opuesto en el puente Brooklyn-Manhattan, y chocó un carro de frente. El tercer accidente en esta categoría involucró un conductor a quien se vio desplomarse sobre el volante antes de atropellar a dos peatones y a otro carro. A medida que el carro se acercaba a los peatones, la velocidad estimada del vehículo era de 10 a 15 millas por hora. El cuarto accidente resultó cuando un conductor profesional de autobús, de la serie de casos, fue visto desplomarse sobre el volante por dos testigos independientes y perder el control del vehículo que manejaba. No se sabe si los conductores en los últimos dos casos resultaron "mortalmente lesionados", pero debido a la falta de mayor evidencia estos accidentes han sido clasificados como se encuentra en la lista. (Véase también al pie del Cuadro 5).
[d]Este accidente resultó cuando un carro cruzó el centro de la isla y chocó un carro cuyo conductor falleció.

Cuadro 2. Condición de la carretera al momento del accidente y en visitas subsecuentes al lugar.[a]

	Accidente	Visita al lugar[b]	Total
Número de veces mojada	9	6	15
Número de veces seca	34	37	71
Total	43	43	86
			P = 0,38

[a]Incluye todos los lugares en los cuales la carretera estaba mojada por cualquier causa, por ejemplo, por lluvia reciente o por el uso de máquina limpia calles.
[b]Véase el texto.

Cuadro 3. Edad promedio de los lesionados mortalmente y los conductores del grupo testigo.

Categoría del accidente[a]	Casos	Testigos
I, II, III	37,0	34,5
IV, V, VI	47,5	35,0
Total I-VI	39,0	35,0
P>0,05 (Kolmogorov-Smirnov Test)		

[a]Véase Cuadro 1 y texto.

pecto, los análisis que aquí se presentan difieren de los del informe sobre los accidentes en peatones *(2)* ya que en este último una diferencia de edad muy significativa (17 años) entre los casos y testigos hizo necesario ajustar por edad las comparaciones entre ellos.

Los años de los vehículos, tomados como la diferencia entre el año calendario y el año de fabricación, no eran significativamente diferentes (P>0,05) entre los casos y testigos de ninguno de los grupos estudiados (I-III, IV-VI y I-VI), tomando en consideración, en el caso de los 23 accidentes de 1959, el hecho de que sus testigos se obtuvieron un año más tarde *(q.v.)*. Tampoco había una asociación estadísticamente significativa entre los años del vehículo y la hora del día, ni en el grupo de casos responsable del accidente (P>0,9) ni en el grupo testigo (P>0,2). Además, no se descubrió ninguna asociación significativa (P>0,05) entre los años del vehículo en los grupos de casos y testigos y las concentraciones de alcohol en la sangre de los conductores. Sin embargo, la diferencia en el grupo de casos era interesante. La edad media de los automóviles de los conductores implicados en los accidentes (I-VI) con concentraciones de alcohol en sangre (ver abajo) de 100 mg % o más era de 4,5 años, frente a 3,3 años entre los conductores de la serie de casos cuyas concentraciones estaban por debajo de 100 mg %. En el grupo testigo, las diferencias de edad, aunque no significativas (P>0,05), eran todo lo contrario, de 3,0 años (≥100 mg %) y de 3,8 años (<100 mg %).

En el momento y lugar de los accidentes, eran hombres los que conducían la mayoría, salvo un 11% (29 mujeres/258 total), de los coches *no* implicados (Cuadro 4). No obstante, estaban sobrerrepresentados de modo significativo en el grupo de casos constituidos exclusivamente por hombres (I-III, P=0,04; I-IV, P<0,01). En cuanto a la raza y el lugar de nacimiento, no se encontraron diferencias significativas entre los casos y testigos.

Las concentraciones de alcohol en la serie de *casos* según la hora del día y la categoría de accidente se presentan en el Cuadro 5, junto con datos adicionales pertinentes, si estaban disponibles. Se descubrieron altas concentraciones de alcohol (≥100 mg %) con una frecuencia mucho más alta, tanto en el grupo responsable de los accidentes (I-III, P<0,03) como en el grupo total de conductores implicados en accidentes (I-IV, P<0,01), durante las horas de la tarde, noche y madrugada (desde las 6 de la tarde hasta las 5 de la mañana) que durante el día. En todas las comparaciones que había complicación de alcohol, se han utilizado solo los 37 casos en los que la supervivencia después del accidente no llegó a seis horas—junto con sus 222 testigos pareados por localización. Esto se hizo para evitar los factores que se hubieran introducido al incluir casos en los que una supervivencia prolongada después del accidente hubiera permitido una disminución metabólica

Cuadro 4. Sexo del conductor.

Categoría del accidente[a]		Hombres	Mujeres	Total	P[b]
I, II, III	Casos	30	0	30	0,04
	Testigos	160	20	180	
IV, V, VI	Casos	13	0	13	0,23
	Testigos	69	9	78	
I-VI	Casos	43	0	43	0,01
	Testigos	229	29	258	
Total		272	29	301	

[a]Véase Cuadro 1 y texto.
[b]En cada agrupación la probabilidad es la exacta probabilidad de obtener ninguna mujer.

Cuadro 5. Concentración de alcohol en conductores lesionados mortalmente que fallecieron dentro de las seis horas después del accidente, por hora y categoría del accidente.

Categoría del accidente[a]	a.m.				p.m.			
	12-2	3-5	6-8	9-11	12-2	3-5	6-8	9-11
I, II, III	+3[b]	+3	0	+3	0	0[e]	+3	+3
	+3	+3		No exam.	0	0	+1[g]	+3
	+3	+2				No exam.[f]	+1[h]	+3
	+3	0[d]						+1
	+2							
	0[c]							
IV, V, VI	+3	+3		0	0	0		0[i]
		+3		No antecedentes			0	
		0						

[a]Véase Cuadro 1 y texto.

[b]Dentro de un período de tres horas se han agrupado concentraciones equivalentes de alcohol. La anotación semicuantitativa utilizada aquí y las concentraciones equivalentes son las suministradas por Gonzales *et al. (2)* Ver texto. 0 = No se detectó alcohol; *tr* = >0, <20 mg %; +1 = ≥20, <100 mg %; +2 = ≥100, <250 mg %; +3 = ≥250, <400 mg %.

[c]Conductor de 26 años escapando con carro robado chocó con el muro divisorio. Conductor arrojado al pavimento. Examen posmortem reportó patología no traumática.

[d]Conductor de 16 años escapando con carro robado lesionado mortalmente cuando pasó la luz roja y chocó otro carro por el costado. Examen posmortem reportó patología no traumática.

[e]Conductor de 19 años siguiendo otro carro en una competencia entró en un charco y perdió el control. Examen posmortem reveló patología no traumática.

[f]Conductor de 57 años con dolores torácicos se colapsó. Examen no reveló signos externos de trauma.

[g]Conductor de 59 años fue visto colapsarse sobre el volante antes del choque con otro carro y dos peatones. Examen posmortem reveló arteriosclerosis oclusiva coronaria, fibrosis del miocardio e hipertrofia cardíaca. Causa del colapso desconocida.

[h]Conductor de 52 años, chofer de autobús, fue visto colapsarse antes del accidente. Examen posmortem no reveló patología traumática pertinente. Causa del colapso desconocida.

[i]Conductor de 59 años en examen posmortem reveló ruptura de aneurisma cerebral. Como es usual cuando factores médicos se consideran posibles, el reporte atribuyó el accidente a "ataque del corazón" *(23)*.

considerable de las concentraciones de alcohol presentes en el momento del accidente. Esta necesaria precaución rara vez se tiene en cuenta en el análisis de datos de accidentes de vehículos de motor *(2, 6)*.

No se detectó alcohol en la mayoría (76%) de los 258 conductores del grupo total de *testigos* (Cuadro 6). No obstante, el 13% (34/258) tenían concentraciones en el margen de 20 a 99 mg % en el cual comienza un deterioro en la conducción, y el 3% (9/258) tenían concentraciones en el alto margen de 100 a 249 mg %.

El porcentaje de *casos* del grupo responsable de accidentes (I-III) con concentraciones de alcohol en sangre en el margen muy alto de 250 mg % y más, era del 46% (12/26), mientras que *ningún* miembro de la serie de testigos (seis veces mayor) se encontraba en este margen (Cuadro 6). Utilizando un χ^2 parcial, la diferencia caso-testigo entre los conductores con concentraciones ≥100 mg % era muy significativa (P<0,001). En el grupo total de conductores implicados en accidentes (I-VI), que contenía en las categorías IV-VI un número de conductores no responsables de sus accidentes y muertes, el 41% (15/37) de los que murieron dentro de las seis horas se encontraban en el rango de 250 mg % o más, frente al 0% (0/222) del grupo testigo correspondiente, lo cual es una diferencia muy significativa. La diferencia entre caso-testigo en el número de conductores en el grupo responsable del accidente (I-III) sin alcohol detectable (negativo) no era significativamente diferente (P = 0,66) del de los conductores con concentraciones relativamente bajas (>0, <100 mg %).

Dentro del grupo de casados, había una diferencia significativa en la concentración de alcohol en sangre (P<0,001) entre los casos responsables de accidentes y los testigos (Cuadro 7). Los casados de la serie de casos tenían con más frecuencia concentraciones elevadas (≥100 mg %) que los testigos casados. Dentro del grupo de no casados (compuesto de solteros, viudos, separados y divorciados), se encontró una diferencia similar

Cuadro 6. Concentración de alcohol en sangre en conductores mortalmente lesionados que murieron dentro de las seis horas, comparada con las de conductores no involucrados en los mismos sitios del accidente.[a]

Categoría del accidente[b]	Concentración de alcohol en sangre en mg (%)[c]		00	<20	20-29	100-249	250-399	No hay información	Total
I, II, III	Casos[d]	(#)	7	0	3	2	12	2	26
		(%)	27	0	12	7	46	8	100
	Testigos	(#)	115	4	27	8	0	2	156
		(%)	74	3	17	5	0	1	100
IV, V, VI	Casos[d]	(#)	7	0	0	0	3	1	11
		(%)	64	0	0	0	27	9	100
	Testigos	(#)	50	5	7	1	0	3	66
		(%)	76	8	11	2	0	5	102
Total casos		(#)	14	0	3	2	15	3	37
		(%)	38	0	8	5	41	8	100
	Testigos	(#)	165(195)	9(14)	34(34)	9(9)	0(0)	5(6)	222(258)
		(%)	74(76)	4(5)	15(13)	4(3)	0(0)	2(2)	99(99)

[a]Los casos donde la sobrevivencia después del accidente fue de seis horas o más se han omitido, para evitar los artefactos introducidos por el postaccidente, baja metabólica antemortem en las concentraciones de alcohol presente al momento del accidente. Sin embargo, por asunto de integridad con respecto a los conductores no involucrados, los números en paréntesis proporcionan la información de los conductores seleccionados en todos los sitios de accidente, sin importar la duración de la sobrevivencia de los correspondientes conductores mortalmente lesionados.
[b]Ver texto.
[c]10 mg = 0,01% por peso = 0,1 por mil.
[d]Ver notas al pie, Cuadro 5.

Cuadro 7. Estado civil y concentración de alcohol en los lesionados mortalmente, conductores responsables de accidentes, que murieron dentro del período de seis horas del accidente, y los testigos comparados por sitio.

Estado civil[a]		Concentración de alcohol 0-99 mg %	≥100 mg %	Total
Casados[b]	Casos	5	4	9
	Testigos	103	5	108
No casados[c]	Casos	5	10	15
	Testigos	43	3	46
Total[d]		156	22	178

[a]Dos miembros de la serie-casos I-II y dos testigos no examinados se han omitido.
[b]La diferencia caso-testigo en nivel de alcohol dentro del grupo de los casados es altamente significativa ($P<0,001$, parcial χ^2).
[c]La diferencia caso-testigo en nivel de alcohol dentro del grupo de los no casados es altamente significativa ($P<0,001$, parcial χ^2).
[d]En todo el grupo caso-testigo hubo una asociación muy significativa ($P<0,01$, parcial χ^2) entre el estado civil y la concentración de alcohol.

($P<0,001$). El estado civil (casado, no casado) también estaba asociado de modo significativo con la concentración de alcohol ($P<0,001$). Los no casados del grupo total de casos y testigos tenían con más frecuencia altas concentraciones de alcohol en sangre (≥100 mg %). También, las personas no casadas, sin referencia a su concentración de alcohol, estaban sobrerrepresentadas significativamente ($P=0,02$) en el grupo total de 43 casos, comparados con el grupo de 258 controles. El 49% de los casos estaban casados, frente al 67% de los testigos.

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($P=0,20$) entre los conductores responsables de accidentes y sus conductores testigos pareados por localización, con respecto al estado socioeconómico, tal como se clasifica utilizando la Clasificación de Ocupacio-

nes del Censo de los Estados Unidos. Tampoco se encontraron asociaciones significativas con respecto al estado socioeconómico en relación con la concentración de alcohol en los casos responsables de accidentes (P = 0,17) y en los testigos (P = 0,60). Finalmente, los conductores de la serie de casos se encontraban con una frecuencia significativamente mayor a menos distancia de sus domicilios que los conductores no implicados del grupo testigo.

DISCUSION

Rara vez se identifica un problema en investigaciones sobre la causa de accidentes si se incluye en los grupos de casos individuos no responsables de sus accidentes. Por extensión, las series de casos suelen incluir miembros cuyas características son similares a las de las poblaciones en riesgo no implicadas *(2)*. Esto disminuye la magnitud relativa de las diferencias caso-testigo en relación con las que se observarían si fuera posible comparar grupos exclusivamente compuestos por los responsables de accidentes con el resto de la población en riesgo. Por tanto, siempre que sea posible, es deseable subdividir las series de casos de acuerdo con la probable responsabilidad. Esto se ha realizado efectivamente, por ejemplo, en un estudio previo en el que la distribución de las concentraciones de alcohol de un grupo de conductores se comparó con la distribución de sus probables responsabilidades, valoradas independientemente *(7)*. Un motivo adicional de la subdivisión en grupos más homogéneos lo proporciona el hecho de que ciertos factores pueden variar en importancia de un grupo al siguiente, tal como ha sido demostrado por Barmack y Payne *(8-10)*.

Los conductores (junto con sus vehículos) en accidentes de las categorías I, II y III pueden ser considerados, razonablemente, de acuerdo con las evidencias disponibles, como responsables en la mayoría o en todos los accidentes en los que se vieron implicados. Por este motivo, los miembros de la serie de casos de estos accidentes han sido agrupados juntos en el análisis de los datos y nos hemos referido a ellos como "responsables del accidente". Un segundo grupo compuesto por los demás miembros de la serie de casos, de accidentes de categorías IV, V y VI, han sido designados como "de responsabilidad cuestionable". Recordemos que el grupo de "responsables del accidente (I-III) constituía el 70% (30/43) de la serie de casos. Además, puesto que los accidentes en el grupo de responsabilidad cuestionable (IV-VI) incluía a algunos conductores no responsables, la fracción de todos los conductores responsables de accidentes en la serie *completa* de casos, derivada del grupo I-III, era sin duda considerablemente superior al 70%.

La inclusión en el grupo de responsabilidad cuestionable (IV-VI) de algunos conductores no responsables se podría esperar que hubiera desplazado las características de conductores de este grupo a una posición intermedia entre las del grupo responsable y las de los testigos correspondientes. En la medida en que los números relativamente pequeños del grupo de responsabilidad cuestionable permitían un análisis, este reveló de forma consistente que se trataba de casos, como puede verse en varios de los cuadros.

La preponderancia muy significativa de accidentes en viernes, sábado y domingo es consistente con las distribuciones observadas casi invariablemente en otros lugares. La preponderancia significativa de accidentes durante la tarde, la noche y la madrugada también se ha observado previamente con frecuencia. No obstante, merece comentarse que los períodos con los números máximos de accidentes, entre las 12 de la noche y las 2 de la mañana y entre las 3 y las 5 de la mañana tienen una circulación relativamente escasa. En contraste, el número mínimo de accidentes (uno) en cualquier período de tres horas tuvo lugar en el que terminaba a las 9 de la mañana, período durante el cual el tráfico en la ciudad aumenta mucho. Estos datos son muy similares a los obtenidos en el estudio sobre accidentes peatonales en Manhattan, y sugieren, como se ha mencionado previamente, que la exposición bruta por sí misma no es el principal determinante de tales accidentes, y que los factores de importancia son más activos en otros períodos del día *(2)*. Esto debe conducir también a cuestionar la conveniencia de utilizar el total *no calificado* de millas recorridas como el denominador de las tasas de accidentes, tal como se calculan para investigaciones y otros propósitos.

Este predominio de accidentes durante la tarde, la noche y la madrugada subraya de nuevo la importancia de poner énfasis en el mismo período en la organización de la atención médica de urgencia, "un punto de importancia ge-

neral en el contexto de accidentes de automóviles" *(2)*. Por ejemplo, solo seis de los 43 casos sobrevivieron durante seis horas o más, y 34 o habían muerto al llegar a las instalaciones médicas a las cuales fueron conducidos o murieron dentro del período de una hora después de sus accidentes. Además, entre los 29 accidentados entre las 6 de la tarde y las 9 de la mañana, solo tres permanecían vivos a las 9 de la mañana. En consecuencia, es esencial una pronta atención médica durante estas horas de poco movimiento. No obstante, ya que la muerte fue inmediata en muchos casos, solo una mejor protección de los ocupantes del vehículo pudiera haber contribuido, una vez que se produjeron sus accidentes, a la posible supervivencia de muchos de los que murieron.

La falta de una asociación significativa entre la condición de la carretera y la ocurrencia de accidentes (Cuadro 2) también se observó en el estudio sobre los accidentes peatonales. Sin embargo, tal como se comentó en aquel contexto, el diseño utilizado no es correcto para los posibles cambios en la densidad asociados con la climatología *(2)*.

Generalmente se acepta que los conductores jóvenes tienen tasas más altas de accidentes mortales, productores de lesiones y de daños a bienes *por cada titular de un permiso de conducir*, que los producidos en las décadas siguientes *(11)*. Esto se ha interpretado ampliamente para señalar que tales conductores conducen de modo más peligroso. No obstante, tales diferencias en las tasas entre grupos por cada titular de permiso pueden resultar: 1) exclusivamente de diferencias en la cantidad y calidad de la exposición; 2) de diferencias en los riesgos asumidos, permaneciendo constante la exposición, o 3) de una combinación de ambos. Aunque la importancia potencial de tales diferencias en la calidad y la cantidad de la exposición ha sido subrayada por algunas autoridades, como McFarland y Moore *(12)*, con frecuencia se ha pasado por alto en la discusión de accidentes de carreteras nacionales y en el diseño de medidas contra accidentes.

Si los conductores jóvenes suelen conducir de modo más peligroso en las mismas condiciones de exposición, la edad de los conductores en accidentes debería tender a ser más baja que la de los no implicados, expuestos de modo similar. En la investigación aquí presentada los conductores mortalmente lesionadados resultaron en conjunto tener *más edad*, aunque la diferencia no era significativa, respecto al grupo de los conductores no implicados pero igualmente expuestos (Cuadro 3). Este descubrimiento es consistente con la posibilidad de que las diferencias asociadas con la edad en las tasas de accidentes por cada titular de permiso antes citadas resultan principalmente de las diferencias asociadas con la edad en la calidad y la cantidad de exposición, más que diferencias en el riesgo por cada unidad de exposición; por ejemplo, por cada milla conducida, sin calificar otros factores. No obstante, la serie aquí tratada es de tamaño moderado, consistiendo en 43 casos y 258 testigos, y por lo tanto los datos relativos a este punto deberían considerarse sugerentes y pendientes de confirmación, antes de ser considerados concluyentes.

Esta investigación no fue diseñada para determinar directamente el papel del vehículo en sí, ni desde el punto de vista de causa de accidentes, ni desde el punto de vista de producción de lesiones por accidente. No obstante, la falta de diferencias significativas entre los casos y testigos con respecto a la edad de los coches no apoya la posibilidad de que los factores asociados con el envejecimiento del vehículo contribuyeran de modo importante a causar los accidentes mortales estudiados. Sin embargo, esto no excluye ni aquellos tipos de factores propios del vehículo que contribuyen con menos frecuencia que los factores tratados, ni los que no están asociados de modo significativo con los años del vehículo. Ya que se sabe que se producen accidentes debidos tanto a fallas mecánicas, asociadas con el uso, como al diseño y fabricación defectuosa *(13)*, la determinación del papel de tales factores en la causa debería obtenerse mediante estudios controlados y diseñados de modo adecuado, en los que tales variables de los vehículos se estudien directamente. Este no fue el objetivo de la investigación aquí presentada.

La característica observada con más frecuencia en los conductores que murieron, además del sexo masculino, fue una concentración extremadamente alta de alcohol (Cuadro 5). Esto era particularmente cierto durante las últimas horas de la tarde y las primeras de la mañana. Por ejemplo, de los 15 conductores muertos durante el período entre las 11 de la noche y las 5 de la mañana, 12 habían bebido mucho (2, 3+), uno moderadamente (1+), y solo dos, en ambos casos conductores de coches robados, no habían bebido nada. En el grupo responsable

de accidentes (I-III), 14/26 (54%) de todos los conductores tuvieron concentraciones de alcohol ≥100 mg %, y 12/26 (46%) tuvieron concentraciones ≥250 mg %! A fin de apreciar debidamente estas concentraciones, un hombre, por ejemplo, con un peso de 155 libras, que bebe una hora o menos antes de la prueba, y dentro de un intervalo de dos horas de haber ingerido una comida media, tendría que consumir un mínimo de aproximadamente 5 onzas de alcohol con una graduación (EUA) del 80% para alcanzar una concentración de alcohol en sangre de 50 mg %, 7,5 onzas para alcanzar 100 mg %, y 15,5 onzas para alcanzar 250 mg % *(14)*.

Es importante que, a pesar de que las visitas a los lugares tuvieran lugar principalmente por la tarde y por la noche, el 76% (195/258) de los conductores del grupo testigo completo no habían bebido en un grado medible. Sin embargo, una minoría importante, además de los conductores implicados en los accidentes, habían bebido, ya que el 13% tenían concentraciones de 20-99 mg %, y el 3% de 100-249 mg %. La combinación de beber y conducir en los momentos y lugares de los accidentes no debe considerarse, por consiguiente, como algo insólito. No es el propósito de este artículo comentar la considerable evidencia de que el rendimiento del conductor se deteriora con un incremento de la concentración de alcohol. No obstante, se ha demostrado repetidas veces que el rendimiento de algunos individuos empieza a deteriorarse con concentraciones de menos de 50 mg %, y que, según un comité de expertos, "... a medida que aumenta la concentración de alcohol en la sangre, una proporción progresivamente mayor de tales individuos se ven afectados de esta forma, hasta que, al llegar a una concentración de alcohol en la sangre de... (100 mg %) ... todos los individuos están afectados negativamente" *(15)*. De modo similar, el informe de un comité especial de la Asociación Médica Británica declaró: "El comité considera que una concentración de 50 mg de alcohol en 100 ml de sangre mientras se conduce un automóvil es la máxima que se puede aceptar como completamente consistente con la seguridad de otros usuarios de la carretera. Mientras que puede que haya circunstancias en las cuales la capacidad individual de conducir no se deteriore de modo significativo al llegar a este nivel, el comité está impresionado por la rapidez con la cual sucede un deterioro con concentraciones en sangre en exceso de 100 mg/100 ml. Esto es cierto incluso en el caso de bebedores habituales y conductores experimentados. El comité no puede concebir ninguna circunstancia bajo la cual podría considerarse seguro que una persona condujera un automóvil en carreteras públicas con una cantidad de alcohol en sangre superior a 150 mg/100 ml" *(16)*. Tales afirmaciones proceden de una gran recopilación de evidencias, bien documentadas e internamente consistentes, obtenidas por investigaciones de laboratorio, ensayos de campo y estudios epidemiológicos *(7, 14, 17-21)*. Estas evidencias se revisan en otros lugar *(22)*.

Algunos de los accidentes en los cuales el alcohol estaba ausente o presente en baja concentración implicaron otras circunstancias que se puede presumir razonablemente que fueron las responsables de las muertes producidas (Cuadro 5). Aparte de la cuestión de si un accidente *precedido* por la muerte o incapacitación del conductor por motivos diferentes a la embriaguez debería considerarse o no como accidente automovilístico mortal, en el grupo responsable de accidentes (I-III), los accidentes en los cuales había concentraciones muy altas de alcohol (≥250 mg %) (12), huida con coches robados (2) carreras de desafío (1), y factores presumiblemente médicos (3) sumaron el 69% (18/26) del grupo responsable de accidentes, tal como se ha definido aquí. La embriaguez muy marcada en los 12 casos citados (≥250 mg %) no se encontró en ningún miembro del grupo testigo (Cuadro 6). Además, no se observó ninguno de los otros acontecimientos citados en relación con el grupo testigo. Por consiguiente, los factores que acabamos de listar, en conjunto, distinguieron entre los casos y testigos en un 69% (18/26) de los casos en el grupo responsable de accidentes. En conjunto, estos mismos factores, sobre todo la embriaguez, también estuvieron representados en el grupo compuesto por los de responsabilidad dudosa (IV-VI), pero no en el grupo correspondiente de testigos (Cuadros 5 y 6).

Hay considerables evidencias de que existe en otras partes una situación similar con respecto a la importancia de la embriaguez en accidentes mortales de conductores. No obstante, parece que solo un estudio anterior sobre accidentes mortales de conductores ha utilizado una serie de casos adecuadamente definida y recogida *(6)*, y los métodos habitualmente empleados, los que se comentan en otro lugar *(6, 22)*, suelen dar importantes subestimaciones de la frecuencia y

grado real del papel del alcohol. En el único estudio adecuado, que trató de la distribución por concentración de alcohol de los conductores mortalmente lesionados en accidentes de un vehículo en el Condado de Westchester, adyacente a la Ciudad de Nueva York, el 70% tenía concentraciones de 50 mg % o más, el 57% de 100 mg % o más, y el 49% de 150 mg % o más. Estos datos son similares a los obtenidos en este estudio del grupo responsable de accidentes, y, junto con los datos sobre los conductores expuestos de modo similar pero no afectados, deberían dejar pocas dudas sobre la génesis de una porción marcadamente importante del heterogéneo problema de los accidentes mortales. También existen muchas evidencias sobre la importancia del alcohol en varios tipos de accidentes *no mortales* de automóviles *(7-10, 21),* pero aún queda mucho por investigar.

Los episodios presumiblemente médicos incluidos en el Cuadro 5 son consistentes con los conocimientos previos *(23),* pero la fracción de la serie de casos afectada no debería considerarse indicativa de la importancia de tales factores en la visión de conjunto de los accidentes mortales debido a que los números son estadísticamente bajos. Además, como se indica en otro lugar *(23),* aunque es cierto que semejantes accidentes suceden, este conocimiento *no* debería utilizarse, por sí mismo, como base o justificación de programas de restricción de permisos de conducir por cuestiones médicas. Se puede demostrar fácilmente que la alta infrecuencia de tales sucesos en la enorme población de conductores en riesgo, así como las dificultades prácticas inevitables en los programas médicos de selección de los tipos frecuentemente propuestos, hacen que tales programas sean irrazonables tanto teórica como prácticamente, en vista de los conocimientos actuales *(23, 24).* También es interesante, en conexión con las propuestas que se han hecho para restringir los conductores de más edad, que ninguno de los conductores en este grupo tenía 60 años o más.

Tanto en el grupo de casados como en el de no casados, los miembros de la serie de casos tenían concentraciones de alcohol significativamente más altas (Cuadro 7). Esto es consistente con los datos del Cuadro 6 y con otras evidencias *(q.v.)* que documentan el marcado aumento en el riesgo asociado con una elevada concentración de alcohol. La significativa correlación negativa entre el estado civil y el nivel de alcohol, y la significativa sobrerrepresentación de los no casados en el grupo de casos son de más interés, y deberían ser el tema de otras investigaciones. Es muy posible que estas diferencias entre casos y testigos hubieran sido mayores si hubiera sido posible medir la estabilidad de los estados maritales y otros estados sociales de los casos y testigos. Un apoyo importante al significado de tales variables sociales se ha obtenido de las investigaciones de otros. Por ejemplo, Tillmann y Hobbs *(25),* en una investigación controlada sobre los taxistas con tasas de accidente altas y bajas, encontraron que aquellos con las tasas más altas tenían estados maritales menos estables. Además, Tillmann, y McFarland *et al. (11)* descubrieron que entre los agentes comerciales, aquellos con las tasas más altas tenían contactos estadísticamente más frecuentes con empresas crediticias y con diferentes instituciones sociales. La importancia de las variables sociales y psicológicas en los accidentes entre aviadores también se ha documentado bien por Barmack y Payne *(8, 10).* Además de su relación con semejantes informes, los resultados de este estudio deberían considerarse también en relación con la "considerable recopilación de literatura sobre el alcoholismo y el matrimonio", recientemente revisada por Bailey *(26).*

En base a las evidencias actuales, no es posible determinar en qué medida el alcohólico, en comparación con el bebedor no alcohólico, contribuye a la importante fracción de accidentes mortales, y también aparentemente no mortales, en los que el alcohol se ve implicado. No obstante, el que una proporción muy importante de los accidentes causados por conductores en los cuales el alcohol era un factor, implicaba concentraciones de alcohol excepcionalmente altas (por ejemplo el 46% $\geq$250 mg %) sugiere que en estos mismos casos se trataba de algo más que un hábito de beber puramente social. Por consiguiente, tal como se ha señalado en relación con la discusión del mismo problema entre peatones, muchas de las estrategias implícitas en las medidas actuales de control pueden ser inapropiadas para el problema, puesto que no se podría esperar que los alcohólicos estuvieran influidos apreciablemente por las aproximaciones empleadas *(2, 22, 27).*

Existe una gran necesidad de investigaciones con respecto a la relación de bebedores no alcohólicos, así como de alcohólicos, con los accidentes de automóviles, ya que cada vez es más

probable que el problema del alcoholismo en la sociedad moderna, desatendido en gran parte, explique importantes fracciones del total de accidentes y de muertes por automóviles. También hay una gran necesidad de investigaciones con respecto a las circunstancias en las que tiene lugar el consumo de alcohol que precede a los accidentes relacionados con el alcohol, y a este respecto Barmack y Payne *(8)* han realizado un excelente inicio.

A pesar de que las distribuciones por concentración de alcohol, todas ellas fuertemente ponderadas con valores excepcionalmente altos, han sido notificadas antes, por ejemplo, en Westchester *(6)* y en Baltimore *(28)*, existe una impresión creciente en la literatura de que las concentraciones encontradas entre los individuos responsables de accidentes están *habitualmente* en el margen mucho más bajo que con frecuencia es alcanzado por los bebedores sociales ordinarios. Está bien documentado que muchos conductores y peatones responsables de accidentes tienen concentraciones mucho más bajas, y que tales individuos están significativamente sobrerrepresentados en las series de casos. Sin embargo, la suposición de que las personas con concentraciones tan bajas predominan mucho entre los conductores responsables de accidentes en la mayoría de los accidentes que implican alcohol no se ve justificada por la evidencia actual, al menos en lo que se refiere a los accidentes mortales.

Se ha discutido por mucho tiempo la cuestión de si son los hombres o las mujeres los conductores más seguros, y generalmente se citan en favor de las conductoras las tasas más bajas entre mujeres en accidentes por cada titular de permiso de conducir, sin dar información sobre si las mujeres conducen tanto o en las mismas condiciones que los hombres. Debe señalarse que no había ninguna mujer en la serie de casos. Además, considerando la hora del día de muchos de los accidentes de la serie, no es sorprendente que pocas mujeres aparecieran en el grupo testigo (Cuadro 4). Sin embargo, los hombres estaban significativamente sobrerrepresentados en la serie de casos. Las diferencias de este tipo bien pueden deberse a diferencias en las circunstancias culturales, sociales y personales bajo las cuales ambos sexos conducen, como ha sido sugerido, entre otros, por McFarland y Moore *(12)*. Por ejemplo, puede ser que concentraciones muy altas de alcohol sean más frecuentes entre los hombres que entre las mujeres expuestas de modo similar, y que esto sea la base de una parte de la disparidad observada. No obstante, la cuestión es compleja y necesitará muchas más investigaciones.

La proximidad significativamente mayor a sus hogares de los casos que la de los testigos es interesante (Cuadro 8), primero porque duplica el mismo resultado del estudio sobre los peatones mortalmente lesionados *(2)*, y, en segundo

Cuadro 8. Lugar de residencia de los lesionados mortalmente y los conductores del grupo testigo.

	Casos		Testigos	
	Número	%	Número	%
Residencia y lugar accidente mismo municipio	35(25)[a]	81(83)[a]	166(108)[a]	64(60)[a]
Residencia diferente municipio de N.Y.	6(4)	14(13)	44(35)	17(19)
Residencia en otras partes del Edo. de N.Y.	2(1)	5(3)	29(20)	11(11)
Otras partes de EUA	0(0)	0(0)	19(17)	7(9)
Total	43(30)	100(99)	258(180)	99(99)

[a]Los paréntesis dan la información de accidentes en Categorías I, II y III, y de los testigos comparados por sitio.

$P = 0{,}04$ (χ^2) por toda la diferencia en residencia del caso-testigo (I-VI).

$P = 0{,}03$ (χ^2) por la diferencia en residencia del caso-testigo responsable de accidentes.

$P = <0{,}03$ (parcial χ^2) por toda la diferencia en residencia caso-testigo (I-VI) comparando la residencia en N.Y. con la residencia en otros sitios.

$P = 0{,}02$ (parcial χ^2) por la diferencia en residencia en el caso-testigo (I-III) responsable de accidentes, comparando la residencia en la Ciudad de Nueva York con la residencia en otros lugares.

lugar porque confirma en un distrito urbano el mismo descubrimiento obtenido con respecto a accidentes en un grupo de distritos rurales *(29)*. Aunque los motivos de esta mayor proximidad no puedan determinarse sin más investigación, se podría esperar que los conductores que habían bebido de forma muy excesiva se encontraran más cerca de sus casas que otros conductores en los mismos distritos. Los datos en el Cuadro 8 también tienen un interés añadido porque indican que, como sucede con los accidentes de peatones, el problema de los accidentes mortales de conductores en Nueva York es de origen predominantemente local. A diferencia de los conductores no comprometidos en ningún accidente pero igualmente expuestos que otros, el 83% (25/30) de los conductores del grupo responsable por los accidentes sufrió heridas mortales en el mismo barrio en que vivía y solo uno de 30 de los responsables provenía de fuera de la ciudad.

RESUMEN

Se efectuó una comparación entre conductores de automóviles no comerciales que quedaron mortalmente heridos èn la Ciudad de Nueva York y los no comprometidos que pasaban por el sitio del accidente a la misma hora del día y el mismo día de la semana. La mayor diferencia observada en los dos grupos fue el consumo previo de alcohol. De los conductores clasificados como probablemente responsables por los accidentes que tuvieron, 73% había estado bebiendo alguna cantidad de licor, en tanto que solo 26% de los no comprometidos, con una exposición similar, lo había hecho. El 46% del grupo responsable por los accidentes ocurridos tenía concentraciones de alcohol en sangre muy elevadas, de 250 mg % o más. En cambio, ninguno de los conductores del amplio grupo testigo tuvo una concentración de esa magnitud.

En el grupo de personas mortalmente heridas, pero no en el grupo testigo, hubo también conductores de vehículos robados que trataban de huir, un conductor que murió en una carrera de velocidad y un pequeño grupo de conductores, todos de unos 50 años, cuyos accidentes fueron el resultado de incapacidad previa por razones médicas. Se señaló que todos los conductores de estas últimas categorías estaban sobrios y que la incidencia de accidentes en el grupo incapacitado por razones médicas no debe emplearse *per se* para justificar programas de restricción de la licencia médica sobre la base de las pruebas actuales.

Las personas mortalmente heridas estaban mucho más cerca de su casa que los conductores no comprometidos que tuvieron una exposición similar, y casi ninguna de las personas heridas de gravedad vivía fuera de la ciudad.

El grupo de casos estaba formado completamente por hombres. Aunque pocas mujeres manejaban un automóvil en la hora y el lugar de los accidentes, ocurridos sobre todo de noche y en las primeras horas de la mañana, fue excesiva la representación de hombres en dicho grupo. Las personas que sufrieron heridas mortales eran en su mayoría no casadas y se observó que en el grupo de casos y testigos las personas no casadas tenían concentraciones de alcohol en sangre mucho mayores que las casadas.

La edad y el estado socioeconómico de los conductores heridos mortalmente no fueron muy diferentes de los de un grupo testigo con exposición similar pero no comprometido en accidentes y no se encontró ninguna relación entre el haber tenido un accidente y la antigüedad del vehículo.

Por último, se sugirió que el alcoholismo más bien que el consumo de alcohol en un medio social fue la causa de los accidentes en el caso de los conductores con elevadas concentraciones de alcohol.

AGRADECIMIENTO

No habría sido posible realizar este trabajo sin la magnífica cooperación del Dr. Milton Helpern, Médico Forense Jefe de la Ciudad de Nueva York, ni de los funcionarios y otras personas del Departamento de Policía de la Ciudad de Nueva York. Los autores desean expresar su agradecimiento particularmente al Sr. Stephen P. Kennedy, ex Comisionado de Policía, al Sr. John J. King, Inspector Subjefe y Comandante de la División de Seguridad, al Capitán Milton Zarchin, Comandante de la Brigada de Investigación de Accidentes, al Teniente James Donnelly, Comandante de la Oficina de Registro de Accidentes, y al Teniente Hugh A. Cleary y al Sargento Joseph Cea de la Brigada de Investigación de Accidentes.

Agradecemos a los Sres. Blaine A. Braniff, Robert B. McFadden y Richard M. Sallick de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cor-

nell y Robert E. Carroll de la Facultad de Medicina de Albany, que sobrellevaron gran parte de la carga impuesta por las visitas locales a menudo a horas inconvenientes y realizaron su trabajo con un alto grado de competencia profesional. Los autores desean expresar también su reconocimiento al Dr. Alan M. Gittelsohn, Director de la Oficina de Bioestadística del Departamento de Salud del Estado de Nueva York, y a la Sra. Wilhemina Calhoun por su gran ayuda en la evaluación de los datos, así como al personal de la División de Investigaciones Epidemiológicas y del Programa de Residencia en Epidemiología por su continuo apoyo.

Referencias

(1) *Accident Facts* (Edición de 1961) Chicago, Illinois, National Safety Council, 1961.

(2) Haddon, W., Jr., P. Valien, J. R. McCarroll y C. J. Umberger. A controlled investigation of the characteristics of adult pedestrians fatally injured by motor vehicles in Manhattan. *J Chron Dis* 14:655, 1961.

(3) Gonzales, T. A., M. Vance, M. Helpern y C. J. Umberger. *Legal Medicine Pathology and Toxicology* (2ª ed.), Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1954, pág. 1095.

(4) Salem, H., G.H.W. Lucas y D. M. Lucas. Saran plastic bags as containers for breath samples. *Canad Med Assoc J* 82:682, 1960.

(5) Friedmann, T. E. y K. M. Dubowski. Chemical testing procedures for the determination of ethyl alcohol. *JAMA* 170:47, 1959. También se publicó en: *Chemical Tests for Intoxication Manual,* Committee on Medicolegal Problems, *Am Med Assoc,* Chicago, Illinois, 1959.

(6) Haddon, W., Jr. y V. A. Bradess. Alcohol in the single vehicle fatal accident: Experience of Westchester County, New York. *JAMA* 169:1587, 1959. Reimpreso en: *Traff Saf Res Rev* 3, 1959.

(7) Smith, H. W. y R. E. Popham. Blood alcohol levels in relation to driving. *Canad Med Assoc J* 65:325, 1951.

(8) Barmack, J. E. y D. E. Payne. Injury-producing private motor vehicle accidents among airmen: Psychological models of accident-generating processes. *J Psychol* 52:3, 1961.

(9) Barmack, J. E. y D. E. Payne. Injury-producing private motor vehicle accidents among airmen: I. The role of drinking. *Highw Res Bd Bull* 285, 1961.

(10) Barmack, J. E. y D. E. Payne. Injury-producing private motor vehicle accidents among airmen: II. Background correlates of the lost-time accident. *Highw Res Bd Bull* 285, 1961.

(11) McFarland, R. A., R. C. Moore y A. B. Warren. *Human Variables in Motor Vehicle Accidents: A Review of the Literature.* Boston, Massachusetts, Harvard School of Public Health, 1955.

(12) McFarland, R. A. y R. C. Moore. *Youth and the Automobile.* Presentado ante la Conferencia sobre Niños y Adolescentes celebrada en la Casa Blanca en 1960. Reimpreso por la Association for the Aid of Cripple Children.

(13) *Comstock vs. General Motors et al.,* 358 Mich. 163, 99 N.W. 2d 627, 1959.

(14) Coldwell, B. B. (ed.), *Report on Impaired Driving Tests.* Crime Detection Laboratory, Royal Canadian Mounted Police. Ottawa, Queen's Printer, 1957.

(15) *Proceedings of the Symposium on Alcohol and Road Traffic, 1958,* Indiana University, 1959.

(16) Alcohol and road accidents. Report of Special British Medical Association Committee. *Br Med J* 1:269, 1960.

(17) Loomis, T. A. y T. C. West. The influence of alcohol on automobile driving ability. An experimental study for evaluation of certain medicolegal aspects. *Quart J Stud Alcohol* 19:30, 1958.

(18) Drew, G. C., W. P. Colquhoun y H. A. Long. Effect of small doses of alcohol on a skill resembling driving, *Br Med J* 2:5103, 1958. Reimpreso en: *Traff Saf Res Rev* 1:4, 1959.

(19) Bjerver, K. y L. Goldberg. Effect of alcohol ingestion on driving ability: Results of practical road tests and laboratory experiments. *Quart J Stud Alcohol* 11:1, 1950.

(20) Cohen, J., E. J. Dearnaley y C.E.M. Hansel. The risk taken in driving under the influence of alcohol. *Br Med J* 15:1438, 1958.

(21) Lucas, G.H.W., W. Kalow, J. D. McColl, B. A. Griffith y H. W. Smith. Quantitative studies of the relationship between alcohol levels and motor vehicle accidents. *Proceedings of the Second International Conference on Alcohol and Road Traffic,* Toronto, 139, 1953.

(22) Haddon, W., Jr. Alcohol and highway accidents. Leído ante American Medical Association Symposium on the medical aspects of automobile injuries and deaths. One Hundred and Tenth Annual Meeting. Nueva York, 27 de junio de 1961.

(23) Haddon, W., Jr. En: Warshaw, L.J. (ed.), *The Heart in Industry.* P. B. Hoeber, 1960, págs. 406-407.

(24) Haddon, W., Jr. Drivers' licenses. *AMA News (Letters)* 4, 1961.

(25) Tillman, W. A. y G. E. Hobbs. The accident-prone automobile driver: A study of the psychiatric and social background. *Am J Psychiatr* 106:321, 1949.

(26) Bailey, M. B. Alcoholism and marriage. A review of research and professional literature, *Quart J Stud Alcohol* 22, 81, 1961.

(27) Schmidt, W. S. y R. G. Smart. Alcoholics, drinking and traffic accidents. *Quart J Stud Alcohol* 20:631, 1959.

(28) Freimuth, H. C., R. W. Spencer y R. S. Fisher. Alcohol and highway fatalities. *J Forens Sci Soc* 3:65, 1958. Reimpreso en: *Traff Saf Res Rev* 4:23, 1960.

(29) Anónimo. *The Federal Role in Highway Safety.* Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1959.

EDAD AL PRIMER PARTO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA[1]

B. MacMahon,[2] P. Cole,[3] T. M. Lin,[4] C. R. Lowe,[5] A. P. Mirra,[6] B. Ravnihar,[7] E. J. Salber,[8] V. G. Valaoras[9] y S. Yuasa[10]

En siete lugares del mundo se realizó un estudio internacional en colaboración sobre el cáncer de mama y la experiencia reproductiva. En todas las áreas estudiadas se observó una marcada relación entre la edad al primer parto y el riesgo de cáncer de mama. Se estima que las mujeres que dan a luz por primera vez cuando tienen menos de 18 años solo tienen aproximadamente un tercio de riesgo de cáncer de mama en relación con aquellas cuyo primer parto no se produce hasta la edad de 35 años o más. Los partos después del primero, incluso si tienen lugar a una edad precoz, tienen muy poco o ningún efecto protector. El reducido riesgo de cáncer de mama en las mujeres que dan a luz por primera vez a una edad temprana explica la relación inversa previamente observada entre la paridad total y el riesgo de cáncer de mama, ya que las mujeres que dan a luz por primera vez a una edad temprana suelen llegar a tener, con el transcurso del tiempo, una alta paridad. La asociación con la edad al primer parto requiere diferentes tipos de hipótesis etiológicas que las que se han invocado en el pasado para explicar la asociación entre el cáncer de mama y la experiencia reproductiva.

Una de las características epidemiológicas del cáncer de mama observadas con más consistencia es la asociación inversa entre el número de veces que una mujer ha dado a luz y su riesgo de contraer la enfermedad. Esta asociación se observó en todas las áreas geográficas y en todos los grupos étnicos en los cuales se ha estudiado. Se ha interpretado la asociación como indicadora de que algún factor concomitante con el embarazo protege contra el desarrollo posterior del cáncer de mama, y que el grado de protección se relaciona con el número de embarazos.

El análisis de los datos de un estudio reciente, producto de la colaboración internacional, ha mostrado que el riesgo de cáncer de mama se correlaciona estrechamente con la edad al primer embarazo *(1-4* y Lin, Chen y MacMahon; Ravnihar, MacMahon y Lindtner; Mirra y Cole, datos inéditos). Estos análisis se basaban en las edades de las mujeres en su primer embarazo, incluso si aquel embarazo terminó en aborto. Diferencias entre casos y testigos respecto a la frecuencia de abortos se observaron solo en pocos centros, y sugerían un aumento de riesgo con el aborto, contrario a la reducción del riesgo asociada con los partos a término. Por lo tanto, parecía digno de consideración efectuar análisis, limitando la atención a la edad a la cual tuvo lugar el primer parto a término. Los detalles se presentan en este artículo. El análisis se ha extendido también para considerar con más detalles las posibles interrelaciones con otras variables y para examinar el efecto de la edad en partos diferentes del primero.

Fuente: *Bulletin of the World Health Organization* 43:209-221, 1970.

[1]Este estudio se financió con los subsidios siguientes: E-385A de la Sociedad Americana de Cáncer; 402-C-200 de la Fundación Boris Kidric de Yugoslavia; del Consejo de Investigaciones Médicas de Gran Bretaña; del Ministerio de Salud y Bienestar del Japón; 5 PO1 CA 06373 del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos; del Consejo Nacional para la Ciencia de China (Taiwán), y R/00057, R/00062, R/00072 y C2/181/24 de la Organización Mundial de la Salud.

[2]Profesor, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, Massachusetts, E.U.A

[3]Profesor Auxiliar, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública de Harvard.

[4]Profesor Adjunto, Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán.

[5]Profesor Mansel Talbot, Departamento de Medicina Social y Ocupacional, Escuela Nacional de Medicina de Gales, Universidad de Gales, Cardiff, Gales.

[6]Director, Registro Central de Cáncer, São Paulo, Brasil.

[7]Profesor, Instituto de Oncología, Facultad de Medicina, Universidad de Liubliana, Yugoslavia.

[8]Investigador Principal Adjunto, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública de Harvard.

[9]Profesor, Departamento de Higiene y Epidemiología, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia.

[10]Médico, Departamento de Epidemiología, Instituto de Salud Pública, Tokio, Japón.

METODOS

El estudio de casos y testigos que es la fuente de estos datos ha sido descrito previamente. Se llevó a cabo en siete lugares del mundo; las poblaciones incluidas mostraron un amplio margen de tasas de incidencia de cáncer de mama—desde una máxima de 55 por 100.000 personas y por año en Boston, Estados Unidos, hasta aproximadamente 10 por 100.000 en Tokio, Japón, y Tapei, Taiwán. En lo posible, los casos incluyeron a todas las mujeres que residían en las áreas estudiadas y que estaban hospitalizadas por un primer diagnóstico de cáncer de mama durante el período del estudio. Las testigos eran enfermas hospitalizadas en los mismos hospitales por otras condiciones diferentes de cáncer de mama. Para cada enferma de cáncer de mama entrevistada se entrevistaron a las tres enfermas elegibles que se encontraban en las camas más cercanas a la del caso índice. La elegibilidad requería ser residente de la población del estudio, no haber padecido cáncer de mama y tener más de 35 años de edad (a menos que la enferma de cáncer de mama tuviera menos de 35 años, en cuyo caso se requería una compatibilidad de edad dentro de un intervalo de dos años de la edad de la enferma de cáncer de mama). El impreso de la entrevista y el protocolo del estudio eran los mismos para todos los centros. La codificación, el procesamiento de los datos y los análisis para todas las áreas estudiadas se efectuaron en un solo centro de coordinación.

En total, se entrevistaron a más de 4.000 casos de cáncer de mama y a casi 13.000 enfermas testigo. En cinco de los centros, los casos de cáncer de mama incluían al 80% o más de los casos que se sabía que se habían producido durante el período del estudio. En dos centros no fue posible una averiguación total, pero se cree que los casos entrevistados representaban en uno de ellos (Tokio) aproximadamente el 50% de todos los casos incidentes, y en el otro (São Paulo, Brasil) aproximadamente el 70%.

Para el propósito de este análisis, la edad de cada mujer en el momento del nacimiento de cada uno de sus hijos que nacieron a término se computó por su propia fecha de nacimiento y las de sus hijos. Se excluyeron los abortos—definidos como embarazos con muerte fetal antes del quinto mes—pero se incluyeron a los niños nacidos muertos después de una gestación de cinco meses o más. La "paridad" también se define en términos de nacimientos, en o después del quinto mes del embarazo, de aquellos que nacieron vivos o muertos. Se incluían a las solteras y a las que estuvieron casadas en cualquier momento de su vida. En cinco de los siete centros (todos salvo Eslovenia y São Paulo), no se interrogó a las solteras sobre sus historias productivas, y se presumió que eran nulíparas. Los investigadores consideraron como "poco fidedigno" un pequeño número de entrevistas (56 casos, 128 testigos); estas han sido excluidas. También se han excluido 11 casos y 31 testigos cuyas edades al primer parto se desconocían. El número de mujeres sobre las cuales se basa este análisis se indica en el Cuadro 1.

RESULTADOS

Edad al primer parto

El Cuadro 2 muestra la relación entre la paridad total y el riesgo de cáncer de mama. En este cuadro, el riesgo de las mujeres de cualquier paridad específica en relación con el riesgo de las mujeres nulíparas se calcula por la fórmula habitual ad/bc, en donde a es el número de casos de la paridad en cuestión, b el número de testigos de la misma paridad, y c y d el número de casos y testigos nulíparas, respectivamente. Las tendencias no son regulares, pero, excepto en Eslovenia, donde la tendencia es débil, y en Tokio, donde es fuerte, los riesgos estimados de mujeres de una paridad de cinco o más están entre el 40 y el 60% de los de las nulíparas. Esta es la relación habitual entre la paridad y el riesgo de cáncer de mama, tal como lo han observado muchas veces investigadores anteriores.

El Cuadro 3 muestra la asociación del riesgo de cáncer de mama con la edad al primer parto. En los siete centros, el riesgo aumenta cuando aumenta la edad a la cual una mujer tuvo el primer parto. En cinco de los centros la tendencia es fuerte y regular, de modo que las mujeres que dieron a luz por primera vez con menos de 20 años de edad solo tienen aproximadamente un tercio del riesgo de aquellas cuyo primer parto tuvo lugar a la edad de 35 años o más. En Eslovenia la tendencia parece menos fuerte que en los demás centros. En este centro, la tendencia está de acuerdo con la de los demás centros para las mujeres que tuvieron su primer parto después de la edad de 20 años, pero el

Cuadro 1. Número de casos de cáncer de mama y de testigos entrevistados en los diferentes centros del estudio.

	Números incluidos en los análisis actuales						Números excluidos[a]	
	Casos			Testigos				
Centro	Que no han tenido parto	Que han tenido parto	Total	Que no han tenido parto	Que han tenido parto	Total	Casos	Testigos
Boston, EUA	203	374	577	467	1.262	1.729	29	78
Glamorgan, Gales	161	446	607	321	1.492	1.813	12	37
Atenas, Grecia	216	579	795	554	1.910	2.464	4	6
Eslovenia, Yugoslavia	153	601	754	419	1.862	2.281	18	27
São Paulo, Brasil	112	420	532	229	1.298	1.527	5	28
Taipei, Taiwán	34	177	211	55	589	644	3	4
Tokio, Japón	224	623	847	409	1.832	2.241	2	9
Todos los centros	1.103	3.220	4.323	2.454	10.245	12.699	73	189

[a]Las mujeres cuyas entrevistas fueron valoradas como "no fiables" por el entrevistador y aquellas cuya paridad o edad al primer parto no se registró o se excluyó.

Cuadro 2. Estimaciones del riesgo relativo[a] de cáncer de mama, por paridad.

	Paridad					
Centro	0	1	2	3	4	≥5
Boston	100	76	81	64	59	54
Glamorgan	100	68	60	63	61	42
Atenas	100	76	93	77	68	58
Eslovenia	100	93	89	84	83	90
São Paulo	100	78	87	60	62	57
Taipei	100	74	48	41	47	48
Tokio	100	82	84	60	59	34

[a]Riesgo relativo a un riesgo arbitrario de 100 para las nulíparas (ver texto).

riesgo relativo de las mujeres que dieron a luz antes de llegar a los 20 años es inconsecuentemente alto. En Taipei la tendencia es irregular, quizás debido a los bajos números de este centro, pero se obtiene la impresión de un bajo riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que tuvieron su primer parto a una edad temprana. Es interesante que la tendencia sea razonablemente consecuente entre los centros, a pesar de las diferencias considerables en la distribución de las mujeres por edad al primer parto. Por ejemplo, casi el 30% de las mujeres de São Paulo, pero solo el 7% de las de Glamorgan, Gales, tuvieron su primer parto antes de los 20 años de edad, pero los riesgos relativos de las mujeres en este grupo son similares en ambos centros. También es interesante que la reducción en el riesgo relativo parece que no depende del nivel total de tasas de cáncer de mama en una zona particular.

Los riesgos de las mujeres que tuvieron su primer parto entre las edades de 30 y 34 años se aproximan a los de las mujeres nulíparas, y, en todos los centros, las mujeres cuyo primer parto no se produjo hasta la edad de 35 años o más tenían de hecho riesgos más altos que los de las mujeres nulíparas.

En vista de la similitud general de estas tendencias, parecía razonable combinar los datos de todos los centros. El Cuadro 3 da una estimación, a partir de los datos agrupados, de que el riesgo de cáncer de mama para las mujeres que tienen su primer parto con menos de 20 años es aproximadamente la mitad del de las mujeres nulíparas, y el 40% del de las mujeres cuyo primer parto se difiere hasta la edad de 35 años o más.

Cuadro 3. Distribución porcentual de casos y testigos, y estimaciones del riesgo relativo de cáncer de mama, por edad al primer parto.

Grupo	Centro	Nulíparas	Que tuvieron parto, edad al primer parto: <20	20-24	25-29	30-34	≥35	Total
Casos	Boston	35,2	3,1	19,6	23,4	12,5	6,2	100,0
	Glamorgan	26,5	3,8	27,2	24,5	11,7	6,3	100,0
	Atenas	27,2	8,2	22,5	22,5	14,0	5,7	100,1
	Eslovenia	20,3	5,0	27,4	28,4	12,6	6,2	99,9
	São Paulo	21,5	20,5	39,1	13,2	3,4	2,3	100,0
	Taipei	16,1	16,6	41,7	14,7	8,1	2,8	100,0
	Tokio	26,5	2,8	29,4	27,9	9,1	4,4	100,1
	Todos los centros	25,5	7,4	27,9	23,4	10,7	5,1	100,0
Testigos	Boston	27,0	7,5	27,2	23,5	10,7	4,1	100,0
	Glamorgan	17,7	6,7	37,0	24,6	10,6	3,4	100,0
	Atenas	22,5	13,2	26,1	23,6	10,9	3,7	100,0
	Eslovenia	18,4	5,7	33,7	27,3	10,2	4,8	100,1
	São Paulo	15,0	29,3	42,1	9,8	2,9	0,9	100,0
	Taipei	8,5	16,2	48,5	20,7	4,8	1,4	100,1
	Tokio	18,2	7,5	41,4	24,5	6,2	2,2	100,0
	Todos los centros	19,3	11,2	34,9	22,7	8,6	3,2	99,9
Riesgo relativo[a]	Boston	100	32	55	76	90	117	–
	Glamorgan	100	38	49	67	73	124	–
	Atenas	100	51	71	79	106	127	–
	Eslovenia	100	81	74	94	112	118	–
	São Paulo	100	49	65	94	84	175	–
	Taipei	100	54	45	37	89	106	–
	Tokio	100	26	49	78	100	138	–
	Todos los centros	100	50	60	78	94	122	–
Solo casadas[b]	Todos los centros	100	48	59	76	91	119	–

[a]Riesgo estimado relativo a un riesgo de 100 para las nulíparas.
[b]Riesgo relativo basado solo en las mujeres casadas.

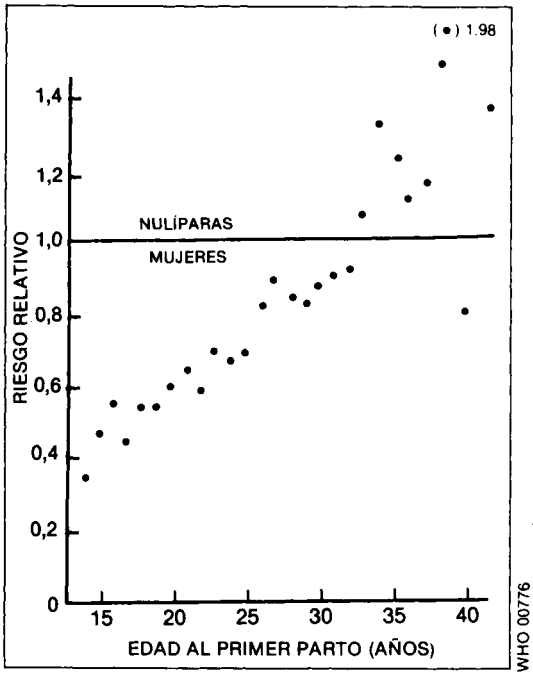
Para evaluar el efecto de la presunción hecha en cinco centros, de que las solteras eran nulíparas, la última línea del Cuadro 3 muestra los riesgos relativos combinados, basados solo en las mujeres casadas. Los valores son casi idénticos con los basados en todas las mujeres, con lo cual los restantes análisis se basan en todas las mujeres independientemente de su estado civil.

La combinación de los datos de todos los centros permite efectuar estimaciones del riesgo relativo para las diferentes edades al primer parto. Estos valores, para las edades de 14 a 41 años, ambas inclusive, se presenta en la Figura 1. La Figura sugiere que, al menos hasta la edad de aproximadamente 30 años, el riesgo de cáncer de mama se incrementa de forma lineal a medida que aumenta la edad al primer parto. Para las mujeres cuyo primer parto tuvo lugar con menos de 20 años de edad, el riesgo sigue descendiendo a medida que la edad al primer parto es menor; las mujeres que dieron a luz por primera vez con menos de 18 años de edad tienen solo aproximadamente un tercio de riesgo de cáncer de mama de las que lo hicieron con más de 35 años de edad. El número de mujeres por cada año de edad después de los 30 años es pequeño, incluso cuando se combinan los datos de todos los centros, y las estimaciones de riesgo relativo tienen varianzas considerables. Por lo tanto, no es claro si la tendencia lineal permanece para los primeros partos después de la edad de 30 años.

Relación con la paridad total

Por cierto, debemos examinar la posibilidad de que la asociación del riesgo de cáncer de mama con la edad al primer parto refleje meramente la baja paridad de las enfermas de cáncer

Figura 1. Riesgo relativo[a] de cáncer de mama de acuerdo con la edad al primer parto, datos de todos los centros en conjunto.



[a]Relativo a un riesgo de 1,0 para las mujeres nulíparas.

de mama (la tendencia de las mujeres de baja paridad a comenzar tarde su experiencia reproductiva). El hecho de que, en todos los centros excepto Taipei, los riesgos relativos asociados con el primer parto con menos de 20 años de edad (véase el Cuadro 3) son más bajos que los de las mujeres que han tenido cinco o más partos (véase el Cuadro 2) sugiere que la edad al primer parto es la variable más importante. Sin embargo, la cuestión puede abordarse de modo más directo.

El Cuadro 4 muestra los números observados de casos cuyos primeros partos tuvieron lugar con menos de 20 años de edad, junto con los valores esperados, sobre la base de la serie testigo ajustada por variables pertinentes, incluyendo la paridad. El uso de tasas específicas por paridad en la serie de testigos sí desplaza los valores esperados hacia los valores observados en todos los centros. No obstante, los desplazamientos son pequeños y, excepto en Eslovenia y en Taipei, donde las diferencias eran pequeñas incluso antes de la corrección por paridad, se mantienen diferencias importantes después de este ajuste.

El hecho de que la asociación del riesgo de cáncer de mama con la edad al primer parto no sea meramente un reflejo de la baja paridad de las enfermas de cáncer de mama puede demostrarse también limitando la atención a las mujeres que han tenido un solo parto. Los riesgos relativos de estas mujeres, según la edad al momento de su único parto, se muestran en el Cuadro 5. Excepto en Eslovenia y en Taipei, que otra vez presentan patrones irregulares, cada centro muestra un marcado aumento en el riesgo, a medida que aumenta la edad al parto.

Partos después del primero

Ya que el mayor riesgo asociado con un primer parto diferido no se explica por la baja

Cuadro 4. Número observado de casos de cáncer de mama que tuvieron su primer parto con menos de 20 años de edad, y valores esperados calculados en la serie testigo.

		Esperado,[a] ajustado por:			
Centro	Observados	No. de variables	Paridad	Edad al momento de la entrevista	Años de escolaridad
Boston	18	38,2	34,7	37,7	37,5
Glamorgan	22	36,5	33,5	35,9	35,4
Atenas	65	98,2	94,0	99,7	93,2
Eslovenia	38	41,6	41,4	41.8	41,6
São Paulo	117	144,6	135,8	144,2	140,5
Taipei	35	31,3	32,6	33,6	28,1
Tokio	24	57,1	47,8	52,5	52,5

[a]Los valores esperados se basan en la distribución de la serie de testigos, específicos para las variables dadas.

Cuadro 5. Estimaciones del riesgo relativo de cáncer de mama por edad al parto, entre las mujeres que han tenido un solo parto.

	Riesgos relativos,[a] con edad al parto de:						No. de:	
Centro	<20	20-24	25-29	30-34	≥35	Cualquier edad	Casos	Testigos
Boston	19	72	60	107	118	76	77	233
Glamorgan	(50)[b]	29	100	55	106	68	117	345
Atenas	44	64	65	120	81	76	129	433
Eslovenia	123	81	83	126	88	93	136	399
São Paulo	66	70	102	(74)[b]	(175)[b]	78	63	165
Taipei	(92)[b]	(61)[b]	(121)[b]	(50)[b]	(81)[b]	74	22	48
Tokio	52	61	67	119	152	82	135	302
Todos los centros	58	62	77	98	104	78	679	1.925

[a]Los riesgos relativos se expresan relativos a un riesgo de 100 para las nulíparas. Las estimaciones se basan en una comparación directa de los casos y testigos, sin ajustar.
[b]Los valores de los casilleros que contienen menos de 20 testigos se muestran entre paréntesis.

paridad de las enfermas de cáncer de mama, debemos considerar la posibilidad de que los primeros partos de tales mujeres a edades tardías expliquen la asociación anteriormente notada del riesgo con la baja paridad. El Cuadro 6 muestra los números observados y esperados de casos que tienen más de un parto. En este cuadro los valores esperados se basan en la distribución de las testigos por cada año de edad individual al primer parto. Si los partos después del primero se asociaran con una reducción en el riesgo de cáncer de mama, el número de casos que tuvieron un solo parto sería más alto del valor esperado, y en realidad, es ligeramente más bajo. Existe un déficit de casos con cuatro partos o más depués del primero (observados 600, esperados 668,1), pero el riesgo para esta categoría se reduce solo a 93 frente a 100 para las mujeres que no tuvieron partos subsiguientes. Además, el déficit de casos con cuatro o más partos subsiguientes es sustancial solo en Tokio. Por lo tanto, parece que los partos después del primero tienen relativamente poca influencia en el riesgo de cáncer de mama, y la relación entre el riesgo de cáncer de mama y la paridad resulta principalmente del hecho de que la edad al primer parto y la paridad total final están altamente correlacionadas.

Aun debemos investigar si los partos posteriores al primero pueden ejercer una influencia protectora si tienen lugar a una edad temprana. El Cuadro 7 muestra las distribuciones observadas y esperadas de las mujeres que tuvieron al menos un parto con menos de 25 años de edad, de acuerdo con el número de partos experimentados antes de esta edad. Se calculan los valores esperados, teniendo en cuenta el año específico de edad al primer parto. La utilización de los datos combinados de todos los centros sugiere que el riesgo para las mujeres que tuvieron más de un parto cuando tenían menos de 25 años es algo más bajo que entre las que tuvieron solo un parto. No obstante, la reducción es relativamente pequeña. Así pues, entre las mujeres que tuvieron su segundo parto con menos de 25 años de edad, la edad media al segundo parto (todos los centros combinados) fue de 22,1 años. La cifra indica que un primer parto a esta edad estaría asociado con una reducción de aproximadamente el 40% en el riesgo. Los datos del Cuadro 7 indican que la reducción adicional de riesgo asociado con más de un parto con menos de 25 años es aproximadamente del 13%.

En todos los centros en conjunto había 319 casos en los cuales un primer parto tuvo lugar con menos de 20 años de edad. De estos, 78 dieron a luz más de una vez con menos de esta edad. El número esperado de multíparas cuando tenían menos de 20 años (68,5), computado ajustando por la edad con la cual dieron a luz por primera vez, es realmente inferior al número observado. Si los partos a una edad temprana que no fueran el primero confirieran una protección adicional, entonces el valor esperado sería superior al valor observado. En resumen, parece que si los partos después del primero

Cuadro 6. Números observados y esperados de casos de cáncer de mama que han tenido un número específico de partos después del primero, ajustados por edad al primer parto.

Centro	No. de casos que han tenido uno o más partos	No. de partos después del primero											
		Ninguno		1		2		3		4-8		≥9	
		Obs.	Esp.[a]	Obs.	Esp.[a]	Obs.	Esp.[a]	Obs.	Esp.[a]	Obs.	Esp.[a]	Obs.	Esp.[a]
Boston	374	77	78,6	122	109,2	75	77,4	42	46,2	58	59,4	0	3,3
Glamorgan	446	117	122,5	138	137,6	91	85,4	51	42,7	45	53,8	4	4,1
Atenas	579	129	148,4	210	178,1	109	105,5	64	69,1	62	74,2	5	3,7
Eslovenia	601	136	137,8	163	161,5	110	114,6	75	77,8	106	100,9	11	8,4
São Paulo	420	63	58,4	100	79,7	59	68,9	47	50,8	118	122,9	33	39,4
Taipei	177	22	19,4	26	24,7	29	34,0	29	29,3	62	62,6	9	7,1
Tokio	623	135	128,6	186	150,4	120	121,6	95	94,2	86	123,3	1	5,0
Todos los centros	3.220	679	693,7	945	841,2	593	607,4	403	410,1	537	597,1	63	71,0
Riesgo relativo[b]	–	100		116		101		102		93		92	

[a]Los valores esperados se basan en las tasas de la serie de testigos específicas por la edad individual al primer parto.
[b]Relativo a un riesgo de 100 para las mujeres que no tuvieron ningún parto después del primero; datos de todos los centros combinados.

Cuadro 7. Números observados y esperados de casos de cáncer de mama por un número específico de partos antes de llegar a la edad de 25 años.

Centro	No. de casos	No. de partos antes de la edad de 25 años: 1 Obs.	1 Esp.[a]	2 Obs.	2 Esp.[a]	≥3 Obs.	≥3 Esp.[a]
Boston	131	89	76,0	31	38,3	11	16,7
Glamorgan	187	122	113,3	46	51,6	19	22,1
Atenas	243	137	125,3	67	76,6	39	41,1
Eslovenia	245	158	143,9	64	68,7	23	32,4
São Paulo	321	109	97,9	117	115,7	95	107,4
Taipei	123	46	52,1	47	39,3	30	31,6
Tokio	272	172	173,9	80	76,7	20	21,5
Todos los centros	1.522	833	782,4	452	466,9	237	272,8
Riesgo relativo[b]	–	68		61		55	

[a]El cuadro se basa en las mujeres con al menos un parto antes de llegar a la edad de 25 años. Los valores esperados se basan en las tasas de la serie de testigos específicas por la edad individual al primer parto.

[b]Relativo a un riesgo de 100 para las mujeres que no tuvieron partos antes de la edad de 25 años.

Cuadro 8. Números observados y esperados de casos de cáncer de mama que han tenido partos diferentes del primero a la edad de 35 años o más.

Centro	Mujeres que tuvieron su primer parto con 35 años o más: No. de mujeres	No. que tuvieron uno o más otros partos: Obs.	Esp.[a]	Mujeres que tuvieron su primer parto con menos de 35 años: No. de mujeres	No. que tuvieron uno o más otros partos: Obs.	Esp.[a]
Boston	36	18	17,9	338	118	124,6
Glamorgan	38	12	8,6	408	131	125,3
Atenas	45	25	11,7	534	127	116,0
Eslovenia	47	28	21,9	554	221	183,7
São Paulo	12	6	4,9	408	94	93,6
Taipei	6	4	3,3	171	54	50,5
Tokio	37	12	12,5	586	141	175,8
Todos los centros	221	105	80,8	2.999	886	869,5
Riesgo relativo[b]	–	157		–	103	

[a]Los valores esperados se basan en las tasas de la serie de testigos específicas por la edad individual al primer parto.

[b]Relativo a un riesgo de 100 para mujeres en la misma categoría de edad al primer parto que no tuvieron partos subsiguientes con la edad de 35 años o más.

tienen cualquier influencia protectora adicional, es considerablemente menor que la de un primer parto a la misma edad.

El Cuadro 3 indica que las mujeres que tienen su primer parto con más de 35 años de edad tienen riesgos más altos que las nulíparas. Por lo tanto, en el Cuadro 8 se examinan los riesgos relativos asociados con partos diferentes del primero que tienen lugar después de los 35 años de edad. Los datos se presentan por separado para las mujeres cuyo primer parto tuvo lugar con 35 años o más, y para las que dieron a luz por primera vez antes de llegar a los 35 años. En cada caso, los valores esperados se basan en la serie testigo ajustada por la edad al primer parto. En las mujeres cuyo primer parto se difi-

rió hasta la edad de 35 años, los partos adicionales parecen asociarse con un aumento de riesgo. No obstante, no se observa tal aumento de riesgo en las mujeres que dan a luz con más de 35 años si su primer parto sucedió con anterioridad a esta edad.

Situación socioeconómica

La situación socioeconómica, al relacionarse tanto con la edad al primer parto como con el riesgo de cáncer de mama, también debe examinarse como posible variable de confusión. En nuestros datos, la duración de la educación escolar de las enfermas resultó ser la medida de su situación socioeconómica relacionada más estrechamente con el riesgo de cáncer de mama. Tal como se muestra en el Cuadro 4, el ajuste por esta variable sí reduce los valores esperados de las enfermas que tuvieron el parto con menos de 20 años de edad, pero, de nuevo, las reducciones son relativamente pequeñas y después del ajuste persisten diferencias considerables entre los valores esperados y observados.

También hemos examinado la posibilidad de que la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la edad al primer parto pueda explicar la asociación previamente observada entre la enfermedad y la situación socioeconómica. No obstante, en aquellos centros en los cuales existen diferencias entre casos y testigos respecto a la situación socioeconómica—en particular Atenas, São Paulo y Tokio—la magnitud de las diferencias no cambia de modo importante con el ajuste por la edad al primer parto.

Edad al diagnóstico del cáncer

Al menos en algunas de las áreas incluidas en este estudio, han sucedido cambios con el tiempo respecto a la edad habitual del primer parto entre la población de mujeres. Por lo tanto debemos considerar el posible efecto de diferencias de edad entre casos y testigos en el momento de la entrevista (en efecto, la edad al diagnóstico del cáncer de mama). El cálculo de los valores esperados utilizando las tasas específicas por edad (véase el Cuadro 4) deja los valores esperados virtualmente sin cambio, y la edad en el momento de la entrevista puede ignorarse por ser una variable con probabilidad de introducir confusión en la asociación del cáncer de mama con la edad al primer parto.

También es interesante conocer si la asociación del riesgo de cáncer de mama con la edad al primer parto difiere entre los casos diagnosticados con diferentes edades. El Cuadro 9 muestra los riesgos de las mujeres que tuvieron su primer parto con menos de 25 años de edad, frente a los de las mujeres que lo tuvieron con

Cuadro 9. Estimaciones[a] de riesgo de cáncer de mama para las mujeres que tuvieron su primer parto antes de llegar a la edad de 25 años, relativo a los riesgos para las mujeres que tienen su primer parto con 30 años o más, por edad en el momento del diagnóstico del cáncer.

	Edad en el momento del diagnóstico				
Centro	<45	45-54	55-64	65-74	≥75
Boston	56	28	68	81	62
Glamorgan	54	61	51	63	72
Atenas	63	54	37	92	77
Eslovenia	65	66	75	57	113
São Paulo	42	64	82	–	–
Taipei	70	29	–	–	–
Tokio	38	60	33	37	–
Todos los centros:					
A[b]	54	55	59	62	70
B[c]	55	55	56	66	81

[a]No se muestran las estimaciones de los casilleron que contienen menos de cinco casos separados.

[b]Estimaciones derivadas de cálculos reales de los datos en cada grupo de edad de todos los centros.

[c]Promedios ponderados de los valores mostrados por los centros individuales. Las ponderaciones son los números de testigos incluidas, tal como se muestra en el Cuadro 1.

30 años o más, de acuerdo con la edad con la cual se diagnosticó el cáncer. Se dan dos estimaciones de los valores para los datos combinados. Una de estas, A, se basa en las sumas simples de los números de casos y testigos en el grupo específico de edad en todos los centros. Esta estimación tiene la desventaja de que los diferentes centros contribuyen con diferentes proporciones a los diferentes grupos de edad en el momento del diagnóstico, y también manifiestan en grados diferentes la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la edad al primer parto. Por ejemplo, la asociación con la edad al primer parto parece ser particulamente fuerte en Tokio (véase el Cuadro 3) y la distribución por edad de los casos en Tokio es más baja que en los otros centros. Una segunda estimación para los datos combinados, B, procede entonces de la obtención de una media ponderada de los valores mostrados por los centros individuales, siendo las ponderaciones los números de testigos en los diferentes centros. Las ponderaciones son las mismas en todos los grupos de edad en el momento del diagnóstico.

Dentro de los centros individuales, las tendencias del Cuadro 9 son irregulares, según cabe presumir, debido a los pequeños números en muchos de los casilleros. Ambas series de estimaciones de los datos combinados sugieren menos reducción del riesgo relativo entre los casos diagnosticados después de los 65 años de edad que en los grupos de edad menos avanzada. Sin embargo, esta diferencia es relativamente pequeña y en todas las categorías de edad se observa un efecto preventivo de un primer embarazo con menos de 25 años de edad.

Edad al matrimonio

Ya que el riesgo de cáncer de mama en las mujeres casadas nulíparas es similar al riesgo entre las solteras *(5)* parece que no existe motivo para sospechar que la asociación observada con la edad al primer parto sea una expresión indirecta de una asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la edad al casarse. No obstante, se puede explorar directamente esta cuestión examinando la edad al casarse de las mujeres nulíparas. Tal examen se muestra en el Cuadro 10.

De nuevo, los números son demasiado pequeños para permitir examinar las tendencias en los centros individuales. Los datos combinados de todos los centros sí sugieren riesgos más bajos para las mujeres nulíparas casadas con menos de 25 años que para las que se casaron más tarde. No obstante, en comparación con la tendencia de los riesgos asociados con la edad al primer parto (véase el Cuadro 3), la tendencia asociada con la edad al casarse es débil. Además, el déficit de casos observados entre las nulíparas que se casaron por primera vez con menos de 20 años se limita a dos centros. Si se excluyen estos (última línea del Cuadro 10), la tendencia desaparece. No tenemos ninguna explicación de la aparición de esta característica en estos dos centros. En vista del cambio relativamente pequeño del riesgo asociado con él y su limitación a dos de los siete centros, deducimos que el matrimonio precoz no se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama, a menos que se asocie con el parto precoz.

DISCUSION

De ninguna manera es este el primer estudio en el cual se ha observado una diferencia entre los casos de cáncer de mama y los testigos con respecto a la edad al primer parto. En muchas comparaciones previas de los casos de cáncer de mama y mujeres no afectadas se ha encontrado que, en promedio, los casos tenían más años de edad al contraer matrimonio, al primer embarazo, o ambos *(6-12)*. No obstante, parece que los investigadores anteriores no habían considerado las diferencias como suficientemente importantes para justificar una exploración detallada. Una falta aparente de interés en la relación puede haber resultado de la imposibilidad de comprender la magnitud de las diferencias en el riesgo relativo subyacente. Esta falta de reconocimiento de la fuerza de la relación puede atribuirse principalmente a los análisis que utilizan estadísticas de resumen tales como promedios y "ridits". En los países en los cuales se han emprendido la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad, la proporción de las mujeres que tienen su primer parto a una edad precoz es relativamente pequeña, y las estadísticas de resumen no logran revelar los altos riesgos experimentados por pequeños segmentos de la población. Por ejemplo, en los presentes datos de Boston, la edad media al primer parto era de 27,1 años en los casos y de 25,5 años en las testigos. Mientras que esta diferencia es estadísticamente muy significativa, apenas

Cuadro 10. Números observados y esperados de cáncer de mama, por estado civil y edad al primer matrimonio, solo nulíparas.

Centro	Observado o esperado	Jamás casada	Casadas actual o anteriormente, siendo la edad al primer matrimonio: <20	20-24	25-29	30-34	≥35	Total
Boston	Obs.	114	8	16	25	8	28	199
	Esp.[a]	108,0	7,3	21,7	19,4	12,1	30,5	199,0
Glamorgan	Obs.	61	3	25	32	12	27	160[b]
	Esp.[a]	61,2	3,8	28,5	28,4	12,3	25,9	160,1
Atenas	Obs.	80	16	27	29	25	34	211
	Esp.[a]	74,5	27,5	32,1	31,3	20,4	25,2	211,0
Eslovenia	Obs.	92	1	13	17	16	17	156
	Esp.[a]	89,9	1,9	11,7	17,9	12,0	22,6	156,0
São Paulo	Obs.	67	18	17	3	3	8	116
	Esp.[a]	55,2	26,0	20,1	7,8	3,1	3,9	116,1
Taipei	Obs.	1	10	14	4	2	2	33
	Esp.[a]	8,2	8,6	11,8	0,9	0,6	2,9	33,0
Tokio	Obs.	65	20	66	40	17	15	223
	Esp.[a]	58,3	18,6	75,7	46,4	13,6	10,5	223,1
Todos los centros	Obs.	480	76	178	150	83	131	1.098
	Esp.[a]	455,3	93,7	201,6	152,1	74,1	121,5	1.098,3
Riesgo relativo,[c] todos los centros		105	81	88	99	112	108	–
Riesgo relativo,[c] todos los centros excepto Atenas y São Paulo		102	104	90	104	109	96	–

[a]Los valores esperados se derivan del grupo de testigos del mismo centro, ajustados por edad en el momento de la entrevista (grupos de cinco años).
[b]Excluye un caso cuya edad al casarse se desconocía.
[c]Relativo a un riesgo de 100 entre todas las nulíparas.

conduciría a sospechar el margen casi cuatro veces mayor de riesgos relativos que se observa en el Cuadro 3.

La mayoría de los investigadores anteriores han prestado más atención a la relación del cáncer de mama con la paridad total que con la edad al primer parto. Entre los investigadores del pasado, Stocks *(13)* parece haberse acercado más a elucidar la naturaleza de la relación entre la experiencia reproductiva y el riesgo de cáncer de mama. En una serie de 421 casos de cáncer de mama y 718 testigos pareadas por edad, observó un déficit de casos de mujeres casadas por primera vez antes de llegar a la edad de 25 años. También notó que, cuando se consideraron las diferencias en la edad al casarse los casos de cáncer de mama entre mujeres que se casaron por primera vez con menos de 25 años de edad tenían un déficit relativo de partos, mientras que las mujeres casadas por primera vez con más de 25 años no lo mostraron. Stocks no consideró directamente la edad al primer parto, y entonces no observó que el déficit de partos entre los casos de mujeres casadas con menos de 25 años aparecía solamente respecto al primer parto. La fuerza de la relación no era tan evidente como debiera si el grupo de las mujeres casadas por primera vez con menos de 20 años hubiera sido separado de las que se casaron por primera vez entre los 20 y los 25 años de edad. No obstante, Stocks *(13)* fue capaz de incluir que una falta de partos durante los primeros 10 años, más o menos, de la edad fértil aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero que, si se difiere el matrimonio, el número de partos no tiene importancia. Kaplan y Acheson *(14)* confirmaron la primera parte de esta deducción y observaron un déficit de partos dentro de los 10 años de la menarquia entre los casos de cáncer de mama, que fue estadísticamente muy significativo a pesar de estar basado en solo 86 casos y 87 testigos.

Nuestros descubrimientos sugieren que:

1) El efecto protector de la experiencia reproductiva precoz se relaciona con la edad al parto, más que con la edad al casarse.

2) Este efecto es particularmente una función de la edad al primer parto, aunque sea posible que partos subsiguientes, si ocurren también a una edad temprana, puedan tener algún efecto protector adicional.

3) La relación es mucho más fuerte de lo que se sospechó anteriormente, dado que las mujeres que dan a luz por primera vez con menos de 18 años tienen solo el 40% de las tasas de cáncer de mama de las nulíparas, y riesgos relativos incluso más bajos en algunas áreas.

4) La edad al primer parto es un factor mucho más importante que el número total de partos; de hecho, este último probablemente no tiene ninguna asociación con el riesgo de cáncer de mama excepto mediante su asociación con la edad al primer parto.

Algunos aspectos de estos resultados hacen necesario revisar las hipótesis existentes acerca de los mecanismos protectores del embarazo. La marcada reducción del riesgo asociado con un solo embarazo de solo nueve meses de duración implica que la reducción no se explica por una exposición reducida a agentes causales solo durante el embarazo. El embarazo debe estar asociado con cambios que ocasionan una reducción en la exposición o en la respuesta a la exposición sobre un período prolongado de tiempo.

El hecho de que la reducción del riesgo se asocie con el *primer* parto sugiere que el primer embarazo induce cambios irreversibles, los cuales hacen que el tejido de la mama en sí mismo sea menos susceptible a la inducción del cáncer, o reducen el estímulo carcinogénico a la mama. El hecho de que el primer embarazo a una edad precoz se asocie con la reducción del riesgo de cáncer de mama incluso entre las mujeres de 75 años o más, indica la larga duración de los cambios que deben ser inducidos.

Que el efecto del primer embarazo sea tanto más marcado cuanto antes suceda, pudiera explicarse por uno o más de varios mecanismos. Primero, un embarazo a una edad precoz puede ser particularmente protector debido a características especiales de tales embarazos. En segundo lugar, la exposición a carcinógenos puede ser particularmente alta en las mujeres más jóvenes (entonces el embarazo precoz ejercería su efecto protector durante un período que de otra manera estaría asociado con un alto riesgo de inducción del tumor). En tercer lugar, el primer embarazo puede actuar como, o posiblemente en sí mismo es posibilitado por, un tipo umbral de fenómeno biológico que concluye un período de alto riesgo de inducción de tumores; cuanto más temprano sea el embarazo, tanto más corto será entonces el período de riesgo y tanto más baja será la probabilidad de inducción.

Recientemente se ha sugerido—en parte en base al efecto protector conocido del embarazo precoz—que las fracciones específicas de estrógeno producidas por una mujer durante el decenio aproximadamente posterior a la pubertad son determinantes importantes de su riesgo de cáncer de mama durante toda la vida *(15, 16)*. Los datos presentados en este artículo serían compatibles con esta hipótesis si un primer embarazo precoz se asociara con una alteración favorable en el perfil de estrógeno, o si el primer embarazo indujera cambios en el tejido de la mama de modo que fuera menos susceptible a la carcinogénesis por estrógenos. Faltan datos que permitan evaluar cualquiera de estas dos posibilidades. De todos modos, sea esta hipótesis específica correcta o no, es evidente que debe existir alguna experiencia carcinogénica potencial a la cual están expuestas las mujeres pospúberes y que puede estar influida marcadamente por el embarazo.

Además de indicar una influencia protectora del embarazo precoz, nuestros datos sugieren que los primeros embarazos a edades más avanzadas pueden efectivamente aumentar el riesgo. Las mujeres que tuvieron su primer parto con más de 35 años tenían riesgos más altos en aproximadamente un 20% que las nulíparas. Si una mujer había dado a luz por primera vez a una edad más joven, los partos posteriores después de los 35 años de edad no parecían asociarse con un mayor riesgo. No obstante, si el primer parto se difería hasta la edad de 35 años, los partos subsiguientes parecían asociarse con un aumento adicional del riesgo (véase el Cuadro 8). Es muy posible que este fenómeno tenga un mecanismo totalmente distinto de aquel que está en la base del efecto protector del embarazo precoz. Tal vez sean pertinentes las observaciones sobre el efecto del embarazo en los tumores de mama inducidos químicamente en la rata. Un solo embarazo antes del aporte de un carcinógeno resulta en una frecuencia reducida de tumores de mama; otros embarazos no influyen de modo importante en el número de tumores *(17)*. Por lo tanto, la situación parece bastante

análoga al efecto del embarazo precoz en las mujeres. No obstante, el embarazo que sucede *después* de la inducción química de tumores de mama en las ratas se asocia con una aceleración del crecimiento del tumor y el aumento del número de centros activos en cada rata *(18)*. Si, en el ser humano, el cáncer de mama es inducido en algún momento durante la edad fértil, cuanto más tarde una mujer tiene su primer embarazo tanto más probabilidad existe de que haya sucedido un cambio neoplásico anterior. En vista de la rápida proliferación del tejido de la mama durante el embarazo, es comprensible que el embarazo podría asociarse con el estímulo y proliferación de cualquier célula cancerosa que pueda estar presente en el tejido de la mama en el momento del embarazo. Así pues, los primeros embarazos precoces pueden suceder antes de la inducción y pueden conferir protección, mientras que los primeros embarazos a edades avanzadas puede que sucedan después de la inducción y tengan un efecto perjudicial.

AGRADECIMIENTO

La realización de este estudio fue posible por la cooperación de nuestros colegas que permitieron el acceso a sus registros y dieron el permiso para entrevistar a sus pacientes. En los informes de los centros individuales se presentaron reconocimientos más detallados de los que pueden expresarse aquí a estas personas y a nuestro personal que realizó las entrevistas.

Agradecemos a las Sras. Hazel Coven, Joyce Berlin y Linda Desmond, responsables de la codificación, el procesamiento de los datos, y la programación de la computadora, respectivamente, y al Dr. Dimitrios Trichopoulos por su ayuda en el análisis estadístico. Por su estímulo y consejos en todas las fases de la investigación, agradecemos al personal de la Organización Mundial de la Salud.

Referencias

(1) Lowe, C. R. y B. MacMahon. *Lancet* 1:153-156, 1970.

(2) Salber, E. J., D. Trichopoulos y B. MacMahon. *J Natl Cancer Inst* 43:1013-1024, 1969.

(3) Valaoras, V. G., B. MacMahon, D. Trichopoulos y A. Polychronopoulou. *Int J Cancer* 4:350-363, 1969.

(4) Yuasa, S. y B. MacMahon. *Bull WHO* 42:195-204, 1970.

(5) MacMahom, B., T. M. Lin, C. R. Lowe, A. P. Mirra, B. Ravnihar, E. J. Salber, D. Trichopoulos, V. G. Valaoras y S. Yuasa. *Bull WHO* 42:185-194, 1970.

(6) Lane-Claypon, J. E. *A further report on cancer of the breast with special reference to its associated antecedent conditions.* Londres, H.M.S.O., 1926. (Report on Public Health and Medical Subjects, No. 371.

(7) Wainwright, J. M. *Am J Cancer* 15:2610-2645, 1931.

(8) Gilliam, A. G. *J Natl Cancer Inst* 12:287-304, 1951.

(9) Stocks, P. *Schweiz Z Path* 18:706-717, 1955.

(10) Segi, M., I. Fukushima, S. Fujisaku, M. Kurihara, S. Saito, K. Asano y M. Kamoi. *Gann* 48 (Suppl.): 1-63, 1957.

(11) Wynder, E. L., I. J. Bross y T. Hirayama. *Cancer* 13:559-601, 1960.

(12) Levin, M. L., P. R. Sheehe, S. Graham y O. Glidewell. *Am J Public Health* 54:580-587, 1964.

(13) Stocks, P. *Practitioner* 179:233-240, 1957.

(14) Kaplan, S. D. y R. M. Acheson. *J Chron Dis* 19:1221-1230, 1966.

(15) Cole, P. y B. MacMahon. *Lancet* 1:604-606, 1969.

(16) MacMahon, B. y P. Cole. *Cancer* 24:1146-1150, 1969.

(17) Moon, R. C. *Int J Cancer* 4:312-317, 1969.

(18) Dao, T. L. y J. Sunderland. *J Natl Cancer Inst* 23:567-585, 1959.

INCREMENTO DEL RIESGO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL ENTRE LAS USUARIAS DE ESTROGENOS CONJUGADOS

Harry K. Ziel[1] y William D. Finkle[1]

La posibilidad de que el uso de estrógenos conjugados incremente el riesgo de carcinoma endometrial se investigó en enfermas y en una serie doble de testigos, de la misma población, pareadas por edad. Se comprobó que el 57% de las enfermas con carcinoma endometrial y el 15% de las testigos utilizaron estrógenos conjugados (principalmente el sulfato sódico de estrona). El punto estimado correspondiente del coeficiente de riesgo (instantáneo) era de 7,6 con un límite inferior de confianza de 4,7 al 95% y a una cola. La estimación riesgo-razón se incrementó con la duración de la exposición: desde 5,6 para una exposición de 1 a 4,9 años hasta 13,9 para siete años o más. La proporción estimada de casos relacionados con los estrógenos conjugados, la fracción etiológica, era del 50% con un límite inferior de confianza de 41% al 95% y a una cola. Estos datos sugieren que los estrógenos conjugados tienen un papel etiológico en el desarrollo de carcinoma endometrial.

Entre 1962 y 1973, en los Estados Unidos se cuadruplicaron las ventas en dólares de estrógenos *(1,2)*. Estrógenos conjugados (Premarin, de los laboratorios Ayerst) que contenían principalmente sulfato sódico de estrona constituían la inmensa mayoría de las cantidades vendidas. Una serie reciente de artículos de Siiteri *et al. (3-5)* ha sugerido que la estrona en forma de estrógeno podría asociarse con el desarrollo de cáncer endometrial. La teoría de Siiteri es consistente con los datos previos de experimentos con animales que indican la carcinogenicidad del estrógeno *(6-9)*. Además, MacMahon *(10)* cita evidencias clínicas y epidemiológicas de que el estrógeno exógeno incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial.

El presente estudio investiga la relación del estrógeno con el cáncer endometrial utilizando el método de aproximación caso-testigo. Las afiliadas al Plan de Salud de la Fundación Kaiser con cáncer endometrial, que habían sido notificadas al registro de tumores del Kaiser Permanente Medical Center de Los Angeles, se compararon con testigos seleccionadas de la misma población del Plan de Salud y pareadas por edad, duración de afiliación al Plan de Salud y distrito de residencia.

Fuente: *New England Journal of Medicine* 293(23):1167-1170, 1975.

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Kaiser Permanente Medical Center, Los Angeles y Department of Medical Economics. Kaiser Foundation Health Plan. Southern California Region, E.U.A.

SUJETOS Y METODOS

Enfermas

Entre el 1 de julio de 1970 y el 31 de diciembre de 1974 se diagnosticó cáncer endometrial en 94 pacientes del Kaiser Permanente Medical Center de los Angeles, y se notificó esto al registro de tumores. El criterio para la definición de cáncer endometrial fue un diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma endometrial o de adenoacantoma: se excluyó la combinación de sarcoma mulleriano y de coriocarcinoma.

Testigos

Las testigos se seleccionaron como sigue: se revisaron los registros de afiliación de la población del Sur de California al Plan de Salud de la Fundación Kaiser, y se identificaron y listaron todos los miembros de la vecindad de las instalaciones de Los Angeles cuyas designaciones en el registro acababan en unos números seleccionados arbitrariamente. De la lista se escogieron dos testigos por cada enferma, pareadas por fecha de nacimiento dentro de un período de un año, distrito de residencia según el código postal, duración de afiliación al Plan (cada testigo era miembro, como mínimo, desde el mismo

tiempo que la enferma con la que estaba asociada), y el potencial de desarrollar cáncer endometrial, asegurando que las testigos tenían el útero intacto. La enferma y las dos testigos constituían de esta forma un pareamiento triple.

Revisión de los registros

La fuente de datos de los 94 pareamientos triples fueron los registros clínicos. Para evitar el sesgo de información que podría resultar de la toma con más detalle de las historias clínicas después de la identificación del cáncer, en cada pareamiento triple se emplearon los siguientes procedimientos: un empleado responsable de los registros médicos solicitó los tres registros al archivo y revisó los de las testigos para determinar si tenían el útero intacto. Las testigos sin útero intacto fueron reemplazadas seleccionando a otras de la lista original. El empleado determinó la fecha del diagnóstico de cada enferma, y a continuación la fecha de un año anterior a esta (fecha de referencia). El empleado guardó toda la información en el registro después de tomar la fecha de referencia. La información sobre las testigos, registrada durante el mismo período, se encubrió de manera similar. A continuación, se entregaron los registros a un empleado para que los resumiera, el cual llenó el impreso resumen sin conocer si el registro pertenecía a un caso o a una testigo.

RESULTADOS

Para cada pareamiento triple había seis combinaciones posibles de uso de estrógenos conjugados: las tres eran usuarias, la enferma y una de las testigos eran usuarias, y así sucesivamente. Las frecuencias observadas para cada una de las seis combinaciones posibles de cada uno de los 94 pareamientos triples se muestran en el Cuadro 1. Estos datos se utilizaron para estimar el coeficiente de riesgo asociado con el uso de estrógenos conjugados y la fracción etiológica (la proporción de casos debidos a los estrógenos conjugados). El punto estimado (probabilidad máxima) de riesgo relativo ($\widehat{RR}$) es de 7,6 *(11)*.[2] La prueba de significado estadístico (χ^2_1) es 49 ($P << 10^{-8}$) *(12)*. El límite inferior de confianza aproximadamente al 95% y a una cola del coeficiente de riesgo ($\underline{RR}$) es de 4,7 *(13)*. El punto estimado de la fracción etiológica ($\widehat{FE}$) es del 50% *(14)*. Para este parámetro, el cómputo (basado en ensayos) propuesto por Miettinen *(15)* del límite inferior de confianza ($\underline{FE}$) al 95% y a una cola ofrece un valor del 41%.[3]

En el Cuadro 2 se dan datos sobre la relación del coeficiente de riesgo con la duración de la exposición. Incluso solo con 1 a 4,9 años de uso, el punto estimado es de 5,6, con un límite correspondiente de confianza de 2,7 al 95% y a una cola. Para usos de menos de un año de duración, los datos son demasiado escasos para ser informativos.[4]

DISCUSION

La asociación aparente entre el uso de estrógenos conjugados y el desarrollo de cáncer endometrial requiere la consideración de otras explicaciones además de la causalidad.

Los sesgos de información, especialmente en la averiguación del uso de estrógenos conjugados, constituyen una explicación poco probable. La historia de tal uso se averiguó en los registros preexistentes, los cuales cubrían, como mínimo, el mismo número de años de cuidado tanto de las testigos como de las enfermas. Las anotaciones originales en el registro y las anotaciones subsiguientes utilizadas para determinar la duración del uso de estrógenos conjugados se hicieron por lo menos un año antes de la detección del cáncer. Además, el método para resumir los registros se diseñó expresamente para eliminar sesgos en el proceso de extracción de datos.

En cuanto al sesgo de selección, la determinación de los sujetos (enfermas y testigos) no parece haber dependido directamente del uso de estrógenos conjugados. La inmensa mayoría de los casos fueron comunicados al registro de tumores, independientemente de que la e ferma

[2]Los cálculos para determinar el punto estimado y prueba de significado se realizaron de acuerdo con Miettinen *(11,12)*. El intervalo de confianza del 95% *(13)* se calculó de acuerdo con: $(\underline{RR},\overline{RR}) = \widehat{RR}^{1\pm z_{1-\alpha}/\chi} = 7{,}6^{1\pm 1{,}96/6{,}98} = (4{,}3,\ 13{,}4)$.

[3]El punto estimado de FE se calculó por $\widehat{FE} = [(\widehat{RR} - 1)/\widehat{RR}]$ (tasa de exposición de los casos) *(14)*. El intervalo de confianza del 95% se calculó por: $(\underline{FE},\overline{FE}) = 1 - (1 - \widehat{FE})^{=z_{1-\alpha}{}^{1}\chi} = 1 - (1 - 0{,}50)^{/\chi 1 \pm 1{,}96/6{,}98} = (0{,}39,0{,}59)$.

[4]También se registraron datos sobre el uso de estrógenos conjugados por las testigos que habían sido excluidas del estudio debido a una histerectomía o a una terapia de radiación del útero. Si el criterio restrictivo de un útero intacto en las testigos no se hubiera aplicado, el riesgo relativo estimado y la fracción etiológica hubieran sido de 4,9 y del 46%, respectivamente.

Cuadro 1. Historial del uso de estrógenos conjugados entre 94 enfermas con cáncer endometrial y 188 testigos pareadas.[a]

Distribución de los pareamientos triples, según el uso de estrógenos conjugados				
Uso de estrógenos conjugados por enfermas	Uso de estrógenos conjugados por testigos			
	Ambos	Uno	Ninguno	Totales
Usaron	1	16	37	54
No usaron	0	11	29	40
Totales	1	27	66	94

	Usaron estrógenos conjugados		No usaron estrógenos conjugados		Totales
Tasas de exposición:	No.	%	No.	%	
Enfermas	54	(57)	40	(43)	94
Testigos	29	(15)	159	(85)	188

[a]Los criterios de pareamiento fueron edad, área de residencia, duración de afiliación al Plan de Salud, y potencial para desarrollar cáncer uterino.

Cuadro 2. Duración del uso de estrógenos conjugados[a] por enfermas con cáncer endometrial y por testigos, con análisis del coeficiente de riesgo: punto estimado (RR), límite inferior de confianza al 95% y a una cola (RR), y estadística de la prueba del chi cuadrado (χ^2).

	Duración de exposición (años)						
Grupo	Desconocida	≥7	5,0-6,9	1,0-4,9	<1	No expuestas	Totales
Enfermas (No.)	14	14	9	14	3	40	94
Testigos (No.)	6	4	5	10	4	159	188
RR	9,3	13,9	7,2	5,6		(1,0)[b]	
$\underline{(RR)}$	4,2	6,0	2,8	2,7			
χ^2_1	22	26	12	15			
P	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	<.01	<.01			

[a]La duración del uso tanto por enfermas como por testigos se definió como la diferencia en años entre la fecha de la prescripción más reciente de estrógenos conjugados y la fecha de la primera prescripción registrada de ellos. Si se indicó una primera fecha de prescripción, pero no existían las fechas de las subsiguientes, una nota en el registro, similar a "estrógenos conjugados durante cinco años" era aceptable como declaración de duración. Si se indicó una primera fecha, pero faltaban las fechas subsiguientes, y no había ningún resumen del uso de estrógenos conjugados en el registro, la duración del uso se definió como desconocida.
[b]Por definición.

utilizara estrógenos conjugados, y las testigos se seleccionaron de una población definida por un procedimiento que excluía la posibilidad de selección en base a un historial de tal uso.

Entre los diferentes factores potenciales de confusión, se controlaron la edad, los años de afiliación al Plan de Salud y el área de residencia, mediante (pareamiento y) estratificación. Entre otros factores conocidos correlacionados con el riesgo de desarrollar cáncer endometrial *(10)*, la paridad, el exceso de peso y la edad a la menopausia merecen consideración.

En los datos que se presentan, el riesgo de cáncer endometrial entre las nulíparas se estimó

en 1,5 veces del de las mujeres que habían parido, y su tasa de uso de estrógenos conjugados fue también algo más alta. No obstante, la estimación del coeficiente de riesgo de confusión *(16)* de sujetos con registro de paridad (90% de enfermas y 84% de testigos) era pequeño y del orden de 1,18. Este pequeño coeficiente, junto con un coeficiente global de riesgo bruto de 6,7, implica un efecto de confusión de solo (1,18 - 1)/[(6,71/1,18) - 1]=4%.

Para estimar el coeficiente de riesgo de confusión y el efecto de confusión de los sujetos con altura y peso registrado, se utilizó el índice de Quetelet (Wt/Ht^2). El riesgo de cáncer endometrial de las enfermas en el tercio superior del índice de peso se estimó en dos veces del de las enfermas en los dos tercios más bajos, y su uso de estrógenos conjugados era también ligeramente más alto. Se obtuvieron datos del 89% de las enfermas y del 80% de las testigos; el coeficiente de riesgo de confusión, el coeficiente de riesgo bruto y el efecto de confusión se estimaron en 1,1, 5,7, y 2%, respectivamente.

Los cálculos análogos para obtener la confusión por el factor de riesgo "edad a la menopausia" se realizaron como sigue. Se estimó que el coeficiente de riesgo de cáncer endometrial de sujetos con una edad a la menopausia de 51 años o más, frente a las que tenían una edad de menos de 51 años a la menopausia, era de 1,3, y la tasa de uso de estrógenos conjugados era ligeramente inferior en aquel grupo de edad. En base a los datos obtenidos del 90% de los registros de casos y del 70% de los de testigos, el coeficiente de riesgo de confusión, el coeficiente de riesgo bruto y el efecto de confusión eran de 1,08, 5,6 y 2%, respectivamente.

De estas consideraciones es evidente que la asociación observada entre el uso de estrógenos conjugados y el desarrollo de cáncer endometrial no puede explicarse de forma apreciable, por confusión debida a la edad, paridad, exceso de peso o edad a la menopausia. Por supuesto, es posible que podría existir un importante efecto de confusión por otros factores desconocidos que conducen al desarrollo del cáncer endometrial.

Como una comprobación general de la validez del método, también se recogieron datos sobre el uso de diazepam (Valium), reserpina y drogas tiroideas, tanto por las enfermas como por las testigos. Los puntos estimados del coeficiente de riesgo fueron 0,7, 0,5, y 0,9, respectivamente. Todas estas estimaciones son pequeñas en comparación con el coeficiente estimado de riesgo de 7,6 que se obtuvo para los estrógenos conjugados. Además, se recopilaron datos de las indicaciones consignadas en el registro y por lo que se prescribían estrógenos conjugados. Donde aparecía una indicación (para el 54% de las enfermas y el 72% de las testigos), esta se refería a "oleadas de calor" para el 72% de los casos y el 71% de las testigos, lo que indicaba que los motivos para prescribir este medicamento eran similares para casos y testigos. La casualidad es una explicación extremadamente improbable, considerando la magnitud del valor de P.

Una explicación causal de la asociación implica la dificultad de explicar por qué una asociación de esta magnitud ha permanecido hasta ahora sin ser detectada. Los estrógenos se han utilizado extensamente solo durante la última o dos últimas décadas *(1,2)*, y si los resultados de este estudio se generalizaran a todas las mujeres posmenopáusicas, habría habido un incremento apreciable en la frecuencia de cáncer endometrial. Específicamente, los datos del presente estudio sugieren que la fracción etiológica para los estrógenos conjugados tiene un valor estimado tan alto como del 50%, con un límite inferior de confianza del 41% al 95% y una cola. Una fracción etiológica del 50% correspondería a un incremento del 100% en la incidencia de este tipo de cáncer. Es difícil apreciar si un incremento de esta magnitud ha ocurrido en regiones de alto uso de estrógeno, tales como aquella en la cual se llevó a cabo este estudio, pero no se estima que ese incremento haya tenido lugar. Los análisis del Segundo y Tercer Estudio Nacional de Cáncer sugieren que la incidencia de cáncer endometrial no tuvo un incremento apreciable en los Estados Unidos entre 1947 y 1971 *(17)*. A la misma conclusión se llega en Inglaterra, Gales y Canadá *(18)*.

No obstante, esos estudios están afectados por un sesgo importante. Las tasas de incidencia se refieren al total de mujeres de la población, mientras que las tasas deberían expresarse con referencia a las mujeres en riesgo *(18)*. En la década de 1950, la frecuencia de histerectomías debe suponerse partiendo de fuentes incidentales que sugieren que del 10 al 15% de mujeres posmenopáusicas habían experimentado histerectomía *(19-22)*. MacMahon y Worcester *(23)* y Hammond *(24)* proporcionan pruebas de un aumento en la prevalencia de histerectomías, en

ese grupo de edad, durante los primeros años de la década de 1960. Datos de un estudio nacional reciente muestran frecuencias mucho más altas y un incremento continuo en la tasa de histerectomías. En 1968, la prevalencia de histerectomías entre las mujeres estadounidenses a la edad de 60 años era del 31% *(25);* en el período de 1968 a 1973, la tasa de incidencia entre las mujeres de 15 años o más subió desde 6,8 por 1.000 mujer-años *(26)* hasta 8,6 por 1.000 mujer-años *(27).* Por lo tanto, es evidente que la tasa de incidencia de desarrollo de cáncer endometrial entre las mujeres en riesgo (con el útero intacto) ha aumentado drásticamente durante aproximadamente los últimos 10 años.

Otra dificultad en la utilización del Tercer Estudio de 1969 y 1971 para valorar el impacto del uso de estrógenos conjugados en la incidencia de cáncer endometrial es la posibilidad de que el estudio haya sido realizado demasiado pronto para este propósito. Los datos del registro de tumores del Kaiser Permanente Medical Center no son particularmente útiles para determinar la cuestión del incremento de incidencia de cáncer endometrial, debido a la incertidumbre acerca de la exhaustividad de la notificación en el tiempo, especialmente antes de 1971. No obstante, los datos sí indican un aumento significativo (no corregido por histerectomía) de 1972 a 1974.

La interpretación causal de la asociación entre el uso de estrógenos conjugados y el desarrollo del cáncer endometrial tiene cierta credibilidad biológica. La carcinogenicidad de estrógenos se ha demostrado en animales de laboratorio en diferentes localizaciones *(6-9),* incluyendo el endometrio *(9).* Además, los casos de cáncer endometrial observados en mujeres castradas quirúrgicamente o en muchachas con disgenesia en los ovarios exceden del número esperado *(28-33),* y estas mujeres reciben terapia de sustitución mediante estrógenos. Es más, se ha descubierto que el cáncer endometrial se asocia con tumores de la teca granulosa del ovario en los que existe una elevada producción de estrógenos *(34-36).*

Recientemente, Siiteri *et al. (3-5)* han sugerido una teoría de conversión hormonal que implica un nivel más alto de estrona en las mujeres en las que se desarrolla el cáncer endometrial. Encontraron tasas de conversión de androstenodiona a esterona dos a tres veces más altas en las mujeres con cáncer endometrial o hiperplasia (un precursor del carcinoma endometrial) *(37,38)* que en las mujeres sin este tipo de cáncer. Confirmando los hallazgos de Siiteri, Schindler *et al. (39)* descubrieron que los tejidos adiposos de las enfermas con cáncer endometrial convertían androstenodiona en estrona casi cuatro veces más rápidamente que los de sujetos no cancerosos.

La evidencia de una conexión entre el uso de estrógenos conjugados y el desarrollo de cáncer endometrial parece bastante persuasiva. Se requiere prudencia, a pesar de la falta tanto de estudios epidemiológicos similares en otras poblaciones como de estudios de seguimiento. Tal información es necesaria antes de extraer conclusiones seguras. Es necesario realizar otras investigaciones para evaluar la posible relación entre el uso de otros estrógenos y el cáncer endometrial.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestro médico consultor principal, el Dr. Olli Miettinen, a los Dres. Robert Brook, Brian Henderson, Robert Hoover, Thomas Mack, Malcolm Pike y Noel Weiss, y con la Sra. Kathleen N. Williams por sus críticas al artículo, así como a las personas que hicieron los resúmenes para el estudio, David Harrison, Susan Liebermann, Mary Rambo, y Sandra Tyson.

Referencias

(1) Shipments of Pharmaceutical Preparations, Except Biologicals, 1962 (US Bureau of the Census Current Industrial Reports, Series M28G [62]-1). Washington, DC, Government Printing Office, 1963.

(2) Pharmaceutical Preparations, Except Biologicals, 1973 (US Bureau of the Census Current Industrial Reports, Series Ma-28G[73]-1). Washington, D.C., Government Printing Office, 1975.

(3) Siiteri, P. K., B. E. Schwarz, L. Moriyama *et al.* Estrogen binding in the rat and human. *Adv Exp Med Biol* 36:97-112, 1973.

(4) Siiteri, P. K. y P. C. MacDonald. The role of extraglandular estrogen in human endocrinology, Handbook of Physiology. Section 7, Endocrinology, Vol. 2, Part 1. Editado por R. O. Greep y E. B. Astwood. Washington, D.C., American Physiological Society, 1973, págs. 615-629.

(5) Siiteri, P. K., B. E. Schwarz y P. C. MacDonald. Estrogen receptors and the estrone hypothesis in relation to endometrial and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2:228-238, 1974.

(6) Cook, J. W. y E. C. Dodds. Sex hormones and cancer-producing compounds. *Nature* 131:205-206, 1933.

(7) Perry, I. H. y L. L. Ginzton. The development of tumors in female mice treated with 1:2:5:6-dibenzanthracene and theelin. *Am J Cancer* 29:680-704, 1937.

(8) Gardner, W. U. Tumors in experimental animals receiving steroid hormones. *Surgery* 16:8-32, 1944.

(9) Meissner, W. A., S. C. Sommers y G. Sherman. Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, and endometriosis produced experimentally by estrogen. *Cancer* 10:500-509, 1957.

(10) MacMahon, B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2:122-129, 1974.

(11) Miettinen, O. S. Estimation of relative risk from individually matched series. *Biometrics* 26:75-86, 1970.

(12) Miettinen, O. S. Individual matching with multiple controls in the case of all-or-none responses. *Biometrics* 25:339-355, 1969.

(13) Miettinen, O. S. Simple interval-estimation of risk ratios. *Am J Epidemiol* 100:515-516, 1974.

(14) Miettinen, O. S. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 99:325-332, 1974.

(15) Miettinen, O. S. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* (en prensa).

(16) Miettinen, O. S. Components of the crude risk ratio. *Am J Epidemiol* 96:168-172, 1972.

(17) Cramer, D. W., S. J. Cutler y B. Christine. Trends in the incidence of endometrial cancer in the United States. *Gynecol Oncol* 2:130-143, 1974.

(18) Kinlen, L. J. y R. Doll. Trends in mortality from cancer of the uterus in Canada and in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 27:146-149, 1973.

(19) MacMahon, B. y M. Feinleib. Breast cancer in relation to nursing and menopausal history. *J Natl Cancer Inst* 24:733-753, 1960.

(20) Lilienfeld, A. M. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 9:927-934, 1956.

(21) Herrell, W. E. The relative incidence of oophorectomy in women with and without carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 29:659-665, 1937.

(22) Lane-Claypon, J. E. A Further Report on Cancer of the Breast with Special Reference to Its Associated Antecedent Condition. Ministry of Health, Reports on Public Health and Medical Subjects. No. 32. Londres, H. M. S. O., 1926.

(23) MacMahon, B. y J. Worcester. Age at menopause, United States 1960-1962, Vital and Health Statistics: Data from the National Health Survey, Series 11, No. 19. Rockville, Maryland, US National Center for Health Statistics, Health Services and Mental Health Administration, 1966.

(24) Hammond, E. C. The early diagnosis of uterine cancer. The Early Diagnosis of Cancer of the Cervix: A symposium held at the University of Hull, 20 March, 1970, as part of the 11th annual general meeting of the British Association for Cancer Research. Editado por J. M. Riggott. Hull, Inglaterra, University of Hull, 1971.

(25) Bunker, J. P. y B. W. Brown, Jr. The physician-patient as an informed consumer of surgical services. *N Engl J Med* 290:1051-1055, 1974.

(26) Mead, S. Surgical operations in short-stay hospitals, United States, 1968 (DHEW Publication No [HSM] 73-1796). Rockville, Maryland. US National Center for Health Statistics. Health Services and Mental Health Administration, January, 1973.

(27) Hospital discharge survey data, Monthly Vital Statistics Report (DHEW Publication No [HRA] 75-1120), Vol. 24, Suppl 3. Rockville, Maryland, US National Center for Health Statistics, Health Services and Mental Health Administration, May 30, 1975.

(28) Cutler, B. S., A. P. Forbes, F. M. Ingersoll *et al.* Endometrial carcinoma after stilbestrol therapy in gonadal dysgenesis. *N Engl J Med* 287:628-631, 1972.

(29) Dowsett, J. W. Corpus carcinoma developing in a patient with Turner's syndrome treated with estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 86:622-625, 1963.

(30) Wilkinson, E. J., E. G. Friedrich, Jr., R. F. Mattingly *et al.* Turner's syndrome with endometrial adenocarcinoma and stilbestrol therapy. *Obstet Gynecol* 42:193-200, 1973.

(31) Dewhurst, C. J., E. B. De Koos y R. M. Haines. Replacement hormone therapy in gonadal dysgenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 82:412-416, 1975.

(32) Roberts, G. y A. L. Wells. Oestrogen-induced endometrial carcinoma in a patient with gonadal dysgenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 82:417-420, 1975.

(33) McCarroll, A. M., D. A. D. Montgomery, J. McDG. Harley *et al.* Endometrial carcinoma after cyclical oestrogen-progestogen therapy for Turner's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 82:421-423, 1975.

(34) Greene, J. W., Jr. Feminizing mesenchymomas (granulosa-cell and thecacell tumors) with associated endometrial carcinoma: review of the literature, and a study of the ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 74:31-41, 1957.

(35) Ingram, J. M., Jr. y E. Novak. Endometrial carcinoma associated with feminizing ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 61:774-789, 1951.

(36) Mansell, H. y A. T. Hertig. Granulosa-theca cell tumors and endometrial carcinoma: a study of their relationship and survey of 80 cases. *Obstet Gynecol* 6:385-394, 1955.

(37) Hertig, A. T. y S. C. Sommers. Genesis of endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsies. *Cancer* 2:946-956, 1949.

(38) Taylor, H. C., Jr. Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 23:309-332, 1932.

(39) Schindler, A. E., A. Ebert y E. Friedrich. Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 35:627-630, 1972.

ESTUDIO DE LA RELACION EXISTENTE ENTRE EL INGRESO FAMILIAR Y OTROS FACTORES ECONOMICOS Y LA INCIDENCIA DE LA PELAGRA EN SIETE ALDEAS TEXTILES DE CAROLINA DEL SUR EN 1916

Joseph Goldberger, G. A. Wheeler y Edgar Sydenstricker

En la primavera de 1916 iniciamos un estudio de la relación de diversos factores con la incidencia de la pelagra en un grupo de aldeas textiles representativas, de Carolina del Sur. En escala variable, el estudio continuó durante 1917 y 1918. Los resultados del estudio realizado durante el primer año (1916) relacionado con la alimentación *(1, 2)*, en relación con la edad, el sexo y la ocupación, las enfermedades incapacitantes *(3, 4)* y las condiciones sanitarias *(5)* ya han sido objeto de sendos informes. En esta ocasión deseamos expresar los resultados de aquella parte del estudio que se ocupó de la relación entre las condiciones económicas y la incidencia de la enfermedad.

EXAMEN DE LA LITERATURA SOBRE LA MATERIA

Desde que dicha enfermedad fue reconocida se estableció una estrecha asociación entre la pelagra y la pobreza, hecho que ha sido comentado repetidamente. En el primero de todos los informes, Casal *(6)*, hablando de la alimentación de las personas atacadas por el mal, comenta que "comen carne muy rara vez, puesto que la mayoría de los pelagrinos son labradores muy pobres y esta circunstancia no les permite comerla diariamente... ni siquiera de vez en cuando". Y continúa diciendo así: "Su única bebida es el agua. Su ropa, lecho, habitación, etc., están estrictamente en consonancia con su extremada pobreza". Y más adelante, al hablar del tratamiento de la enfermedad, Casal comenta que "la leche, gracias a la mantequilla que contiene, es capaz de sustituir la ausencia de los nutrimentos de otros alimentos; ellos la consumen muy rara vez sin antes haberle quitado la mantequilla, puesto que la gente pobre vende la mantequilla a fin de poder adquirir otros artículos de primera necesidad, de modo que para su propia alimentación consumen lo que queda en la leche después de descremada".

Strambio *(7)* se muestra mucho más claro y directo pues comenta que "esto, desde luego, puedo afirmarlo: la pelagra se establece ahí donde reinan la pobreza y la miseria, y crece con ellas".

Muy interesante y significativa es la observación hecha por Marzari, citada por Roussell *(8)*: "He observado en repetidas ocasiones", manifiesta, "que si un aldeano cae en la pobreza, lo que suele suceder frecuentemente como resultado de una tormenta, la sequía u otra calamidad, la pelagra no tarda en coronar su infortunio y poner fin a su miserable existencia".

Holland *(9)*, al examinar las causas y síntomas de la pelagra en un documento leído en 1817, cuyo contenido se basaba en observaciones hechas por él mismo y en datos obtenidos de médicos italianos en el curso de un viaje por Italia, comenta lo siguiente: "La pelagra es una enfermedad que ataca casi exclusivamente a las personas de las clases inferiores y mayormente a los campesinos y a quienes se dedican a las labores agrícolas". Y repite esto dos o tres veces, en relación con otros factores. En su examen de la etiología de la enfermedad (pág. 322) encontramos estos comentarios muy sugerentes: "Si bien hablé de Lombardía como una de las porciones más fértiles de Europa, para quienes conocen la escasa relación que existe entre la mera productividad del suelo y la prosperidad o comodidades de la gente que lo habita, no resultará fuera de lo normal que los campesinos de ese distrito estén sujetos a diversas privaciones físi-

Fuente: Capítulo XI de *Estudios de Goldberger sobre la pelagra*, Milton Terris; Colección Salud y Seguridad Social, Serie Problemas Contemporáneos, México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 1980. (Publicado originalmente en inglés *Public Health Reports* 35(46):2673-2714, 1920.)

cas desconocidas para los habitantes de países mucho menos favorecidos por la naturaleza. Sin embargo, es un hecho incontestable, cualesquiera que sean nuestros puntos de vista acerca de la causa, que los campesinos de Lombardía viven de manera muy miserable, tanto por lo que se refiere a la cantidad como a la calidad de su alimentación y a las otras comodidades. También parece probable, si no es que seguro, que este mal haya ido aumentando progresivamente en el curso de los últimos 50 años; quizá ello sea, en parte, efecto de las guerras que con tanta frecuencia han asolado al país; bien porque han cruzado por él los ejércitos o debido a exacciones; quizá también sea, en parte, consecuencia de los frecuentes cambios de estado político; a esto se suman la inseguridad, el variable sistema de gobierno y los pesados impuestos y gravámenes que suelen provocar esos cambios. A todas estas causas puede añadirse la decadencia del comercio y el defectuoso sistema de acuerdos entre terratenientes y agricultores, todo lo cual tiende a deprimir la agricultura y a reducir al campesinado en general a un estado de miseria y privaciones". Y continúa su exposición Holland diciendo también (pág. 336): "Los alimentos de origen animal rara vez forman parte de su dieta, y aunque viven en una tierra que produce vino, su pobreza casi prohibe el consumo de la bedida, a pesar de que la enfermedad y la debilidad lo hacen tan necesario. Las mismas condiciones de pobreza pueden observarse en su vestido y sus habitaciones y en la imposibilidad de satisfacer las necesidades y comodidades básicas de la existencia. El efecto inmediato de tales privaciones es obvio en la escualidez y emaciación, que hoy constituyen un espectáculo tan notable en la mayor parte de la Lombardía. Y digo *particularmente en la actualidad* (subrayado en el original), porque cualquiera que haya sido el progreso de la miseria entre los campesinos de ese país durante el último medio siglo, parece haberse multiplicado diez veces durante los dos años pasados, como efecto de las malas cosechas de las guerras y de los cambios políticos que han afligido a esta parte de Italia".

Hameau *(10)*, el primero en registrar por escrito sus observaciones acerca de la pelagra en Francia, informa que "esta enfermedad ataca a personas de ambos sexos y de todas las edades, pero hasta hoy solo la he observado en las personas pobres y desaseadas que subsisten de alimentos de ínfima calidad".

Lalesque *(11)*, en su comentario acerca de la pelagra en las Landas, cita un número de ejemplos que ilustran las condiciones de miseria en las que ocurre y exclama para terminar: "¡Tales son las personas atacadas por la pelagra, pues esta enfermedad se adhiere a la pobreza igual que la sombra al cuerpo!".

En un comentario acerca de la pelagra en la región de Gorz-Gradisca, Berge *(12)* observa lo siguiente: "La aparición, durante el último decenio, de plagas de la viña; la baja en el valor del producto del suelo debido a la competencia extranjera; las malas cosechas; las alzas en los impuestos; el creciente costo de la vida, todo se conjugó para minar las condiciones económicas; en particular, de los campesinos más pobres; y así quedó preparado el terreno para que se extendiera la enfermedad".

Hablando de la terapia y la profilaxis de la pelagra en Bessarabia, V. Rosen *(13)* lamenta las dificultades con que se tropieza: "ya que, por una parte, la alimentación a base de un atole de harina de maíz está muy arraigada en el país y, por la otra, la enfermedad ataca a las clases más pobres de la población; "N" am vaca, n'am Lapte a casa" ("No tengo vaca ni leche en la casa") suele ser la respuesta del paciente cuando se le saca a relucir el tema"; y Sofer *(14)*, comentando la posición económica de los pelagrinos (en Austria), señala que "el 89,9% no tiene ni siquiera una vaca".

Las condiciones económicas extremadamente malas de las personas atacadas por la pelagra (en Austria-Hungría, cuando menos) es sugerida con notable vigor por el carácter de algunas de las recomendaciones hechas para controlar el mal. Así, Von Probizer *(15)* recomendaba como medida necesarísima y urgente "la ayuda pecuniaria de parte del gobierno en vista de las deplorables condiciones del campesinado en las localidades afectadas".

V. Babes *(16)* que escribe acerca de la presencia de la pelagra en Rumania, comenta que "prácticamente todos los pelagrinos son sumamente pobres"; y pasa a describir con cierto detalle las desdichadas condiciones económicas del campesino rumano, siempre en deuda con el propietario y el recaudador de impuestos.

En la España moderna oímos a Calmarsa *(17)* comentar (pág. 66) que, si bien ha observado

casos entre personas pudientes, la enfermedad es excepcional en la clase adinerada; añade (pág. 67) que también en su experiencia, a diferencia de las observaciones hechas por otros (Roussel, *18,* pág 431), la pelagra es muy común entre los pordioseros. Al comentar la función etiológica de la viudez de la mujer, ese agudo observador expresa la opinión (pág. 68) de que este estado desempeña una parte proporcional puesto que propende a deprimir la posición económica y, por consiguiente, a propiciar una mala alimentación. Huertas *(19)* describe la enfermedad como presente entre la clase más miserable de la población de Madrid, que viven de lo que pueden sacar de los basureros de la ciudad.

En Egipto, Sandwith *(20)* encontró que la enfermedad era casi constante entre los campesinos más pobres del Bajo Egipto. "En una aldea—informa—cuyos habitantes tienen una posición acomodada debido a que durante todo el año reciben con regularidad el pago que les hace la administracicón de los Dominios, solo había un 15% de hombres pelagrosos; en cambio, en una villa que tiene fama de ser la más pobre, el porcentaje de varones pelagrosos era de 62".

Gaumer *(21),* que habla de la pelagra en Yucatán, dice que la enfermedad no se hizo epidémica en dicho estado sino hasta 1884, dos años después de una destructiva plaga de langosta y saltamontes. "Entre las clases acomodadas la enfermedad difícilmente hacía su aparación. . . era entre las clases media y baja donde, debido a las malas circunstancias económicas, la gente estaba obligada a adquirir el maíz más malo y barato que había en el mercado y donde se observaron los estragos de la enfermedad.

"De 1891 a 1901, Yucatán produjo suficiente maíz para consumo interno, ya que no se volvieron a observar nuevos casos de pelagra. . .

"De 1901 a 1907 las cosechas de maíz fueron sin excepción malas y hubo necesidad nuevamente de importar maíz en cantidades mayores que hasta entonces. . .

"Nuevamente surgió la epidemia de pelagra, pero esta vez no se limitó a las clases media y baja como la anterior invasión. Los ricos propietarios de los henequenales, debido a los exorbitantes precios pagados por la fibra, descubrieron que era más conveniente importar el maíz que cultivarlo para consumo interno, por lo que incluso obligaron a las personas pudientes a consumir el artículo importado", que según se suponía se había echado a perder en el transporte de los Estados Unidos a Yucatán. "La pelagra se extendió por igual entre ricos y pobres, y en las postrimerías de 1907, cerca de 10% de los habitantes padecía la enfermedad. . .".

En Barbados, Indias Occidentales Británicas, la enfermedad, de acuerdo con Manning *(22),* está "limitada a las clases trabjadoras y su prevalencia es mayor entre aquellos que sufren por la pobreza. Rara vez ocurre entre los blancos, pero cuando esto sucede se presenta entre aquellos que están en mala situación económica". En los primeros informes que acerca de la pelagra se hicieron en los Estados Unidos, aquellas referencias acerca de la relación existente entre la posición económica y la enfermedad son de carácter muy general, y en su mayor parte parecen ser eco de la opinión europea. Hasta donde nosotros sabemos, el primer estudio acerca de esta relación se debe a Siler y a Garrison *(23).* Se trata de un estudio realizado el año de 1912 en Carolina del Sur, y únicamente se ocupa de los pelagrinos. Al registrar sus datos, relacionados con las condiciones económicas en que vivían sus pacientes, Siler y Garrison adoptaron cinco clases, a saber: miseria, pobreza, necesidad, comodidad y buena posición. De los 277 casos así clasificados, conforme a las condiciones económicas, se consideró como pobre al 83%, en tanto que el 15% de los casos vivía en condiciones medias (con comodidad) y solo un 2% de aquellas personas pertenecían a una posición más que mediana (opulencia).

Jobling y Petersen *(24),* durante el segundo año de su estudio acerca de la epidemiología de la pelagra en Nashville, Tennessee, procuraron realizar un estudio lo más adecuado posible de las condiciones económicas de los pacientes pelagrosos. A fin de lograrlo, manifiestan que sus examinadores "indagaron el promedio de los alquileres para toda la ciudad, el ingreso semanal de los pelagrinos, cuando tenían trabajo, y el ingreso total de la familia pelagrosa". De estos datos se computó la cantidad disponible para cada pelagrino por semana, mediante la división del ingreso total entre el número de personas, acordándose a los niños idéntico valor que a los adultos.

Descubrieron que el 70% de los varones pelagrinos adultos de raza blanca eran asalariados y que, de ellos, más del 60% recibían 10 dólares o más por semana. De las mujeres adultas, 22% eran asalariadas y de ellas el 56% ganaban menos de 10 dólares por semana. En el caso de los

asalariados de raza negra, el 76% de los varones ganaban menos de 10 dólares a la semana y un porcentaje semejante de las mujeres ganaba menos de 8 dólares semanales.

Cuando se hizo el cálculo de la cantidad de dinero de que podía disponer semanalmente cada pelagrino, Jobling y Petersen descubrieron que el 56,5% de los blancos y el 24% de los negros disponían de un ingreso semanal de 2,50 dólares o más.

Estos investigadores calcularon también la posición económica de la clase pelagrosa basándose en el alquiler, que consideraron como una "base bastante digna de confianza" para sus fines. Encontraron que el 11% de los blancos y el 26% de los negros eran propietarios de su casa o la habían adquirido con pagos a plazos. "Los alquileres que pagaban por el saldo estaban todos prácticamente por debajo de 15 pesos al mes, y solo el 3% de los casos se presentaban en familias que pagaban una cantidad más alta. De las familias negras, muy pocas pagan más de 8 dólares al mes".

Observarán que el estudio de Jobling y Petersen, al igual que el de Siler y Garrison, se ocupa casi exclusivamente de los pelagrinos. Ninguno de estos estudios ofrece bases para compararlos con la posición económica de la población en general; por lo que ninguno de ellos, hasta donde sabemos, contiene observaciones previas que nos permitan medir de manera objetiva y concreta el grado de relación existente entre la posición económica y la incidencia de la pelagra. Hemos procurado remediar esta deficiencia con el estudio que a continuación vamos a detallar.

PLAN Y METODOS DEL PRESENTE ESTUDIO

Localidad

El estudio se llevó a cabo en 7 aldeas textiles representativas, situadas en el noroeste de Carolina del Sur.

Población

Las aldeas tenían todas más o menos el mismo tamaño; ninguna contaba con más de 800 ni con menos de 500 habitantes. Cada una de ellas constituía una colectividad definida, más o menos aislada, y muy próxima a la planta textil; se componía casi exclusivamente de los empleados y trabajadores de dicha planta, y sus respectivas familias. Las pocas familias negras presentes vivían algo apartadas y no se tomaron en cuenta, por lo que nuestro estudio se ocupa exclusivamente de la población blanca que, salvo una excepción, era de origen anglosajón, nacida en el país de padres norteamericanos por nacimiento. Además de los negros, excluimos también de este estudio a los funcionarios de las plantas textiles, a los encargados de las tiendas, empleados y sus familias, de modo que la población materia de nuestro estudio constituye un grupo excepcionalmente homogéneo por lo que hace a raza, ocupación y nivel general de vida, lo que influye en sus costumbres alimentarias. En mayo y junio se hizo un censo de la población en relación con nuestra compilación de datos alimentarios y económicos y dicho censo arrojó un total de 4,160 personas que se distribuían en cerca de 750 familias.

Incidencia de la pelagra

El procedimiento adoptado para determinar la incidencia de la pelagra en esta población se describió ampliamente en otro de los informes de esta serie *(2)*.

Brevemente, diremos que a fin de conocer la incidencia de la enfermedad tan completamente como fuera posible, se optó por visitas sistemáticas quincenales a todas las casas a fin de buscar la existencia de casos; dependimos casi en exclusiva de este método.

Unicamente se registraron como casos de pelagra aquellos en los que estaba presente claramente definida la dermatitis simétrica bilateral; aquellos casos con erupciones poco definidas, o en los que las manifestaciones eran más o menos sugestivas, pero que no presentaban una erupción claramente marcada, se registraron como "sospechosos" y se excluyen de la presente consideración.

Como en nuestro estudio de la incidencia de la pelagra en relación con la alimentación, en el presente caso, al relacionar la incidencia de la pelagra con las condiciones económicas no establecimos ninguna distinción entre los ataques iniciales y recurrentes, sino que se consideran todos los casos activos según se definieron en el párrafo anterior. Los llamados casos inactivos o quiescentes, es decir, personas que han padecido la enfermedad en el año anterior, pero que durante 1916 no presentaban una erupción clara

ni pruebas suficientes para clasificarlas como "sospechosas", figuran entre las no pelagrosas.

Puesto que una considerable proporción de la población de cualquiera de las aldeas es de carácter transitorio (a este respecto véase *(3)*), y puesto que muchos casos de pelagra ocurren entre esta clase [se eliminó la tabulación], era necesario desarrollar ciertos supuestos que sirvieran de base para asignar los casos a las familias de las aldeas. En consecuencia se adoptó como regla que cada caso sería asignado a la familia o aldea respectivos únicamente si la persona afectada había sido miembro de aquella familia o había residido en aquella aldea durante no menos de 30 días inmediatamente antes de que se presentara el ataque (según definición dada en párrafos anteriores).

Estación o temporada

Podría suponerse, con toda razón, que si la alimentación, la posición económica u otro factor tienen influencia en el incremento estacional de la incidencia de la enfermedad, dicha influencia tiene que ser más eficaz durante un período inmediatamente anterior al alza vertical de la gráfica y al máximo grado alcanzado por dicha incidencia. Las estadísticas de la morbidez de la pelagra de que pudimos disponer, al iniciar nuestro estudio, indicaban que el incremento estacional de la curva de la incidencia de la pelagra en los estados del Sur se inicia en los finales de la primavera y alcanza su máximo en el mes de junio. Así pues, se dio por sentado que los factores que favorecían la producción de la pelagra tenían más eficacia durante la temporada que se inicia más o menos en las postrimerías del invierno o principios de la primavera y obraban quizá hasta ya entrado el mes de junio. El período elegido por nosotros como representativo de dicha temporada iba del 16 de abril al 15 de junio de 1916. La información relativa al ingreso familiar, al abastecimiento de alimentos y a la composición de la familia, etc., para secciones de muestra de este período, fueron obtenidos por personas debidamente adiestradas que recorrieron las aldeas durante períodos quincenales sucesivos, bajo la inmediata dirección y supervisión de uno de nosotros (E.S.).

Datos sobre alimentación

Los métodos adoptados para obtener datos relacionados con la alimentación ya fueron descritos en forma muy completa en una comunicación anterior *(2)*. En relación con el presente trabajo, bastará recordar que estos datos se refieren al abastecimiento de alimentos de una familia y no al de la persona, por lo que no indican las diferencias que pueden haber existido en la dieta de los distintos miembros de cada familia. Dado que era impracticable obtener simultáneamente los datos sobre la alimentación en todas y cada una de las aldeas, el registro del abastecimiento de comestibles para cada familia se obtuvo en las distintas aldeas para períodos sucesivos de 15 días a partir del 16 de abril y hasta el 15 de junio. Se dio por sentado que un registro exacto de los alimentos adquiridos en un período de 15 días sería lo bastante representativo de la alimentación consumida durante la temporada inmediatamente anterior a la máxima incidencia estacional de la enfermedad, es decir, de la que podía considerarse como la estación productora de pelagra.

Datos relacionados con las condiciones económicas

Puesto que cerca del 90% de las personas que componen la población estudiada dependían del ingreso familiar de grupos compuestos por más de una persona, se adoptó el ingreso familiar como la base para clasificar la población según su posición económica.

Ingreso familiar

Los datos relativos al ingreso familiar se obtuvieron en conversaciones con el ama de la casa o con algún otro miembro responsable de cada familia, y se complementaron con datos obtenidos en las nóminas de las plantas textiles. Por lo que toca a esto último, agradecemos cumplidamente la cooperación de los funcionarios administrativos de dichas industrias.

La información que proporcionaron las familias cubría: a) la tasa de los ingresos diarios percibidos por cada uno de los miembros que percibieron un salario durante los 15 días anteriores a la semana del estudio y las varias tasas de ingresos diarios de todos los miembros que habían estado trabajando durante los 12 meses anteriores; b) los días no trabajados por todos los miembros que habían estado percibiendo salarios durante los 12 meses anteriores; c) el ingreso percibido de otras fuentes durante los 15 días anteriores, así como durante los 12 meses preceden-

tes, información esta que se obtuvo en detalle para cada una de las fuentes de ingreso. Con base en esta información pudimos obtener el ingreso total aproximado de cada familia para los 15 días que precedieron a la visita del encargado del censo y, más o menos, para cualquier período o para todo el año precedente.

Habiendo encontrado que aproximadamente el 90% del ingreso total de las familias estudiadas procedía de aquellos miembros que percibían un salario, las declaraciones familiares acerca de los ingresos percibidos durante ese período de 15 días se compararon con los registros de las nóminas de las plantas textiles y, en la gran mayoría de los casos, encontramos que concordaban bastante; sin embargo, a fin de reducir el margen de error derivado de información ligeramente inexacta acerca de los salarios, decidimos usar como base los registros de las nóminas en vez de la información proporcionada por la familia. En el caso de la pequeña proporción del ingreso familiar derivado del salario obtenido en trabajos realizados fuera de las plantas textiles y el de las cantidades obtenidas de otras diferentes fuentes, tuvimos que aceptar la información proporcionada por la familia.

Basándose en los resultados de algunas tabulaciones preliminares decidimos que el ingreso familiar, durante los 15 días que precedieron a nuestro censo, sería un indicio bastante adecuado del ingreso familiar en relación con la ocurrencia de la pelagra. La base para clasificar a las familias en relación con el ingreso consistía, por tanto, en el ingreso económico total de cada una de ellas durante un período de 15 días, entre el 16 de abril y el 15 de junio de 1916. Utilizamos un muestreo de períodos quincenales, en parte porque correspondían al mismo período para el que se obtuvieron datos sobre alimentación y también en parte porque casi todos los telares pagaban quincenalmente a sus trabajadores. Los datos obtenidos de las nóminas de las plantas textiles se ajustaron sobre una base quincenal.

En el curso del censo de las casas de los trabajadores se reunieron otros datos que afectaban la posición económica de esas familias. Estos datos se relacionan principalmente con el grado de experiencia en el trabajo textil, la posición de los trabajadores en la fábrica y la incidencia de enfermedades incapacitantes *(4)* entre los miembros de la familia que trabajaban en la planta y los que se dedicaban a otras tareas.

Disponibilidad de alimentos

Con miras a estudiar la relación existente entre la disponibilidad de alimentos y la incidencia de la pelagra, se reunió información, bajo la inmediata dirección de uno de nosotros (E.S.), acerca de las condiciones que pudieran afectar la disponibilidad de determinado alimento o alimentos. Al reunir y registrar esa información, se procedió según un método uniforme, hasta donde era posible, salvo cuando determinados puntos sugerían la conveniencia de realizar una investigación especial. A continuación mencionamos las principales fuentes de información, así como la naturaleza de los datos solicitados:

1) Se obtuvieron informes de las familias acerca del origen inmediato de cada artículo alimenticio que formaba parte de sus compras quincenales. En esta forma se pudo confirmar, por ejemplo, si la leche fresca consumida por la familia era producida ahí mismo, si se compraba de algún otro trabajador de la planta que residiera en la aldea o de algún granjero, lechería o tienda, o si la donaba algún pariente, vecino u otra persona. En el caso de que una familia contara con una fuente de abastecimiento que no era generalmente utilizada por las familias de la aldea, nuestras investigaciones trataban de confirmar el tiempo durante el cual dicha familia había contado con esta fuente de abastecimiento, especialmente en lo que respecta al período iniciado después del 1 de enero de 1916.

2) Se interrogó a granjeros, vendedores ambulantes o "baratilleros" que iban de casa en casa, a fin de obtener información acerca de las cantidades de mercancía vendidas, precio y frecuencia de las ventas y carácter del producto vendido a partir del 1 de enero de 1916.

3) De los encargados y empleados de tiendas, mercados y otros establecimientos de ventas al por menor donde se surtían los trabajadores y sus familias, se recabaron datos acerca de: a) los precios durante el período de 15 días y los cambios de precios ocurridos durante 1916; b) origen de todos y cada uno de los alimentos vendidos, ya fuera que se obtuvieran directamente de las granjas cercanas o a través de intermediarios del territorio agrícola de la localidad o de otras regiones de los Estados Unidos; c) los nombres de marcas y cantidades de los alimentos vendidos; d) prácticas por lo que respecta a créditos concedidos a las familias de los trabajadores

textiles y, especialmente, la influencia que sobre ese crédito tenía el monto del salario de los trabajadores.

Clasificación económica

Métodos de clasificación de acuerdo con la posición económica

Como ya mencionamos, la gran mayoría de las personas que componían la población estudiada eran miembros de familias que subsistían de un ingreso familiar aportado por varias personas; la pequeña proporción que no subsistía de un tal ingreso familiar consistía en huéspedes que sustancialmente vivían en las mismas condiciones de las familias en cuyas casas se alojaban. Por tanto, podríamos lógicamente clasificarlos económicamente como miembros de la familia con la cual vivían, si bien reconocemos plenamente que lo anterior implica cierto margen de error que, para nuestros fines, carece de importancia.

Al clasificar a esta población de acuerdo con la posición económica, basándonos en el ingreso familiar, encontramos que el método convencional de tomar el ingreso familiar total durante un determinado período era tan inexacto que en muchos casos podía inducir a error. El ingreso total anual de todas las familias cuyos datos se recabaron era de unos 700 dólares, y había unas cuantas cuyo ingreso anual pasaba de los mil dólares. Así pues, la escala de ingreso total era relativamente pequeña y desde ese punto de vista las familias eran bastante homogéneas. Sin embargo, se diferenciaban marcadamente en tamaño y composición por edad y sexo de sus miembros. Manifiestamente, no era propio clasificar por ejemplo a una familia con un ingreso quincenal de 40 dólares y compuesta por un hombre y su mujer con otra cuyo ingreso quincenal también era de 40 pero que estaba compuesta por el hombre, la mujer y varios niños dependientes de ellos. Puesto que, para los fines del presente estudio, el ingreso familiar se usó como índice de posición económica de las personas que componían los grupos familiares, fue necesario tomar en consideración el número de miembros a fin de poder comparar a las familias entre sí. Sin embargo, aun cuando tomar el ingreso *per cápita* sería más exacto que el ingreso familiar total, ello suscitaría un error derivado de las diferencias de edad y sexo de los miembros de las familias que se iban a comparar. Por tanto, consideramos aconsejable emplear un común denominador según el cual las personas de ambos sexos y de todas las edades se reducirían a fin de obtener un método más adecuadamente representativo para expresar el tamaño relativo de las familias materia de esta comparación.

A falta de un mejor denominador común, se empleó la escala Atwater *(25)* de necesidades alimenticias, y el tamaño de cada familia se computó con apego a dicha escala y se expresó en términos de "unidades de varón adulto". La escala utilizada aparece más adelante. Esta escala se funda en el supuesto de que los gastos para el mantenimiento total por individuo varían de acuerdo con el sexo y edad en igual proporción que las necesidades alimenticias. Dicha suposición no es tan exacta como fuera de desear; sin embargo, podemos decir en su favor que, puesto que los gastos familiares en la mayoría de los casos son iguales al ingreso familiar total y puesto que los gastos en alimentos equivalían casi a la mitad de esos gastos (y entre las familias más pobres a mucho más de la mitad) una escala basada en las necesidades alimenticias es mucho más exacta que otra que omita cualquier consideración relacionada con el número, sexo y edad de las personas que componen las familias que se van a comparar en relación con su ingreso.[1] Para nuestros fines presentes, por tanto, el ingreso total de cada familia, según la anterior definición se dividió entre el número de "unidades de varones adultos" que subsistían de ese ingreso familiar, cuya cifra resultante se deno-

[1] A fin de establecer una base más exacta para calcular el tamaño de las familias al comparar su ingreso, en 1917 se emprendió un estudio detallado de los gastos individuales de cierto número de familias representativas de las aldeas textiles. Aun cuando la tabulación de los datos no se concluyó a tiempo para aprovecharla en el estudio de los datos reunidos en 1916, parece que la escala de Atwater da una idea más o menos exacta de las variaciones (según el sexo y la edad) en el consumo de todos los artículos objeto de gastos individuales. Conviene señalar que antes de optar por la escala Atwater, para calcular el ingreso familiar se estudiaron diversas estimaciones (publicadas) acerca del costo de la vida para personas de diferentes edades. Dichas estimaciones se basaban, en muchos casos, en los resultados de investigaciones de lo gastado por los distintos miembros de esas familias. Dando un valor de 100 a los gastos del varón adulto, las estimaciones para personas de otras edades, de cualquier sexo, se expresaron relativamente y se compararon con la escala Atwater. Al parecer, en muchos casos las escalas eran bastante parecidas. [Se omitió la tabulación de los datos].

minó "ingreso familiar por unidad de varón adulto".

Edad	Unidad de varón adulto equivalente	
	Varones	Mujeres
Adulto (más de 19)	1,0	0,8
15 a 16	,9	,8
13 a 14	,8	,7
12	,7	,6
10 a 11	,6	,6
6 a 9	,5	,5
2 a 5	,4	,4
Menos de 2	,3	,3

Resultados de la clasificación

Las 747 familias para las cuales se tuvieron datos exactos y completos sobre sus ingresos, fueron clasificadas con apego a dicho método y agrupadas en cuatro clases convenientes, cada una de ellas conteniendo una buena proporción del número total. El Cuadro 1 presenta esta clasificación, así como la resultante distribución de las personas y sus "unidades de varón adulto" equivalentes.

Las diferencias de ingreso también se indican en el Cuadro 2, lo que permite una comparación de los resultados de la clasificación con base en el ingreso medio durante el período de 15 días por familia, por persona y por "unidad de varón adulto". Se observará que las mismas *diferencias generales* en los *ingresos medios* para los cuatro grupos quedan indicadas por cualquiera de los tres métodos de clasificación. Sin embargo, por las razones ya aducidas, se cree que el método de "unidad de varón adulto" representa las actuales condiciones más exactamente que cualquiera de los otros; por tanto, es preferible para la clasificación de las distintas familias. Así pues, es el método que emplearemos en adelante.

Antes de pasar a considerar la relación del ingreso familiar con la incidencia de la pelagra, sería conveniente referirnos brevemente a aquellos factores que afectan el ingreso familiar. El análisis de nuestros datos con miras a determinar, en la medida de lo posible, cuáles eran tales factores, puso de manifiesto que los principales son éstos: a) ingreso complementario, principal-

Cuadro 1. Número de familias y miembros de familias y sus equivalentes en unidades de varón adulto, en siete aldeas textiles de Carolina del Sur, clasificadas según el ingreso familiar durante un período de quince días entre el 15 de abril y el 16 de junio de 1916.

Ingreso familiar quincenal por unidad de varón adulto	Familias	Personas[a]	Unidades de varón adulto equivalentes[b]
	Número		
Menos de $6,00	217	1.289	866,2
$6,00-$7,99	183	972	675,9
$8,00-9,99	139	704	529,2
$10,00 en adelante	208	800	607,1
Todos los ingresos	747	3.765	2.678,2
	%	%	%
Todos los ingresos	100,00	100,00	100,00
Menos de $6,00	29,1	34,2	32,4
$6,00-$7,99	24,5	25,8	25,2
$8,00-$9,99	18,6	18,7	19,8
$10,00 en adelante	27,9	21,3	22,6

[a]Excepción hecha de las personas que vivían como huéspedes, pues solo incluye a quienes dependían del ingreso familiar.
[b]Según la escala de Atwater sobre necesidades del organismo en materia de alimentos.

Cuadro 2. Ingreso medio quincenal de las familias, calculado por persona, por familia y por unidad de varón adulto,[a] entre grupos de población pertenecientes a distintos grupos económicos de siete aldeas textiles de Carolina del Sur.

Ingreso familiar quincenal por unidad de varón adulto	Ingreso familiar total durante la quincena	Ingreso medio quincenal		
		Por familia	Por persona	Por unidad de varón adulto[b]
Menos de $6,00	$ 3.990,45	$ 18,38	$ 3,09	$ 4,61
$6,00-$7,99	4.780,85	26,12	4,92	7,07
$8,00-$9,99	4.642,29	33,40	6,55	8,77
$10,00 en adelante	7.777,99	37,39	9,72	12,81
Todos los ingresos	21.191,58	28,36	5,63	7,92

[a]Según la escala de Atwater sobre necesidades del organismo en materia de alimentos.
[b]Excepción de las personas que vivían como huéspedes, pues solo incluye a quienes dependían del ingreso familiar.

mente el recibido de los huéspedes; b) número de personas dependientes, principalmente niños, en proporción con el número de personas que perciben ingresos en la familia; y c) la capacidad de los asalariados, capacidad que se refiere principalmente a factores tales como habilidad natural, período de capacitación, estado de salud. En la clasificación de esta población con apego al "ingreso familiar por unidad de varón adulto", aquellas personas en las clases de ingresos más altos parecen definitivamente tener ventaja en todos y cada uno de estos aspectos, en comparación con las personas de ingresos más bajos.

INCIDENCIA DE LA PELAGRA DE ACUERDO CON LA POSICION ECONOMICA

Habiendo examinado los métodos aplicados para obtener los datos básicos acerca de la ocurrencia de la enfermedad y para obtener aquellos relacionados con la clasificación de la población en lo que respecta a su posición económica, podemos procedcer ya a determinar la relación que existe entre la posición económica de la familia y el grado de incidencia de la enfermedad.

Tenemos en total 747 familias con datos bastante completos y exactos para proceder a clasificarlas de acuerdo con su ingreso. Entre los miembros de estas familias se registraron 97 casos concretos de pelagra. En el Cuadro 3 distribuimos a estas familias según el ingreso familiar por "unidad de varón adulto" durante el período de 15 días de la muestra y también indicamos en dicho cuadro el número y porcentaje de familias en cada una de las cinco clases por ingreso que se vieron afectadas por la pelagra en un grado de: a) uno o más casos; b) dos o más casos; y c) tres o más casos.

Se observará que la proporción de familias afectadas por la pelagra declina con marcada regularidad conforme aumenta el ingreso. Esta relación inversa se observa con mayor claridad cuando se toman en cuenta familias con más de un caso de la enfermedad,[2] como se hizo en el Cuadro 4, donde la incidencia de la pelagra se expresa como proporción por mil personas en cada grupo de ingresos.

La ocurrencia de familias con casos múltiples, sobre todo desde el punto de vista de la diferencia del ingreso, merece un comentario especial. Los 97 casos de pelagra registrados se vieron en 61 familias. En 24 de estas familias ocurrieron dos o más casos, en tanto que en ocho de ellas se observaron tres o más casos. Tomando en consideración el tamaño de las familias, y suponiendo que todos sus individuos fueran igualmente susceptibles a la enfermedad,[3] la computación de las probabilidades de ocurrencia de familias con casos múltiples—de acuerdo con una distribución puramente casual—indicó que

[2]Tomando como base el ingreso quincenal medio por unidad de varón adulto para cada uno de los grupos de ingreso y la correspondiente proporción de pelagra por millar de personas, el coeficiente de correlación es de $-0,91 \pm 0,05$. Aun cuando debe tenerse presente el pequeño número de clases estudiadas, la expresión indica una considerable correlación ($-1,0$ es la perfecta correlación inversa).

[3]Por lo que respecta a sexo y edad, todas las familias (con muy pocas excepciones) contaban con una proporción bastante comparable de personas "susceptibles".

Cuadro 3. Número y porcentaje de familias pertenecientes a diferentes grupos económicos afectados por la pelagra, en siete aldeas textiles de Carolina del Sur, en 1916.

Ingreso familiar quincenal por unidad de varón adulto	Todas las las familias	Familias pelagrosas en las que ocurrieron:		
		Uno o más casos de pelagra	Dos o más casos de pelagra	Tres o más casos de pelagra
		Número		
Menos de $6,00	217	28	17	7
$6,00-$7,99	183	21	3	1
$8,00-$9,99	139	8	4	0
$10,00-$13,99	144	3	0	0
$14,00 en adelante	64	1	0	0
Todos los ingresos	747	61	24	8
		%		
Menos de $6,00	100,0	12,9	7,8	3,2
$6,00-$7,99	100,0	11,5	1,6	5
$8,00-$9,99	100,0	5,8	2,9	0,0
$10,00-$13,99	100,0	2,1	0,0	0,0
$14,00 en adelante	100,0	1,5	0,0	0,0
Todos los ingresos	100,0	8,2	3,2	1,1

de las 747 familias abarcadas por el estudio, cabría esperar que unas 90 de ellas tuvieran un caso cada una y que hubiera ocho familias con dos o más casos, en tanto que la probabilidad de familias con tres o más casos debería ser menor de dos en diez mil. El hecho de que hubiera 24 familias con dos casos cada una y ocho familias con tres o más casos parecería haber excedido el resultado de la casualidad.[4] El hecho de que las familias con casos múltiples solo se observaran en la clase con el ingreso más bajo, y que las familias con tres o más casos fueran precisamente aquellas cuyo ingreso era el mínimo, demuestra claramente que la tendencia a la concentración de casos en ciertas familias aumenta a medida que disminuye el ingreso. La incidencia de la pelagra en la población estudiada, por tanto, no solo varió en relación inversa con el ingreso familiar, sino que a medida que ese ingreso se reducía parecía haber una tendencia mayor a afectar a miembros de la misma familia.

[4]Expresamos nuestro reconocimiento a F. M. Phillips, estadígrafo adjunto del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, por su ayuda en esta computación.

Comentarios

La marcada relación inversa entre el bajo ingreso y la incidencia de la pelagra exige una explicación. En las condiciones en que se realizó el estudio se sugirieron las siguientes posibilidades, dignas de consideración: a) falta de higiene y malas condiciones sanitarias; b) diferente composición por edad y sexo de la población que componía los diversos grupos según el ingreso; y c) diferencias en la alimentación.

a) *Falta de higiene y malas condiciones sanitarias*

Son factores generalmente asociados con la pobreza, por lo que la incidencia de una enfermedad, cuya diseminación se ve favorecida por tales condiciones, deberá ser desusadamente alta entre las clases económicas inferiores. En consecuencia, es natural sospechar que la propagación del mal depende casi inevitablemente de las condiciones antihigiénicas y antisanitarias que prevalecen y suponer que dicha enfermedad es de origen microbiano. La posibilidad de que exista un factor etiológico infeccioso esencial en dicha enfermedad fue objeto de cuidadosa consideración en un trabajo presentado anterior-

Cuadro 4. Número de casos definitivos de pelagra y tasa, por millar,[a] entre las personas de diferentes grupos económicos, en siete aldeas textiles de Carolina del Sur, en 1916.

Ingreso quincenal familiar por unidad de varón adulto	Total			Varones			Mujeres		
	Número de personas	Número de casos	Tasa por mil[a]	Número de personas	Número de casos	Tasa por mil	Número de personas	Número de casos	Tasa por mil
Menos de $6,00	1.312	56	42,7	650	20	30,8	662	36	54,4
$6,00-$7,99	1.037	27	26,0	521	6	11,5	516	21	40,7
$8,00-$9,99	784	10	12,8	376	4	10,7	408	6	14,7
$10,00-13,99	736	3	4,1	363	0	0,0	373	3	8,0
$14,00 en adelante	291	1	3,4	161	1	6,2	130	0	0,0
Todos los ingresos	4.160	97	23,3	2,071	31	14,9	2,089	66	31,6

Comparación de las tasas brutas de pelagra y de las tasas ajustadas por edad a una población estándar para cada grupo económico.
(Población estándar = población total, todos los ingresos)

Ingreso familiar por unidad de varón adulto	Tasa de casos, por millar	
	Bruta	Ajustada
Menos de $6,00	42,7	41,0
$6,00-$7,99	26,0	24,8
$8,00-$9,99	12,8	14,2
$10,00-$13,99	4,1	5,2
$14,00 en adelante	3,4	2,5

[a]Dado que entre la población estudiada se encontró una marcada variación de la tasa de incidencia de la pelagra por edad y sexo *(3)* y, puesto que, ordinariamente, las diferencias en la distribución de las personas por edades se observan en los diferentes grupos económicos, se hizo un cómputo de las tasas ajustadas a una población estándar. La influencia de las diferencias en la distribución por sexo en los distintos grupos de edades resultó insignificante, y prácticamente se obtuvieron las mismas tasas de incidencia después de hacer los ajustes a la distribución estándar por edades, como se demuestra en este cuadro.

mente *(5);* ahí informamos los resultados de nuestro estudio de la relación de ciertos factores de carácter sanitario con la incidencia de la pelagra en estas aldeas. No se encontró una relación consistente.[5] Esto, aunado a los resultados de nuestros otros estudios *(5)* y de los estudios realizados por otros investigadores *(26, 27),* así como al hecho de la total ausencia de toda prueba inequívoca en apoyo de un factor etiológico esencialmente infeccioso en esta enfermedad, no solo hace innecesaria la discusión de los factores higiénicos y sanitarios en este trabajo, sino que en nuestra opinión permite desechar toda nueva consideración de ello.

[5]Los datos recopilados en 1916 no eran tales que permitieran estudiar el hacinamiento de la familia y su relación con la incidencia de la pelagra. Sin embargo, podemos decir que un análisis preliminar de una considerable masa de datos, relacionados con este punto y reunidos en 1917, demuestran una relación mínima, quizá nula, entre estos factores, cuando se reduce al mínimo el efecto del ingreso.

b) *Diferencias en la composición por sexo y edad de la población de los diferentes grupos de ingreso*

Demostramos en una comunicación anterior *(3)* que la incidencia de la enfermedad en la población de estas aldeas difiere marcadamente según el sexo, y en ciertos períodos de edad; por tanto, es concebible que las diferencias de la distribución por sexo y edad en los diferentes grupos de ingreso pueda dar cabida al fenómeno que se examina. Sin embargo, ello no es así; esto se hace evidente: 1) si recordamos que tratamos con una población compuesta por unidades de familiares, y 2) si comparamos los indicios que nos proporcionan los Cuadros 4 y 5, los cuales muestran respectivamente la distribución por sexo y edad de la población de cada una de las clases económicas y observamos la concordancia que existe en las indicaciones que proporcionan las tasas primarias y luego las tasas ajustadas a la población estándar (nota al Cuadro 4).

Cuadro 5. Número y porcentaje de personas en cada grupo económico, clasificadas por edad, en siete aldeas textiles de Carolina del Sur, en 1916. (Las clases se han dividido, unas de otras, en aquellas edades en las que la tasa de incidencia de la pelagra para toda la población varía más marcadamente)[a]

Ingreso familiar por unidad de varón adulto	Grupo de edad							
	Todas las edades	Menos de 5 años	5-9	10-19	20-29	30-44	45-54	55 años en adelante
	Número							
Menos de $6,00	1.312	260	251	317	162	217	49	56
$6,00-$7,99	1.037	162	166	270	172	166	60	41
$8,00-$9,99	784	104	108	229	149	114	48	32
$10,00-$13,99	736	95	69	173	215	102	46	36
$14,00 en adelante	291	27	15	71	91	63	9	15
Todos los ingresos	4,160	648	609	1.060	789	662	212	180
	%							
Menos de $6,00	100	19,8	19,1	24,2	12,4	16,5	3,7	4,3
$6,00-$7,99	100	15,7	16,0	26,0	16,6	16,0	5,8	3,9
$8,00-$9,99	100	13,3	13,8	29,2	19,0	14,5	6,1	4,1
$10,00-$13,99	100	12,9	9,4	23,5	29,2	13,9	6,2	4,9
$14,00 en adelante	100	9,3	5,2	24,4	31,3	21,6	3,1	5,2
Todos los ingresos	100	15,6	14,6	25,5	19,0	15,9	5,1	4,3

[a]Véase referencia *(2)*.

c) *Diferencias en la alimentación*

Los resultados de las investigaciones del presupuesto han demostrado repetidamente la relación que existe entre las marcadas variaciones en la alimentación y la variación del ingreso familiar (a este respecto, véase *28*). Así pues nos pareció doblemente pertinente inquirir cuáles eran las variaciones (si las había) en la alimentación que se relacionaban con las variaciones en el ingreso de las familias de nuestras aldeas textiles. En consecuencia, preparamos el Cuadro 6 que muestra el abastecimiento medio de alimentos de las familias pertenecientes a los distintos grupos de ingresos. Para facilitar la comparación entre los promedios aquí presentados, computamos los índices tomando como base las cifras correspondientes a las familias con los ingresos más altos. Observarán que, desde el punto de vista del ingreso, se sugieren las siguientes tendencias generales:

1. Mientras menor es el ingreso, menores son las cantidades adquiridas de todas las carnes (excepto puerco salado) verduras, frutas frescas, huevos, mantequilla, queso, leche condensada, manteca, azúcar (incluyendo melaza) y alimentos enlatados.

2. Mientras menor es el ingreso, mayores son las cantidades de puerco salado y harina de maíz que se adquieren.

3. En las familias de los diversos grupos de ingresos las cantidades de alimentos adquiridos[6] en el renglón de arvejas y frijoles, papas, frutas secas, harina de trigo y pan, leche fresca y arroz no presentan una tendencia constante.

Parece, por tanto, que con las diferencias en el ingreso familiar se relacionan diferencias muy definidas en los alimentos adquiridos por la familia. A fin de determinar más claramente las diferencias principales, las familias con ingresos

[6]Prácticamente todos los comestibles, con excepción de la leche fresca, se compraban (es decir, no se hacían en casa) durante la estación del año (fines de primavera) de que hablamos. No incluimos en el Cuadro 6 a las familias que poseían una vaca, Puesto que los alimentos derivados de esa fuente de abastecimiento son un factor que afecta la dieta de la población independientemente del factor ingreso familiar. Se les estudia en relación con otro aspecto.

Cuadro 6. Abastecimiento medio, por unidad de varón adulto, durante un período de quince días, entre el 15 de abril y el 16 de junio de 1916, de diversos comestibles[a] comprados por familias pertenecientes a distintos grupos económicos y por el grupo de familias en las que hubo dos o más casos de pelagra antes del 1 de agosto de 1916.

Ingreso familiar quincenal por unidad de varón adulto	Cerdo salado	Harina de maíz y maíz martajado	Arvejas y frijoles secos	Papas y camotes	Frutas secas	Harina y pan de trigo	Leche fresca (comprada)	Almíbar de azúcar de caña	Mantequilla	Arroz	Verduras enlatadas	Leche conservada	Manteca y sucedáneos	Carnes enlatadas	Queso	Huevos	Verduras frescas[b]	Frutas frescas	Maíz enlatado	Frutas enlatadas	Jaleas y mermeladas	Carnes frescas	Chícharos y frijoles enlatados	Carnes magras curadas
	Gramos diarios por unidad de varón adulto																							
$14,00 en adelante	39	126	31	71	10	447	319	59	30	8	58	4	63	20	3	59	105	41	9	27	11	47	9	53
$10,00–$13,99	49	152	31	107	9	434	302	61	35	6	36	4	54	12	2	57	63	33	10	26	10	32	6	28
$8,00–$9,99	54	151	35	97	9	410	342	67	14	5	37	3	49	16	3	44	60	31	8	24	8	30	4	24
$6,00–$7,99	56	174	33	88	9	460	317	55	19	4	46	1	49	14	2	38	61	30	6	14	9	21	5	20
Menos de $6,00	54	169	31	73	10	399	282	50	19	5	35	2	37	12	2	33	49	19	4	12	5	19	2	12
Familias pelagrosas	65	150	34	60	10	361	127	48	11	6	20	2	35	16	[c]	31	61	10	6	16	6	16	2	8
	Números relativos. Base: Abastecimiento diario por unidad de varón adulto en familias con los ingresos más altos																							
$14,00 en adelante	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
$10,00–$13,99	126	121	100	151	90	97	95	103	117	75	62	100	86	60	67	97	60	81	111	96	91	68	67	73
$8,00–$9,99	138	120	113	137	90	92	107	114	47	63	64	75	78	80	100	75	57	76	89	89	73	64	44	45
$6,00–$7,99	144	138	107	124	90	103	99	93	63	50	79	25	78	70	67	64	58	73	67	52	82	45	56	38
Menos de $6,00	138	134	100	103	100	89	88	85	63	63	60	50	59	60	67	56	47	46	44	44	45	40	22	23
Familias pelagrosas	167	119	110	85	100	81	40	81	37	75	34	50	55	80	–	53	58	24	67	59	55	34	22	15

[a]Para una explicación de los términos empleados, véase referencia *(3)*, anexo.
[b]Incluye ejotes.
[c]Menos de 0,5 de gramo.

intermedios se dejaron fuera de la comparación de alimentos y solo se tomaron en cuenta las familias que presentaban el máximo contraste desde el punto de vista económico (es decir, las que representan los respectivos extremos del ingreso familiar), con el resultado de que no solo se observaron las diferencias ya anotadas sino que, además, pudo apreciarse que las cantidades de harina de trigo y pan, así como de leche fresca, eran muy bajas en el caso de las familias más pobres.

En aquella parte de nuestro estudio que se ocupa de la relación entre la alimentación familiar y la incidencia de la pelagra *(2)* se observó una relación clara y significativa entre el carácter de la alimentación y la incidencia de la enfermedad; y puesto que, como ya vimos antes, existe una marcada relación inversa entre el monto del ingreso familiar y el grado de incidencia de la enfermedad, se sigue de ello que el carácter de la alimentación de la población estudiada tiene que variar de acuerdo con el monto del ingreso familiar, en el sentido de que mientras menor sea el ingreso mayor será la posibilidad de que el carácter de la dieta tienda a propiciar la pelagra. Esto se confirma al tomar en cuenta las clarísimas diferencias en la adquisición de alimentos, antes mencionados, y la relación con las diferencias en el ingreso familiar así como por el hecho de que cuando se hace la comparación—como en el caso del Cuadro 6—se encuentra que, en sentido general, pero bastante claro, la adquisición de alimentos por las familias con el ingreso más bajo tiende a ser semejante a la del grupo de familias pelagrosas entre las que ocurrieron cuando menos dos casos de pelagra antes del primero de agosto de 1916; es decir, es semejante a la del grupo cuya alimentación se aproximaba a la muestra representativa de la dieta productora de pelagra, más que cualquier otra prueba proporcionada por nuestro estudio. [Se eliminó la comparación gráfica.]

Diferencias de la incidencia en las distintas familias

De las anteriores consideraciones sería lógico sacar la conclusión de que la relación inversa que existe entre la incidencia de la pelagra y el ingreso familiar dependía en gran medida, si no totalmente, del efecto desfavorable que un bajo ingreso tiene en el tipo de alimentación consumida. Sin embargo, a este respecto conviene señalar, y tomar en cuenta, el hecho de que una gran proporción de las familias de bajos ingresos no se veía afectada por la enfermedad.

Asimismo, una gran proporción de los miembros de las familias pelagrosas parecían ser indemnes al mal. Como ya se informó, el presente estudio se ocupa de la unidad familiar, no del individuo, exceptuando únicamente la incidencia de la pelagra. Así pues, no contamos con datos especiales que expliquen esa exención de los miembros no afectados. Sin embargo, a la luz de: a) ciertas observaciones generales, y b) analogías con otras enfermedades derivadas de deficiencias alimenticias, como son el escorbuto y el beriberi, junto con c) el conocimiento adquirido como resultado de nuevas investigaciones realizadas por muchos estudiosos en el campo de la alimentación y la nutrición, las siguientes sugerencias pudieran explicar lo anterior:

1. *Diferencias en la alimentación consumida por individuos de una misma familia.* Aun cuando todos los miembros de la familia comen los mismos alimentos, como resultado de las preferencias personales que se observan en casi cualquier mesa, existen diferencias aunque sean ligeras en la alimentación consumida, y en algunos casos hay diferencias tan marcadas que equivalen a excentricidades individuales. Además, las diferencias en la alimentación realmente consumida pueden deberse a los alimentos que se toman entre comidas y a complementos alimenticios de uno u otro tipo que aun en el caso de personas de la misma familia pueden variar muchísimo. Entonces, es obvio que un conocimiento exacto de la composición de la alimentación de una familia, o cualquier otro grupo, no necesariamente justifica el supuesto de que se conoce detalladamente la alimentación de cada uno de los miembros de esa familia o grupo. Cuando no se toma esto en cuenta, es frecuente sufrir serios errores y las consecuentes confusiones en relación con estudios acerca de las enfermedades causadas por deficiencias alimenticias.

2. *Diferencias en la susceptibilidad o resistencia individuales.* Dando por sentada la uniformidad e identidad de la dieta consumida, las diferencias en la incidencia de la enfermedad entre distintos individuos de la misma familia u otro grupo pueden resultar de variaciones personales en lo que se refiere a resistencia o susceptibilidad, mismas variaciones que bien pueden

relacionarse con: a) alguna característica inherente al individuo; b) edad o sexo de la persona; c) la existencia de alguna enfermedad o condición exhaustiva o subyacente (solitaria, disentería, fístula duodenal); o bien: c) una improbable tensión o esfuerzo físico excesivos.

3. *Combinaciones de los factores 1 y 2.* Así en la aldea *In,* donde ocurrió la mayor incidencia observada por nosotros en 1916, y donde esa tasa entre las personas que constituían las familias con ingresos por debajo del promedio fue de 90 por millar, más del 65% de estas familias paupérrimas no parecen haber sido afectadas y, en distintos grados, lo anterior puede decirse de cada una de las siete aldeas estudiadas: que la exención de esas familias no se debía a falta de sujetos de sexo "susceptible" es evidente por lo que ya se ha dicho a este respecto; también es evidente que no podía atribuirse a falta de material humano en edad "susceptible", y esto puede apreciarse claramente si comparamos la distribución de la población por edad para las familias pelagrosas y no pelagrosas del estrato más pobre en una aldea representativa, tal como se hizo en el Cuadro 7. Entonces, indudablemente el monto del ingreso familiar es decir, el ingreso monetario (usado aquí en este sentido), como son: salarios, pagos en efectivo recibidos de los huéspedes, dinero recibido por la venta de artículos y/o obtenido de otras fuentes, no era el único factor determinante del carácter de la alimentación consumida por la familia.

Lo anterior concuerda con la experiencia común que nos enseña que hay muchos factores que, tomados singularmente o en diferentes combinaciones, pueden influir notablemente en el carácter de la alimentación y variar entre diferentes familias con los mismos ingresos, estableciendo así una diferencia entre ellas. Para dar un ejemplo, debemos referirnos al grupo de factores que suelen determinar la cantidad y proporción del ingreso familiar disponible para la compra de alimentos, ejemplo de lo cual es la ocurrencia de enfermedades o accidentes que significan una carga adicional para el ingreso de la familia. Relacionado con tales factores está el espíritu general familiar en lo que respecta al ahorro (que, cuando no se maneja inteligentemente, puede ser perjudicial) y la inteligencia y habilidad del ama de casa para emplear los recursos disponibles.

Más tangible que todos estos ejemplos, y quizá de mayor importancia práctica por sus efectos sobre la alimentación de la familia es la diferencia que existe entre distintas familias con respecto al abastecimiento de artículos alimenticios. Encontramos que entre familias con ingresos similares y de la misma aldea, y por tanto con la posibilidad de acudir a los mismos mercados, había algunas más favorablemente situadas, puesto que contaban con fuentes de abastecimiento que las otras no tenían o poseían en un grado menor. Tales fuentes solían ser huertos, una vaca propia, un cerdo, gallinas, etc.

Cuadro 7. Distribución por edades de la población que constituyen las familias no pelagrosas con ingreso familiar bajo[a] y las familias pelagrosas de la aldea textil In.

Familias	Grupos de edades							
	Todas las edades	Menos de 5	5-9	10-14	20-29	30-44	45-54	55 años en adelante
	Número de personas							
No pelagrosas	265	52	53	61	33	45	14	7
Pelagrosas	168	31	32	49	19	31	5	1
Todas las familias	433	83	85	110	52	76	19	8
	%							
No pelagrosas	100,0	19,6	20,0	23,0	12,5	17,0	5,3	2,6
Pelagrosas	100,0	18,5	19,0	29,2	11,3	18,5	3,0	,6
Todas las familias	100,0	19,2	19,6	25,4	12,0	17,5	4,4	1,8

[a]Es decir, menos de $8,00 por unidad de varón adulto durante un período de 15 días, a finales de la primavera de 1916.

Diferencias en la incidencia de la enfermedad entre las aldeas

Además de las diferencias observadas entre familias con ingresos semejantes y pertenecientes a la misma aldea, se observaron diferencias muy marcadas en la incidencia de la pelagra entre las distintas aldeas, como ya se apuntó. Hemos tratado de encontrar la explicación a este hecho considerando por orden las diversas posibilidades que se nos ocurrieron.

a) El medio ambiente general (salvo por lo que se refiere a condiciones sanitarias y abastecimiento de alimentos); el origen y tipo de la población; el carácter del trabajo desarrollado y los hábitos generales de vida de estas personas que, como ya hemos dicho antes, eran notablemente parecidos, no ameritan ser examinados por el momento.

b) Las diferencias en las condiciones sanitarias de las distintas aldeas se observaron ya, así como su relación con las diferencias en la incidencia de la enfermedad, sin que se haya descubierto una relación auténtica entre ambos factores. Ya dimos razones por las que los factores higiénicos y sanitarios pueden dejarse fuera de nuestra consideración en el esfuerzo por explicar la relación inversa entre el ingreso familiar y la incidencia de la pelagra (véanse las págs. 639-640). Creemos que no es necesario volver a tratar estos factores en la presente explicación.

c) La marcada relación entre lo bajo del ingreso familiar y la incidencia de la pelagra apuntó la posibilidad de que las diferencias que se observaban en la incidencia en las distintas aldeas pudiera relacionarse con alguna diferencia en la proporción de familias de bajos ingresos incluidas en la población de las mismas. Pero si las diferencias en la proporción de la población con bajos ingresos en las distintas aldeas se comparan con las diferencias en la incidencia de la pelagra, como se hizo en el Cuadro 8, no se encuentra ninguna relación auténtica. Obviamente, las diferencias en la incidencia de la pelagra en estas aldeas no pueden explicarse recurriendo a las diferencias de posición económica de la respectiva población.

d) Dado que el ingreso familiar no es sino un índice de la capacidad de compra, y puesto que esta capacidad está limitada, incontestablemente, por el costo de lo que se desea comprar (en este caso alimentos), se nos viene naturalmente la idea de que las diferencias de precios en las distintas aldeas pueden ser factor de importancia. Sin embargo, el hecho de que se trata de un factor insignificante queda demostrado porque no observamos en las distintas aldeas diferencias importantes en los precios de los alimentos.

e) También puede ser que el número de personas de edad "susceptible" a la enfermedad haya sido relativamente insignificante en aquellas aldeas entre cuyas familias más pobres pocas, o quizá ninguna, fueron afectadas por la enfermedad, y que a esto pueda deberse la diferencia; semejante explicación puede desecharse cuando se compara la distribución por edad de la población de las distintas aldeas, como podemos observar en el Cuadro 9.

f) Ahora nos toca considerar las diferencias entre las distintas aldeas en lo que respecta a la

Cuadro 8. Comparación de la relación de la tasa de incidencia de la pelagra con la proporción de la población de bajo ingreso familiar, en siete aldeas textiles de Carolina del Sur, 1916.

Aldea	Porcentaje de la población cuyo ingreso familiar quincenal por unidad de varón adulto fue de menos de:		Tasa de pelagra por millar de habitantes (todos los ingresos en 1916)
	$6,00	$8,00	
Todas las aldeas	31,5	56,5	23,4
At	37,0	64,3	20,7
In	40,9	66,6	64,6
Ny	26,2	45,7	0,0
Rc	13,2	23,7	24,9
Sn	38,3	58,1	10,9
Sa	28,3	57,4	25,7
Wy	31,0	64,0	18,7

Coeficiente de correlación de Pearson: $r = 0{,}33 \pm 0{,}23$.

Cuadro 9. Comparación de la distribución por edad de la población que constituyen las familias con bajo ingreso familiar[a] de siete aldeas textiles de Carolina del Sur.

Aldeas	Todas edades	Clasificadas por período de edad (años)						
		Menos de 5 años	5-9	10-19	20-29	30-44	45-54	55 años en adelante
	Número de personas							
At	367	65	65	82	63	59	18	15
In	433	83	85	110	52	76	19	8
Ny	331	60	56	87	45	57	15	11
Rc	206	37	42	50	34	32	5	6
Sn	338	65	46	69	61	52	14	31
Sa	268	51	51	68	40	34	14	10
Wy	407	62	72	120	39	73	24	17
Todas las aldeas	2.350	423	417	586	334	383	109	98
	%							
At	100,0	17,5	17,5	22,3	17,2	16,1	4,9	4,1
In	100,0	19,2	19,6	25,4	12,0	17,5	4,4	1,8
Ny	100,0	18,1	16,9	26,3	13,6	17,2	4,5	3,3
Rc	100,0	18,0	20,4	24,3	16,5	15,5	2,4	2,9
Sn	100,0	19,2	13,6	20,4	18,0	15,4	4,1	9,2
Sa	100,0	19,0	19,0	25,4	14,9	12,7	5,2	3,7
Wy	100,0	15,2	17,4	29,5	9,6	17,9	5,9	4,2
Todas las aldeas	100,0	18,0	17,7	24,9	14,2	16,3	4,6	4,2

[a]Es decir, menos de $8,00 por unidad de varón adulto durante la quincena, a fines de la primavera de 1916.

disponibilidad de productos alimenticios en los mercados locales o de producción casera. A este respecto encontramos que existían diferencias más o menos notables. Si relacionamos tales diferencias con las que existen en la incidencia de la pelagra, conviene tener presente que la disponibilidad de determinado alimento o grupo de alimentos que puede consumir una persona, con frecuencia implica una serie de condiciones interrelacionadas, cuya influencia es difícil de medir. Así pues, al analizar aquellas condiciones prevalecientes en la comunidad que afectan la disponibilidad de determinado artículo o artículos alimenticios, únicamente podemos tomar en cuenta las diferencias más notables y claras entre las distintas localidades. Además, puesto que incluso diferencias de consideración en la incidencia de la pelagra entre las distintas localidades con poblaciones poco numerosas no constituyen necesariamente un reflejo de las condiciones de la comunidad, nos parece conveniente elegir, para el estudio de la relación que estamos considerando, aquellas aldeas que presentan el contraste más notable en la incidencia de la enfermedad, evitándonos así efectos confusos de irregularidades que pudieran surgir en el intento de relacionar las condiciones de la comunidad por lo que respecta a la disponibilidad de alimentos con las proporciones de incidencia de la pelagra; ya que las condiciones reinantes en la comunidad quizá solo fueron responsables en parte de dicha incidencia, y quizá no lo fueron en absoluto. Además, tenemos la imperiosa consideración de orden práctico que nos obliga a limitarnos: el hecho de que la cantidad de trabajo que implicaría un estudio detallado de las condiciones de cada una de las aldeas estaba más alla de la capacidad física del personal con que contábamos. En consecuencia, decidimos basar nuestro estudio en la aldea *Ny*, en la que no hubo pelagra, y la aldea *In*, donde la tasa no fue de menos de 64,6 por millar de habitantes durante 1916. Los hechos, tal como pudimos determinarlos en relación con la disponibilidad de los distintos alimentos en ambas aldeas, se resumen brevemente como sigue:

1) *Comercios que venden alimentos al por menor.* En ambas aldeas, las familias de los trabajadores de las plantas textiles compraban sus alimentos en las tiendas de la empresa y de algunas tiendas de abarrotes establecidas en lugares cercanos; con excepción de la carne fresca, leche, y diferentes cantidades de huevos, mantequilla, verduras y frutas que consumían en distintas cantidades. Con excepción de estos artículos, en ambas aldeas parecía ser idéntica la disponibilidad de los alimentos que se consumían, debido a que: a) en ambas aldeas existían tiendas de la empresa textil que tenían en existencia prácticamente los mismos tipos de alimentos y se manejaban de acuerdo con directrices semejantes que obedecían al criterio de dar servicio a los trabajadores; y b) a una milla de una a otra aldea existían tiendas de abarrotes que tenían en existencia las mismas clases y variedades de alimentos que se obtenían en las tiendas de las empresas textiles. Sin embargo, las tiendas de la empresa en *Ny* no vendían verduras frescas, papas ni frutas, puesto que existía un convenio con los arrendatarios del mercado, lo que daba a estos últimos el privilegio de vender dichos artículos. En el mercado de la aldea *Ny* se podía obtener una mayor abundancia de verduras y frutas frescas que en la tienda de la empresa en la aldea *In*.

Es interesante señalar que las familias de la aldea *In*, cuyos ingresos estaban por debajo del promedio para ambas aldeas, acudían más a la tienda de la compañía que las familias de la aldea *Ny* con ingresos semejantes. Esto se puso de manifiesto gracias a los registros de compras de alimentos que se llevaron por períodos de 15 días, del 16 de mayo al 30 de mayo de 1916, que muestran que el 60% de las familias de *In* adquirían todos sus abarrotes (con exclusión de lo que producían en su casa o del producto de alguna granja cercana) en la tienda de la empresa, en tanto que en la aldea *Ny* solamente el 13% de las familias hacía otro tanto.

2) *Mercados de carne fresca.* En *Ny* había un mercado de carne fresca abierto los 7 días de la semana durante todo el año y tenía varios años de funcionar. Este mercado, como ya se observó, también vendía frutas y verduras frescas. El otro mercado más cercano estaba a una milla de distancia y tenía una carreta que recorría la aldea tomando los pedidos de las familias, los cuales entregaba a domicilio. Este servicio había estado funcionando durante la primavera, el otoño y el invierno pasados. En el pueblo de Séneca, a 4 millas de distancia, había otros dos mercados de carne fresca a los que de vez en cuando acudían los trabajadores de *Ny*. En la aldea *In* no había mercado de carne fresca, ni lo había habido desde febrero de 1916. En octubre de 1915 se abrió una carnicería en el sótano del edificio donde estaba la tienda de la compañía, si bien se trataba de un negocio privado. Esta carnicería estuvo abierta durante toda la semana hasta el primero de enero de 1916, pero por lo que se sabe estaba muy mal administrada. Por tal motivo y debido a que las carnes frescas de producción local escasearon a partir del primero de enero, la carnicería empezó a trabajar solo dos días a la semana, durante los meses de enero y febrero, y redujo radicalmente sus ventas a crédito limitándose a surtir a aquellas familias que habían pagado siempre con puntualidad. A finales de febrero la carnicería cerró. En el pueblo de Inman, más o menos a una milla de la aldea textil, había una carnicería que vendía carne fresca, pero solo al contado, y tenía algunos clientes regulares de entre los trabajadores textiles. No había ninguna otra carnicería accesible, salvo en la ciudad de Spartanburg, a trece millas de distancia.

Con excepción de un poco de carne de aves adquirida en el pueblo o de los granjeros de las cercanías, las únicas fuentes de carne fresca para las dos aldeas a finales de la primavera de 1916 eran las dos carnicerías ya citadas. La diferencia en la disponibilidad de un abastecimiento regular de carne fresca en ambas aldeas, se refleja claramente en los registros de las compras realizadas durante el período de 15 días transcurridos del 16 al 30 de mayo de 1916, que se ilustra en el Cuadro 10, lo que sugiere un marcado contraste en el consumo de carne fresca entre las familias de ambas aldeas a pesar de tener ingresos semejantes.

3) *Productos del territorio agrícola circundante.* Las dos aldeas presentaban un extraordinario contraste con respecto a la disponibilidad de alimentos del territorio agrícola circundante.

En la aldea textil de *In* no hubo vendedores regulares de productos agrícolas durante la primavera de 1916; los granjeros solo visitaban el lugar de vez en cuando, y ello exclusivamente para vender aquello que no habían podido vender en el vecino pueblo de Inman. Esa ausencia de vendedores ambulantes era tan marcada, que hicimos detalladas y repetidas investigaciones en las casas de los trabajadores y entre otras perso-

Cuadro 10. Comparación de la disponibilidad de carne fresca, según lo demuestra el número de compras, y el abastecimiento medio diario de este alimento durante el período del 16 al 30 de mayo de 1916, en el caso de familias con ingresos inferiores al medio, de dos aldeas textiles de Carolina del Sur.

	Aldea de Ny (abastecimiento medio diario por unidad de varón adulto, 31,2 gramos)		Aldea de In (abastecimiento medio diario por unidad de varón adulto, 7,0 gramos)	
Número de compras en un lapso de 15 días	Número de familias que compraron	Porcentaje del total de familias	Número de familias que compraron	Porcentaje del total de familias
Ninguna	17	31,0	46	65,8
1	6	10,9	18	25,7
2	7	12,7	4	5,7
3	7	12,7	1	1,4
4	6	10,9	1	1,4
5	6	10,9	0	0,0
Más de 5	6	10,9	0	0,0

nas que vivían cerca de la aldea o que estaban en contacto con ella, y la aldea misma fue censada en diferentes ocasiones a fin de obtener mayor y más completa información posible acerca de este fenómeno. Por su parte, *Ny* parecía ser el mercado principal de los productos de las granjas cercanas. Además de algunos agricultores que ocasionalmente vendían ahí su productos, no menos de 22 granjeros solían llevar habitualmente a la aldea sus artículos y los entrevistamos durante un censo de la región circundante. Estos vendedores regulares acudían a la aldea una vez a la semana o con más frecuencia, y ello prácticamente durante todo el año. De los 22 granjeros que entrevistamos, 15 vendían leche fresca y mantequilla, 10 vendían huevos, 7 vendían aves de corral y 5 vendían carne fresca de puerco, en tanto que dos vendían carne fresca de res y prácticamente todos ellos comerciaban en papas y verduras. Los que vendían leche y matequilla la entregaban regularmente durante todo el año, y el resto de sus productos los vendían según la estación. Por tanto, los huevos se vendían principalmente en la primavera y las aves de corral en verano, otoño e invierno; las carnes frescas de res y puerco en el otoño y el invierno y las verduras frescas en la primavera, el verano y el otoño. Según lo declarado por quienes vendieron productos agrícolas con regularidad, durante los 12 meses cumplidos el 30 de mayo de 1916 habían vendido no menos de 41.000 cuartos de galón de leche fresca (cerca de 790 cuartos a la semana) 12.000 libras de mantequilla (unas 230 a la semana), 1.800 docenas de huevos y 4.200 libras de carne de aves de corral, carne de res y carne de puerco en su estado natural. Estos totales no incluyen las cantidades vendidas por otros granjeros o por las tiendas y mercados.

Este contraste en la disponibilidad de comestibles procedentes de las granjas también se hace notar por las declaraciones de las compras realizadas por las familias en las respectivas aldeas y que obtuvimos durante nuestra investigación de la alimentación consumida. Esas declaraciones se resumieron en el Cuadro 11 y se refieren a las familias con ingresos semejantes. Aparece una diferencia notabilísima en lo que respecta a la medida en que las familias de *Ny* y las de *In* dependían de las granjas cercanas para la adquisición de ciertos alimentos.

La diferencia entre la disponibilidad de alimentos procedentes del territorio agrícola circundante era tan pronunciada en el caso de *Ny* e *In*, que realizamos investigaciones más a fondo acerca de algunas de las condiciones básicas a fin de descubrir, si ello era posible, qué otros factores económicos eran causantes de esa diferencia. De nuestras investigaciones se desprende que había por lo menos dos condiciones importantes que eran causa de la diferencia en la disponibilidad de los alimentos mencionados: a) diferencia en el tipo de agricultura del territorio que circundaba la aldea, y b) diferencias en las

Cuadro 11. Comparación de la disponibilidad de ciertos comestibles en dos aldeas textiles de Carolina del Sur, según lo demuestra la proporción de familias con ingresos por debajo del medio que en las aldeas comparadas compraron los comestibles especificados en las granjas de los alrededores, durante el período del 16 al 30 de mayo de 1916.

	Ny			In		
		Familias compradoras			Familias compradoras	
Comestible comprado	Cantidad media por familia compradora	Número	Porcentaje del total de familias	Cantidad media por familia compradora	Número	Porcentaje del total de familias
Leche fresca	22,5 qts.	24	51,0	29,3 qts.	3	4,5
Mantequilla	3,4 lbs.	23	49,0	4,0 lbs.	1	1,5
Huevos	2,9 doc.	19	40,5	6,5 doc.	1	1,5
Verduras frescas	–	31	66,0	–	1	1,5
Frutas frescas	–	8	17,0	–	0	0,0
Aves	4,0 lbs.	1	2,1	3,0 lbs.	1	1,5
Cualquiera de los artículos citados		40	83,3	–	6	9,0
Ninguno		8	16,7	–	61	91,0

condiciones de mercado. Ambas están estrechamente relacionadas, pero en aras de la claridad creemos ventajoso examinarlas por separado.

a) Contraste en los tipos de agricultura cerca de las dos aldeas. No se realizó un censo de los productos agrícolas en los territorios que rodean las dos aldeas, pero las observaciones hechas durante los muchos recorridos y estudios en aquella región pusieron de manifiesto que existía un marcado contraste en los tipos de agricultura que se practicaban. El territorio que rodeaba la aldea *In* estaba sembrado mayormente de algodón, y existía una mínima diversificación de siembras. El cultivo de hortalizas con destino al mercado no se practicaba en gran escala. Se criaba muy poco ganado de carne y tal parece que la producción de las vacas lecheras apenas alcanzaba para satisfacer las necesidades de los propios agricultores. Muchos granjeros no tenían ni siquiera cabras, cerdos o gallinas. La agricultura en la región de la aldea *In* parece ser típica de las zonas algodoneras en Carolina del Sur. La cosecha predominante era el algodón; los restantes productos eran incidentales y ninguno de ellos constituía el producto principal de las fincas, hasta donde pudimos percatarnos. Por otra parte, el territorio que rodeaba la aldea de *Ny* era excepcional para la Carolina del Sur, en el sentido de que se practicaba una agricultura altamente diversificada; y si bien no podía compararse plenamente a este respecto con las regiones agrícolas de otros estados donde jamás ha sido la regla un solo tipo de siembra, el algodón era relativamente menos importante; se criaba ganado vacuno, porcino y aves de corral y las vacas lecheras parecían abundar mucho más que en la región de *In*. Al parecer, se daba también más importancia a los huertos y la cantidad de hortalizas cultivadas para el mercado era considerablemente mayor. El carácter de la región parece haber sido una de las causas de esta diferencia en la producción. La tierra que rodea a la aldea *In* es casi plana, está muy abajo de las faldas de las montañas Blue Ridge, y se presta para el cultivo del algodón. En cambio las tierras que rodean la aldea *In* están llenas de lomas e incluso de pequeños cerros; de hecho, está en las faldas de la montaña y no resulta tan adecuada para el algodón. La tierra no es adecuada para sembrar la fibra y por tanto puede usarse para cultivar maíz y hortalizas, razón por la cual estas abundaban mucho más cerca de *Ny* que cerca de *In*.

b) Contraste en las condiciones de mercado. Las condiciones que afectaban el mercado para los productos del campo en los dos sectores eran muy diferentes en ciertos importantes aspectos.

La aldea *Ny* está más aislada que la *In*, y no está cerca de ninguna población importante. La estación ferroviaria más cercana está a una milla de distancia y la rodean apenas una docena de casas entre las que se cuentan tres pequeños almacenes. Séneca, la población más importante de las cercanías (1.313 habitantes en 1910), está a unas cuatro millas de *Ny*; y Greenville la ciudad más cercana (15.741 habitantes en 1910), a unas 40 millas. Séneca exporta comparativamente pocos productos y de ahí que su mercado se limite a las necesidades locales y no alcance a absorber todos los productos agrícolas de las cercanías. Por tanto, *Ny* compite por los productos de los territorios agrícolas adyacentes. La aldea misma ha existido sin mayores alteraciones en tamaño desde hace unos 25 años, y encontramos que algunos de los vendedores de productos agrícolas la visitan regularmente desde hace más de diez. Por otra parte, la aldea textil *In* está casi en las afueras de la población de Inman (con 474 habitantes en 1910), que está en la vía del ferrocarril que conecta a Spartanburg, en Carolina del Sur, con Asheville, en Carolina del Norte. La demanda de productos agrícolas por la aldea de Inman está muy lejos de limitarse a la compra de lo necesario para las necesidades de sus habitantes, ya que varios de sus residentes compran los excedentes del territorio circundante y lo envían a Spartanburg. Y puesto que dicha ciudad (cuya población era de 17.517 habitantes en 1910) está a solo 13 millas de buen camino, los compradores de esa ciudad cubren perfectamente el territorio que rodea la aldea *In*, y aquellos granjeros que tienen algo que vender lo ofrecen en la ciudad, donde pueden disfrutar de las superiores ventajas comerciales. Por tanto, parece que la posición de la aldea *In* está en clara desventaja con respecto a la producción agrícola, puesto que debe competir por ella, no solo en el pueblo de Inman, sino, lo que es peor, con la ciudad de Spartanburg. Hasta donde pudimos confirmar, en 1916 no existía un comercio regular con las granjas cercanas y, como ya señalamos, el intercambio ocasional dependía de las visitas que de vez en cuando hacían los vendedores ambulantes, que acudían a esta aldea para vender allí lo que no habían vendido en Inman.

4) *Alimentos de origen doméstico.* Se hicieron investigaciones concretas entre todas las familias de los trabajadores textiles en lo que respecta a la posesión de vacas, aves de corral y huertos; y, hasta donde ello fue posible, respecto a la importancia que habían tenido para la alimentación de las familias durante la primavera de 1916. En las aldeas que estamos comparando se observaron distintas proporciones de alimentos de esa procedencia.

a) *Vacas lecheras.* No había mucha diferencia en la proporción de familias en una y otra aldea que eran dueñas de vacas productivas en el curso de la primavera de 1916, siendo el porcentaje de 17,2 en el caso de *Ny* y de 23,3 en el caso de *In*, entre las familias con ingreso inferior al medio. Las diferencias que existían a este respecto estaban en favor de *In*, pero conviene señalar que el 33,3% de las familias de *In* no había adquirido leche fresca durante los 15 días registrados, lo que contrasta con solo un 8% de las familias de *Ny* (véase el Cuadro 12). Esta diferencia en la distribución se debió a que una mayor proporción de familias de *Ny* compran leche de los vendedores ambulantes, ya que, como se muestra en l Cuadro 11, el 51% de las familias de *Ny* adquiere su leche de los productores de los alrededores, en comparación con un 4,5% de las familias de *In*.

b) *Cerdos.* La matanza de cerdos se hace en el otoño y el invierno. Se trata de una práctica general que prevalecía tanto en *Ny* como en *In*. El puerco de producción doméstica no figura en el abastecimiento primaveral de alimentos de las familias de los trabajadores textiles de una y otra aldea, salvo en la forma de carne curada y salada. De las familias de *Ny*, el 17% mataba cerdos criados por ellos mismos en comparación con un 33,3% de las familias de *In*. Todas ellas habían matado sus cerdos antes del primero de febrero de 1916, pero la mayoría de las aldeas hace la matanza antes de la Navidad, y esto ocurrió también en el año de 1915. De las familias de *Ny*, el 11% curaba la carne de los cerdos por ellos criados, lo que contrasta con un 29% de las familias de *In*; sin embargo, ya era muy poca la carne que se tenía para consumo a finales de la primavera. Las investigaciones hechas acerca de la matanza de cerdos pusieron de manifiesto que en menos del 5% de las familias que criaban cerdos se contaba con carne curada al 16 de mayo de 1916, y en los casos en que sí la tenían, se trataba mayormente de cecina salada. Los cerdos criados en la casa, por tanto, no parecen formar parte importante de la alimentación de las familias de una u otra aldea durante la primavera.

c) *Aves de corral.* Las investigaciones hechas en las familias cuyos ingresos estaban por debajo del medio pusieron de manifiesto que un 40% de aquellas que vivían en *Ny* y un 25% de las que habitaban en *In* habían poseído aves de corral durante el invierno y los meses de la primavera que terminó el 30 de mayo de 1916, o bien que todavía tenían aves de corral en la época en que se hizo el censo (del 1 de junio al 10 de junio de 1916). En promedio, el número de aves consumidas por familia durante el año precedente fue de 22 en *Ny* y de 8 en *In*. El porcentaje de familias de *Ny* que informaron haber consumido aves de corral criadas por ellas mismas durante la primavera de 1916 fue de 19, y de 3% en el caso de *In*. Treinta y dos por ciento de las familias de *Ny* informaron consumir huevos con regularidad, puestos por sus propias gallinas; en el caso de *In*, hacía esto un 21% de las familias. Al parecer, durante el invierno y la

Cuadro 12. Porcentajes de familias de operarios de las fábricas de hilados y tejidos que se abastecían de varios comestibles en diversas cantidades por unidad de varón adulto al día, y que permiten comparar las aldeas textiles de Ny e In, en Carolina del Sur.[a]

(Todas las familias consideradas tenían un ingreso inferior al medio para ambas aldeas)

Comestible	Aldea	Abastecimiento medio diario por varón adulto (gramos)	Porcentaje de familias cuyo abastecimiento medio diario por unidad de varón adulto era de: Cero	Algo, pero menos de un tercio del promedio de todas las familias	Un tercio o más, pero menos del promedio de todas las familias	El promedio o más del promedio de todas las familias
Carnes frescas	Ny	34	31,2	6,2	16,7	45,8
	In	7	67,2	10,4	13,4	9,0
Carnes curadas, magras	Ny	24	37,5	4,2	27,1	31,2
	In	20	46,3	6,0	14,9	32,8
Carnes enlatadas	Ny	19	22,9	10,4	37,5	29,2
	In	17	35,8	3,0	31,3	29,9
Huevos	Ny	34	31,2	4,2	31,2	33,3
	In	50	7,5	6,0	26,9	59,7
Leche fresca	Ny	426	8,3	10,4	45,8	35,4
	In	457	33,3	0,0	30,2	36,5
Leche conservada	Ny	1	87,5	2,1	2,1	8,3
	In	3	73,6	1,5	1,5	22,4
Mantequilla	Ny	26	16,7	10,4	33,3	39,6
	In	30	14,9	16,4	21,4	46,3
Queso	Ny	3	87,5	2,1	0,0	10,4
	In	[b]	97,0	0,0	0,0	3,0
Arvejas y frijoles secos	Ny	32	25,0	14,6	29,8	39,6
	In	25	32,8	7,5	29,9	29,9
Chícharos y frijoles enlatados	Ny	2	83,3	0,0	0,0	16,7
	In	4	85,1	0,0	0,0	14,9
Harina de trigo	Ny	358	6,2	0,0	43,7	29,2
	In	358	18,5	3,1	32,3	46,2
Pan, pasteles y galletas de trigo	Ny	13	18,7	12,5	33,3	35,4
	In	18	25,4	6,0	22,4	46,3
Harina de maíz	Ny	139	29,8	4,3	29,8	36,2
	In	180	20,9	0,0	17,9	61,2
Maíz martajado	Ny	4	87,5	0,0	0,0	12,5
	In	2	95,6	0,0	0,0	4,5

Cuadro 12. ***(Continuación.)***

Comestible	Aldea	Abastecimiento medio diario por varón adulto (gramos)	Porcentaje de familias cuyo abastecimiento medio diario por unidad de varón adulto era de: Cero	Algo, pero menos de un tercio promedio de todas las familias	Un tercio o más, pero menos del promedio de todas las familias	El promedio o más del promedio de todas las familias
Arroz	Ny	4	75,0	0,0	0,0	25,0
	In	5	70,2	0,0	0,0	29,9
Cerdo salado	Ny	54	4,3	4,3	57,2	34,0
	In	53	10,4	0,0	41,8	47,8
Manteca y sucedáneos	Ny	41	6,2	4,2	52,1	37,5
	In	40	10,4	3,0	37,3	49,3
Ejotes tiernos	Ny	11	68,7	0,0	0,0	31,2
	In	1	100,0	0,0	0,0	0,0
Ejotes enlatados	Ny	1	97,9	0,0	0,0	2,1
	In	4	89,5	0,0	0,0	10,5
Verduras frescas (compradas)	Ny	88	14,6	12,5	39,6	33,3
	In	46	22,7	16,7	37,9	22,7
Otras verduras enlatadas	Ny	36	29,2	2,1	22,9	45,8
	In	36	26,9	7,5	28,4	37,3
Frutas frescas	Ny	40	25,0	10,4	20,8	43,7
	In	20	43,9	9,1	28,8	18,2
Frutas secas	Ny	12	53,2	0,0	17,0	29,8
	In	8	70,2	1,5	6,0	22,4
Frutas enlatadas	Ny	10	66,7	0,0	2,1	31,2
	In	20	56,7	0,0	1,5	41,8
Papas irlandesas	Ny	34	45,8	4,2	20,8	29,2
	In	60	53,7	3,0	3,0	40,3
Camotes frescos	Ny	0	0,0	0,0	0,0	0,0
	In	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Camotes enlatados	Ny	5	81,2	0,0	0,0	18,7
	In	3	88,1	0,0	0,0	11,9
Azúcar	Ny	46	10,4	4,2	45,8	39,6
	In	39	9,0	9,0	43,3	38,8
Almíbar	Ny	17	68,7	0,0	2,1	29,2
	In	17	64,2	0,0	0,0	35,8
Jaleas y mermeladas	Ny	3	70,2	0,0	4,3	25,5
	In	9	40,3	1,5	0,0	58,2

[a]Se omitieron las tabulaciones del promedio diario de diversos alimentos adquiridos por las mismas familias.
[b]Menos de 0,5 gramos.

primavera precedentes las familias de *Ny* llevaban ventaja en el consumo de aves y huevos de producción doméstica.

d) *Huertos.* Había muchos más huertos familiares en la aldea de *In* que en la de *Ny*. Cerca del 92% de las familias de *In* habían plantado sus huertos para el 1 de junio de 1916, porcentaje que en el caso de las familias de *Ny* era de solo 23. La oportunidad que significaba el espacio necesario para sembrar el huerto era decididamente mayor en la primera de estas aldeas que en la segunda; prácticamente, todas las casas de *In* contaban con un terreno de buen tamaño, en tanto que muchas de las casas de *Ny* no tenían ningún espacio.

Sin embargo, quedó de manifiesto que du-

rante la primavera de 1916 los huertos caseros habían contribuido muy poco o nada al abastecimiento de alimentos de las familias de una y otra aldea. Exceptuando una ocasional (quizá sería más conveniente usar el término "rara") "cuartilla" o plato de verduras, algo de lechuga y algunas cebollitas, los huertos no habían producido nada durante 1916, por lo menos hasta el 1 de junio. Fue hasta después del 15 de junio que empezó a abundar el producto de esos cultivos, condición un tanto opuesta a lo que los autores esperaban, pues habían previsto que en esa sección la producción de los huertos sería muy abundante. La razón principal de este rezago parece radicar en que los jardines de las aldeas textiles suelen plantarse más tarde que los jardines de otras partes de esa sección. La dificultad de preparar el suelo lo bastante temprano, que se debe en parte a las largas horas de trabajo en la fábrica, no permiten el cultivo diurno sino hasta muy avanzada la primavera, y la falta de iniciativa para hacer los preparativos (y quizá otras causas) parecieron impedir, en la mayoría de las aldeas estudiadas, la cosecha de primavera en los huertos; a pesar de que las condiciones del clima fueran tales, que esos huertos podrían rendir apreciables cantidades de las variedades tempranas de verduras durante mayo e incluso en abril. Fuera de media docena de familias que informaron haber cosechado rábanos, lechugas y chícharos, solo un tercio de las familias de *In* manifestó haber comido verduras o cebollas tiernas, y eso en pequeñas cantidades, antes de la fecha mencionada. En *Ny*, la proporción fue todavía menor.

Si resumimos las principales diferencias en la disponibilidad de alimentos durante la primavera de 1916 entre *Ny* e *In*, podemos decir que: 1) el abastecimiento de leche fresca, mantequilla, verduras frescas y frutas frescas fue más amplio (mejor distribuido entre las familias) en *Ny* que en *In*, debido a la calidad de las tierras agrícolas que rodean a dicha aldea, pues allí se producía una mayor cantidad de artículos alimenticios, y porque *Ny* ocupa una posición más ventajosa como mercado para esos productos; 2) que el abastecimiento de carne fresca estaba al alcance de un mayor número de familias en *Ny* que en *In*, debido a la existencia de una carnicería en la primera aldea, que funcionaba durante todo el año. Prácticamente, en todos los demás aspectos la disponibilidad de alimentos parece ser bastante igual en las dos aldeas. Las condiciones antes esbozadas se reflejan en una comparación del abastecimiento total de alimentos durante los 15 días transcurridos del 16 al 30 de mayo de 1916, y que se refiere a las familias de *Ny* e *In*. En esta comparación (Cuadro 12), a fin de eliminar hasta donde ello fuera posible la influencia de las diferencias en la posición económica, únicamente se tomaron en cuenta aquellas familias cuyo ingreso estaba por debajo de la mediana.[7]

El Cuadro 12 presenta la cantidad media de cada alimento para todas las familias consideradas, así como los porcentajes de las familias de cada aldea que tenían diversas cantidades de cada artículo alimenticio, cantidades que se expresaron en términos del promedio de todas las familias, a fin de abreviar la presentación estadística.

Esta comparación indica que durante el período de 15 días del 16 al 30 de mayo de 1916: 1) el abastecimiento de carne, verduras, leche fresca y frutas frescas fue más abundante (es decir, mejor distribuido) en *Ny* que en *In*; 2) el abastecimiento de carnes curadas y enlatadas, puerco salado, mantequilla, harina, manteca y sustitutos, chícharos y frijoles fue muy semejante en el caso de las familias de ambas aldeas; y 3) el abastecimiento de huevos, harina de maíz, papas tipo irlandés y la mayoría de los alimentos enlatados fue más abundante en *In* que en *Ny*. Se apuntan también otras diferencias en el abastecimiento de alimentos, que se observaron rara vez o que son de poca monta.

De todo lo que antecede se desprende claramente que el carácter del abastecimiento de alimentos para las familias estudiadas en una y otra aldea se vio considerablemente influido por la disponibilidad de ciertos artículos, en particular carnes frescas, leche fresca, verduras y frutas frescas, todo lo cual abundaba relativamente menos o estaba menos equitativamente distribuido en *In* que en *Ny*. También es obvio que estas diferencias en la distribución de alimentos entre *Ny* e *In* son muy semejantes a las diferencias ya observadas en el abastecimiento de alimentos entre las familias no pelagrosas y las pelagrosas *(12)*.

Así pues, tenemos aquí una notable e impor-

[7]El ingreso medio quincenal por unidad de varón adulto para todas las familias de *Ny* e *In* era de 7,99 dólares. Por eso se tomaron en cuenta todas las familias con ingreso quincenal de menos de 8 dólares.

tante correspondencia entre las diferencias en la disponibilidad de ciertos alimentos (y, por tanto, cabe suponer que también en el carácter de la alimentación) en las dos aldeas consideradas, por una parte, y, por la otra, la diferencia con respecto a la incidencia de la pelagra entre sus respectivas familias. Puesto que entre estas dos aldeas nuestro estudio no puso de manifiesto más diferencias a las que pudiera atribuirse lógicamente alguna significación, creemos estar en lo justo al decidir que la diferencia en la disponibilidad de alimentos (antes resumida) fue el factor determinante principal en relación con la marcada diferencia en la incidencia de la enfermedad.

Por tanto, de todos los factores que hemos estudiado en relación con las diferencias en la incidencia de la pelagra en las distintas aldeas, el factor de la disponibilidad de alimentos es el único en relación con el cual hemos encontrado una diferencia importante. Entonces, es lógico llegar a la conclusión de que en este factor tenemos la explicación de las diferencias que en las distintas aldeas estudiadas se observan en la incidencia de la enfermedad, en la medida en que esta incidencia era reflejo de las condiciones que prevalecen entre quienes habitan esas aldeas.[8]

COMENTARIOS

De los datos presentados en las páginas anteriores se desprende que una variedad de factores de carácter económico (a través de su efecto en el carácter de la alimentación familiar) influía grandemente en la incidencia de la pelagra en las comunidades estudiadas. Entre dichos factores destacan el ingreso familiar y la disponibilidad de alimentos.

Como ya vimos, los datos presentados revelan una marcada relación inversa entre el ingreso familiar y la incidencia de la enfermedad. Si recordamos que el ingreso de que disponen estas familias era pequeño (véase el Cuadro 2), que el ingreso incluso de las de mejor posición económica era muy bajo (si bien algunas de ellas tenían ingresos anuales mayores de mil dólares), la reducción de la incidencia al punto de la desaparición práctica de la enfermedad entre quienes pertenecen a este grupo económico es más notable y significativa. Parece indicar, de manera impresionante, que la ocasional ocurrencia de la enfermedad entre las personas de buena posición económica debe considerarse como algo excepcional y la explicación de semejante ocurrencia debe buscarse en circunstancias de carácter también excepcional.

Los casos que se presentan entre personas de buena posición económica, y que se han observado repetidamente desde la época de Strambio *(7)*, son de interés más que ordinario debido a que suelen producir perplejidad y confusión con respecto a la etiología de la enfermedad. Las favorables circunstancias económicas del individuo propenden a crear la idea de que la alimentación es de poca o ninguna importancia etiológica, puesto que no hay duda acerca de la capacidad de esa persona para alimentarse bien. Pero, por natural que sea esta suposición, dadas las circunstancias, implica la posibilidad de cometer un grave error. Este resulta de la suposición implícita de que debido a la capacidad económica, no solo se tenían al alcance alimentos adecuados, sino que se consumieron. Incluso dando por sentado que éste no sea necesariamente el caso, que la capacidad financiera para proveerse pueda ser invariablemente sinónimo de una buena alimentación[9] y de que una dieta generosa fue consumida por el individuo, ello no significa, de hecho, que lo anterior sea verdad. Porque semejante suposición pasaría por

[8]Si un factor tal como la disponibilidad de comestibles influyó en la tasa de incidencia de la pelagra en nuestras aldeas, entonces sería lógico esperar que en aquellas localidades donde prevalecieran condiciones excepcionalmente desfavorables en ese renglón el ingreso familiar resultaría mucho menos eficiente—como factor de protección—que en otras localidades en las que esas condiciones (de disponibilidad de alimentos) fueran mejores. A fin de comparar estas posibilidades, comparamos la tasa de incidencia de la pelagra entre nuestros grupos de ingreso de la aldea *In*, donde considerábamos que existían las condiciones menos favorables, con la de un grupo de cinco aldeas en las que la disponibilidad de alimentos parece ser mejor. Observamos que: 1) la tasa de incidencia en esos grupos de ingreso en los que ocurrió un número importante de casos fue decididamente más alta en *In*; y 2) la curva de incidencia mostró una curiosa tendencia a prolongarse hacia el nivel de ingresos más altos en el caso de la aldea *In* en mayor medida que en las dichas cinco aldeas. Los indicios que esto proporciona parecen concordar (y apoyar) la hipótesis que se trataba de demostrar. [Se omitió la tabulación].

[9]A este respecto, es interesante el siguiente comentario de Roussel (*18*, pp. 430-431): "Casi todos los historiales citados en la literatura sobre la pelagra entre la gente acomodada son notables por la presencia de una constante... a saber, que, debido a alguna desgracia o por razón de algún rasgo desagradable (malos hábitos), como avaricia, por ejemplo, estos pelagrinos acomodados o ricos comían exactamente lo mismo que los pelagrinos pobres que había a su alrededor".

alto la existencia de las preferencias personales, de las que hemos observado ejemplos más o menos marcados en casi todas las familias.

Existe una gran variedad de causas que influyen en las peculiaridades del gusto personal con respecto a los alimentos. Pueden tener su origen en prejuicios, al parecer inherentes a las personas, contra todo nuevo plato que no ha sido probado; pueden datar de alguna experiencia desagradable relacionada con determinado alimento; pueden surgir como resultado de restricciones alimenticias erróneas, impuestas por la persona misma o por un profesional para el tratamiento de perturbaciones digestivas, enfermedades renales, etc.; pueden tener su origen en alguna moda temporal.... y, en el caso de los enajenados mentales, pueden ser resultado de alguna ilusión, como sería el temor de ser envenenado, etc.

Las peculiaridades de gusto personal que pueden producirse y tener importante relación con la pelagra habían pasado punto menos que desapercibidas hasta hace poco *(29, 30)*. En la mayor parte del escaso número de casos que se han presentado entre personas acomodadas y que supuestamente tienen a su alcance una buena alimentación, observamos una importante excentricidad en materia de alimentos (observaciones inéditas). Vedder *(31)* y Roberts *(32)* han informado acerca de observaciones del mismo carácter. Es interesante señalar también que se registraron hechos análogos en relación con el beriberi *(33)*. Por tanto, al tratar de explicar los casos de pelagra entre personas que supuestamente se alimentan bien, es necesario dar la debida importancia a dicho factor.

Dado que las condiciones en la industria textil (incluyendo la oferta de mano de obra) son bastante estables, cabe esperar que el ingreso familiar fluctúe muy poco de un año a otro. Cuando las condiciones se desestabilizan, el ingreso familiar debe bajar o subir considerablemente; una depresión acompañada por el aumento del desempleo y, posiblemente por reducciones salariales, se reflejará en la contracción del ingreso familiar; en tanto que la prosperidad industrial y la disminución del desempleo y, quizá el alza de salarios, se traducirán en un mayor ingreso familiar. En el primer caso tendremos una disminución del ingreso familiar al punto de que resulta imposible proporcionar a la familia una alimentación adecuada, lo que implica el riesgo de contraer la pelagra; y esto, a su vez, se traduciría en un aumento más o menos marcado en la incidencia de la enfermedad. En el segundo de los casos, es decir, cuando aumenta el ingreso familiar, tenemos los efectos opuestos y una tendencia a la reducción o desaparición de la enfermedad. Creemos que ello nos proporciona una ilustración de la forma en que opera uno de los factores más poderosos relacionado con el carácter endémico y epidémico de la pelagra. Mediante su influencia en la alimentación, la posición económica es también un elemento importante si no es que la explicación total, de la ocurrencia de un marcado aumento de la incidencia o del desarrollo de una epidemia del mal cuando fallan las cosechas[10] *(34)* u otra causa de "tiempos difíciles", como se observó en los Estados Unidos en 1915, como resultado de la depresión que siguió al estallido de la guerra mundial en 1914, y que existen razones para temer que puedan observarse de nuevo en la primavera de 1921 si continúa la actual depresión, especialmente de los precios para el algodón y los textiles de dicha fibra.

En la presente coyuntura, sería conveniente señalar que el ingreso familiar debe considerarse siempre en relación con los costos de la vida (alimentos) si se desea evitar confusiones y errores. Lo que cuenta es el poder adquisitivo del ingreso familiar, y no necesariamente su monto absoluto.

Si bien podemos decir que, ordinariamente, la posición económica (tipificada por el ingreso familiar) es quizá el factor más importante (particularmente en las comunidades industriales) por lo que hace a las fluctuaciones en la incidencia de la pelagra en diferentes años,[11] también es concebible que los cambios en la disponibilidad de alimentos desempeñen un papel semejante (sobre todo en las comunidades agrícolas). Creemos que, al menos en parte, esta es la explicación de que en algunas localidades se observe un agudo incremento en la ocurrencia de la enfermedad después de una epizootia de los cerdos o del ganado *(35)* o a raíz de la pérdida de los ganados como resultado de inundaciones.

[10]Conviene recordar que la sobreproducción, al saturar el mercado, puede afectar el ingreso familiar (del granjero) tan desastrosamente como una mala cosecha.

[11]Tenemos intención de examinar en otro trabajo la relación entre la situación económica y el curso de la enfermedad, año con año.

La enorme importancia que tiene la disponibilidad de alimentos en relación con la prevalencia de la pelagra no parece haber sido reconocida hasta el momento. En ciertas circunstancias, como ya demostramos, este factor puede actuar para afectar notablemente el carácter de la alimentación y, por tanto, la incidencia de la enfermedad. Nuestros datos se refieren a diferencias en la disponibilidad entre localidades de una región relativamente pequeña, pero es concebible que existan diferencias análogas entre regiones muy extensas, como las que existen entre el Norte y el Sur de los Estados Unidos. Esta diferencia quizá es un factor importante (junto con los hábitos alimenticios tan conocidos; *28)* en la notable desigualdad que presenta la incidencia de la enfermedad en estas dos regiones del país.

Los resultados del presente estudio sugieren claramente líneas fundamentales que deben seguir los esfuerzos para erradicar el mal, a saber: 1) económicos, mediante la mejora de la posición económica (ingreso); y 2) disponibilidad de alimentos, mediante la mejora del abastecimiento.

Las medidas para mejorar la posición económica de las personas más propensas a la enfermedad quedan, por desgracia, fuera de la esfera de los peritos de sanidad, que no pueden ejercer mayor influencia. Y si bien otro tanto puede decirse de las condiciones que rigen la disponibilidad de alimentos, este campo es más accesible, tanto directa como indirectamente, a sus actividades y a su esfera de influencia. Así, por ejemplo, si evita las regulaciones gubernamentales, poco lógicas, que rigen la producción de leche, puede favorecer, negativamente al menos, una distribución adecuada de este valiosísimo alimento. Además, puede y debe ayudar a mejorar las condiciones de la disponibilidad de alimentos, poniendo su poderosa influencia al servicio de las dependencias que trabajan en este campo, y contribuir a sus esfuerzos para estimular la producción lechera (particularmente mediante la posesión de vacas por las familias) e inducir a los agricultores a adoptar un sistema adecuado de diversificación de las siembras.

Y a este respecto quizá valdría la pena señalar que ciertas observaciones preliminares han despertado en nosotros la fuerte sospecha de que el sistema de única cosecha que se practica, al menos en parte de nuestros estados del Sur, por razón de condiciones aparentemente poco favorables de la distribución de los alimentos y otras condiciones de carácter económico con ellas ligados, se puede considerar como indirectamente responsable de buena parte de la morbidez y mortalidad de la pelagra que aflige anualmente a los trabajadores agrícolas.

Si bien se necesitarán estudios muy extensos para determinar concretamente los factores responsables de la gran incidencia de la enfermedad en estas regiones rurales, creemos que sería prudente hacer un sincero esfuerzo por mejorar las condiciones en las formas antes sugeridas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se informa de los resultados de aquella parte del estudio de la pelagra en siete aldeas textiles, iniciado en 1916, que se ocupa de la relación existente entre las condiciones económicas y la incidencia de la enfermedad. Es el primer estudio en el cual se mide de manera concreta, pura y objetiva la largamente reconocida relación entre la pobreza y la pelagra.

2. El estudio se llevó a cabo entre las familias de los trabajadores blancos de las plantas textiles establecidas en siete aldeas típicas de Carolina del Sur. La incidencia de la pelagra se determinó mediante visitas sistemáticas hechas cada dos semanas a las casas de las aldeas a fin de buscar casos, y solamente se tomaron en consideración aquellos en estado activo. La información relacionada con la alimentación de las familias, el ingreso familiar, etc., se obtuvo mediante un censo realizado en determinadas secciones durante el período del 16 de abril al 15 de junio, y se supuso que era representativo de la estación en que los factores que favorecen la producción de la pelagra son más activos.

3. El ingreso familiar se computó como base para la clasificación de la posición económica, usándose la escala Atwater de necesidades alimenticias para computar el tamaño de las familias al comparar sus respectivos ingresos.

4. En general, se encontró que la incidencia de la pelagra variaba en razón inversa con el ingreso familiar. Conforme este caía, aumentaba la incidencia de la enfermedad y mostraba una creciente tendencia a afectar a los miembros de una misma familia; en cambio, conforme el ingreso subía, disminuía la incidencia y se redu-

cía al punto de su desaparición práctica en los grupos de ingresos más altos, si bien el ingreso percibido por dichos grupos era comparativamente bastante bajo.

5. La relación inversa entre la incidencia de la pelagra y el ingreso familiar dependía del efecto poco favorable del bajo ingreso en el carácter de la alimentación; aunque ese ingreso familiar no era el único factor que determinaba el carácter de la dieta familiar.

6. La diferencia en la incidencia entre familias de ingresos iguales es atribuible a la acción de factores que tienden a determinar la cantidad y proporción del ingreso familiar disponible para la adquisición de alimentos; la inteligencia y habilidad del ama de casa para aprovechar el ingreso disponible; y las diferencias entre las distintas familias por lo que respecta a la disponibilidad de alimentos de fuentes tales como una vaca propia, gallinas, huerto, etc.

7. La diferencia en la incidencia entre las distintas aldeas cuyas familias eran económicamente de igual posición se atribuye a diferencias en la disponibilidad de alimentos resultantes a su vez de diferencias en el carácter de los mercados locales; en el producto del territorio agrícola circundante y en las condiciones del mercado.

8. Los factores que más poderosamente influían en la incidencia de la pelagra en las aldeas estudiadas eran: a) lo bajo del ingreso familiar; y b) las desfavorables condiciones en lo que respecta a la disponibilidad de alimentos; lo cual sugiere que dadas las condiciones presentes en algunas de estas aldeas durante la primavera de 1916, muchas familias no tuvieron dinero suficiente para procurarse una alimentación adecuada y que el mejoramiento de la disponibilidad de alimentos (sobre todo de leche y carnes frescas) es necesidad urgente en esas localidades.

Referencias

(1) Goldberger, J., G. A. Wheeler y E. Sydenstricker. A study of the diet of nonpellagrous and of pellagrous households, etc., *JAMA* 71:944-49, 1918.

(2) Goldberger, J., G. A. Wheeler y E. Sydenstricker. A study of the relation of diet to pellagra incidence in seven textile-mill communities of South Carolina in 1916. *Public Health Rep* 35:648-713, 1920.

(3) Goldberger, J., G. A. Wheeler y E. Sydenstricker. Pellagra incidence in relation to sex, age, season, occupation, and 'disabling sickness' in seven cotton-mill villages of South Carolina during 1916. *Public Health Rep.* 35:1650-1664, 1920.

(4) Sydenstricker, E., G. A. Wheeler y J. Goldberger. Disabling sickness among the population of seven cotton-mill villages of South Carolina in relation to family income. *Public Health Rep* 33:2038-2051, 1918.

(5) Goldberger, J., G. A. Wheeler y E. Sydenstricker. A study of the relation of factors of a sanitary character to pellagra incidence in seven cotton-mill villages of South Carolina in 1916. *Public Health Rep.* 35:1701-1714, 1920.

(6) Casal, G. Obra póstuma del Dr. Casal publicada en 1762. *Corresp Med* (Madrid) 5:78, 1870.

(7) Strambio, G. *Abhandlungen ueber das pellagra.* Leipzig, 1796.

(8) Roussel, T. *La pellagre,* París, 1845, p. 167.

(9) Holland, H. On the pellagra, a disease prevailing in Lombardy. *Med Chir Trans (London)* 8:313-346, 1820.

(10) Hameau. Note sur une maladie peu connue observée dans les environs de la teste (Gironde). *Jour de Med Prat (etc.) de la Soc Roy de Med de Bordeaux* 1:310-314, 1829.

(11) Lalesque, fils. *Actes de l'Acad Roy d Sc (etc.) de Bordeaux* p. 421, 1846.

(12) Berger, L. *Pellagra Wiener Klinik Wien* 16:161-179, 1890.

(13) Rosen, H. V. Ueber die pellagra in Russland, Petersburg. *Med Wchnschrft n F* 11:21-23, 1984.

(14) Sofer, T. Die pellagra in Oesterreich und ihre Bekampfung als Volkskrankheit. *Therap Monatshefte* 23:216-219, 1909.

(15) Probizer, von. Die pellagra. *Die Heilkunde (Wien)* 4:139-142, 1899.

(16) Babes, V. Ueber pellagra in Rumanien. *Wien Med Presse* 44:1184-1239, 1903.

(17) Calmarza, J. B. *Memoria sobre la pelagra,* Madrid 1870. pp. 66 y 67.

(18) Rousat, T. *Traité de la pellagre, ...* París, 1866.

(19) Huertas, F. La pelagra en España. *Arch Latin de Med y de Biol (Madrid)* 1:9-15, 1903.

(20) Sandwith, F. M. How to prevent the spread of pellagra in Egypt. *Lancet* 1:723, 1903.

(21) Gaumer, G. F. *Pellagra in Yucatan. Trans Nat'l Conf on Pellagra (Columbia, S.C.)*:101-107, 1910.

(22) Manning, C. J. *Report on Certain Cases of Psilosis Pigmentosa Which Have Recently Occurred at the Lunatic Asylum,* Barbados, 1907.

(23) Siler, J. y P. E. Garrison. An intensive study of the epidemiology of pellagra. *Am J Med Sci* 146, julio y agosto, 1913.

(24) Jobling, J. W. y W. Petersen. The epidemiology of pellagra in Nashville, Tennessee, II. *J Infc Dis* 21:109-131, 1917.

(25) Atwater, W. O. Principles of nutrition and nutritive value of food. *Farmers' Bull US Dept of Agric* 142:33, 1915.

(26) White, R. G. *Report on an Outbreak of Pellagra Among Armenian Refugees at Port Said, 1916-1917,* Cairo, Egipto, 1919.

(27) Boyd, F. D. y P. S. Lelean. *Report of a Committee of Enquiry Regarding the Prevalence of Pellagra Among Turkish Prisoners of War.* Alexandria, Egipto, 1919. También *J Roy Army Med Corps* 33:426 *et al.,* 1919.

(28) Sydenstricker, E. The prevalence of pellagra—Its possible relation to the rise in the cost of food. *Public Health Rep,* octubre 22, 1915.

(29) Goldberger, J. The cause and prevention of pellagra. *Public Health Rep* 29:2354-2357, 1914.

(30) Goldberger, J. Pellagra—Causation and a method of prevention. *JAMA* 66:471-476, 1916.

(31) Vedder, E. B. Dietary deficiency as the etiological factor in pellagra. *Arch Int Med* 18:137-172, 1916.

(32) Roberts, S. R. Types and treatment of pellagra. *JAMA* 75:21-25, 1920.

(33) Vedder, E. B. *Beriberi.* Nueva York, 1913, pp.157-160.

(34) Weiss, E. Die pellagra in Sudtirol und die staatliche bekampfungsaktion, *Das Osterreichische Sanitätswesen (Wien)* 26:309-331, 1914.

(35) Niederman, J., E. Konrad y E. Farkas. A report on pellagra in Transylvania (abstract). *Lancet* 2:164, 1898.

MORTALIDAD POR CANCER DE PULMON EN LOS TRABAJADORES DEL ASBESTO

Richard Doll[1]

Se han registrado 61 casos de cáncer de pulmón en personas que padecían asbestosis *(1, 2)* desde que Lynch y Smith *(3)* presentaron el primer caso. Dada la infrecuencia de la asbestosis, este gran número de casos sugiere (pero no prueba) que el cáncer de pulmón es un riesgo ocupacional de los trabajadores del asbesto. La evidencia más fuerte de que puede ser un riesgo ha sido indicado por Merewether y por Gloyne. Merewether *(4)* descubrió que el cáncer de pulmón aparecía en las necropsias del 13,2% de casos de asbestosis (31 de 235) pero solo en 1,3% de casos de silicosis (91 de 6.884), y Gloyne *(5)*, mediante un examen personal, descubrió cáncer de pulmón en el 14,1% de las necropsias de sujetos con asbestosis (17 de 121) frente al 6,9% de los silicóticos (55 de 796). Ningún autor ha dado detalles completos sobre la composición por sexo de los grupos examinados, pero puesto que hay mayor proporción de mujeres entre los trabajadores del asbesto que entre las personas empleadas en trabajos en los cuales la probabilidad de silicosis es alta (mineros del carbón, albañiles, alfareros, trabajadores en fundiciones, amoladores) y ya que el cáncer de pulmón es menos frecuente entre las mujeres, las diferencias en las proporciones de casos de cáncer no pueden ser explicadas por diferencias en la distribución por sexo. En efecto, las proporciones que pueden compararse más adecuadamente con los descubrimientos en sujetos silicóticos son las proporciones del cáncer de pulmón encontrado entre los hombres con asbestosis, las cuales son del 17,2% en la serie de Merewether y del 19,6% en la de Gloyne.

Los experimentos con animales no son concluyentes. Nordmann y Sorge *(6)* obtuvieron un resultado positivo al encontrar que de 10 ratones que habían sido expuestos al polvo de asbesto y que habían sobrevivido durante 240 días, dos desarrollaron carcinoma de pulmón. No obstante, Smith *(7)* considera que uno de los carcinomas era realmente un ejemplo de metaplasia escamosa y que el otro, un adenocarcinoma, se pudo haber desarrollado espontáneamente del adenoma común del ratón. Un resultado negativo ha sido presentado por Vorwald y Karr *(8)*. La mayoría de los investigadores, según Hueper *(2)*, opinan que una relación causal entre la asbestosis y el cáncer de pulmón ha sido comprobada o bien es altamente probable, y la realidad de la relación fue acordada en el reciente Simposio Internacional sobre la Epidemiología del Cáncer de Pulmón *(9)*. Sin embargo, una minoría permanece escéptica *(10, 11)* y, según Hueper *(2)*, Lanzer y Vorwald, por lo tanto se consideró deseable emprender una nueva investigación.

DATOS DE LAS NECROPSIAS

Desde 1935 se han recogido registros de todas las necropsias forenses de personas que se sabía que habían trabajado en una fábrica importante de asbesto.[2] El Cuadro 1 resume los diagnósticos patológicos de 105 casos consecutivos, y en el Cuadro 2 se presentan detalles de los casos en los cuales se descubrió el cáncer de pulmón. Durante la primera mitad del período se produjeron ocho muertes en las cuales se descubrió el cáncer de pulmón asociado con la asbestosis, mientras que en la segunda mitad del período hubo siete de estos casos, y otros tres en los cuales se descubrió el cáncer de pulmón sin asbestosis. El número de trabajadores del asbesto empleados en la fábrica aumentó constantemente desde 1914, y durante el mismo período se registró un gran aumento del número de defunciones por cáncer de pulmón entre la pobla-

Fuente: *British Journal of Industrial Medicine* 12:81-86, 1955.

[1]Unidad de Investigaciones Estadísticas, Consejo de Investigaciones Médicas, Londres, Reino Unido.

[2]Las necropsias de los trabajadores del asbesto están impuestas por el forense cuando, en su opinión, existe la posibilidad de que la asbestosis haya contribuido a la causa de la defunción.

Cuadro 1. Causas de muerte diagnosticadas mediante necropsia entre personas empleadas en una fábrica de asbesto (1933-1952).

Causa de muerte	Con asbestosis	Sin asbestosis	Todos los casos
"Fallo cardíaco"	34	11	45
Tuberculosis pulmonar	12	9	21
Cáncer de pulmón	15	3	18
Otras enfermedades del aparato respiratorio	10	4	14
Otras enfermedades	4	3	7
Todas las causas	75	30	105

ción total de Inglaterra y Gales. Por lo tanto, se hubiera podido anticipar que durante los últimos 10 años se debería haber descubierto un mayor número de casos en los cuales se asociaban ambas condiciones. No obstante, en 1931 se dictaron reglamentos nacionales para el control del polvo de asbesto *(12)* y las precauciones tomadas para evitar la diseminación del polvo en la fábrica entraron en vigor al final del año siguiente. Todos los sujetos en los cuales se descubrieron ambas enfermedades habían trabajado bajo las antiguas condiciones durante nueve años como mínimo, y aunque 11 de los 15 hombres y mujeres murieron dentro de los 30 años de su primera exposición, la asociación de ambas enfermedades aún no se ha encontrado en ninguna persona contratada durante los últimos 31 años (1923-1953). Por lo tanto, es posible que el motivo por el cual no se encontraron más casos durante la segunda mitad del período sea que la poca exposición al polvo ha comenzado ya a reducir la incidencia y gravedad de la asbestosis.

METODO DE ESTIMACION DEL RIESGO

Aunque los datos de las necropsias presentados en los Cuadros 1 y 2 sugieren que 1) algunos grupos de trabajadores del asbesto han sufrido un riesgo mayor de cáncer de pulmón, y 2) que actualmente el riesgo puede haberse reducido, no se puede estar seguro de ninguna de estas hipótesis sin disponer de conocimientos más detallados sobre la experiencia de mortalidad total de los trabajadores. Por lo tanto, se ha comprobado la primera de las hipótesis mediante una comparación entre la mortalidad experimentada por el grupo de hombres empleados de la fábrica citados anteriormente, que habían trabajado durante 20 años como mínimo en "zonas catalogadas",[3] y la mortalidad registrada entre todos los hombres de Inglaterra y Gales; y la segunda hipótesis mediante la comparación entre la incidencia del cáncer de pulmón entre los hombres empleados en las condiciones existentes antes de 1933 y durante períodos diferentes. La investigación se limitó al pequeño grupo de hombres que habían trabajado durante 20 años como mínimo, puesto que el trabajo que implicaría la búsqueda de registros individuales de hombres empleados durante períodos más cortos sería de una magnitud desproporcionada, y, según los datos presentados en el Cuadro 2, sería comparativamente infructuoso.

La fecha de nacimiento, el 20 aniversario de trabajo en las "zonas catalogadas", y, en los casos aplicables, la fecha al dejar el empleo, así como la fecha y la causa de muerte se obtuvieron, para cada hombre, de los registros del departamento de personal de la empresa. En la mayoría de los casos, ya se disponía de los datos completos de los hombres que habían dejado de trabajar, así como de la mayoría de los que seguían en planilla, ya que algunos de los que habían dejado el trabajo estaban registrados por padecer asbestosis, y se había llamado la atención a la empresa sobre la muerte de otros, dada la posibilidad de que la causa de muerte tuviera un origen industrial. Se consiguió localizar a todos los hombres y obtener los datos pertinentes. Esto no fue difícil, porque, limitando el estudio a los hombres que habían estado empleados en un mismo sitio durante 20 años, resultó que pocos de ellos habían cambiado su puesto de trabajo o habían abandonado la región.

Según los datos, el número de hombres vivos en cada grupo de edad de cinco años se contó de forma separada por cada año a partir de 1922 (el primer año en el cual se registró que un hombre había cumplido 20 años de servicio) hasta el año 1953. Un hombre que había completado los 20 años antes del principio de un año y que estaba vivo al final de ese mismo año se contó, en ese año, como una unidad; un hom-

[3]Las "zonas catalogadas" son aquellas zonas en las que se realizaban procesos clasificados como polvorientos por los Reglamentos de la Industria del Asbesto de 1931.

Cuadro 2. Historia ocupacional y datos de necropsia de trabajadores del asbesto con cáncer primario de pulmón.

Año de muerte	Sexo y edad	Ocupación	Período de exposición	Años de exposición	Años de exposición antes del 1/1/1933	Años desde la primera exposición hasta la muerte	Años desde la última exposición hasta la muerte	Informe anatomo-patológico	
								Asbestosis	Tipo histológico de cáncer primario de pulmón
1935	M. 62	Tejedor	1919-32	13	13	16	3	Con	"Carcinoma"
1935	M. 54	Tejedor	1909-32	23	23	26	3	"	Carcinoma epitelial
1936	M. 65	Hilador	1913-36	23	19	23	<1	"	Endotelioma de pleura
1938	M. 47	Tejedor	1910-12 1920-37	19	14	28	1	"	"Carcinoma"
1939	M. 49	Desintegrador	1910-14 1919-39	24	17	29	<1	"	"Carcinoma"
1940	M. 52	Desintegrador	1911-15 1919-21 1923-39	22	15	29	<1	"	"Carcinoma"
1941	M. 52	Tejedor	1913-19 1924-38	20	14	28	3	"	Carcinoma celular a semillas de avena
1942	M. 59	Mozo de transporte	1913-41	28	19	29	1	"	Carcinoma celular a semillas de avena
1948	M. 59	Tejedor	1912-14 1918-48	32	16	36	<1	"	Carcinoma anaplásico
1948	M. 53	Tejedor	1922-35	13	10	26	13	"	"Carcinoma"
1948	M. 48	Hilandero	1922-48	26	10	26	<1	"	"Carcinoma"
1948	M. 65	Trabajador de mantenimiento	1919-48	29	13	29	<1	" [a]	Carcinoma celular a semillas de avena
1950	F. 51	Hilandera	1915-42	27	17	35	8	"	"Carcinoma"
1951	M. 74	Hilador	1917-43	26	15	34	8	"	Adenocarcinoma
1951	M. 60	Tejedor	1919-25 1929-50	27	9	32	1	"	"Carcinoma"
1944	M. 35	Tejedor	1942-44	2	0	2	<1	Sin	Carcinoma celular a semillas de avena
1951	M. 43	Hilador	1939-48	9	0	12	3	"	Carcinoma anaplásico
1952	M. 51	Tejedor	1941(3/12) 1945-52	7	0	11	<1	"	"Carcinoma"

[a]Además tuberculosis pulmonar.

bre que había completado el período antes del principio del año pero que murió durante el curso del mismo año, y un hombre que completó el período durante el curso de un año y sobrevivió hasta el final del año, se contaron cada uno como media unidad; el único hombre que murió durante el mismo año en el cual completó su período de 20 años se contó como un cuarto de unidad.

Las causas de muerte se registraron tal como aparecían en el certificado de defunción, o tal como se determinaron finalmente en la necropsia, si se disponía de este dato. Las causas fueron clasificadas en cinco categorías (ver el Cuadro 4), y los números en cada categoría se compararon con aquellos que se pudieran esperar, multiplicando el número de hombres vivos en cada grupo de edad de cinco años por las tasas correspondientes de mortalidad entre los hombres de Inglaterra y Gales en el mismo período. No obstante, debido a los números tan pequeños, las poblaciones no se consideraron por separado por cada año, sino que se unieron para constituir cinco grupos que vivieron en los períodos 1922-1933, 1934-1938, 1939-1943, 1944-1948 y 1949-1953, y las tasas de mortalidad utilizadas para cada grupo eran las de los años 1931, 1936, 1941, 1946 y 1951. Las tasas de 1931 se utilizaron para el período 1922-1933, en lugar de las de los años intermedios, porque un número desproporcionadamente pequeño estaba bajo observación durante la primera parte del período. Como ejemplo del método, la tasa de mortalidad de todas las neoplasias que no fueran el cáncer de pulmón entre los hombres de Inglaterra y Gales que tenían 55-59 años de edad en 1951 era de 2.778 por cada 1.000. El número de años vividos por este grupo de edad en el período 1949-1953 era de 15 años, 15 años, 17-1/2 años, 19 años y 19 años, respectivamente. Por lo tanto, el número de muertes esperadas en el período se estimó en (15 + 15 + 17-1/2 + 19 + 19) x 2.778/1.000 = 0,238. Se obtuvo el número total de muertes esperadas para cada categoría de enfermedades añadiendo los números calculados de este modo para cada grupo de edad y cada uno de los cinco períodos.

La gran mayoría de los hombres han vivido y han muerto en la ciudad en la que estaba situada la fábrica, de modo que hubiera sido preferible basar el cálculo de las muertes esperadas en las tasas de mortalidad observadas en aquella ciudad, en lugar de basarlo en las tasas de toda Inglaterra y Gales. Sin embargo, estas no se conocían con suficiente detalle. La probabilidad es que se haya introducido un mínimo error por este motivo, ya que, según Stocks *(13)*, la tasa de mortalidad ajustada por edad de cáncer de pulmón entre los hombres de la ciudad en cuestión era del 96% de la tasa de Inglaterra y Gales. La cifra de Stocks se calculó exclusivamente para el período 1946-1949, pero es improbable que la proporción haya variado mucho durante el período más largo de la investigación. No obstante, es probable que el número esperado de muertes por todas las causas haya sido algo subestimado, dado que la tasa de mortalidad ajustada por edad por todas las causas en la ciudad es aproximadamente un 25% superior a la tasa de Inglaterra y Gales (es decir, el exceso era del 22% en 1950, del 28% en 1951 y del 22% en 1952).

RESULTADOS

El número de hombres estudiados fue de 113; los números de hombres-año que habían vivido en cada uno de los cinco períodos y en cada grupo de edad se muestran en el Cuadro 3. El Cuadro 4 indica el número total de muertes por todas las causas y el número de muertes observadas en cada una de las cinco categorías de enfermedades, junto con el número esperado de muertes. Del Cuadro 4 parece deducirse que los hombres expuestos al polvo de asbesto padecieron una mortalidad superior por cáncer de pulmón, otras enfermedades respiratorias y enfermedades cardiovasculares, asociadas con la asbestosis, pero la mortalidad debida a otras enfermedades se aproximaba a la esperada.

Son posibles cuatro explicaciones de los resultados: 1) que todos los hombres que habían muerto por cáncer de pulmón fueron registrados por motivos de interés en esta enfermedad, pero se omitieron algunos de los registros de otros hombres que murieron por otras enfermedades o que todavía vivían, lo cual condujo a una subestimación del número esperado de muertes; 2) que el cáncer de pulmón se diagnosticó de forma errónea y excesiva entre los trabajadores del asbesto; 3) que el cáncer de pulmón se diagnosticó insuficientemente entre la población general de Inglaterra y Gales; o 4) que los trabajadores del asbesto estudiados sufrieron una mortalidad excesiva por cáncer de pulmón.

Cuadro 3. Número de hombres-años vividos por hombres con 20 o más años de trabajo en una "zona catalogada".

Edad (años)	Período					Todos los períodos
	1922-33	1934-38	1939-43	1944-48	1949-53	
30-	0	0,5	1,5	0	0	2
35-	4,5	2	11	17,5	9	44
40-	9,5	16	33,5	48	55	162
45-	9,5	19,5	50	78,5	84	241,5
50-	6,5	25,5	39,5	85	96,5	253
55-	12	6	30	52	85,5	185,5
60-	15	3	5,25	25,5	36	84,75
65	1	13,5	3	10	21,5	49
70	0	2	9	3	3,5	17,5
75-79	0	0	1	1,5	0,5	3
Todas las edades	58	88	183,75	321	391,5	1.042,25

Cuadro 4. Causas de muerte entre hombres trabajadores del asbesto comparadas con la experiencia de mortalidad de todos los hombres de Inglaterra y Gales.

Causa de muerte	No. de muertes		Prueba de significación de diferencias entre las observadas y las esperadas (valor de P)
	No. observadas	Esperadas según las tasas de Inglaterra y Gales	
Cáncer de pulmón:[a]			
con mención de asbestosis	11	–	<0,000001
sin mención de asbestosis	0	0,8	
Otras enfermedades respiratorias (incluyendo tuberculosis pulmonar) y enfermedades cardiovasculares:			
con mención de asbestosis	14	–	<0,001
sin mención de asbestosis	6	7,6	
Neoplasias diferentes al cáncer de pulmón	4	2,3	<0,1
Todas las otras enfermedades[b]	4	4,7	
Todas las causas	39	15,4	>0,000001

[a]Incluyendo un caso con tuberculosis pulmonar.
[b]Incluyendo dos casos (estenosis benigna de esófago y septicemia) en los cuales la asbestosis estaba presente pero no fue considerada como una causa que contribuyera a la muerte.

Ciertamente, no se puede pretender que los registros del departamento de personal fueran necesariamente completos, pero fueron considerados como completos y ninguna deficiencia a este respecto explicaría el exceso total de muertes, a menos que fuera tan grande que más de la mitad de la población definida hubiera sido omitida. Además, el número de muertes debidas a enfermedades no asociadas con la asbestosis se acercaba al número estimado, y es improbable que esto ocurriera si la población no se hubiera estimado de forma aproximadamente correcta y no se hubieran registrado de forma completa las muertes por todas las causas.

Las 11 muertes atribuidas al cáncer de pulmón se confirmaron mediante necropsia y examen histológico, de modo que el número excesivo no se puede atribuir a un diagnóstico incorrecto entre el grupo de trabajadores del asbesto. Una parte del exceso bien puede de-

berse a una subestimación de las muertes esperadas, puesto que una parte del aumento en la mortalidad atribuida al cáncer de pulmón durante los pasados 30 años se debe seguramente a mejoras en el diagnóstico y en la terapia *(14)*. No obstante, incluso si aceptáramos que todo el aumento registrado entre 1931 y 1951 fue falso y que la mortalidad real por la enfermedad durante todo ese período fue la que se le asignó en 1951, el número de muertes esperadas subiría solo a 1,1 y el exceso observado sigue siendo enormemente significativo. Para que el número real de casos de cáncer de pulmón tuviera un exceso tan pequeño sobre el esperado y para que este exceso pudiera atribuirse razonablemente a la casualidad, sería necesario que los casos esperados fueran 6,2, es decir, 5,6 veces el número estimado por las tasas de 1951. En otras palabras, sería necesario admitir que en 1951 (y a través de los 20 años precedentes) hubo 5,6 veces más casos de cáncer de pulmón que los diagnosticados en 1931, lo cual significaría que la enfermedad debería haber estado presente y haber sido detectada en más del 20% de todos los hombres al morir. Además, incluso si así fuera, todavía no podría explicarse que todos los casos de cáncer de pulmón que se descubrieron estaban asociados con asbestosis.

Por lo tanto, se llega a la conclusión de que la cuarta explicación es la más razonable y que los trabajadores del asbesto que habían trabajado durante 20 años y más en las "zonas catalogadas" sufrieron un riesgo notablemente más alto de desarrollar el cáncer de pulmón que el resto de la población.

Para comprobar si el riesgo ha cambiado desde que se introdujeron los reglamentos de 1931, es necesario tener en cuenta no solamente la duración del empleo antes del final de 1932, sino también las edades de los hombres y las duraciones totales de su empleo en las "zonas catalogadas", ya que los hombres empleados durante períodos anteriores pueden haber estado empleados durante más tiempo y haber vivido hasta una edad más avanzada. Por otra parte, no hace falta considerar la incidencia cambiante del cáncer de pulmón en la población total de Inglaterra y Gales, puesto que se ha demostrado que el riesgo no industrial es pequeño comparado con el riesgo industrial. Los datos necesarios para comparar los riesgos entre los hombres empleados durante menos de 10 años, entre 10 y 14 años y durante 15 años y más, bajo las condiciones previas a 1933 se muestran en el Cuadro 5. Las edades indicadas son las edades al momento de la muerte y las edades a mediados de 1953 de los hombres que aún vivían. Los números esperados de los hombres de cada grupo de empleo anterior a 1933 que se encontraron que padecían asbestosis o asbestosis y cáncer de pulmón se estimaron multiplicando los números de cada subgrupo de edad, empleo total y empleo con anterioridad al año 1933, por la proporción de hombres con asbestosis o asbestosis y cáncer de pulmón del mismo grupo de edad y empleo total para todas las duraciones combinadas de empleo con anterioridad a 1933. Por ejemplo, tres de los nueve hombres de 50 a 54 años que habían estado empleados durante 20 a 24 años en las zonas en las cuales podían estar expuestos al polvo de asbesto se encontraron que padecían asbestosis y cáncer de pulmón. Puesto que tres hombres habían trabajado durante menos de 10 años bajo las condiciones anteriores a 1933, tres habían trabajado durante 10 a 14 años, y tres habían trabajado durante 15 años o más, el número esperado de casos en cada uno de los grupos de empleados anteriores a 1933 hubiera sido el mismo, es decir, 3 x 3/9, ó 1. En realidad, los números de casos encontrados eran de 0, 1 y 2. Los números totales esperados en cada grupo de empleados con anterioridad a 1933 se obtienen sumando los números calculados por cada uno de los grupos de edad y de los empleados totales que lo constituyen. Los resultados son como sigue:

		Duración del empleo antes del 1 de enero de 1933		
		Menos de 10 años	10-14 años	15 años y más
Número total de hombres con asbestosis	observado	13	14	16
	esperado	21,9	10,3	10,8
Número de hombres con asbestosis y cáncer de pulmón	observado	1	3	7
	esperado	5,5	2,4	3,1

Cuadro 5. Número de hombres empleados durante diferentes períodos antes de 1933 y número que se sabía que padecían asbestosis y cáncer de pulmón asociado con asbestosis, clasificados según la duración total del empleo en una "zona catalogada" y por la edad.

Duración total del período de empleo en una "zona catalogada" (años)	Edad al 30 de junio de 1953 o a la muerte (años)	Duración de servicio antes del 1 de enero de 1933									Todas las duraciones de empleo antes del 1 de enero de 1933		
		0-9 años			10-14 años			15+ años					
		No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón
20-24	35-	1	–	–	1	1	–	0	–	–	2	1	–
	40-	4	–	–	1	1	–	0	–	–	5	1	–
	45-	7	1	–	0	0	–	1	1	1	8	2	1
	50-	3	2	–	3	3	1	3	3	2	9	8	3
	55-	5	3	–	2	1	–	0	0	0	7	4	0
	60-	3	1	–	1	1	–	1	1	0	5	3	0
	65-	2	0	–	0	–	–	1	1	1	3	1	1
	70-	0	0	–	0	–	–	1	1	–	1	1	–
	75-9	1	1	–	0	–	–	0	–	–	1	1	–
25-29	40-	3	–	–	0	–	–	0	–	–	3	0	–
	45-	10	2	–	2	1	1	0	–	–	12	3	1
	50-	6	2	1	0	0	0	0	–	–	6	2	1
	55-	6	1	–	8	4	0	1	1	–	15	6	0
	60-	3	–	–	1	1	0	3	3	1	7	4	1
	65-	1	–	–	1	1	1	0	0	0	2	1	1
	70-	0	–	–	0	–	–	1	0	0	1	0	0
	75-	0	–	–	0	–	–	1	1	1	1	1	1
	80-4	0	–	–	0	–	–	1	0	–	1	0	–
	45-	2	–	–	0	–	–	0	–	–	2	0	–
	50-	2	–	–	5	–	–	2	–	–	9	0	–

Cuadro 5. ***(Continuación.)***

Duración total del período de empleo en una "zona catalogada" (años)	Edad al 30 de junio de 1953 o a la muerte (años)	Duración de servicio antes del 1 de enero de 1933									Todas las duraciones de empleo antes del 1 de enero de 1933		
		0-9 años			10-14 años			15+ años					
		No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón	No. de hombres	No. de hombres con asbestosis	No. de hombres con cáncer de pulmón
30-34	55-	1	–	–	1	–	–	3	2	1	5	2	1
	60-	1	–	–	0	–	–	2	1	–	3	1	–
	65-	0	–	–	0	–	–	0	0	–	0	0	–
	70-4	0	–	–	0	–	–	1	1	–	1	1	–
	55-	0	–	–	0	–	–	1	–	–	1	0	–
35+	60-	0	–	–	0	–	–	1	–	–	1	0	–
	65-9	0	–	–	0	–	–	2	–	–	2	0	–
	35-	1	–	–	1	1	–	0	–	–	2	1	–
	40-	7	–	–	1	1	–	0	–	–	8	1	–
	45-	19	3	–	2	1	1	1	1	1	22	5	2
Todos los	50-	11	4	1	8	3	1	5	3	2	24	10	4
períodos	55-	12	4	–	11	5	0	5	3	1	28	12	1
de empleo	60-	7	1	–	2	2	0	7	5	1	16	8	1
en una	65-	3	0	–	1	1	1	3	1	1	7	2	2
"zona cata-	70-	0	0	–	0	–	–	3	2	0	3	2	0
logada"	75-	1	1	–	0	–	–	1	1	1	2	2	1
(20+ años)	80-4	0	–	–	0	–	–	1	0	–	1	0	–
	Todas las edades	61	13	1	26	14	3	26	16	7	113	43	11

Si la incidencia de las condiciones siempre permaneciera constante, las diferencias entre los números de hombres observados y los números esperados en cada grupo de empleados son estadísticamente significativas (asbestosis total, $\times^2 = 7{,}52$, $n = 2$, $p = 0{,}025$; asbestosis y cáncer de pulmón, $\times^2 = 8{,}74$, $n = 2$, $P = 0{,}01$.[4] Son altamente significativas si también se tiene en cuenta la tendencia, es decir, la reducción biológicamente importante en la proporción entre los números observados y esperados según se reduce la duración del empleo anterior a 1933. Por lo tanto es claro que las incidencias tanto de asbestosis como de cáncer de pulmón asociado con asbestosis se han reducido progresivamente con la reducción del número de años en los cuales los hombres estaban expuestos a las condiciones previas a 1933.

La magnitud del riesgo de cáncer de pulmón durante el período total entre los hombres estudiados parece ser aproximadamente 10 veces mayor que el riesgo experimentado por otros hombres. Esto concuerda bien con los datos presentados por Merewether *(4)*, pero es algo mayor que lo sugerido por los datos de Gloyne *(5)*. La gran reducción en la cantidad de polvo producido en la fábrica de asbesto durante el período ha ido acompañada por una reducción en la incidencia de cáncer de pulmón entre los trabajadores, de modo que es probable que el riesgo antes de 1933 fuera considerablemente más grande, quizás 20 veces el riesgo general. No se puede determinar con seguridad si el riesgo industrial específico de cáncer de pulmón se ha eliminado por completo; el número de hombres bajo riesgo, que solo han estado expuestos a las nuevas condiciones y que han estado empleados por un tiempo suficientemente largo es en la actualidad demasiado pequeño para que se pueda confiar en esta experiencia. No obstante, es evidente que el riesgo se ha reducido hace algún tiempo. La magnitud de la reducción es especialmente notable cuando se recuerda que entre 1933 y 1953 la incidencia de la enfermedad entre los hombres de todo el país ha aumentado en seis veces.

[4] El número esperado de casos de cáncer de pulmón es pequeño y, por lo tanto, la probabilidad de que las diferencias pudieran producirse por casualidad ha sido ligera pero no seriamente subestimada. Si se agrupa a todos los hombres con más de 10 años de servicio antes de 1933, y se aplica la corrección de Yates para números pequeños, $X^2 = 5{,}82$, $n = 1$, $P = 0{,}02$.

RESUMEN

La causa de defunción, tal como se determinó por necropsia, se registró en 105 personas que habían estado empleadas en una fábrica de asbesto. Se descubrió cáncer de pulmón en 18 casos, 15 de los cuales estaban asociados con asbestosis. Todos los sujetos en los cuales se detectaron ambas enfermedades habían comenzado su trabajo en la industria antes de 1923 y lo habían realizado durante nueve años como mínimo antes de que entraran en vigor los reglamentos sobre el control de polvo.

Se siguió a 113 hombres que habían trabajado durante 20 años como mínimo en lugares en los cuales había una probabilidad de exposición al polvo de asbesto y se comparó la mortalidad entre ellos con la que se hubiera esperado con base en la experiencia de mortalidad de toda la población de hombres. Se produjeron 39 defunciones en el grupo, mientras que se esperaban 15,4. El exceso se debió totalmente a un número mayor de muertes por cáncer de pulmón (11 frente a 0,8 esperadas) y por otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares (22 frente a 7,6 esperadas). Todos los casos de cáncer de pulmón se confirmaron histológicamente y todos estaban asociados con la presencia de asbestosis.

De los datos se puede concluir que el cáncer de pulmón era un riesgo industrial específico de ciertos trabajadores del asbesto y que el riesgo medio entre hombres empleados durante 20 años o más ha sido aproximadamente 10 veces mayor que el experimentado por la población general. El riesgo se ha reducido progresivamente con la reducción de la duración de servicio bajo las antiguas condiciones de contaminación.

* * *

Quiero agradecer a la dirección de la empresa en cuestión el permiso para llevar a cabo esta investigación, y al Oficial Médico de Salud y así como al personal de la fábrica en que trabajaban los hombres, objeto del estudio, que realizaron la mayor parte de la investigación en que se basa este artículo.

Referencias

(1) Boemke, F. *Med Mschr* 7:77, 1953.

(2) Hueper, W. C. *Proceedings of the Seventh Saranac Symposium.* En preparación.

(3) Lynch, K. M. y W. A. Smith. *Am J Cancer* 24: 56, 1935.

(4) Merewether, E.R.A. *Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1947.* Londres, H.M.S.O., 1949.

(5) Gloyne, S. R. *Lancet* 1:810, 1951.

(6) Nordmann, M. y A. Sorge. *Z Krebsforsch* 51: 168, 1941.

(7) Smith, W. E. *Arch Industr Hyg* 5:209, 1952.

(8) Vorwald, A. J. y J. W. Karr. *Am J Pathol* 14:49, 1938.

(9) Council of the International Organizations of Medical Sciences. *Acta U Int Cancr* 9:443, 1953.

(10) Cartier, P. *Arch Industr Hyg* 5:262, 1952. (contribution to discussion).

(11) Warren, S. *Occup Med* 5:249, 1948.

(12) Asbestos Industry Regulations Statutory Rules and Orders, 1931, No. 1140. Londres, H.M.S.O., 1931.

(13) Stocks P. *Br J Cancer* 6:99, 1952.

(14) Doll, R. *Br Med J* 2:521, 1953.

UNA APROXIMACION A LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES EN UNA COMUNIDAD: EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM[1]

Thomas R. Dawber, William B. Kannel y Lorna P. Lyell

Quienes trabajan para la salud comunitaria se preocupan por todos los asuntos relacionados con el fomento de la misma. Esta preocupación varía según los principios con los cuales se organiza una institución de salud, su localización, las técnicas y los recursos a su disposición, así como muchos factores más. En general, el objetivo principal de las actividades de la salud comunitaria es prevenir las enfermedades existentes o mejorar la asistencia médica de ellas.

Hasta hace poco, las investigaciones que emprendían las instituciones de salud se debían generalmente a algún problema real o sospechado en relación con la salud de su comunidad. La incapacidad de responder a ciertas cuestiones cruciales del problema lleva a realizar una investigación para tratar de obtener la información deseada. Se pueden llevar a cabo estudios para ayudar en la planificación administrativa con respecto al número de camas necesarias en casos de emergencia, para responder a cambios en la incidencia de las enfermedades o encontrar medios de adaptar para tales fines las instalaciones existentes; por ejemplo, la conversión de los sanatorios para tuberculosos en hospitales para enfermedades crónicas. Se pueden requerir investigaciones para descubrir formas de mejorar la asistencia médica de enfermedades específicas, determinando métodos para atender a las personas en las primeras fases de la enfermedad, a fin de minimizar su efecto. En general, este tipo de investigaciones se han realizado teniendo presente aplicaciones específicas y pueden considerarse bajo la categoría de las investigaciones aplicadas.

En la actualidad, además de realizar investigaciones con el fin específico de resolver problemas locales inmediatos, las instituciones de salud cada vez más frecuentemente tratan de utilizar de manera óptima los medios disponibles para efectuar investigaciones que aporten conocimientos generales sin que necesariamente estén motivadas por un problema de salud urgente. Se pueden hacer estudios para evaluar la manera en que se ha resuelto un problema en particular o para indicar la aproximación más conveniente a su conocimiento.

Debido a que las instituciones de salud pública son especialmente idóneas para realizar estudios epidemiológicos que necesitan acceso a grandes poblaciones así como los recursos para manejar números altos de individuos, muchas de las investigaciones sobre salud comunitaria son de este tipo. Las contribuciones del método epidemiológico para determinar las causas y las formas de prevención de enfermedades infecciosas y nutricionales han llevado a aplicarlo en un intento por descubrir los problemas que rodean a las enfermedades crónicas de etiología desconocida. Aunque se están realizando progresos notables, queda por demostrar si este método resulta ser tan valioso para resolver los problemas que rodean a las enfermedades crónicas.

Es difícil delimitar las fronteras de la investigación epidemiológica e indicar de qué modo esta se diferencia de otros métodos de investigación. La epidemiología puede considerarse como el estudio de las circunstancias en las cuales surge y se desarrolla una enfermedad en su ambiente natural. Constituye un enfoque para descubrir los secretos de la naturaleza con referencia a la evolución de una enfermedad, a través de la identificación de factores asociados directa o indirectamente con la enfermedad. Incluye el estudio de la distribución y determinantes de la prevalencia e incidencia de las enfermedades; esto implica el análisis e interpretación de los patrones de distribución de las enfermedades en función de los posibles factores causales. Sin embargo, en el análisis final, el estudio epidemiológico sugiere la causalidad por asocia-

Fuente: *Annals New York Academy of Sciences* 107:539-556, 1963.

[1]Estudio sobre la Epidemiología de las Enfermedades del Corazón, Framingham, Massachusetts, e Instituto Nacional del Corazón, Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de América, Washington, D.C.

ción. Rara vez un estudio epidemiológico aportará evidencias concluyentes de una asociación causal entre un factor y una enfermedad; con más frecuencia descubre indicios de la patogénesis de la enfermedad, los cuales necesitan otras investigaciones más exhaustivas, clínicas o de laboratorio, para demostrar una relación entre causa y efecto.

Tanto los estudios experimentales clínicos, de laboratorio y con animales, como los estudios epidemiológicos, tratan de asociar ciertos factores con la evolución o existencia de una enfermedad; pero mientras que los estudios experimentales pueden controlar el ambiente y definir con más precisión las condiciones del experimento, los estudios epidemiológicos en la mayoría de los casos deben observar las interrelaciones tales como se producen de forma espontánea, e intentar evaluar la interacción de los diferentes factores que actúan en el sujeto, en relación con el desarrollo de la enfermedad, sin controlar las condiciones del experimento "natural". Solo un tipo de estudio epidemiológico puede aproximarse al estudio experimental: el ensayo sobre el terreno, en el cual el ambiente se modifica en una forma determinada y las consecuencias se observan en relación con ciertas hipótesis. Además, los estudios experimentales tratan con personas o animales individuales, mientras que los estudios epidemiológicos generalmente lo hacen con poblaciones o subgrupos de poblaciones.

La necesidad de trabajar con poblaciones generales en los estudios epidemiológicos hace que las instituciones de la salud comunitaria sean particularmente idóneas para este tipo de investigación. Otros organismos de la salud se dedican principalmente a las personas ya enfermas y, aunque tales poblaciones pueden ser útiles para ciertos tipos de estudios retrospectivos, no lo son para determinar el riesgo relativo del desarrollo de una enfermedad en un momento en el cual se podrían aplicar medidas preventivas con probabilidades de influir en el desarrollo o propagación de la enfermedad.

En la mayoría de los casos es difícil determinar si las asociaciones que existen entre ciertas características determinadas de una población y el surgimiento o la propagación subsiguiente de una enfermedad son "causales" o solamente secundarias. Las asociaciones causales son más probables si se puede demostrar que las características sospechadas preceden al desarrollo de la enfermedad por un período apropiado; si la relación es suficientemente fuerte, y si es consistente con, o sugiere algún mecanismo patogénico razonable para la enfermedad en cuestión.

Es poco frecuente que un estudio epidemiológico suministre pruebas concluyentes sobre la "causa" de una enfermedad, aunque se aproxima a este objetivo al tratar de determinar si algún cambio en las características ambientales de una población produce las modificaciones previstas en el patrón de la enfermedad en esa población. Lo más común es que los estudios epidemiológicos establezcan pautas adecuadas para efectuar investigaciones definitivas sobre los factores causales de una enfermedad. Tales estudios pueden indicar el camino para su prevención mucho antes de que se descubra la causa o curación de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos pueden ser retrospectivos o prospectivos. En general, los primeros son útiles para sugerir hipótesis de estudio para los estudios prospectivos longitudinales. El examen de las personas enfermas y su comparación con las que se encuentran libres de enfermedad pueden revelar diferencias significativas en ambos grupos. La relación causal de estas diferencias con el desarrollo de la enfermedad no es de ningún modo tan sugerente como cuando se sabe que los factores sospechados están presentes antes de que ocurra la enfermedad. Un estudio prospectivo a largo plazo de una enfermedad ofrece la ventaja de observar a la población mucho antes de que se manifieste la enfermedad clínica, relacionando los factores ambientales y del huésped encontrados en forma relativamente precoz, con el desarrollo posterior de la enfermedad. Es mucho más probable que una modificación favorable de estos factores, efectuada muchos años antes de que se manifieste la enfermedad, sea provechosa para prevenir las enfermedades crónicas.

Los requisitos de un estudio epidemiológico prospectivo longitudinal incluyen: a) una muestra de población apropiada y del tamaño adecuado para que pueda mantenerse bajo vigilancia durante un largo período sin pérdida excesiva del seguimiento; b) una estimación de la incidencia esperada del desarrollo de la enfermedad en la población; c) las hipótesis a ensayar; d) las observaciones y medidas planificadas y determinadas en gran parte por las hipótesis establecidas; e) una idea de la magnitud del riesgo que se anticipa que está asociado con la característica bajo estudio; f) un procedimiento de examen

capaz de detectar de forma fiable la enfermedad en cuestión, y g) un equipo competente dispuesto a participar en el estudio durante un largo período para asegurar la uniformidad.

Aunque el éxito de los estudios epidemiológicos longitudinales en la comunidad generalmente depende de los mismos elementos básicos que constituyen cualquier buen estudio científico, existen ciertos factores en este tipo de estudio que hacen válida una consideración de la metodología implicada, para las personas que pueden ocuparse de tales estudios.

EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM

Durante los últimos 13 años, el Instituto Nacional del Corazón del Servicio de Salud Pública, actuando a través del Departamento de Salud Pública de Massachusetts y el Departamento de Salud de Framingham, ha estado realizando un estudio prospectivo a largo plazo sobre las enfermedades coronarias en la ciudad de Framingham, Massachusetts; se han publicado informes del progreso de este estudio *(1-4)*. Los autores han estado dedicados a este estudio desde su inicio, razón por la cual su experiencia en ese trabajo sirve de base para una discusión sobre la metodología de los estudios comunitarios longitudinales, tomando el Estudio de Framingham como modelo.

El Estudio de Framingham se organizó como un estudio a escala comunitaria de la población general adulta de una ciudad. Su propósito fue investigar la incidencia de las enfermedades coronarias y los factores, tanto del huésped como ambientales, que pueden contribuir a su desarrollo.

Se puede afirmar que, hasta el presente, este estudio ha sido razonablemente exitoso. Es costumbre atribuir el éxito a factores tales como una planificación cuidadosa y un trabajo duro, los cuales constituyen dos ingredientes muy necesarios. Por el contrario, no es común observar que el "éxito" en los estudios epidemiológicos dependa de encontrar asociaciones significativas entre algunos factores y el desarrollo de la enfermedad, es decir, tener la buena fortuna de seleccionar para estudio aquellos factores que resulten estar relacionados con la enfermedad. Si ninguno de los factores estudiados hubiera resultado asociado con las enfermedades coronarias, este estudio se habría considerado un fracaso y probablemente habría sido abandonado. Sin embargo, podría ocurrir que el mérito del estudio hubiera consistido en su metodología y ejecución, aunque solo mostrara que muchos factores no parecían tener relación con el desarrollo de la enfermedad, en particular si generalmente se aceptó que tenían una relación causal.

Por lo tanto, la metodología del Estudio de Framingham no debería evaluarse en términos del "éxito" o "fracaso" del proyecto en descubrir resultados positivos, sino más bien de acuerdo con la capacidad de estudiar adecuadamente una población durante un período razonable para determinar si los factores estudiados estaban asociados o no, con el desarrollo de las enfermedades coronarias.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El primer aspecto de cualquier estudio digno de atención es el de sus objetivos. Como se ha indicado anteriormente, la investigación se genera por la existencia de un problema. El problema puede afectar solo a una comunidad en particular, en cuyo caso su solución beneficiaría exclusivamente a esa comunidad, o puede formar parte de una preocupación general. Se necesitará contestar a un número de preguntas para resolver el problema planteado. El objetivo del estudio que se lleve a cabo será responder a algunas o todas las preguntas específicas para las cuales el investigador es incapaz de encontrar respuesta a partir de la información disponible.

A continuación, el investigador formula un estudio diseñado para resolver las cuestiones planteadas. Cuanto más específicas sean las preguntas, tanto mejor puede diseñarse el estudio de forma que proporcione respuestas bien concretas. Por el contrario, cuanto más indefinidas o generales sean las preguntas, tanto menos definidas y útiles serán las respuestas.

Debido a las dificultades de asegurar y seguir a una gran población general, existe una tendencia a incrementar el alcance del estudio para incluir numerosas observaciones que sobrepasarían en mucho los límites del concepto original. El investigador está bajo la presión de incluir algunas cuestiones de un aspecto adicional de la enfermedad o de otra enfermedad que, según parece, también podría estudiarse sin muchos esfuerzos adicionales. También hay una tendencia a desviarse del estudio de ciertos aspectos

específicos de la enfermedad al estudio del problema total de la misma enfermedad en la comunidad. Actuando de esta forma, la posibilidad de conseguir los objetivos básicos puede verse comprometida.

El problema que preocupaba a los organizadores del Estudio de Framingham era el de la importancia creciente de las enfermedades coronarias como causa de mortalidad y morbilidad. Aunque se sabía que la incidencia decreciente de las enfermedades infecciosas y de otro tipo en la vida adulta era en parte responsable del aumento aparente en la incidencia de las enfermedades coronarias, también había razones para creer en un aumento real, además de un aumento relativo, de estas enfermedades. Ya se disponía de alguna información, por ejemplo, la mayor o menor incidencia según el sexo o el tipo de población. Para lograr un avance significativo hacia el posible control de las enfermedades coronarias, se necesitaba más información acerca de la epidemiología de estas enfermedades.

Para describir la información específica que se requería, se convocó a un comité de cardiólogos y de otras personas interesadas en el problema y se les pidió que proporcionaran hipótesis de trabajo basadas en sus conocimientos sobre la enfermedad. Como resultado de su aporte, así como del de muchas otras personas a quienes se les solicitaron consejos similares, fue posible llegar a un número de hipótesis específicas que fueron sometidas a estudio. De este modo, se formuló un número de cuestiones específicas que podían contestarse mediante las investigaciones apropiadas. Estas cuestiones trataban sobre la relación de la edad, sexo, antecedentes familiares, ocupación, nivel educacional, nacionalidad de origen, niveles de lípidos en suero y actividad física (entre otras) con el desarrollo de enfermedades coronarias.

Las hipótesis se formularon principalmente como resultado de las observaciones de las características de las personas ya afectadas por la enfermedad en comparación con los "testigos".

A partir de estas hipótesis específicas, fue posible diseñar un estudio del cual se pudiera esperar que proporcionara los datos necesarios para ensayar estas hipótesis. Se concluyó que un estudio prospectivo a largo plazo sería necesario para satisfacer estas expectativas.

Puesto que se iba a estimar la magnitud del riesgo de desarrollar la enfermedad en relación con las características establecidas y se identificarían los individuos susceptibles, era imprescindible un estudio prospectivo, que además evitaría los sesgos de estudios retrospectivos, siempre limitados a la información de personas ya enfermas.

SELECCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO

La selección de la población para el estudio es de capital importancia. Se necesita una población cooperante, dispuesta a participar durante un largo período de observación. La comunidad debe ser de tamaño apropiado para proporcionar un número suficiente de individuos para estudiar y también debe ser compacta para que la población del estudio pueda ser observada de forma conveniente. La localidad seleccionada debe poseer dentro de su población un número suficiente de subgrupos socioeconómicos, étnicos o particulares en otros aspectos y con las características requeridas para el estudio. Es probable que la mayor variabilidad de tales factores se encuentre en una población general antes que en cualquier subgrupo de ella. Por este motivo, parecía aconsejable emprender la investigación de Framingham en una población general, aunque es evidente que hubiera sido más fácil obtener acceso a uno o más grupos especiales, por ejemplo, poblaciones industriales o poblaciones penitenciarias. Si se desea restringir los objetivos del estudio a ciertas hipótesis limitadas, la selección de ciertos subgrupos específicos de la población puede ser conveniente. Es posible que el acceso a tales subgrupos sea más fácil, la variabilidad entre ellos mayor, el tamaño de población necesario para estudiar más pequeño y la cooperación continua de tal grupo de estudio más fácil de obtener.

Es conveniente que la población sea estable para que la pérdida del seguimiento pueda mantenerse en un nivel mínimo. Por este motivo, la región geográfica debería tener una economía estable, con una diversificación de oportunidades de empleo tal que el cierre de una industria principal no provocara que una gran proporción de la población se tuviera que trasladar a otro lugar en busca de trabajo. También es importante que la localidad de estudio esté cerca de un centro médico, porque entonces es posible obtener las consultas, técnicas, facilidades de laboratorio y asistencia estadística necesarias. También es deseable que los médicos de la co-

munidad sean comprensivos, competentes y cooperantes.

La región debe poseer un buen hospital general, y preferiblemente solo uno, porque esto facilita la supervisión de las admisiones hospitalarias de la población. Es conveniente que la población utilice el hospital local casi exclusivamente. Una ciudad de tamaño limitado es preferible a una gran metrópolis, ya que aquella permite obtener una observación más precisa de la población a través de vecinos, amigos, médicos locales y del hospital local. Asimismo es útil si la ciudad mantiena listas anuales exactas de sus habitantes. Un médico forense que sea competente y cooperativo es también muy deseable como ayuda para valorar las defunciones que se produzcan fuera del hospital o en circunstancias inesperadas. Un departamento de salud bien organizado ayudará en la obtención de información de certificados de defunción así como otras estadísticas vitales y puede colaborar en la organización de la participación de la comunidad.

TAMAÑO DE LA POBLACION

Frecuentemente es difícil determinar el tamaño apropiado de una población de estudio; esto requiere la estimación del número de personas que se espera que desarrollen la enfermedad bajo estudio dentro de un período determinado. Por lo común, no es difícil estimar la incidencia absoluta de la enfermedad. El tamaño de la población del estudio, en base a estimaciones absolutas de la incidencia de la enfermedad, puede ser inadecuado para demostrar diferencias significativas en la incidencia relativa de la enfermedad mediante comparaciones entre subgrupos de la población. Si los factores que se van a investigar están íntimamente relacionados con la enfermedad, esta estimación del tamaño de la población será probablemente adecuada. No obstante, si el factor tiene solamente una relación débil con la enfermedad, se necesitará una población mucho mayor, un período más largo de observación, o ambas cosas. No es posible estudiar una población lo suficientemente grande para proporcionar respuestas acerca de los efectos de los factores, sin prestar atención a la potencia de su efecto o su distribución en la población. Los principales factores determinantes deben ser la incidencia esperada de la enfermedad y el supuesto de que al menos algunos de los factores en estudio están fuertemente asociados para que las comparaciones dentro de los grupos muestren diferencias significativas. Antes de emprender el estudio, por lo común no es posible estimar con fiabilidad la fuerza de la característica que se va a investigar en relación con el desarrollo de la enfermedad; por lo tanto, cuando se estime el tamaño necesario de la muestra de población, se debe asignar de forma arbitraria una potencia a la característica para obtener diferencias estadísticamente significativas. Al tomar esta decisión, hay que estimar cuán grande debe ser la diferencia para ser considerada biológicamente significativa o importante.

EDAD DE LA POBLACION

Si la enfermedad está relacionada con la edad, como era claro en el caso de las enfermedades coronarias, el problema del tamaño de la población está en relación íntima con el problema de la distribución por edad. En el caso de las enfermedades que requieren varios años para desarrollar síntomas manifiestos, se presenta un serio problema. Dada la necesidad de observar el desarrollo de nuevos casos de la enfermedad dentro de un período relativamente corto, la tendencia es seleccionar las poblaciones de estudio entre los grupos de edad con alta incidencia. Tal procedimiento, aunque es defendible en enfermedades con cortos períodos de incubación, puede llevar a conclusiones erróneas en el estudio de enfermedades que requieren varios años para desarrollarse, ya que en estos casos lo que se observa es solo el punto final de un proceso prolongado. Es necesario distinguir entre los factores relacionados con el proceso subyacente de la enfermedad y los factores relacionados con los síntomas clínicos manifiestos de la enfermedad.

Desde el punto de vista práctico, también hay que considerar que una población muy joven puede resultar muy móvil y dificultar así una observación continuada de la misma. En enfermedades que se desarrollan más tarde en la vida, si se selecciona una población joven para el estudio, el período de observación puede ser tan prolongado que la pérdida del seguimiento llega a ser prohibitivamente alta.

Teniendo en cuenta las consideraciones ante-

riores, salta a la vista que seleccionar la población para el estudio epidemiológico de las enfermedades coronarias no es una tarea fácil. En el caso del Estudio de Framingham se sabía que las enfermedades coronarias manifiestan poca evidencia clínica antes de los 30 años de edad, incluso entre los varones. También se reconocía que, por debajo de los 30 años, no solamente el surgimiento de nuevos "casos" sería muy bajo, sino también que la movilidad de la población sería tal que ocasionaría grandes dificultades en el seguimiento. Asimismo era claro que los síndromes clínicos encontrados en las enfermedades coronarias se debían a la aterosclerosis coronaria, que bien pudo haber comenzado a desarrollarse muchos años antes de la edad de 30 años y que, en realidad, el estudio de una población de más edad podía ser principalmente un estudio de los factores precipitantes.

Tomando en consideración todas estas cuestiones se concluyó que una población de 30 a 59 años de edad sería la más indicada, estimándose que de una población de 5.000 personas en este margen de edad, se desarrollarían aproximadamente 1.500 "casos" nuevos en un período de 20 años. Se consideró que tal población sería suficiente para demostrar cualquier relación significativa entre las principales características de la población y el desarrollo de las enfermedades coronarias. Pero en enfermedades tan íntimamente relacionadas con la edad, como es el caso de las enfermedades coronarias, el amplio margen de edad de esta población podía plantear problemas, y esto ocurrió. Si se seleccionan subgrupos basados en márgenes de edad que se pueden considerar homogéneos, los números pueden ser demasiado bajos para el estudio. Si una cierta característica también está relacionada con la edad, por ejemplo el nivel de colesterol en las mujeres, esto plantea aún más problemas.

OBTENCION DEL APOYO DE LA POBLACION

Una vez que se determinaron el tamaño, la edad y distribución por sexo y el tipo de población más apropiados el paso siguiente era encontrar la población. Se había pedido orientación a varios departamentos estatales de salud acerca de las comunidades que pudieran resultar más adecuadas para realizar tal estudio; como resultado de estas peticiones, se recomendaron algunas localidades. En base al tamaño de la comunidad, disposición de servicios médicos y aceptabilidad del proyecto propuesto por parte de la comunidad médica y las autoridades municipales, se seleccionó la ciudad de Framingham, pero de todos los factores, parece que el de más peso en la decisión de utilizar Framingham para este estudio fue el de la aceptabilidad de la población general. Este componente es sin duda el "sine qua non" de los estudios comunitarios y probablemente el único que no puede superarse de ningún modo.

En el momento de la selección, la ciudad de Framingham era una comunidad independiente, situada a 32 km al oeste de Boston, con una población aproximada de 28.000 habitantes, de los cuales cerca de 10.000 eran adultos cuyas edades oscilaban entre 30 y 59 años. Se había calculado que si se conseguían 6.500 personas dentro de este margen de edad, iba a ser posible obtener 5.000 personas sin enfermedades coronarias e idóneas para un estudio prospectivo.

METODO DE MUESTREO

En la selección de muestras de la población del estudio, se recalcó la necesidad de efectuar un muestreo aleatorio. El uso de una muestra aleatoria, un grupo voluntario o un subgrupo especial debe determinarse de acuerdo con los objetivos del estudio; cada uno de estos métodos de muestreo tiene sus ventajas.

Si el propósito es determinar la prevalencia o incidencia absolutas de una enfermedad, o comparar los descubrimientos del estudio con otros grupos de población, entonces el muestreo aleatorio parece ser esencial; en cambio, si los objetivos se relacionan con comparaciones de subgrupos dentro de la población, por ejemplo la incidencia de la enfermedad en personas con un alto nivel de colesterol sérico frente a aquellas con un bajo nivel, la necesidad de muestreo aleatorio es menos importante. Excepto por el hecho de que los voluntarios pueden tener menos variabilidad en sus características que las personas seleccionadas al azar, tanto una población como otra podría resultar idónea para un estudio comparativo dentro de grupos.

Aunque fuera cierto que la máxima variabilidad de características de población se encuentra en una población general seleccionada al azar, una parte de esta variabilidad se perdería si no

se obtiene un apoyo cercano al 100 por ciento. De hecho, a menos que la cooperación de la población sea esencialmente completa, es difícil, si no imposible, considerarla como una muestra aleatoria y representativa de una población mayor. Si las características que se investigan influyen en la cooperación de la población y efectivamente determinan las tasas de respuesta, entonces es posible introducir un sesgo sistemático que hace que el muestreo aleatorio sea altamente deseable para tales estudios. Por el contrario, si las características que se consideran no están relacionadas, según parece, con la respuesta de la población, el uso de voluntarios parecería adecuado. En los casos en que el objetivo del muestreo aleatorio es obtener una muestra representativa de la comunidad completa, hay que tomar medidas pertinentes para asegurar el grado en que la muestra de población representa segmentos más grandes de población, tales como el condado, el estado o el país.

Al comienzo del Estudio de Framingham, se pensó que la selección de la muestra debía efectuarse por métodos de muestreo aleatorio, de modo que proporcionara una población de estudio representativo de la ciudad. Si se hubiera podido obtener una muestra verdaderamente aleatoria, entonces habría sido posible hacer observaciones sobre la prevalencia e incidencia absolutas de las enfermedades coronarias, las cuales, a su vez, podrían haberse comparado con las estimaciones efectuadas en otros lugares sobre la prevalencia e incidencia de estas enfermedades; pero, partiendo de que el Estudio de Framingham se concentró principalmente en comparaciones dentro de grupos, los grandes esfuerzos realizados para obtener una muestra aleatoria de la población de Framingham fueron, al parecer, innecesarios. No obstante, queda aún la posibilidad de que los estudios de otros grupos de población puedan facilitar datos de modo parecido sobre las enfermedades coronarias; esto justificaría el empeño y los trabajos dedicados a la obtención de una "muestra representativa".

Las actividades de elección de personas para el estudio se comenzaron seleccionando una muestra aleatoria de las dos terceras partes de la población adulta de 30 a 59 años de edad de la ciudad de Framingham y se hizo un intento para que las personas seleccionadas acudieran para examen y observación continua. Se utilizó un plan sistemático de muestreo, ordenando las personas según el barrio de residencia y el tamaño de la familia y se seleccionaron dos de cada tres grupos familiares. El motivo por el cual se eligió este método con preferencia a un muestreo geográfico, probablemente obedeció a que la muestra obtenida sería más representativa de la ciudad completa. La principal dificultad encontrada en el uso de tal muestra aleatoria fue la imposibilidad de explicar a través de métodos de comunicación masiva este procedimiento relativamente complicado de selección de los ciudadanos. No habría surgido tal dificultad si se hubiera utilizado un procedimiento más sencillo, por ejemplo un muestreo por barrios y ampliación del mismo hasta incluir toda la ciudad, o la selección de una localidad que contuviera aproximadamente la población requerida para el estudio. Cuando se intentó promover la participación mediante los métodos de comunicación de masas, la confusión que resultó de la incapacidad para explicar las bases de selección de los participantes fue tan grande que se tuvo que abandonar.

ORGANIZACION DE LA COMUNIDAD

Para obtener la participación de la comunidad, se convocó a un comité de dirigentes municipales dispuestos a apoyar el estudio, por medio de los esfuerzos de un educador de salud asignado al Departamento de Salud local. Este comité, a su vez, sugirió los nombres de otras personas dedicadas a actividades vecinales en toda la ciudad; de este modo, se organizó un gran número de pequeños comités, a los cuales se informó sobre los objetivos del estudio. Se hizo una lista tentativa de ciudadanos escogidos para el estudio, de la cual los miembros de los comités seleccionaron a los individuos que mejor conocían. Dado que ya se había realizado un examen clínico a todos los miembros de los comités, y por lo tanto todos estaban familiarizados con los procedimientos del examen, muchos de ellos se encontraron en condiciones de contestar cualquier pregunta y de esta forma alentar y obtener el apoyo de los participantes escogidos hasta que estos consintieron en presentarse en la clínica que había sido preparada para los propósitos del estudio. Los miembros de los comités informaron al personal de la clínica sobre los resultados de sus intentos por conseguir la participación. A continuación, se realizó una lla-

mada telefónica o visita personal para citar en la clínica.

Como resultado de estas tareas, en las cuales el único contacto con los sujetos se estableció por voluntarios no profesionales, fue posible obtener para un examen inicial a 4.469 personas de las 6.507 originalmente escogidas (Cuadro 1). Es factible alcanzar tasas más altas de respuesta en muestras que no sean de la población general, por ejemplo funcionarios o médicos *(5, 6);* de modo similar, en los estudios de prevalencia se pueden obtener tasas mucho más altas de respuesta que en los estudios de incidencia, dado que estos necesitan una participación continua durante muchos años.

Queda la incertidumbre respecto al grado de efectividad de esta aproximación y a que quizá otro método de solicitud de apoyo hubiera dado mejores resultados; esto no es posible saberlo. En un barrio, el personal clínico intentó entrar en contacto con todas las personas que se habían negado a participar cuando fueron entrevistados por los voluntarios. De las 80 personas abordadas de nuevo, tres se presentaron para examen, pero no volvieron a las siguientes entrevistas; en base a esta tentativa sin éxito, se concluyó que cualquier nuevo acercamiento al grupo que no había respondido sería injustificado.

Además de obtener la cooperación inicial de la población, hay que examinar el problema de la cooperación continua, pues probablemente este aspecto sea el más importante y del cual puede depender el éxito de un estudio prospectivo longitudinal.

Durante la primera entrevista a cada participante se le avisó que la intención era examinarlo de nuevo a intervalos de dos años y que se dirigirían directamente a él en el momento apropiado. Se registraron los nombres de un pariente o un amigo y del médico de cabecera, para poder contactar al sujeto en el caso de que cambiara de domicilio durante el intervalo. Al médico de cabecera se le envió un resumen del examen inicial, y al sujeto se le mandó una carta para avisarle si debía o no consultar al médico. El objetivo de este procedimiento fue proporcionar al sujeto algún beneficio concreto además del reconocimiento de su contribución a la ciencia médica. Al mismo tiempo, se procuró no interferir en la gestión médica del sujeto ni intervenir de ninguna forma en la relación entre el sujeto y su médico. Esto ayudó a mantener relaciones amistosas, no solamente con los propios sujetos, sino también con la comunidad médica. A propósito, es difícil evaluar el efecto del apoyo de los médicos en la obtención de la cooperación de la población, pero tenemos la certeza de que, sin el fuerte apoyo de los médicos locales, hubiera sido imposible realizar el Estudio de Framingham con cualquier nivel de éxito. El papel del médico fue de gran valor no solo para lograr la cooperación inicial de la población, sino también para mantener su apoyo continuo. La experiencia del Estudio de Framingham es que muchos sujetos continuaron participando movidos únicamente por el estímulo de sus médicos de cabecera.

El interés continuo en el estudio por parte de los médicos locales se mantuvo evitando intervenir en cualquier relación paciente-médico, poniendo a su disposición los registros médicos de los exámenes efectuados, participando en el programa educativo del hospital local y de la sociedad médica, y enviándoles informes frecuentes sobre los progresos y resultados del estudio.

El prestigio de una investigación que alcanza sus objetivos sirve para estimular el interés continuo tanto por parte de la comunidad médica como por parte de los participantes en el estudio. Es necesario no solamente informar a la comunidad médica acerca de todos los descubrimientos significativos, indicando su importancia e implicaciones, sino también tener informada a la comunidad en su conjunto.

En el momento del examen subsiguiente se volvió a establecer contacto con cada sujeto, telefónica o personalmente, para ofrecerle una cita para un nuevo examen; en cada examen subsi-

Cuadro 1. Derivaciones del grupo de Estudio de Framingham.

	Total	Hombres	Mujeres
Muestra aleatoria	6.507	3.074	3.433
Cooperantes	4.469	2.024	2.445
Voluntarios	740	312	428
Cooperantes sin enfermedad coronaria	4.393	1.975	2.418
Voluntarios sin enfermedad coronaria	734	307	427
Total enfermedad coronaria	5.127	2.282	2.845
Grupo de Estudio de Framingham			

guiente se procedió de la misma manera y ninguna persona examinada inicialmente fue omitida en la observación continuada. La Figura 1 muestra el alcance de la observación continuada durante 10 exámenes bianuales.

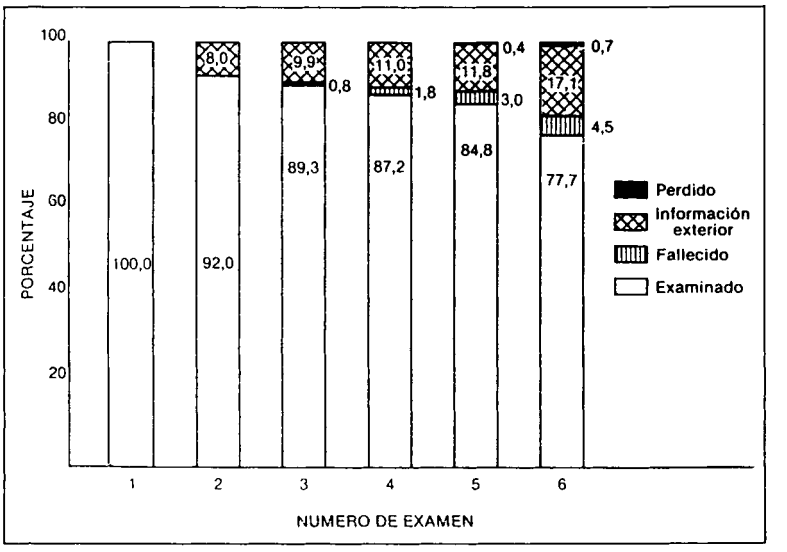
Cuando se evalúa el éxito de la observación continuada, es necesario tomar en consideración, además de la entrevista y examen directo de las personas que aún viven y son capaces de trasladarse a la clínica, toda la información que se encuentre disponible. Las muertes necesitan certificados de defunción, informes del médico forense, así como informes médicos y registros de hospitalización, los cuales, cuando han sido documentados, constituyen un seguimiento satisfactorio. Los registros de hospitalización o los informes médicos pueden ser tan valiosos como, o el complemento de, una entrevista y examen personal. La evaluación de otros datos menos definidos, por ejemplo registros laborales o informes de parientes, es más difícil y apenas puede considerarse como un seguimiento médico adecuado.

Tal parece que el seguimiento de esta población fue adecuado para los propósitos de la investigación que, en términos de las enfermedades coronarias, básicamente ninguna de las producidas fue ignorada por el estudio.

Como indica la Figura 1, además de los exámenes clínicos bianuales, la observación continua consistió en la supervisión de la población de estudio con respecto a las admisiones hospitalarias y los registros de las enfermedades producidas en los intervalos, obtenidos de los mismos pacientes, de médicos, parientes y amigos, de informes de los médicos forenses y de los certificados de defunción. En base a todos los datos disponibles por cada sujeto, se llegó a conclusiones sobre el estado de salud con referencia particular a las enfermedades cardiovasculares.

La necesidad de considerar cambios en los conceptos de enfermedad, en los procedimientos de laboratorio y en los observadores es peculiar de los estudios longitudinales. Por lo tanto, es necesario pensar en la modificación de criterios y de la metodología de laboratorio cuando se dispone de mejor información relacionada con estos factores; al hacerlo, no hay que olvidar el efecto que tales cambios pueden ejercer en la continuidad de la información. Se deben distinguir los cambios en los sujetos de los cambios en los métodos. A menos que los conocimientos más recientes invaliden las observaciones previas, no es conveniente efectuar cambios frecuentes o drásticos en las técnicas de estudio. Desde el comienzo del Estudio de Framingham, se han introducido estudios de enzimas para la detección de infartos de miocardio, los cuales se incorporaron a los criterios diagnósticos para complementar la información electrocardiográfica.

Figura 1. Observación Framingham continuada durante 10 años.



CRITERIOS DE ENFERMEDAD

La metodología para el desarrollo de una técnica clínica, el examen de los sujetos y la determinación de las características para la epidemiología cardiovascular ya se ha descrito en detalle en otro lugar *(7, 8)*.

La determinación de criterios para las diferentes categorías diagnósticas y para las características de la población se basaron en procedimientos que podían efectuarse en una población voluntaria grande. La consideración más importante para el establecimiento de criterios sobre las categorías diagnósticas de las enfermedades coronarias fue el deseo de mantener al grupo enfermo lo más libre posible de sujetos que pudieran estar, de hecho, libres de la enfermedad. Era evidente que un porcentaje relativamente pequeño de personas no enfermas, colocadas en la categoría de enfermos, podía diluir este subgrupo hasta el punto de eliminar la importancia de algunas de las características como factores en el desarrollo de las enfermedades coronarias.

Es de suma importancia que los componentes de los criterios se basen en procedimientos realmente probados en la población de estudio. Asimismo, la observación y el registro de las características de la población deben efectuarse de tal forma que produzcan grupos bien definidos. En lo posible, las medidas deben ser objetivas y registradas en base cuantitativa utilizando las medidas reales, por ejemplo, el número de cigarrillos fumados cada día, en lugar de una clasificación como la del tipo "fuma mucho" o "fuma poco". Las características cualitativas deben clasificarse en grupos simples, con poco solapamiento. Las observaciones tienen que realizarse de forma fiable, utilizando estándares específicos. Es necesario trabajar con cuidado para asegurarse de que se están obteniendo, de forma sistemática, datos fiables.

Los criterios diagnósticos deben ser tan objetivos como sea posible. Para los propósitos del Estudio de Framingham, se pudieron distinguir varias categorías clínicas de enfermedades coronarias:

1. Infarto de miocardio. Basado en cambios en el electrocardiograma, considerados como diagnóstico con entidad clínica.
2. Angina de pecho. Un síndrome subjetivo de malestar pectoral.
3. Insuficiencia coronaria. Malestar prolongado en el pecho, frecuentemente con cambios electrocardiográficos transitorios, pero sin evidencia de necrosis en los músculos del corazón.
4. Muerte repentina ocurrida en pocos minutos de personas aparentemente sanas.
5. Muerte, al parecer debida a una enfermedad coronaria, de personas a las cuales no se les pudo hacer un diagnóstico clínico específico.

Se reconoció que cada uno de los síndromes anteriores, que representan una enfermedad coronaria, no era igualmente fiable como indicador de esta enfermedad. También se observó que la demostración de diferencias en el estado patológico de las arterias coronarias entre las personas que manifestaban estos síndromes y las de la misma edad y sexo sin síntomas eran básicamente una cuestión de grado más que de tipo. Por lo tanto, no fue posible diagnosticar la aterosclerosis arterial coronaria, sino solo los síntomas clínicos manifiestos de la enfermedad coronaria. En consecuencia, se tuvo cuidado en señalar que lo que se estaba estudiando era la epidemiología de las enfermedades coronarias, y no la aterosclerosis coronaria.

Aunque se trató de asegurar que los diagnósticos fueran lo más objetivos posible, se observó que aun medidas tan objetivas como un electrocardiograma requieren interpretación, pues esta, incluso en un mismo electrocardiograma, puede variar de un médico a otro y, después de un tiempo, en las manos de un mismo médico. Esta dificultad se corrigió en parte mediante la revisión periódica de los registros por el personal médico El intercambio de electrocardiogramas con otros grupos que trabajaban en el mismo campo también ayudó a estandarizar la lectura electrocardiográfica. El uso de computadoras en este campo tendría mucho valor si se pudiera establecer su capacidad para detectar de forma uniforme y fiable patrones específicos.

Los diagnósticos basados en una valoración subjetiva, por ejemplo angina de pecho e insuficiencia cardíaca, plantean problemas adicionales. Estos diagnósticos se hicieron más firmes, insistiendo en que dos observadores independientes aprobaran el diagnóstico antes de clasificar al sujeto en una categoría de enfermedad definida, y que los casos en los cuales hubiera desacuerdo se consideraran en una categoría dudosa; también ayudó el uso de impresos estándares que requerían la inclusión y registro de todas las características del síndrome.

El examen de todas las defunciones, incluyendo todos los datos pertinentes, permitió obtener una clasificación razonablemente precisa de las muertes por motivos cardiovasculares.

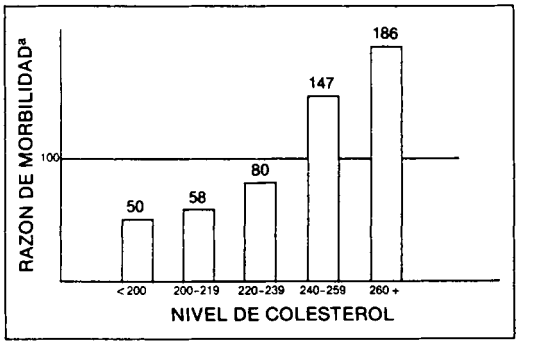
ANALISIS DE DATOS

La naturaleza de los problemas analíticos en los estudios prospectivos longitudinales, como el de Framingham, es tal que el procesamiento mecánico de datos es imprescindible. Puesto que la incidencia de la enfermedad ha sido relativamente baja y se ha requerido una población grande, la dificultad en el manejo de datos longitudinales recogidos de una población tan grande bajo observación continua durante tantos años, ha hecho imprescindible el uso de máquinas. Hay que clasificar y reclasificar cantidades enormes de datos, recogidos de modo continuo a través de un largo período de observación, sobre características personales e influencias ambientales. Aunque esta es una operación de contar y clasificar, el gran número de observaciones hace necesario el uso de máquinas, no solamente para la clasificación, sino también para el almacenaje y recuperación de datos.

Hasta el momento presente, el análisis de datos se ha basado en un supuesto período uniforme de observación de todas las personas inicialmente examinadas. Las características de los sujetos de la población del estudio, que se determinaron en el examen inicial, han sido utilizadas para definir los subgrupos. En base a estos subgrupos con características específicas y a la identificación, dentro de cada grupo, de los individuos que desarrollaron la enfermedad durante el período especificado de observación, fue posible, mediante el uso de clasificaciones sencillas, mostrar relaciones significativas entre ciertos factores bajo estudio y el desarrollo de las enfermedades coronarias. Se ha valorado sola y en combinación la magnitud del riesgo asociado con cada una de estas características; de este modo, se han identificado los individuos altamente sensibles de la población (Figuras 2 y 3).

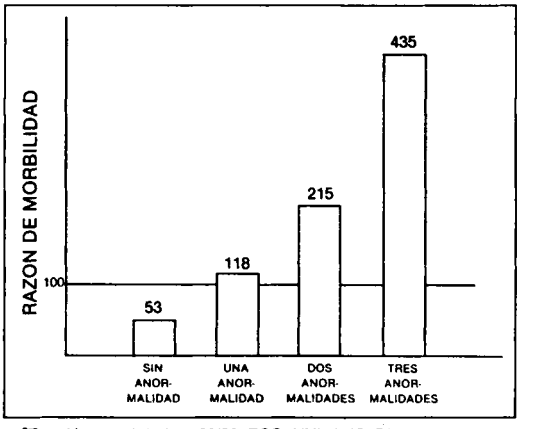
El nivel de colesterol sérico, la tensión arterial, las anormalidades electrocardiográficas que no se consideraban como diagnósticos de enfermedades coronarias, el peso, el hábito de fumar cigarrillos y la capacidad vital son factores que, mediante análisis simple, se ha demostrado que están asociados de forma significativa con el desarrollo de las enfermedades coronarias. Para evaluar la contribución independiente de cada uno de estos factores, frecuentemente interrelacionados, con el desarollo de las enfermedades coronarias, fueron necesarios análisis detallados, e incómodos, los cuales hubieran sido casi imposibles de realizar mediante métodos manuales. Asimismo, las numerosas observaciones sobre una población tan grande, incluso las operaciones relativamente sencillas de contar, dis-

Figura 2. Riesgo de sufrir un "infarto cardíaco" en 10 años, de acuerdo con el nivel inicial de colesterol sérico, en hombres de 30 a 59 años al comienzo del estudio. Estudio cardíaco de Framingham.



[a]Razón de morbilidad = $\frac{\text{Casos observados}}{\text{Casos esperados}} \times 100$

Figura 3. Riesgo de sufrir un "infarto cardíaco" en 10 años, de acuerdo con el antecedente de anormalidades.[a] Hombres de 30 a 59 años y mujeres de 40 a 59 años al comienzo del estudio. Estudio cardíaco de Framingham.



[a]Tensión arterial alta 160/90; ECG: HVI, ANS, BI; colesterol 250 o más

tribuir, clasificar y reclasificar la información habrían resultado tediosas y exigido un tiempo prohibitivo si se hubieran efectuado a mano. Los cálculos de medias, desviaciones estándar y coeficientes de correlación, aunque sean factibles mediante el uso de una calculadora del tipo de oficina, exigen mucho tiempo cuando se hacen sobre un número tan grande de observaciones.

A medida que se han acumulado los datos de los exámenes bianuales repetidos, el número de maneras por las cuales pueden examinarse estos datos parece infinito. Hasta la fecha, el análisis se ha basado en las observaciones efectuadas durante el examen inicial en relación con el desarrollo subsiguiente de la enfermedad. Dado que estas características iniciales pueden haberse perdido, adquirido, o transformado a través de los años de observación repetida, sería conveniente saber si algún parámetro de estas observaciones continuas, por ejemplo tendencias, medias o variabilidad, mejorará la capacidad de pronosticar la enfermedad o proporcionará más comprensión acerca del mecanismo de producción de la enfermedad. La acumulación de personas adicionales en la población bajo riesgo, aprovechando todas las observaciones longitudinales, permite un análisis más detallado de la relación de una característica bajo observación con el desarrollo de la enfermedad. Debido a los cambios en las características o en los atributos personales experimentados con el paso del tiempo en relación con el desarrollo de la enfermedad, el análisis de datos requiere el uso de computadoras para poder tomar en consideración los períodos variables de seguimiento desde el inicio, la pérdida o el cambio de alguna característica hasta el desarrollo de la enfermedad.

Desde el principio del Estudio de Framingham se hicieron planes para analizar los datos mediante tabuladores y computadoras. Como se ha indicado, el tamaño de la población y las múltiples observaciones implicadas fueron los factores principales que llevaron a tomar esta decisión. Para llevar a cabo ese procedimiento, se diseñaron formularios teniendo siempre presente la necesidad de codificar los datos para su procesamiento. Los formularios se modificaron para ayudar al procedimiento de codificación y, siempre que fue posible, se combinaron los procedimientos de registro original y de codificación. De este modo, se registraron las interpretaciones radiográficas de tal forma que se inscribieron los registros originales de las radiografías en una hoja codificada. Puesto que los médicos pueden no estar lo suficientemente motivados como para convertirse en expertos en codificación, es importante que los procedimientos de codificación sean simples y casi evidentes.

La dificultad para hacer posible la clasificación mecánica puede ser la responsable de los problemas en el manejo de los datos. El error más importante que se cometió fue realizar la agrupación de datos y la combinación de factores bajo estudio, antes que la codificación de las medidas en sí mismas. Antes de que se determinara la distribución de la característica en particular, era difícil decidir qué agrupaciones debían hacerse. Si se utilizaban agrupaciones diferentes, podía que fuera imposible comparar los resultados de un estudio con los de otro.

El área de responsabilidad de las actividades de salud comunitaria se ha ampliado hasta abarcar las enfermedades no contagiosas. En consecuencia, las instituciones de salud se están dedicando cada vez más a investigaciones dirigidas al control de enfermedades crónicas de etiología desconocida. Los estudios epidemiológicos constituyen el tipo de investigación más efectivo que pueden emprender las instituciones de salud comunitaria, debido a su acceso a grandes grupos de población y a su capacidad para trabajar con ellos. Debido a que los estudios de prevalencia o seccionales resultan insuficientes, se están emprendiendo cada vez con más frecuencia estudios longitudinales prospectivos en un intento por encontrar soluciones a problemas urgentes de la salud local y nacional. Mediante el conocimiento de la epidemiología de las enfermedades crónicas, se pueden desarrollar métodos de control y de prevención e identificar a los individuos sensibles de la población. Se está acumulando experiencia en la metodología para la realización de tales estudios y la distribución de esta información nos parece altamente deseable.

Por el momento, realizar estudios longitudinales con éxito es una tarea difícil y un estudio "ideal" y con fines prácticos de una población que vive libremente por lo general es imposible. No obstante, se pueden efectuar estudios—no tan perfectos—que sirvan como base para promover actividades de salud comunitaria. En el curso de la investigación de una población, el público adquiere un mayor conocimiento de los problemas de salud, lo cual, en sí mismo, es valioso desde el punto de vista de la educación en salud.

RESUMEN

1. Se comenta la creciente importancia de las instituciones de salud comunitaria, particularmente en las investigaciones epidemiológicas.

2. Se considera la naturaleza de las investigaciones epidemiológicas y los requisitos para su realización.

3. Se presenta una breve descripción del Estudio de Framingham.

4. Se insiste en la importancia de seleccionar objetivos limitados y precisos, basados en las hipótesis a estudiar.

5. Se describen los factores que son importantes en la selección de una población de estudio y en la obtención de su cooperación.

6. Se evalúan los factores que influyen en la extensión y la adecuación del seguimiento.

7. Se revisan los principios que gobiernan el desarrollo de criterios para su uso en estudios longitudinales.

8. Se examinan los problemas implicados en el procesamiento y análisis de datos.

Referencias

(1) Dawber, T. R., G. F. Meadors y F. E. Moore, Jr. Epidemiologic approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 41:279-286, 1951.

(2) Dawber, T. R., F. E. Moore y G. V. Mann. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 47:4-24, 1957.

(3) Dawber, T. R., W. B. Kannel, N. Revotskie, J. Stokes III, A. Kagan y T. Gordon. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health* 49:1349-1356, 1959.

(4) Kannel, W. B., T. R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie y J. Stokes III. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience: the Framingham study. *Ann Intern Med* 55:33-50, 1961.

(5) Doyle, J. T., A. E. Heslin, H. E. Hilleboe, P. F. Formel y R. F. Korns. A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three year's experience—I. Ischemic heart disease. *Am J Public Health* 47:25-32, 1957.

(6) Drake, R. M., R. W. Buechley y L. Breslow. An epidemiological investigation of coronary heart disease in the California health survey population. *Am J Public Health* 47:43-57, 1957.

(7) Informe de la Conference on Longitudinal Cardiovascular Studies en el Hotel Beaconsfield, Brookline, Massachusetts, junio 17-18, 1957.

(8) Epidemiology of cardiovascular diseases methodology—hypertension and atherosclerosis. 1960. Informe de conferencia, Princeton, N.J., abril 24-26, Supl. de *Am J Public Health* 50:1-124, 1959.

LA MORTALIDAD EN RELACION CON EL HABITO DE FUMAR: DIEZ AÑOS DE OBSERVACIONES SOBRE MEDICOS BRITANICOS

Richard Doll[1] y Austin Bradford Hill[2]

En artículos previos *(1, 2)* describimos cómo, al final de octubre de 1951, enviamos un corto y sencillo cuestionario a los 59.600 hombres y mujeres cuyos nombres figuraban en el Registro Médico Británico puesto al día, y que en aquel momento residían en el Reino Unido. Además de dar su nombre, dirección y edad, se les pidió que contestaran si: a) eran entonces fumadores de tabaco, b) habían fumado previamente y habían dejado, o c) jamás habían fumado de modo regular (lo cual definimos como que nunca habían fumado ni siquiera un cigarrillo diario, o su equivalente en tabaco de pipa o puros, durante un año completo). Se preguntó a los fumadores y ex fumadores la edad a la que habían empezado a fumar, la cantidad que fumaban y el método de fumar en el momento de responder al cuestionario o de la última vez que dejaron de fumar, y, si correspondía, la edad a la que habían dejado de fumar.

Intencionadamente limitamos nuestra investigación a estas pocas preguntas, en parte para estimular a un alto número de respuestas y en parte porque pensamos que estas eran cuestiones a las cuales se podía responder con una precisión razonable. Por estos motivos, no pedimos un historial de toda la vida de los hábitos de fumador, ni tampoco en aquel momento preguntamos sobre el hábito de inhalar el humo.

DATOS

A esta petición tuvimos 40.637 respuestas suficientemente completas para utilizar (34.445 de hombres y 6.192 de mujeres). Después obtuvimos y analizamos una muestra aleatoria de 1 por 10 del Registro mediante la cual estimamos que estas cifras representan respuestas del 69% de los hombres y del 60% de las mujeres vivos en el momento de la encuesta.[3] (Estas cifras difieren ligeramente de las que publicamos en 1956; de las respuestas a nuestro segundo cuestionario [véase más adelante], aprendimos que habíamos asignado el sexo de manera falsa a algunos sujetos e incluido algunos impresos procedentes de familiares que no eran médicos.)

Muestra selectiva

Podemos estar seguros de que los médicos que decidieron responder al cuestionario no eran representativos del total. Los que estaban gravemente enfermos no pudieron contestar y, por lo tanto, tal como demostramos en nuestro artículo previo, la mortalidad del grupo que respondía sería, al menos durante una temporada, anormalmente baja. De hecho, utilizando como base la muestra de 1 por 10, calculamos que la tasa de mortalidad estandarizada de aquellos que nos respondieron había sido solo el 63% de la tasa de mortalidad entre todos los médicos durante el segundo año de la investigación, y el 85% en el tercer año. Desde el cuarto hasta el décimo año, la proporción variaba alrededor de un promedio del 93%, y a partir de este momento no había evidencia de ningún cambio regular con el paso del tiempo. El efecto de la selección, sin duda, no desapareció por completo, pero después del tercer año llegó a ser inapreciable.

Entre las personas que contestaron, un factor en esta mortalidad favorable es la presencia de un número relativamente alto de no fumadores y de un número relativamente pequeño de aque-

Fuente: *British Medical Journal* 1:1399-1410 y 1460-1467, junio de 1964.

[1]Director, Unidad de Investigación Estadística, Consejo de Investigaciones Médicas, University College Hospital Medical School, Londres, Reino Unido.

[2]Profesor Emérito de Estadísticas Medicas, Universidad de Londres.

[3]Esta muestra no era totalmente representativa del total de aquellos a quienes escribimos, ya que se extrajo algunos meses más tarde y entonces algunas personas de la población original habrían sido eliminadas del Registro debido a su defunción y a otras causas; no obstante, no se ha añadido ningún otro nombre y el error es pequeño.

llos que fumaban mucho. Esta característica, que sospechamos previamente, ahora puede demostrarse por una pequeña encuesta que emprendimos en 1961. Tomamos dos pequeñas muestras de: a) aquellos que nos *habían* contestado en 1951 y b) aquellos que *no* lo habían hecho. Eliminando a los que habían muerto entre 1951 y 1961, tuvimos 267 "informantes" previos y 213 "no informantes". Les preguntamos sobre sus hábitos de fumar en 1961, y respondieron 261 (98%) de los informantes y 179 (84%) de los no informantes. La comparación de estos dos grupos muestra que el 21% (informantes) y el 6% (no informantes) no fumaban, y el 15% (informantes) y el 28% (no informantes) fumaban moderadamente o mucho (15 o más cigarrillos diarios). Aunque estas diferencias son grandes y deben contribuir apreciablemente a la continua mortalidad favorable del grupo que respondió en 1951, es improbable que la expliquen completamente. Otro factor que sospechamos (pero obviamente no podemos probar) es que puede existir alguna asociación general entre la mortalidad y la tendencia a no contestar a tal encuesta, que esta tendencia se deba a una negación intencionada (la cual es insólita) o a un mero descuido de estas cosas (lo cual es frecuente). En este aspecto, quizás no es demasiado fantástico notar que un no informante murió de viruela y otro de coma diabético.

Segundo cuestionario

De acuerdo con las respuestas de los médicos en 1951, los asignamos a los grupos apropiados de no fumadores y fumadores (subdivididos por método y cantidad, si continuaban fumando o habían dejado de fumar). Nuestros cálculos previos de sus tasas posteriores de mortalidad se basaron en el número de personas en cada uno de estos grupos en aquel momento. No tuvimos ninguna información sobre cualquier cambio posterior en los hábitos de fumar, ni entre los muertos ni entre los vivos, y cuanto más tiempo transcurrió desde el 1 de noviembre de 1951 tanto mayor era la probabilidad de que hubieran sucedido cambios en los hábitos. En particular, era probable que un gran número de médicos hubieran dejado de fumar. Por lo tanto, decidimos contactar de nuevo a todos los supervivientes entre aquellos que habían respondido previamente, y, aprovechando esta oportunidad, añadimos preguntas sobre: 1) el uso en el pasado de cigarrillos por los fumadores de pipa y de puros y 2) la inhalación (un factor que desde entonces había llegado a ser prominente). Teniendo en cuenta las encuestas repetidas, buscamos respuestas de los hombres entre el 1 de noviembre de 1957 y el 31 de octubre de 1958, y de las mujeres entre el 1 de noviembre de 1960 y el 31 de octubre de 1961.

Entre la distribución de nuestro primero y segundo cuestionario murieron 2.579 hombres y 320 mujeres; siete hombres habían sido eliminados del Registro, y los omitimos. De los restantes 31.859 hombres y 5.872 mujeres, todos salvo un 2% contestaron a nuestro segundo cuestionario. De los 651 hombres y 122 mujeres que no lo hicieron, 182 (28%) y 24 (20%) murieron dentro del año de la encuesta o se notificó que estaban demasiado enfermos; 433 (67%) y 90 (74%) no pudieron ser localizados o no contestaron, y un número muy pequeño (36 hombres y 8 mujeres) se negó a contestar.

Afortunadamente, este 2% no se nos ha perdido por completo como hubiera sido el caso en un primer contacto. Los podemos retener por sus hábitos de 1951, y, en vista de su pequeño número, lo hacemos sin error apreciable.

Defunciones

Con permiso de los secretarios del Registro General del Reino Unido, se nos ha suministrado un impreso con detalles sobre la causa de defunción por cada muerte producida a partir del 1 de noviembre de 1951, y que fue identificada como de una persona médicamente calificada. También hemos obtenido listas de defunciones notificadas al Consejo Médico General y de las registradas por la Asociación Médica Británica, y hemos buscado información de los registros de los servicios militares y de otras fuentes nacionales y extranjeras. En nuestro segundo cuestionario salieron a la luz algunas defunciones. Como resultado de estas diferentes aproximaciones, creemos que se pueden haber omitido muy pocas muertes. De hecho, combinando de modo apropiado los números totales con nuestra muestra del 10% de no informantes, obtenemos una tasa de mortalidad de todos los médicos británicos que es el 93% de la mortalidad correspondiente a todos los hombres de Inglaterra y Gales. Esta cifra se compara bien con la tasa estandarizada de mortalidad del 89% notificada por el Registro General para los médicos de 20

a 64 años y de 65 a 74 años en el Suplemento de Mortalidad Ocupacional de 1949-1953.

En total, durante los 10 años a los cuales se refiere este artículo (desde el 1 de noviembre de 1951 hasta el 31 de octubre de 1961), se han producido 4.597 defunciones de hombres y 366 de mujeres. (Los datos preliminares para el undécimo año indican otras 472 muertes de hombres y 48 de mujeres, y estas se utilizarán también para los análisis en los cuales de otra manera las cifras serían demasiado bajas.) Excepto las defunciones por cáncer de pulmón, hemos aceptado sin solicitar más información la causa registrada de defunción, y (si no se indica lo contrario), la hemos clasificado de acuerdo con las causas fundamentales especificadas. Solo en un caso no hemos logrado obtener ninguna evidencia acerca de la causa de defunción.

El cáncer de pulmón se dio como la causa básica en 216 hombres y en siete mujeres, y como causa contribuyente en seis hombres. Para cada una de estas defunciones, buscamos información sobre el diagnóstico del médico que certificó la muerte, y, cuando fue necesario, del médico consultor al cual se había referido el enfermo. De este modo obtuvimos información sobre la naturaleza de la evidencia en todos los casos excepto uno. Como resultado hemos aceptado 212 defunciones por carcinoma de pulmón en hombres (cinco fueron causas contribuyentes), y seis en mujeres, y hemos rechazado 10 en los hombres y una en una mujer.[4] Hemos clasificado de nuevo, de acuerdo con la información dada, las 10 defunciones de hombres por cáncer de estómago, cáncer de vesícula, cáncer de recto, cáncer de tráquea, neuritis periférica, ateroma de las válvulas aórticas, colapso pulmonar, insuficiencia cardíaca, y (en dos casos) cáncer de localización primaria desconocida; aunque estos dos últimos pueden haber sido carcinomas primarios de pulmón, faltaban pruebas. Con respecto a la mujer, según el informe histológico era sarcoma de pulmón (el espécimen se había perdido y no podía ser revisado). Todas estas reclasificaciones se hicieron según los consejos de un colega, el Dr. J. R. Bignall, que no tenía ningún conocimiento de la historia de fumador de los enfermos.

[4]Otras 16 defunciones de hombres y una de mujer se atribuyeron a cáncer de pulmón en el undécimo año del estudio: en cada caso se obtuvo más información y se aceptó el diagnóstico.

METODOS DE ANALISIS

Utilización de los cuestionarios

Es importante recordar que podemos utilizar la información obtenida por nuestro segundo cuestionario solo de modo prospectivo desde el 1 de noviembre de 1958. Por ejemplo, puede que encontremos que un médico redujo su consumo de tabaco de 30 cigarrillos diarios que indicó el 1 de noviembre de 1951 a 10 diarios poco después y lo mantuvo en ese nivel. Podemos utilizar esa información para comprobar qué le sucede a él (y a personas similares) *después del 1 de noviembre de 1958*, pero no podemos cambiar su grupo desde la fecha anterior en la cual cambió sus hábitos, ya que no tenemos tal información para los médicos que murieron entre 1951 y 1958. No podemos ajustar los denominadores de las tasas de mortalidad cuando no estamos en condiciones de ajustar los numeradores. En particular podemos estudiar los efectos de inhalar solamente en los acontecimientos que se revelan después del 1 de noviembre de 1958. Por otra parte, el aumento del número de médicos que informaron que habían dejado de fumar tiene un valor inmediato por cuanto si sabemos que un médico dejó de fumar en 1952, el 1 de noviembre de 1958 podemos empezar a medir los efectos de haber dejado hace seis años.

Como resultado de estas características podemos analizar los datos de tres formas: A. Podemos relacionar las defunciones durante el período completo de 10 años con los hábitos de fumar tales como se registraron en el cuestionario de 1951. B. Podemos relacionar las defunciones notificadas durante los siete primeros años con los hábitos de fumar registrados en el primer cuestionario (1951), y las defunciones de los tres últimos años (1958 a 1961) con los hábitos de fumar registrados en el segundo cuestionario (1957 a 1958). C. Podemos relacionar las muertes de los tres últimos años, 1958 a 1961, con la información registrada *solo* en el segundo cuestionario.

Con la consideración de adoptar la simplicidad del método A o el método B ligeramente más complejo, hemos estudiado los cambios informados en los hábitos de fumar (Cuadros 1-3). El Cuadro 1 muestra los cambios en el *método* de fumar; las principales características son: 1) el 75% de la población no había cambiado; 2) solo el 3% de los no fumadores habían comen-

Cuadro 1. Método de fumar en 1951 y 1958, hombres.

Hábitos en 1951	Hábitos en 1958					
			Fumadores actuales			
	No fumadores	Ex fumadores	Pipa o puros	Cigarrillos y otros	Solo cigarrillos	Total
No fumadores	5.272	–	54	13	100	5.439
Ex fumadores	–	4.247	207	65	293	4.812
Fumadores actuales:						
Pipas o puros	–	707	2.575	213	118	3.613[a]
Cigarrillos y otros	–	520	629	2.083	570	3.802
Solo cigarrillos	–	2.840	641	787	9.274	13.542
Total	5.272	8.314	4.106[b]	3.161	10.355	31.208

[a]Incluye 153 fumadores de puros.
[b]Incluye 608 fumadores de puros.

zado a fumar, pero el 12% de los ex fumadores habían empezado de nuevo; 3) el 19% de los fumadores habían dejado de fumar, y la proporción es muy similar para los diferentes métodos de fumar.

Si examinamos los cambios en la *cantidad* fumada (Cuadro 2), podemos considerar el cambio de un fumador de uno a cuatro cigarrillos diarios (o el equivalente en tabaco de pipa) como un movimiento despreciable, probablemente bien dentro del error de notificación. En esta base el 69% de los hombres no habían cambiado sus hábitos, el 23% habían reducido su consumo de tabaco (incluyendo a los que dejaron de fumar completamente), y el 8% lo habían aumentado (incluyendo a los que empezaron por primera vez o comenzaron de nuevo).

De los *fumadores de cigarrillos únicamente,* en 1951 (los hombres que fumaban exclusivamente cigarrillos y, según los datos, no habían fumado de modo regular ni pipa ni puros en el pasado), el 64% continuaban fumando aproximadamente la misma cantidad—es decir, permanecían en la misma categoría o en una categoría adyacente—el 2% habían aumentado su consumo de tabaco, el 29% lo habían reducido (inclu-

Cuadro 2. Consumo de tabaco en 1951 y 1958, hombres (todos los métodos).

Hábitos en 1951	Hábitos en 1958										
		Tabaco (g/día)									
		Reducido en					Aumentado en				
	Nada	15 ó más	10-14	5-9	1-4	Sin cambio	1-4	5-9	10-14	15 ó más	Total
No fumadores	5.272						67	47	24	29	5.439
Ex fumadores	4.247						135	144	122	164	4.812
Fumadores de (g/día):											
1-4	591				139	473	242	68	21	35	1.569
5-9	808			115	487	938	322	154	53	32	2.909
10-14	854		60	436	569	1.439	376	289	98	38	4.159
15-19	629	27	190	427	394	1.504	289	244	67	31	3.802
20-24	677	131	290	453	300	1.991	160	216	128	39	4.385
25+	508	392	336	373	162	1.832	153	183	116	78	4.133
Total	13.586	550	876	1.804	2.051	8.177	1.744	1.345	629	446	31.208

yendo a los que lo habían dejado), y el 5% habían cambiado a pipa, puros o ambos (Cuadro 3).

En segundo lugar, debemos considerar que tenemos siete años de defunciones para oponer a los hábitos de 1951 y solo tres frente a los hábitos revisados de 1958. Cuando se tienen en cuenta este hecho y la magnitud de los cambios en los hábitos, no es sorprendente encontrar que los resultados principales de la investigación son prácticamente los mismos, independientemente de que se utilice el método A o B. Por este motivo hemos utilizado el método A, más simple para todo, con excepción de: 1) el análisis de los efectos de dejar de fumar, para lo cual el método B es el método preferido y 2) para el análisis de los efectos de inhalar, para el cual debe emplearse el método C.

Cálculo de las tasas

Para cada uno de los subgrupos definidos por los hábitos de fumar, sexo y edad, hemos calculado el número de persona-años de exposición entre 1951 y 1961 (tal como se describió en nuestro artículo de 1956). Con esta base, hemos calculado las tasas de mortalidad específicas por edad y sexo según las diferentes causas de defunción. Mediante la aplicación de estas tasas específicas a la población del sexo masculino de Inglaterra y Gales en el año 1956 (según el Registro General), hemos calculado las tasas estandarizadas de mortalidad para todas las edades.

MORTALIDAD ENTRE LOS MEDICOS DEL SEXO MASCULINO

Comparaciones principales

Con tales medios podemos comparar la mortalidad por todas las causas y por causas aisladas entre: 1) los fumadores y no fumadores de toda la vida, 2) los fumadores de cigarrillos y los de pipa, 3) los fumadores que habían dejado de fumar antes del 1 de noviembre de 1951 y los que continuaban fumando en esta fecha y 4) los que fumaban diferentes cantidades diarias de cigarrillos o de tabaco de pipa. Los resultados para los médicos del sexo masculino se presentan en los Cuadros 4 a 24. El estudio de la mortalidad entre los hombres que habían dejado de fumar durante diferentes intervalos de tiempo y entre los hombres con diferentes hábitos de inhalación se realiza posteriormente (véase la página 699). El análisis de la mortalidad entre las mujeres también se aplazó (véase la página 706), ya que el número de defunciones (366) es insuficiente para permitir comparaciones detalladas de modo similar.

Todas las causas

La tasa de mortalidad total era 19% más alta entre los fumadores (14,32)[5] y 28% entre los fumadores de cigarrillos (15, 38) que entre los no fumadores (12,06). En contraste, la mortalidad entre los hombres que habían fumado solo pipas o puros y no se conocía que hubieran fumado cigarrillos (12,23) era solo 1% mayor que entre los no fumadores. Tal como se podría anticipar de estos datos, la mortalidad entre los hombres que se sabía que habían fumado cigarrillos además de pipas y puros—a los cuales nos referimos posteriormente como fumadores múltiples—era intermedia entre las cifras para los dos tipos aislados (13,34). Muy pocos médicos de Gran Bretaña han fumado solo puros; la tasa de los hombres en esta categoría en 1951 (10,78) se basa en la experiencia de solo 127 hombres y por lo tanto puede que no sea muy exacta (límites de confianza del 95% de 6,57 y de 14,99).

Para los fumadores de cigarrillos la tasa era considerablemente más alta entre los que todavía fumaban el 1 de noviembre de 1951 (16,32) que entre aquellos que habían dejado de fumar (12,68), y entre los que seguían fumando había un aumento progresivo de la mortalidad desde aquellos que fumaban de 1 a 14 cigarrillos diarios (14,44) a aquellos que fumaban de 15 a 24 diarios (15,47), y a aquellos que fumaban 25 o más diarios (19,67). Para este último grupo, la mortalidad era 63% mayor que la de los no fumadores de toda la vida y 55% que la experimentada entre los hombres que habían fumado cigarrillos pero que, al 1 de noviembre de 1959, habían dejado de fumar. (Las tasas citadas anteriormente pueden encontrarse en las líneas inferiores de los Cuadros 23 y 24).

El número de defunciones en la mayoría de estas categorías es tan grande que apenas se necesitan pruebas de significación estadística. Tal como se hubiera esperado, existen diferencias altamente significativas ($P<0,001$) entre los

[5]Todas las tasas de mortalidad a las cuales nos referimos aquí son tasas por 1.000 personas por año y están estandarizadas por edad, a menos que se indique lo contrario.

Cuadro 3. Fumadores solo de cigarrillos en 1951 y sus hábitos de fumar en 1958, hombres.

Hábitos en 1951 (No. de cigarrillos diarios)	Hábitos en 1958									
			Continuaban fumando cigarrillos. No. diario							
	Dejaron de fumar	Cambiaron a pipa o puros, o ambos	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25+	Total	Total
1-4	328	31	301	65	18	11	8	3	406	765
5-9	481	72	171	495	101	25	19	5	816	1.369
10-14	550	120	125	280	920	188	88	23	1.624	2.294
15-19	438	101	59	156	240	1.056	191	79	1.781	2.320
20-24	557	163	54	87	268	213	1.753	316	2.691	3.411
25+	397	130	31	43	90	149	222	2.027	2.562	3.089
Total	2.751	617	741	1.126	1.637	1.642	2.281	2.453	9.880	13.248[a]

[a]Este total es menor que el total de los hombres que fumaban solo cigarrillos que se muestra en el Cuadro 1, debido a que excluye 294 hombres que se sabía que fumaban regularmente pipa o puros en algún momento anterior.

no fumadores y todos los fumadores, entre los no fumadores y todos los fumadores de cigarrillos, entre los fumadores de cigarrillos y los de pipa o puros, o ambos, entre los ex fumadores y los que seguían fumando, y entre los que fumaban poco y los que fumaban mucho. En contraste, las diferencias entre los no fumadores y los fumadores de pipa o de puros, y entre los no fumadores y los ex fumadores no son significativas ($P>0,05$).

Si bien la interpretación más simple de estas diferencias es que el consumo de cigarrillos es un factor importante que contribuye a la muerte, no es la única explicación posible. Debemos considerar si los hábitos de fumar pueden determinarse por la presencia de enfermedad o si no se asocian con algún otro factor, ambiental o constitucional, con el cual la causa de defunción se relaciona más directamente. Por ejemplo, no es probable que un hombre que sospecha que padece una enfermedad mortal deje de fumar; por lo tanto puede ser que los hombres que recientemente han dejado de fumar constituyan un grupo relativamente sano. Por otra parte, los hombres que beben mucho también tienden a fumar mucho, y cualquier mortalidad atribuible al alcoholismo tenderá por consiguiente a elevar la mortalidad de los que fuman mucho por encima de la de los no fumadores.

Por lo tanto, estas cifras de mortalidad total no deben interpretarse hasta que la mortalidad de cada uno de sus principales componentes de enfermedad haya sido estudiada por separado.

Cáncer de pulmón

La mortalidad por cáncer de pulmón se examina en los Cuadros 4 a 11, en donde hemos incluido las cinco defunciones en las cuales el cáncer de pulmón aparecía en el certificado de defunción como causa contribuyente, con las 207 en las cuales se dio como causa básica.[6] No obstante, muchas de las tasas se basan en números pequeños, y aunque pueden resultar útiles para dar una visión general, no se puede confiar en ellas en forma individual. A pesar de esto, existe una tasa de mortalidad constantemente en ascenso a medida que aumenta el consumo de cigarrillos a cualquier edad después de los 45 años (Cuadro 4). Para todas las edades, un análisis más detallado en la Figura 1 indica una relación lineal; la tasa de mortalidad sube paso a paso desde 0,07 por 1.000 no fumadores hasta 3,15 por 1.000 por año entre los hombres que fuman 35 o más cigarrillos diarios.

En el examen del efecto del *método* de fumar (Cuadro 5), dependemos de los hábitos de fumar relatados en el momento de nuestro primer cuestionario, y en aquella encuesta no preguntamos si los fumadores de pipa habían fumado cigarrillos en cualquier momento anterior. Más tarde hemos conocido, por la respuesta al segundo cuestionario, que el 40% de los fuma-

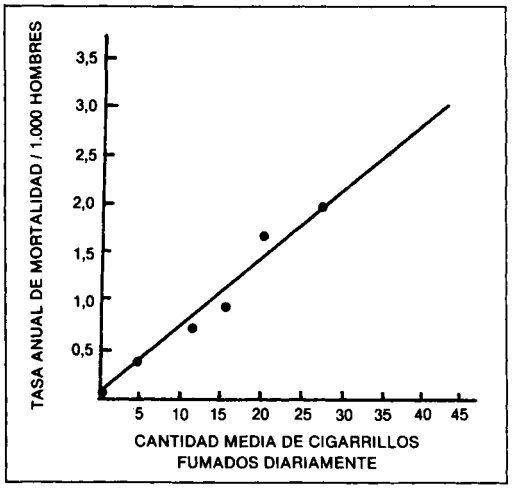
[6]Se excluyeron 10 defunciones certificadas porque evidencias adicionales sugirieron que el diagnóstico era incorrecto (véase la página 684).

Cuadro 4. Edad y número de cigarrillos fumados: tasas de mortalidad por 1.000 por año debida a cáncer de pulmón (número de defunciones entre paréntesis).

Edad	No fumadores	Cigarrillos diarios[a] 1-14	15-24	25+
35-44	0,05(1)	0,07(1)	0,00	0,11(1)
45-54	0,00	0,31(3)	0,62(9)	0,75(8)
55-64	0,00	0,48(3)	2,31(20)	3,88(26)
65-74	0,00	2,69(9)	5,16(17)	6,48(14)
75 y más	1,11(2)	2,68(6)	7,27(8)	16,33(8)
Todas las edades	0,07(3)	0,57(22)	1,39(54)	2,27(57)

[a]Número notificado, al 1 de noviembre de 1951, de hombres que continuaban fumando solo cigarrillos en aquel momento.

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, estandarizada por edad, entre los hombres que fumaban diferentes cantidades diarias de cigarrillos al principio de la encuesta (se excluyen los hombres que fumaban pipas o puros además de cigarrillos).



Cuadro 5. Método de fumar: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Método de fumar	Tasa de mortalidad por 1.000 (No. de defunciones)
Cigarrillos (actuales y ex[a])	0,96(143)
Mezcla (actuales y ex[a])	0,53(42)
Pipa o puros, o ambos (actuales y ex[a])	0,43(24)
Pipa o puros, o ambos (actuales[a]):	
1-14 g/diarios	0,42(12)
15-24 g/diarios	0,45(6)
25 + g/diarios	0,96(3)

[a]Al 1 de noviembre de 1951.

dores de pipa habían fumado regularmente cigarrillos en algún momento anterior, de modo que el exceso de la tasa de mortalidad de los fumadores de pipa o puros, o ambos, sobre la de los no fumadores (0,43 frente a 0,07) puede deberse en parte a este consumo previo de cigarrillos. Todavía no podemos probar esto directamente examinando la mortalidad del 60% de los fumadores de pipa que jamás habían fumado cigarrillos de modo regular, ya que el número es pequeño y no los hemos observado durante un tiempo suficiente para obtener una estimación fiable de su tasa de mortalidad. No obstante, aunque el número de defunciones es muy bajo, las tasas en el Cuadro 5 sí muestran un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón según aumentan las cantidades de tabaco de pipa consumidas. Según estos datos, junto con la tasa total, apenas podríamos exculpar de todo riesgo al hábito de fumar en pipa.

Estamos aún menos dispuestos a hacerlo después de examinar los datos del Cuadro 6, que muestran las tasas de mortalidad de los hombres que continuaban fumando el 1 de noviembre de 1951 y de los que habían dejado de fumar. Para cada método de fumar (solo cigarrillos, mezcla, solo pipa o puros, o ambos) la tasa de los individuos que continuaban fumando es más alta que la que existe entre aquellos que habían dejado de fumar, y la tasa entre los ex fumadores de cigarrillos (0,24) es notablemente menor que la tasa entre los fumadores actuales de pipa (0,47).

Cuadro 6. Continuidad del hábito de fumar: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Continuidad del hábito de fumar	Tasa de mortalidad por 1.000 (No. de defunciones)		
	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros, o ambos
Continuaban el 1/11/51	1,25(133)	0,59(36)	0,47(21)
Dejaron antes del 1/11/51	0,24(10)	0,48(6)	0,23(3)

La diferencia entre los ex fumadores y los fumadores actuales es más marcada para los que fumaban cigarrillos, y la tasa entre los que lo habían dejado correspondía solo al 19% de la tasa de aquellos que continuaban. Además, esta diferencia bien puede subestimar la verdadera diferencia, puesto que en este análisis no tomamos en consideración los cambios en los hábitos durante los años que siguieron a 1951. (Véase la página 699, donde se han tenido en cuenta algunos de los cambios en los hábitos que tuvieron lugar y donde se comparan los hombres que han dejado de fumar desde fechas diferentes.)

En el Cuadro 7 consideramos la naturaleza de la evidencia disponible para los médicos que certificaron el cáncer de pulmón como la causa de defunción (excluyendo el único caso en el cual se nos negó esta información). En más de la mitad de las defunciones (56%), había evidencia histológica, citológica o de necropsia, junto con confirmación radiográfica o broncoscópica de la localización del tumor primario. En otro 38%, una imagen radiográfica o una broncoscopia apoyó la evidencia clínica. En ambos grupos las diferentes asociaciones entre la mortalidad y el consumo de tabaco están bien definidas. Por otra parte, es interesante que para los 12 casos en los cuales el diagnóstico se apoyó en la historia y un reconocimiento físico, no existía una evidencia clara de asociación. En otras palabras, estas cifras muestran que los médicos no diagnostican el cáncer de pulmón en sus colegas sin tener pruebas adecuadas, y que en los pocos casos menos claros, no hacen tal diagnóstico simplemente porque el enfermo fuma muchos cigarrillos.

De modo similar, el Cuadro 8 no muestra ninguna asociación marcada con el consumo de tabaco en los 13 casos de adenocarcinoma, mientras que existen asociaciones bien definidas con las neoplasias escamosas, así como con las de células pequeñas o en grano de avena y las anaplásticas. Si tomamos la tasa de mortalidad de los fumadores actuales de cigarrillos en cada grupo histológico como estándar (100), obtenemos razones para los que fuman de 1 a 14, de 15 a 24 y 25 o más cigarrillos diarios, de 68, 104 y 139% en el grupo escamoso, y de 44, 91 y 169% en el grupo de carcinomas de células pequeñas y anaplásticos.

El ascenso de la mortalidad por cáncer de pulmón con el aumento del número de cigarrillos fumados ocurrió en todos los tipos de zona de residencia, y las tasas presentadas en el Cua-

Cuadro 7. Nivel diagnóstico: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Nivel de diagnóstico[a] (No. de defunciones)	Tasa de mortalidad por 1.000						
			Fumadores de cigarrillos[b]				
	No fumadores	Todos los fumadores	Continuaban	Ex	1-14 diarios	15-24 diarios	25+ diarios
Nivel 1(118)	0,01	0,41	0,68	0,17	0,37	0,76	1,02
Nivel 2(81)	0,03	0,28	0,52	0,05	0,15	0,60	1,21
Nivel 3(12)	0,03	0,04	0,04	0,03	0,02	0,03	0,05
Todos los niveles (211)	0,07	0,73	1,24	0,24	0,54	1,39	2,27

[a]Nivel 1: Evidencia en la necropsia, histológica, o citológica, junto con evidencia de tumor primario en la imagen radiográfica o broncoscopia. Nivel 2: evidencia clínica junto con evidencia de tumor primario en la imagen radiográfica o broncoscopia. Nivel 3: solo evidencia de historial y examen físico.

Se ha excluido un caso en el cual se negó información (un hombre de 74 años que fumaba 14 cigarrillos diarios).

[b]Al 1 de noviembre de 1951.

Cuadro 8. Tipos histológicos: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Tipo histológico (No. de defunciones)	Tasa de mortalidad por 1.000						
			Fumadores de cigarrillos				
	No fumadores	Todos los fumadores	Continuaban	Ex	1-14 diarios	15-24 diarios	25+ diarios
Escamoso (55)	0,00	0,19	0,32	0,09	0,22	0,33	0,45
De células en grano de avena y anaplástico (40)	0,01	0,14	0,22	0,05	0,10	0,20	0,38
Adenocarcinoma (13)	0,00	0,05	0,07	0,03	0,03	0,12	0,07

dro 9 no dan motivo para suponer que la asociación fuera más estrecha en las grandes ciudades que en las pequeñas o en el campo. No obstante, es posible que la mortalidad rural esté afectada por el traslado a estas zonas, después de la jubilación, de hombres que habían pasado su vida activa en las ciudades. Por lo tanto, en el Cuadro 10 consideramos a los médicos menores de 65 años de edad. Entonces, el número de defunciones en las diferentes zonas es pequeño, pero sí sugiere que existe una menor mortalidad por cáncer de pulmón en las zonas rurales, y quizás en las pequeñas ciudades, que no se debe a las diferencias en las cantidades fumadas.

El Cuadro 11 muestra la mortalidad en las principales categorías de fumador para dos períodos de tiempo—del 1 de noviembre de 1951 al 31 de octubre de 1956, y del 1 de noviembre de 1956 al 31 de octubre de 1961. El primer período de cinco años siguió inmediatamente a la distribución de los cuestionarios. Aunque la mayoría fueron devueltos al cabo de unas semanas, otros no lo fueron hasta después de algunos meses, de modo que el primer año de observación estuvo sesgado por la inclusión de algunos meses de observación en los cuales no podía producirse ninguna mortalidad correspondiente. Un tipo mucho más importante de sesgo es la selección diferencial de hombres sanos entre los que respondieron, y hemos mostrado que la tasa total de mortalidad era más baja durante los primeros años de seguimiento que en cualquier período subsiguiente. Por lo tanto, es evidente que esperaríamos que la mortalidad por cáncer de pulmón fuera mayor en el segundo período de cinco años, y que el efecto de cualquier sesgo selectivo se manifestara en forma más marcada durante el primer período. De hecho, la asociación con el consumo de tabaco era similar en ambos períodos, aunque algo más estrecha en el segundo que en el primero. Pocos, o quizás ninguno, de los médicos que murieron de cáncer de pulmón en el segundo período pudieron haber sospechado que padecían la enfermedad en noviembre de 1951, con lo cual es imposible atribuir esta asociación a un sesgo selectivo en la respuesta al cuestionario.

También es notable que la mortalidad entre

Cuadro 9. Lugar de residencia: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Lugar de residencia	Tasa de mortalidad por 1.000				No. de defunciones
	No fumadores	Cigarrillos diarios[a]			
		1-14	15-24	25+	
Conjunto de centros urbanos	0,03	0,48	1,31	1,90	49
Grandes ciudades	0,00	0,32	1,88	4,43	34
Pequeñas ciudades	0,11	0,87	1,06	2,20	32
Zonas rurales	0,12	0,52	1,15	1,17	18

[a]Para los hombres que continuaban fumando solo cigarrillos al 1 de noviembre de 1951.

Cuadro 10. Lugar de residencia: tasas estandarizadas de mortalidad[a] a las edades de 25 a 64 años.

Lugar de residencia	Tasa de mortalidad por 1.000		
	No fumadores	Fumadores de cigarrillos[b]	No. de defunciones
Conjunto de centros urbanos	0,04	0,62	31
Grandes ciudades	0,00	0,65	17
Pequeñas ciudades	0,00	0,52	16
Zonas rurales	0,00	0,40	8

[a]Estandarizadas por edad y cantidad fumada.
[b]Hombres que continuaban fumando solo cigarrillos al 1 de noviembre de 1951.

Cuadro 11. Período después del inicio de la encuesta: tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón.

Período (No. de defunciones)	Tasa de mortalidad por 1.000							
	Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores de cigarrillos	Fumadores de cigarrillos		Fumadores actuales de cigarrillos		
				Actuales	Ex	1-14	15-24	25+
1951-6 (102)	0,69	0,05	0,98	1,22	0,41	0,64	1,20	2,25
1956-1 (110)	0,64	0,08	0,95	1,28	0,09	0,50	1,53	2,32

los ex fumadores se redujo en el segundo período, cuando, en promedio, habían dejado de fumar desde hacía más tiempo, y se redujo también entre los médicos en general. Esta última reducción no era grande (de 0,69 a 0,64 por 1.000 hombres por año), pero tuvo lugar a pesar de un aumento de la mortalidad por todas las causas (de 13,46 a 14,56) y a pesar de un constante aumento durante estos años, de la mortalidad por cáncer de pulmón en la población del sexo masculino de todo el país.

Otros cánceres

Los Cuadros 12 a 15 muestran los datos de cánceres diferentes del cáncer de pulmón. El número de defunciones atribuidas a cada tipo es pequeño—en algunos casos bajísimo—pero hemos presentado por separado los resultados para permitir su comparación con otras series.

El Cuadro 12 muestra la mortalidad por cáncer de: 1) boca, faringe o nariz; 2) laringe o tráquea, y 3) esófago. En cada caso las tasas son más altas entre los fumadores que entre los no fumadores (columnas 4 y 5), pero no son específicamente más altas entre los fumadores de cigarrillos que entre otros fumadores (columnas 6, 7 y 8). Por lo tanto, en el Cuadro 13 se examinan las tasas solo para todos los fumadores agrupados en conjunto, considerando 1 g de tabaco de pipa o de puro equivalente a un cigarrillo. La característica más marcada es una tasa de mortalidad considerablemente más alta en cada tipo de cáncer entre los hombres que fumaban mucho (25 g o más diarios), y sin duda es a este grupo al cual se puede atribuir el exceso de mortalidad entre los fumadores sobre los no fumadores. Solo el cáncer de esófago muestra un aumento progresivo de mortalidad según aumenta la cantidad fumada, y solo este tipo de cáncer muestra cualquier diferencia importante en las tasas de mortalidad entre los hombres que han dejado de fumar y los que siguen haciéndolo. No obstante, hay que recordar que el número de defunciones atribuidas al cáncer de boca, faringe o nariz (19) y al cáncer de laringe o tráquea (16) es muy pequeño. Si se unen todos estos cánceres del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior, los resultados combinados muestran diferencias significativas entre los fumadores y los no fumadores ($P = 0,02$), y entre los que fumaban mucho y los que fumaban poco ($P<0,001$), pero no entre los que

Cuadro 12. Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior.

Localización (1)	No. de defunciones[a] (2)	Tasa de mortalidad por 1.000: Todos los hombres (3)	No fumadores (4)	Todos los fumadores[b] (5)	Fumadores de cigarrillos[b] (6)	Fumadores de más de un tipo[b] (7)	Fumadores de pipa o puros[b] (8)
Boca, faringe o nariz	19 (2)	0,06	0,00	0,06	0,05	0,10	0,04
Laringe o tráquea	16 (5)	0,05	0,00	0,06	0,05	0,03	0,10
Esófago	29 (1)	0,09	0,04	0,10	0,06	0,19	0,08
Total	64 (8)	0,20	0,04	0,22	0,16	0,32	0,22

[a]Los números entre paréntesis corresponden a defunciones (incluidas en la cifra total) en las cuales el cáncer de la localización especificada se certifica como asociado con la defunción pero no como la causa básica.
[b]Fumadores actuales o antiguos en 1951.

Cuadro 13. Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior en relación con la cantidad fumada.

Localización	Tasa de mortalidad por 1.000: Cantidad de tabaco fumado diariamente (g)[a] 1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	Dejaron de fumar
Boca, faringe o nariz	0,04	0,01	0,21	0,07	0,06
Laringe o tráquea	0,02	0,02	0,15	0,06	0,05
Esófago	0,08	0,14	0,20	0,12	0,02
Total	0,13	0,17	0,56	0,24	0,13

[a]Continuaban fumando al 1 de noviembre de 1951.

seguían fumando y los que habían dejado de fumar (P>0,1).

Los Cuadros 14 y 15 no muestran ninguna evidencia clara de una asociación para ninguno de los demás tipos de cáncer, ni con el método de fumar ni con la cantidad fumada. Tal como se podría esperar con ocho grupos, las cifras individuales muestran una variación considerable, pero en ningún caso esta variación es mayor de lo que se pudiera atribuir razonablemente a la casualidad. Además, la mortalidad total por todos estos cánceres es estrechamente similar entre los no fumadores (1,87), los fumadores de cigarrillos (1,72) y los fumadores de pipa o puros (1,77).

Otras enfermedades respiratorias

La mortalidad por enfermedades respiratorias diferentes del cáncer de pulmón se indica en los Cuadros 16 y 17. La bronquitis crónica tiene una asociación estrecha—y estadísticamente muy significativa—con el consumo de tabaco. Mientras que esta era más marcada cuando la bronquitis crónica se describió como causa básica de defunción, también estaba claramente presente cuando la bronquitis crónica servía de causa contribuyente a la mortalidad cardiovascular. Con la tuberculosis pulmonar la evidencia es mucho menos concluyente. La mortalidad era más alta entre los fumadores de cigarrillos que entre los no fumadores, entre los que continuaban fumando frente a los que lo habían dejado, y entre los que fumaban mucho comparados con los que fumaban poco. No obstante, las defunciones eran pocas, y ninguna diferencia era estadísticamente significativa. Además, las pocas defunciones adicionales para las cuales la tuberculosis pulmonar se describió como causa contribuyente tienden a disminuir la relación en lugar

Cuadro 14. Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de otras localizaciones.

Localización	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000					
		Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros
Vejiga	38[a]	0,11	0,17	0,11	0,13	0,12	0,07
Estómago	84	0,26	0,27	0,25	0,30	0,14	0,30
Intestino grueso	97	0,30	0,31	0,30	0,26	0,32	0,39
Recto	35	0,11	0,05	0,11	0,12	0,12	0,08
Próstata	69	0,21	0,33	0,20	0,18	0,16	0,26
Otras localizaciones	194	0,61	0,64	0,61	0,68	0,52	0,51
Localización primaria desconocida	27	0,08	0,09	0,08	0,05	0,09	0,15
Total	542	1,67	1,87	1,65	1,72	1,45	1,77

[a]En esta categoría se incluyen dos defunciones por otras causas en las cuales el cáncer de vejiga fue mencionado como contribuyente, pero se excluyen en el total de defunciones por cáncer.

Cuadro 15. Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de otras localizaciones en relación con la cantidad fumada.

Localización	Tasa de mortalidad por 1.000				
	Cantidad de tabaco fumado diariamente (g)[a]				Dejaron de fumar
	1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	
Vejiga	0,10	0,11	0,13	0,12	0,08
Estómago	0,28	0,28	0,26	0,28	0,18
Intestino grueso	0,37	0,22	0,44	0,32	0,23
Recto	0,10	0,06	0,22	0,11	0,12
Próstata	0,16	0,19	0,12	0,17	0,28
Otras localizaciones	0,57	0,59	0,83	0,63	0,54
Localización primara desconocida	0,10	0,07	0,06	0,09	0,05
Total	1,67	1,52	2,03[b]	1,71	1,49

[a]Continuaban fumando al 1 de noviembre de 1951.
[b]Véase la nota al pie del Cuadro 14.

de reforzarla. En otras palabras, los datos sugieren que la defunción por tuberculosis pulmonar puede estar asociada con el consumo de tabaco, mientras que la enfermedad no.

Todas las demás enfermedades respiratorias (entre ellas 116 defunciones debidas a neumonía, 21 a gripe y otras infecciones agudas, y 44 a otras causas) no muestran ninguna asociación con el consumo de tabaco. En nuestro artículo previo *(2)*, sugerimos que una parte del exceso de mortalidad atribuido a la bronquitis crónica entre aquellos que fumaban mucho pudiera deberse a una tendencia a diagnosticar la bronquitis crónica antes que alguna otra enfermedad respiratoria en los enfermos que padecían una tos crónica. Con los mayores números actuales ha desaparecido la evidencia de una asociación negativa entre las otras enfermedades respiratorias y el consumo de tabaco, y es evidente que tal sesgo (si de hecho existiera) no podría explicar los resultados con la bronquitis crónica.

Enfermedades cardiovasculares

En los Cuadros 18 y 19 presentamos los datos relacionados con la mortalidad por enfermeda-

Cuadro 16. Tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedades respiratorias.

Causa de defunción	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000					
		Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros
Bronquitis crónica	111	0,34	0,05	0,37	0,51	0,33	0,15
Bronquitis crónica como causa contribuyente[a]	55	0,17	0,03	0,18	0,20	0,21	0,12
Tuberculosis pulmonar	42	0,13	0,06	0,14	0,15	0,11	0,11
Tuberculosis pulmonar como causa contribuyente	14	0,04	0,05	0,04	0,05	0,02	0,04
Otras enfermedades respiratorias	181	0,54	0,63	0,53	0,55	0,49	0,47

[a]En asociación con enfermedades cardiovasculares.

Cuadro 17. Tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedades respiratorias en relación con el número de cigarrillos fumados.

Causa de defunción	Tasa de mortalidad por 1.000				
	Número de cigarrillos fumados diariamente				Dejaron de fumar cigarrillos
	1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	
Bronquitis crónica	0,34	0,64	1,06	0,58	0,38
Bronquitis crónica como causa contribuyente[a]	0,15	0,20	0,30	0,21	0,16
Tuberculosis pulmonar	0,10	0,16	0,26	0,17	0,12
Tuberculosis pulmonar como causa contribuyente	0,05	0,09	0,02	0,06	0,11
Otras enfermedades respiratorias	0,41	0,68	0,40	0,51	0,61

[a]En asociación con enfermedades cardiovasculares.

des cardiovasculares, incluyendo bajo este título las defunciones certificadas como debidas a nefritis. Con las defunciones atribuidas a los accidentes cardiovasculares o a la cardiopatía coronaria, hemos considerado por separado aquellas en las cuales el certificado de defunción se refería a la presencia de hipertensión, ya que estas defunciones pueden relacionarse más estrechamente con las causas de la hipertensión que con cualquier otro factor.

Para las 138 defunciones en las cuales se dio la hipertensión como causa básica, no existe ninguna asociación con los hábitos de fumar, ni con el método (Cuadro 18), ni con la cantidad de cigarrillos fumados (Cuadro 19). Esto es igualmente cierto para los 143 accidentes cardiovasculares y para las 89 defunciones por cardiopatía coronaria en las cuales también se mencionó la hipertensión. Sumando los tres grupos de hipertensión, se obtiene, con una excepción, tasas notablemente similares en todas las categorías de fumador, variando solo entre 1,26 por 1.000 no fumadores y 1,10 por 1.000 hombres que habían dejado de fumar (las últimas líneas de los Cuadros 18 y 19). La excepción se encuentra en la baja tasa de mortalidad de 0,81 por 1.000 fumadores de pipa o puros, o ambos, cifra basada en solo 53 defunciones, y que tiene límites de confianza de 95% de 0,69 y 0,93.

De estos cuadros también podemos deducir que no existe ninguna asociación con los hábitos de fumar en las 135 defunciones por "otras enfermedades cardíacas" (35 por reumatismo cardíaco, 22 por otra enfermedad de las válvulas

Cuadro 18. Tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Causa de defunción		No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000					
			Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros
Accidentes cerebrovasculares	(a)[a]	462	1,39	1,24	1,41	1,48	1,27	1,44
	(b)[b]	143	0,45	0,51	0,44	0,50	0,44	0,23
	Todos	605	1,84	1,76	1,85	1,98	1,71	1,67
Enfermedades coronarias	(a)[a]	1.287	3,99	3,31	4,08	4,39	3,87	3,18
	(b)[b]	89	0,28	0,30	0,28	0,26	0,37	0,21
	Todas	1.376	4,26	3,61	4,36	4,65	4,25	3,39
Degeneración miocárdica		337	0,97	0,59	1,02	1,01	0,98	1,00
Hipertensión		138	0,42	0,45	0,42	0,45	0,36	0,37
Otras enfermedades cardíacas		135	0,41	0,41	0,41	0,42	0,43	0,33
Otras enfermedades cardiovasculares		135	0,41	0,41	0,41	0,46	0,38	0,35
Nefritis		43	0,13	0,09	0,14	0,14	0,13	0,12
Total		2.769	8,44	7,32	8,61	9,11	8,24	7,23
Total hipertensivas		370	1,15	1,26	1,14	1,22	1,17	0,81

[a](a)Sin referencia a hipertensión en el certificado de defunción.
[b](b)Referencia a hipertensión en el certificado de defunción.

Cuadro 19. Tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en relación con el número de cigarrillos fumados.

Causa de defunción		Tasa de mortalidad por 1.000				
		Número de cigarrillos fumados diariamente				
		1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	Dejaron de fumar cigarrillos
Accidentes cerebrovasculares	(a)[a]	1,46	1,43	1,69	1,49	1,42
	(b)[b]	0,46	0,48	0,54	0,51	0,51
	Todos	1,93	1,91	2,23	2,00	1,93
Enfermedades coronarias	(a)[a]	4,35	4,28	4,97	4,57	3,73
	(b)[b]	0,29	0,29	0,18	0,28	0,19
	Todas	4,65	4,57	5,16	4,86	3,92
Degeneración miocárdica		1,10	0,94	0,97	1,07	0,87
Hipertensión		0,44	0,45	0,45	0,46	0,40
Otras enfermedades cardíacas		0,32	0,59	0,21	0,41	0,41
Otras enfermedades cardiovasculares		0,41	0,45	0,62	0,54	0,25
Nefritis		0,16	0,14	0,29	0,17	0,08
Total		9,01	9,05	9,93	9,51	7,86
Total hipertensivas		1,20	1,22	1,17	1,25	1,10

(a)[a]Sin referencia a hipertensión en el cerficado de defunción.
(b)[b]Referencia a hipertensión en el certificado de defunción.

y 78 por otras enfermedades), ni tampoco en las 135 por "otras enfermedades cardiovasculares" (64 por arteriosclerosis general, 47 por aneurisma disecante y aterosclerótico de la aorta, y 24 por otras enfermedades vasculares). Con el grupo más grande de accidentes cardiovasculares sin referencia a la hipertensión, tampoco parece existir ninguna asociación. Aunque la tasa de mortalidad de todos los fumadores de 1,41 por 1.000 es ligeramente superior a la de los no fumadores (1,24), este pequeño exceso no se relaciona específicamente con un método de fumar (Cuadro 18), y no hay ningún gradiente claro según el número de cigarrillos fumados, ni tampoco una caída en la tasa de mortalidad al dejar de fumar (Cuadro 19).

Con las 337 defunciones atribuidas a la degeneración miocárdica y las 43 atribuidas a la nefritis existe alguna sugerencia de una asociación, pero la evidencia es poca. Con la degeneración miocárdica, existe una diferencia considerable y estadísticamente significativa ($P<0,01$) entre los fumadores (1,02) y los no fumadores (0,59), pero no hay diferencia entre los distintos métodos de fumar (Cuadro 18) y ningún gradiente con el número de cigarrillos fumados. Con la nefritis, la mortalidad máxima se encuentra en la categoría del mayor consumo de tabaco y la mortalidad disminuye al dejar de fumar, pero las diferencias son pequeñas y ninguna de ellas es estadísticamente significativa.

En resumen, deduciríamos de estos datos que la única causa cardiovascular de mortalidad que muestra alguna asociación con los hábitos de fumar es la enfermedad coronaria, no relacionada con la hipertensión, y que, incluso aquí, las diferencias en las tasas no son muy marcadas. La tasa de mortalidad de todos los fumadores (4,08) es 23% más alta que la de los no fumadores (3,31), y este exceso parece limitarse a los fumadores de cigarrillos (4,39, o 33% por encima de la de los no fumadores, Cuadro 18). Por cierto, no existe ningún gradiente claro con el número de cigarrillos fumados, pero la mayor mortalidad se encuentra entre los que fumaban más, y parece existir una caída en la mortalidad al dejar de fumar (Cuadro 19). Examinamos estos hallazgos con más detalle en el Cuadro 20, que presenta las tasas de mortalidad específicas por edad de las enfermedades coronarias. Estas cifras muestran que un gradiente creciente de mortalidad desde los no fumadores hasta los que fumaban mucho está claramente presente a edades por debajo de los 65 años, es dudoso en las edades de 65 a 74 años y está ausente a partir de los 75 años.

No hemos buscado información clínica acerca del gran número de defunciones en este grupo cardiovascular, y por consiguiente no nos sentimos justificados para intentar separar un grupo de defunciones que pudieran atribuirse al "cor pulmonale". Anteriormente notamos que 55 defunciones cardiovasculares incluían una referencia a la bronquitis crónica en el certificado de defunción (trombosis coronaria, 24; degeneración miocárdica, 15; hipertensión, 2; otras

Cuadro 20. Tasa de mortalidad por trombosis coronaria, por edad.[a]

Edad en años	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000				
		No fumadores	Fumadores actuales de cigarrillos, consumo diario			Todos los fumadores de cigarrillos, ex y actuales
			1-14	15-24	25+	
35-44	38	0,11	0,41	0,49	1,50	0,61
45-54	149	1,12	1,66	3,40	2,73	2,40
55-64	319	4,90	6,81	7,03	8,81	7,20
65-74	389	10,83	16,44	13,04	17,59	14,69
75-84	314	21,20	21,22	15,04	17,30[b]	19,18
85+	78	32,35	33,06	58,54		35,93
Todas las edades	1.287	3,31	4,36	4,28	4,97	4,39

[a]Incluye todas las defunciones atribuidas a trombosis coronaria, excepto aquellas en las cuales la hipertensión fue mencionada como causa contribuyente (89).

[b]Un número total muy pequeño de hombre-años en riesgo (27-1/2); ninguna defunción debida a trombosis coronaria.

enfermedades cardíacas, 4, y accidentes cerebrovasculares, 10), y en los Cuadros 16 y 17 se mostró que estas defunciones se asociaban estrechamente con el consumo de tabaco. Es posible que en pocos casos la causa básica fuera realmente la bronquitis crónica, quizás particularmente entre las atribuidas a la degeneración miocárdica u "otras enfermedades cardíacas", y que estas constituyan otro grupo cardiovascular que también se asocie con el hábito de fumar. No obstante, según la evidencia disponible, este grupo no parece tan grande como para haber afectado materialmente los resultados. Es posible que la mayoría de tales defunciones entre los médicos se atribuyan en forma directa a la bronquitis crónica.

Otras enfermedades

Finalmente, en los Cuadros 21 y 22 presentamos la mortalidad debida a las demás enfermedades. Se observan algunas asociaciones con el consumo de tabaco en la úlcera péptica, en la cirrosis

Cuadro 21. Tasas estandarizadas de mortalidad por otras enfermedades.

Causa de defunción	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000					
		Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros
Ulcera péptica	54[a]	0,17	0,03	0,18	0,21	0,16	0,12
Cirrosis de hígado y alcoholismo	33	0,10	0,00	0,11	0,12	0,11	0,05
Otras enfermedades digestivas	87	0,26	0,07	0,28	0,32	0,20	0,25
Enfermedades genito-urinarias[b]	82	0,24	0,33	0,24	0,27	0,21	0,22
Causas indefinidas	50	0,15	0,17	0,14	0,13	0,12	0,20
Violencia	248	0,77	0,94	0,75	0,79	0,68	0,64
El resto de causas de defunción	150	0,46	0,50	0,47	0,49	0,48	0,45

[a]Incluye 15 defunciones en las cuales la úlcera péptica fue certificada como asociada con la defunción pero no como la causa básica.
[b]Excluye la nefritis.

Cuadro 22. Tasas estandarizadas de mortalidad por otras enfermedades en relación con el número de cigarrillos fumados.

Causa de defunción	Tasa de mortalidad por 1.000				
	Número de cigarrillos fumados diariamente				
	1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	Dejaron de fumar cigarrillos
Ulcera péptica[a]	0,07	0,31	0,22	0,21	0,16
Cirrosis de hígado y alcoholismo	0,05	0,08	0,43	0,15	0,03
Otras enfermedades digestivas	0,26	0,33	0,36	0,32	0,32
Enfermedades genito-urinarias[a]	0,28	0,29	0,29	0,29	0,21
Causas indefinidas	0,21	0,12	0,12	0,16	0,08
Violencia	0,85	0,57	0,15	0,83	0,65
El resto de causas de defunción	0,53	0,34	0,53	0,45	0,55

[a]Véanse las notas al pie del Cuadro 21.

de hígado y el alcoholismo, y en "otras enfermedades digestivas", pero ninguna en las enfermedades genitourinarias diferentes de la nefritis, las defunciones debidas a violencia, a causas indefinidas, y a un grupo diverso de otras causas al cual muchas enfermedades contribuyen cada una con pocos casos.

Las 54 defunciones atribuidas a úlcera péptica incluyen 15 en las cuales la úlcera péptica se refería solamente como causa cotribuyente y dos defunciones atribuidas a hematemesis (un hombre de 64 años que fumaba 30 cigarrillos diarios y uno de 82 años que fumaba 16 g diarios en pipa se han incluido aquí en lugar de hacerlo en el grupo de causas indefinidas, ya que es más probable que la úlcera péptica hubiera sido el diagnóstico correcto). Para estas muertes la asociación con el hábito de fumar no es estrecha—por ejemplo, la mortalidad es mayor entre los hombres que fumaban de 15 a 24 cigarrillos diarios (0,31) que entre los que fumaban más (0,22)—pero la diferencia entre las tasas de mortalidad entre los fumadores (0,18) y los no fumadores (0,03) es lo suficientemente grande para que no sea probable que se deba a la casualidad ($P = 0,05$).

En el alcoholismo (seis defunciones) y la cirrosis de hígado (27 defunciones) la asociación es fuerte. Entre los no fumadores no ocurrió ninguna defunción por estas causas, y, como en los cánceres de boca, faringe y laringe, la mortalidad recayó casi completamente en los que fumaban más.

La evidencia acerca de otras enfermedades digestivas no es concluyente. Este es un grupo heterogéneo del cual los mayores componentes fueron 11 defunciones por apendicitis, 12 por hernia, 18 por obstrucción, 9 por diverticulosis y 17 por colelitiasis o colecistitis. Algunas de estas condiciones por lo común se tratan quirúrgicamente, y sería razonable presumir que su tasa de mortalidad estuviera relacionada con el consumo de tabaco, debido a las complicaciones torácicas resultantes, antes que a la incidencia de las condiciones por sí mismas. No obstante, los números de defunciones son demasiado bajos para justificar un examen separado de las diferentes enfermedades. En el grupo total, la diferencia en mortalidad entre los fumadores y los no fumadores es estadísticamente significativa ($P = 0,03$), pero hay muy poca tendencia según la cantidad fumada y ninguna diferencia entre los que continuaban fumando y los que lo habían dejado. Hasta que se obtengan más evidencias, provisionalmente hemos clasificado el grupo como no relacionado con el hábito de fumar.

Causas relacionadas y no relacionadas

Este examen de las tasas de mortalidad según las causas nos reveló que ahora razonable y útilmente se pueden dividir en dos grupos: a) las que han manifestado asociaciones con el hábito de fumar y b) las que no lo han hecho. De este modo, obtenemos las tasas de mortalidad resumidas en los Cuadros 23 y 24. (En estos cuadros hemos ignorado las causas contribuyentes de defunción y hemos incluido cada defunción solo una vez bajo la condición dada en el certificado de defunción como la causa básica.)

Se verá que las causas de defunción que hemos considerado relacionadas con el consumo de tabaco explican el 39% de todas las defunciones (1.775 de 4.597). En este grupo, la mortalidad entre los fumadores (5,74) es 63% mayor que entre los no fumadores (3,53), y la mortalidad entre los fumadores de cigarrillos (6,39) es 81% mayor; la mortalidad entre los que siguen fumando cigarrillos (7,01) es 50% mayor que entre los ex fumadores de cigarrillos (4,67). La mortalidad entre los hombres que fuman 25 o más cigarrillos diarios (9,56) es 74% mayor que entre los que fuman menos de 15 cigarrillos diarios (5,48) y 171% mayor que entre los no fumadores (3,53). En contraste, la mortalidad entre los fumadores de pipa o puros, (4,17) es solo 18% mayor que entre los no fumadores.

Por otra parte, las restantes 2.822 defunciones (61% del total) proporcionan tasas de mortalidad que son muy parecidas en todas las categorías de fumador. Entre los fumadores en conjunto, la mortalidad por estas causas (8,58) es 1% mayor que entre los no fumadores (8,53) y la mortalidad entre los fumadores de cigarrillos (8,99) sube solo 5%. Existe una diferencia algo mayor (16%) entre los hombres que continuaban fumando cigarrillos (9,31) y los que dejaron de fumar (8,02), pero, tal como se verá posteriormente, esto puede ser un artefacto debido a la autoselección de los hombres que dejan de fumar (véase la página 702). La mortalidad entre los fumadores de pipa o puros, o ambos (8,06) es 6% menor que entre los no fumadores (8,53), pero ni esta diferencia ($0,3 < P < 0,4$) ni la que existe entre los fumadores y los no fumadores ($P = 0,09$) es estadísticamente significativa.

Cuadro 23. Tasas estandarizadas de mortalidad por causas relacionadas con el hábito de fumar y por causas no relacionadas con el hábito de fumar.

Causa de defunción	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000					
		Todos los hombres	No fumadores	Todos los fumadores	Fumadores de cigarrillos	Fumadores de más de un tipo	Fumadores de pipa o puros
Causas relacionadas:							
Cáncer de pulmón	207	0,65	0,07	0,71	0,93	0,52	0,43
Otros cánceres del tracto respiratorio superior y digestivo superior	56	0,17	0,04	0,20	0,15	0,28	0,16
Bronquitis crónica	111	0,34	0,05	0,37	0,51	0,33	0,15
Enfermedades coronarias sin hipertensión	1.287	3,99	3,31	4,08	4,39	3,87	3,18
Ulcera péptica (incluye hematemesis)	39	0,12	0,00	0,13	0,13	0,12	0,10
Cirrosis de hígado y alcoholismo	33	0,10	0,00	0,11	0,12	0,11	0,05
Tuberculosis pulmonar	42	0,13	0,06	0,14	0,15	0,11	0,11
Total	1.775	5,49	3,53	5,74	6,39	5,33	4,17
Causas no relacionadas:							
Otros cánceres	542	1,67	1,87	1,65	1,72	1,45	1,77
Otras enfermedades respiratorias	181	0,54	0,63	0,53	0,55	0,49	0,47
Accidentes cerebrovasculares sin hipertensión	462	1,39	1,24	1,41	1,48	1,27	1,44
Degeneración miocárdica	337	0,97	0,59	1,02	1,01	0,98	1,00
Todas las formas de hipertensión	370	1,15	1,26	1,14	1,22	1,17	0,81
Otras enfermedades cardíacas	135	0,41	0,41	0,41	0,42	0,43	0,33
Nefritis	43	0,13	0,09	0,14	0,14	0,13	0,12
Otras enfermedades cardiovasculares	135	0,41	0,41	0,41	0,46	0,38	0,35
Otras enfermedades digestivas	87	0,26	0,07	0,28	0,32	0,20	0,25
Violencia	248	0,77	0,94	0,75	0,79	0,68	0,64
Resto	282	0,85	1,00	0,85	0,89	0,81	0,87
Total	2.822	8,55	8,53	8,58	8,99	8,00	8,06
Todas las causas	4.597	14,05	12,06	14,32	15,38	13,34	12,23

MORTALIDAD DE LOS HOMBRES QUE HAN DEJADO DE FUMAR

Fumadores de cigarrillos

Para un estudio detallado de la mortalidad de los hombres que han dejado de fumar (ex fumadores) hemos utilizado la información dada en ambos cuestionarios (véase Método de análisis B), y hemos calculado los hombre-años en riesgo a diferentes edades entre los hombres que habían dejado de fumar hacía menos de 5 años, de 5 a 9 años, de 10 a 19 y 20 años o más. Por ejemplo, se calcula que un hombre que afirmó en ambos cuestionarios que dejó de fumar en 1950 a la edad de 37 años, ha estado en riesgo durante tres años y medio en el grupo que había dejado de fumar hacía menos de cinco años (un año y medio en el grupo de edad de 35 a 39 años, y dos años en el grupo de edad de 40 a 44 años), durante cinco años en el grupo que había dejado de fumar hacía 5 a 9 años (tres años en el grupo de edad de 40 a 44 años y dos años en el grupo de edad de 45 a 49 años), y durante un año y medio en el grupo que había dejado de fumar hacía 10 a 14 años (en el grupo

Cuadro 24. Tasas estandarizadas de mortalidad por causas no relacionadas con el hábito de fumar y por causas no relacionadas con el hábito de fumar, respecto al número de cigarrillos fumados.

	Tasa de mortalidad por 1.000				
	Número de cigarrillos fumados diariamente				
Causa de defunción	1-14	15-24	25+	Todas las cantidades	Dejaron de fumar cigarrillos
Causas relacionadas:					
Cáncer de pulmón	0,57	1,29	2,23	1,20	0,24
Otros cánceres del tracto respiratorio superior y digestivo superior	0,04	0,18	0,43	0,20	0,05
Bronquitis crónica	0,34	0,64	1,06	0,58	0,38
Enfermedades coronarias sin hipertensión	4,35	4,28	4,97	4,57	3,73
Ulcera péptica (incluye hematemesis)	0,02	0,18	0,19	0,13	0,12
Cirrosis de hígado y alcoholismo	0,05	0,08	0,43	0,15	0,03
Tuberculosis pulmonar	0,10	0,16	0,26	0,17	0,12
Total	5,48	6,81	9,56	7,01	4,67
Causas no relacionadas:					
Otros cánceres	1,77	1,56	2,31	1,82	1,47
Otras enfermedades respiratorias	0,41	0,69	0,40	0,51	0,61
Accidentes cerebrovasculares sin hipertensión	1,46	1,43	1,69	1,49	1,42
Degeneración miocárdica	1,10	0,94	0,97	1,07	0,87
Todas las formas de hipertensión	1,20	1,22	1,17	1,25	1,10
Otras enfermedades cardíacas	0,32	0,59	0,21	0,41	0,41
Nefritis	0,16	0,14	0,29	0,17	0,08
Otras enfermedades cardiovasculares	0,41	0,45	0,62	0,54	0,25
Otras enfermedades digestivas	0,26	0,33	0,36	0,32	0,32
Violencia	0,85	0,57	1,15	0,83	0,65
Resto	1,02	0,75	0,94	0,90	0,84
Total	8,96	8,66	10,11	9,31	8,02
Todas las causas	14,44	15,47	19,67	16,32	12,68

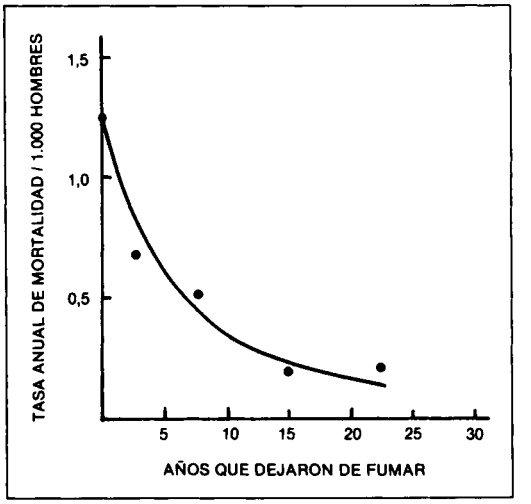
de edad de 45 a 49 años). Un hombre que fumaba en 1951 pero que afirmó en el segundo cuestionario que dejó de fumar en 1955 a la edad de 52 años, se registra como ex fumador desde hacía tres años y medio al final de 1958, contribuyendo con un año y medio en riesgo al grupo que había dejado de fumar hacía menos de cinco años y un año y medio al grupo que lo había dejado hacía 5 a 9 años (todos en el grupo de edad de 55 a 59 años).

De este modo hemos estudiado la mortalidad entre los ex fumadores por: a) cáncer de pulmón; b) bronquitis crónica; c) enfermedades coronarias sin mención de hipertensión; d) otros cánceres del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior junto con tuberculosis pulmonar, úlcera péptica y cirrosis de hígado y alcoholismo, es decir, todas las otras causas de defunción relacionadas con el hábito de fumar agrupadas en conjunto, debido a los pequeños números atribuidos a cada una, y e) todas las causas no relacionadas con el hábito de fumar

(Cuadro 25). En el Cuadro 25 se ha tenido en cuenta la cantidad fumada, calculando por separado para cada grupo de edad las defunciones por cada enfermedad que se esperarían entre los hombres que fumaban de 1 a 14, de 15 a 24 y 25 o más cigarrillos diarios, si la muerte por la enfermedad no se relacionara con el hecho de dejar de fumar. El número de defunciones esperado se sumó por cada edad y categoría de cantidad fumada, y las tasas estandarizadas de mortalidad se calcularon indirectamente, multiplicando la tasa de todos los fumadores de cigarrillos (actuales y ex fumadores) por la razón entre el número de defunciones observado y el esperado.

Los resultados muestran tres patrones distintos de conducta. Para el cáncer de pulmón (Figura 2), y el grupo de otras enfermedades relacionadas con el hábito de fumar, las tasas de mortalidad disminuyen rápido y se reducen progresivamente a medida que aumenta la duración de tiempo desde que se dejó de fumar. De este modo, después de 20 años, las tasas son solo 15 y 34% respectivamente del nivel de los que continuaban fumando, aunque todavía son de dos a tres veces mayores que las tasas de los no fumadores. Por otra parte, la mortalidad por bronquitis crónica primero sube, y a continuación, 10 años después de dejar de fumar, desciende muy por debajo de la tasa de los hombres que continuaban fumando. Finalmente, en cuanto a las enfermedades coronarias sin hipertensión y a las causas de defunción no relacionadas el patrón es complejo. En ambos grupos la mortalidad baja abruptamente en los hombres que hace poco han dejado de fumar, pero a continuación sube de nuevo, hasta bajar por último a una cifra que, 20 o más años después de dejar

Figura 2. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, estandarizada por edad y cantidad fumada, entre hombres que continuaban fumando cigarrillos y hombres que habían dejado de fumar por diferentes períodos (se excluyen los hombres que fumaban regularmente pipas o puros además de cigarrillos). La tasa correspondiente para los no fumadores era de 0,07 por 1.000.



Cuadro 25. Mortalidad entre fumadores de cigarrillos en diferentes fechas después de haber dejado de fumar (número de defunciones entre paréntesis).

Causa de defunción	Tasa de mortalidad por 1.000					
	Continuaban fumando cigarrillos[a]	Dejaron de fumar cigarrillos durante (años)				No fumadores[a]
		<5	5-9	10-19	20+	
Cáncer de pulmón	1,28(124)[b]	0,67(5)	0,49(7)[c]	0,18(3)	0,19(2)	0,07(3)
Bronquitis crónica	0,58(48)	0,71(5)	0,81(11)	0,06(1)	0,30(4)	0,05(2)
Enfermedades coronarias sin hipertensión	4,72(464)	3,52(28)	4-17(61)	3,87(59)	3-74(40)	3,34(113)
Otras causas relacionadas	0,65(69)[c]	0,50(4)	0,40(6)	0,33(5)	0,22(2)	0,10(3)
Causas no relacionadas	9,43(865)	6,26(49)	8-49(120)	9,27(136)	8,80(105)	8,52(315)
Todas las causas	16,62(1.566)	11,62(91)	14,25(204)	13,60(204)	13,38(153)	12,09(436)

[a]Calculado por el método B (véase el texto), y por tanto no es exactamente idéntico a las tasas de los cuadros anteriores.
[b]Incluye tres defunciones, también incluidas bajo su causa básica, en las cuales la enfermedad especificada era una causa contribuyente.
[c]Incluye una defunción, también incluida bajo su causa básica, en la cual la enfermedad especificada era una causa contribuyente.

de fumar, es solo ligeramente mayor que la de los no fumadores.

Sin duda estos patrones diferentes no pueden deberse a una sola causa, y tenemos que postular la interacción de algunos factores, probablemente de competencia. En el cáncer de pulmón y el grupo de otras enfermedades asociadas, los resultados pueden explicarse con facilidad si el uso de cigarrillos (o algún otro factor con frecuencia asociado con él) es un agente etiológico directo. No obstante, en la bronquitis crónica, la experiencia clínica sugiere que las tasas están influidas por la tendencia de los enfermos a dejar de fumar debido al rigor creciente de sus síntomas. De este modo, el grupo de hombres que han dejado de fumar incluirá un número desproporcionado de casos graves de bronquitis crónica y, como corolario, la mortalidad por esta enfermedad permanecerá más alta entre los ex fumadores comparados con los fumadores hasta que, a largo plazo, el cambio en los hábitos pueda ejercer un efecto beneficioso sobre la enfermedad entre los supervivientes.

En las enfermedades no relacionadas pudiera ocurrir que factores selectivos actúen exactamente a la inversa. Un médico que se da cuenta de que puede tener un carcinoma de intestino grueso, o que se ha recuperado recientemente de un ataque, apenas tendrá los mismos incentivos para rechazar el hábito de fumar. Tiene poco sentido dejar de fumar si se está en peligro de muerte y el acto de fumar no puede influir. Por lo tanto, no sería sorprendente si los médicos que se decidieron a dejar de fumar representaran, en cuanto a tales enfermedades, a los relativamente sanos. Del Cuadro 25 parece deducirse que este bien pudiera haber sido el caso, y que el efecto selectivo descrito no desaparece por completo hasta que no se ha dejado de fumar durante 10 años como mínimo. En la cardiopatía coronaria, creemos que la situación puede encontrarse entre la de las enfermedades relacionadas y la de las no relacionadas; en otras palabras, la mortalidad por la enfermedad puede reducirse dejando de fumar (directa o indirectamente mediante algún agente etiológico asociado con el hábito de fumar), pero el efecto estará complicado por una tendencia por parte de los médicos a no modificar sus hábitos de fumar después de que sospechan por primera vez la enfermedad.

En resumen, los médicos que dejan de fumar no constituyen una sección representativa de selección aleatoria, tal como idealmente sería deseable, sino que incluye a aquellos cuyas acciones han sido influidas por la presencia (o ausencia) de enfermedades sintomáticas. La valoración de los efectos de dejar de fumar debe tener en cuenta esta situación. No cabe duda de que la influencia de tales mecanismos selectivos será más marcada durante los primeros años después de dejar de fumar, y es probable que desaparezca con el tiempo. Por lo tanto, en el Cuadro 26 hemos comparado la mortalidad entre los

Cuadro 26. Mortalidad entre los fumadores de cigarrillos: efecto del agrupamiento de los hombres que habían dejado de fumar durante menos de cinco años con los que seguían fumando.

Causa de defunción	Tasa de mortalidad por 1.000			Tasa de mortalidad por 1.000		
	Todos los ex fumadores (A)	Continuaban fumando (B)	A como % de B	Ex fumadores desde 5 años o más (C)	Todos los demás fumadores (D)	C como % de D
Cáncer de pulmón	0,35[a]	1,28[b]	27	0,29	1,24	23
Bronquitis crónica	0,42	0,58	72	0,37	0,59	63
Enfermedades coronarias sin hipertensión	3,88	4,72	82	3,95	4,63	85
Otras causas relacionadas	0,36	0,65	55	0,33	0,64	52
Causas no relacionadas	8,44	9,44	89	8,86	9,18	97
Todas las causas	13,42	16,62	81	13,77	16,23	85

[a]Véase la nota [b] al pie del Cuadro 25.
[b]Véase la nota [a] al pie del Cuadro 25.

hombres que habían dejado de fumar hacía más de cinco años con la mortalidad entre todos los demás hombres que continuaban fumando o habían dejado hacía menos de cinco años. En otras palabras, aquellos que se seleccionaron recientemente se colocaron de nuevo en la población de fumadores, la cual se comparó entonces con aquellos que se seleccionaron hace cinco años (o muchos más, en muchos casos). En el cáncer de pulmón, la bronquitis crónica y el grupo de otras causas relacionadas, aumenta el contraste entre los que continuaban fumando y los ex fumadores. En las enfermedades coronarias se reduce ligeramente. En las enfermedades no relacionadas disminuye de modo tan perceptible que solo existe una diferencia del 3% entre las tasas.

Deducimos que la reducción de la mortalidad con el hecho de dejar de fumar es un efecto real en cuanto a las enfermedades "relacionadas", mientras que en las enfermedades "no relacionadas" es un artefacto debido a la selección. En las enfermedades relacionadas, la reducción del cáncer de pulmón se destaca notablemente.

Con tal reducción de la mortalidad—y las reducciones mucho más pequeñas en otras enfermedades—bien se puede preguntar hasta qué punto estos cambios se deben directamente al hecho de dejar de fumar y hasta qué punto se deben al hecho de que los que han dejado de fumar sean diferentes de la generalidad de fumadores respecto a sus hábitos previos de fumador (por ejemplo, si comenzaron tarde, no inhalaban o fumaban menos). La respuesta es que es improbable que tales factores expliquen los resultados. Las diferencias en la cantidad de tabaco fumado se han tenido ya en cuenta en los Cuadros 25 y 26, mediante el uso de tasas estandarizadas por cantidad. El Cuadro 27 muestra que la edad media con la cual estos hombres empezaron a fumar disminuye un poco a medida que aumenta el número de cigarrillos fumados diariamente, pero no existen diferencias apreciables ni progresivas entre los hombres que seguían fumando cigarrillos y los que habían dejado de hacerlo.

Los ex fumadores sí incluyen una mayor proporción de personas que no inhalaban (Cuadro 28). No obstante, esta diferencia se encuentra sobre todo entre los que fumaban poco y por lo tanto no puede tener un efecto importante, puesto que este grupo particular contribuye solamente con una pequeña proporción al exceso de mortalidad debido a las enfermedades relacionadas. No tenemos datos suficientes para medir el efecto de modo más cuantitativo.

El hecho de que es improbable que los factores de este tipo tengan influencia también se indica por los resultados de ambas mitades de nuestro estudio. Los datos (Cuadro 29) se clasifican de acuerdo con los hábitos de fumar registrados en el primer cuestionario (e incluyen los resultados del cáncer de pulmón que se consignaron en el Cuadro 11). Para los tres grupos de enfermedades que están estrechamente relacionados con el hábito de fumar cigarrillos, la mortalidad entre los hombres que habían dejado de fumar

Cuadro 27. Edad media en la cual comenzaron a fumar los fumadores de cigarrillos divididos por continuidad y cantidad fumada[a] (estandarizada por edad en el momento de la encuesta).

Grupo	Edad media al comenzar, según el número de cigarrillos diarios fumados últimamente		
	1-14	15-24	25+
Fumaban el 1/11/51	20,3	19,7	19,1
Dejaron hace menos de 10 años	20,7	19,9	19,8
Dejaron hace 10 años o más	19,6	19,3	19,3

[a]Las edades son algo mayores de las que se anticiparían según la experiencia actual; no obstante, se refieren a una sección de la población compuesta de graduados universitarios, algunos de los cuales completaron su educación antes de la primera guerra mundial. La edad media está fuertemente ponderada por los pocos médicos que comenzaron a fumar después de los 25 años de edad; en cada grupo, la edad más frecuente al empezar a fumar fue uno o dos años menos que la media.

Cuadro 28. Porcentaje de inhaladores entre los fumadores de cigarrillos, divididos por continuidad y cantidad fumada (estandarizados por edad en el momento de la encuesta).

Grupo	Porcentaje de inhaladores, según el número de cigarrillos diarios fumados últimamente		
	1-14	15-24	25+
Fumaban el 1/11/51	68	80	81
Dejaron hace menos de 10 años	59	77	80
Dejaron hace 10 años o más	34	72	73

Cuadro 29. Mortalidad por varias causas en el primero y segundo período de cinco años de observación; personas que continuaban fumando cigarrillos y ex fumadores de cigarrillos.

	Tasa de mortalidad por 1.000			
	Continuaban fumando		Ex fumadores	
Causa de defunción	Primer período de 5 años	Segundo período de 5 años	Primer período de 5 años	Segundo período de 5 años
Cáncer de pulmón[a]	1,22	1,28	0,41	0,09
Bronquitis crónica	0,55	0,61	0,45	0,32
Enfermedades coronarias sin hipertensión	4,50	4,64	3,19	4,17
Otras causas relacionadas	0,67	0,64	0,36	0,30
Causas no relacionadas	9,14	9,37	7,51	8,63
Todas las causas	16,02	16,48	11,93	13,51

[a]Incluye cuatro defunciones entre los que continuaban fumando cigarrillos, en las cuales el cáncer de pulmón fue certificado como causa contribuyente (método A).

era inferior a la que existía entre los hombres que continuaban fumando, y se redujo más con el paso del tiempo. Es difícil ver cómo estos resultados hubieran podido producirse si el hecho de dejar de fumar no hubiera reducido al mismo tiempo el grado de exposición a algún agente etiológico específico.

En el Cuadro 23 se muestra que los fumadores de pipa y de puros tuvieron una mortalidad por todas las causas (12,2) insignificantemente más alta que la de los no fumadores (12,1). Aunque, al mismo tiempo, había evidencia de que el hábito de fumar en pipa o puros contribuye al desarrollo de los cánceres del tracto respiratorio superior y digestivo superior, y a la bronquitis crónica, el efecto en la mortalidad total es claramente pequeño. Por lo tanto, no es sorprendente que no se encuentre ninguna reducción en la mortalidad total cuando se ha dejado de fumar en pipa o puros. Por el contrario, la tasa de mortalidad entre los ex fumadores de pipa o puros (13,8) es ligeramente mayor que la mortalidad entre los hombres que han continuado fumando (11,9). La información obtenida de ambos cuestionarios muestra que el exceso de mortalidad se limita completamente a los hombres que habían dejado de fumar hacía menos de cinco años (35,8), y que los hombres que habían dejado de fumar hacía cinco años o más tienen una tasa de mortalidad que es todavía menor que la que existe entre los no fumadores (9,8 frente a 12,1; $P = 0,02$).

El número de defunciones entre los ex fumadores de pipa o puros es demasiado pequeño para permitir la realización de cálculos útiles según las diferentes causas de defunción. No obstante, se puede observar que durante los cinco primeros años después de dejar de fumar, existe una mortalidad aumentada respecto a las enfermedades no relacionadas con el hábito de fumar, así como con las relacionadas. La explicación más probable de este aumento de la mortalidad parece que era un artefacto debido al efecto de enfermedad en el hábito de fumar. Si este es el caso, resulta que entre los médicos el efecto varía con el método de fumar, es decir, la tendencia de los fumadores de pipa o puros a dejar de fumar y la de los fumadores de cigarrillos a continuar (véase el Cuadro 25).

MORTALIDAD EN RELACION CON LA INHALACION

En nuestro segundo cuestionario de 1957 se obtuvo información sobre la inhalación, y se utilizaron las defunciones observadas en los tres años subsiguientes para calcular las tasas de mortalidad de los hombres que dijeron que inhalaban y de los que dijeron que no lo hacían. Para obtener más datos hemos añadido a estas defunciones las que se produjeron en el undécimo año del estudio. Puede que aún no se haya notificado un pequeño número de estas defunciones del undécino año—es decir, de las que se produjeron antes del 1 de noviembre de

1962—con lo cual las tasas de mortalidad pueden subestimar muy ligeramente las verdaderas cifras; también pueden estar reducidas por la falta de respuestas de todos los médicos en 1957, algunos de los cuales se sabía que no contestaron porque estaban enfermos. No obstante, la proporción de los que no respondieron era muy pequeña (2%), y esta falta selectiva de respuestas no puede haber afectado apreciablemente al contraste entre las tasas.

En algunos estudios anteriores se ha mostrado que la inhalación varía con la edad, el método de fumar y la cantidad fumada. En este estudio se observaron tendencias similares, así como para la duración de tiempo desde que se dejó de fumar (Cuadros 28 y 30). Por lo tanto, es necesario tener en cuenta todos estos factores cuando se compara la incidencia de defunciones por diferentes causas entre los que inhalan y los que no lo hacen. Así pues, las tasas que se presentan en el Cuadro 31 se limitan a los fumadores exclusivamente de cigarrillos, y se han estandarizado por cantidad fumada (utilizando las tres categorías de 1 a 14, de 15 a 24 y de 25 o más cigarrillos diarios), así como por edad. Además, para evitar complicaciones debidas al hecho de dejar de fumar, los cálculos se han limitado a los hombres que seguían fumando solo cigarrillos en el momento del segundo cuestionario.

Los resultados muestran que mientras la mor-

Cuadro 30. Hábitos de inhalación por edad, método de fumar y cantidad fumada (médicos del sexo masculino de 25 años y más).

	Porcentaje de inhaladores entre						
	Fumadores de cigarrillos que seguían fumando diariamente			Todos los que seguían fumando cigarrillos	Ex fumadores de cigarrillos	Fumadores de cigarrillos y otros, que seguían fumando	Fumadores de pipa o puros,[a] o ambos, que seguían fumando
Edad (en años)	1-14	15-24	25+				
25-34	85	93	95	90	82	74	12
35-44	78	89	89	85	76	60	10
45-54	65	78	81	75	62	47	7
55-64	54	70	73	66	57	36	5
65-74	49	66	59	58	49	30	4
75 o más	38	47	46	41	41	26	4
Todas las edades	67	81	81	76	63	47	7

[a]Las cifras de los pocos fumadores de puros son casi idénticas a las de los fumadores de pipa.

Cuadro 31. Mortalidad entre los hombres que seguían fumando cigarrillos, según sus hábitos de inhalar, comparada con la de los no fumadores (número de defunciones entre paréntesis).

	Tasa de mortalidad por 1.000 hombres		
	Continuaban fumando cigarrillos		
Causa de defunción	Inhaladores	No inhaladores	No fumadores
Cáncer de pulmón	1,88(33)[a]	1,10(11)	0,03(1)
Bronquitis crónica	0,72(12)	0,51(7)	0,07(1)
Enfermedades coronarias sin hipertensión	5,22(113)	5,09(60)	3,29(50)
Otras causas relacionadas	0,70(17)	0,48(4)	0,12(2)
Causas no relacionadas	9,27(171)	8,65(99)	7,32(112)
Todas las causas	17,73(345)	15,83(181)	10,82(166)

[a]Incluye una defunción también incluida bajo su causa básica, en la cual el cáncer de pulmón fue certificado como causa contribuyente.

talidad por todas las causas era ligeramente más alta entre los inhaladores (17,73) que entre los no inhaladores (15,83), la diferencia varía mucho según la causa de defunción. El mayor exceso relativo se observó con el cáncer de pulmón (71%, P=0,10), y el siguiente en importancia con la bronquitis crónica (41%) y el grupo de otras causas relacionadas[7] (46%). Se observaron solo pequeñas diferencias estadísticamente no significativas en las enfermedades coronarias sin hipertensión (3% de exceso entre los inhaladores), y en el gran grupo de causas no relacionadas (7% de exceso entre los inhaladores). Por cada causa, la tasa de los no inhaladores era mayor que la de los no fumadores, pero el exceso era menor para las enfermedades no relacionadas (solo 18%).

Con solo 44 defunciones por cáncer de pulmón, la comparación de las tasas entre los hombres que han fumado diferentes números de cigarrillos no debe ser nada fidedigna. Sin embargo, las cifras que se consignan en el Cuadro 32 pueden dar una indicación del patrón probable, es decir, que la importancia de inhalar es más marcada entre los que fumaban poco (ninguno de los cuales murió de cáncer de pulmón si no inhalaban), y menos marcada entre los que fumaban mucho. Entre los que fumaban poco hasta moderadamente el exceso de mortalidad entre los inhaladores es significativo (P=0,01). Entre los que fumaban mucho, la tasa era realmente superior entre los no inhaladores, pero esta diferencia pudiera haberse producido por casualidad (0,4<P<0,5).

Cuadro 32. Mortalidad por cáncer de pulmón según el número de cigarrillos fumados y el hábito de inhalar (número de defunciones entre paréntesis).

Número de cigarrillos fumados diariamente	Tasa de mortalidad por 1.000 personas que seguían fumando, por año	
	Inhaladores	No inhaladores
1-14	1,59 (11)	0,00
15-24	1,95 (13)	0,86 (4)
25 o más	2,16 (9)[a]	2,98 (7)

[a]Véase la nota al pie del Cuadro 31.

MORTALIDAD ENTRE LAS MUJERES

Las médicas disponibles para el estudio constituyen menos de la quinta parte de los médicos (18%), y pocas de ellas se encuentran en los grupos de edad de alta tasa de mortalidad (40% tenían menos de 35 años, frente a 29% de los hombres, y 5% tenían 65 años o más, frente a 12%). Así pues, las defunciones observadas son mucho menores, y se puede obtener muy poca información acerca de las causas de defunción. Por lo tanto, para incrementar los números, hemos incluido 48 defunciones que se produjeron en el undécimo año del estudio, las cuales llevan el número total de defunciones en mujeres a 414.

El Cuadro 33 muestra la mortalidad en cada uno de los seis grupos de enfermedades relacionadas con el hábito de fumar en los hombres y para las restantes causas no relacionadas de defunción. Los resultados están de acuerdo con los de los hombres en que no se observa ninguna relación entre el hábito de fumar y estas causas "no relacionadas", y estas explican el 80% de todas las defunciones entre las mujeres. La mortalidad entre las fumadoras de cigarrillos (6,60) es idéntica a la de las no fumadoras (6,60). Las 11 defunciones atribuidas a cáncer de pulmón, cáncer del resto del tracto respiratorio y del tracto digestivo superior, y bronquitis crónica estaban concentradas, igual que entre los hombres, entre las fumadoras; pero la cirrosis de hígado y el alcoholismo (cuatro defunciones), y las enfermedades coronarias con ausencia de hipertensión (56 defunciones), no mostraron tal relación. (Solo una defunción se atribuyó a tuberculosis pulmonar y ninguna a úlcera péptica.) Para las enfermedades coronarias, la mortalidad de los médicos que fumaban cigarrillos era solo 10% mayor que la de los no fumadores, y las 56 defunciones de médicas son realmente insuficientes para tener confianza en que la experiencia de los dos sexos sea distinta. Además, se puede observar que a edades inferiores a los 65 años—con la cual la relación era más marcada entre los hombres—la tasa de mortalidad de las mujeres era más alta entre las fumadoras de cigarrillos (0,35) que entre las no fumadoras (0,26).

El examen de los pocos datos sobre el cáncer de pulmón muestra que la tasa de mortalidad era más alta entre las mujeres que fumaban 15 o más cigarrillos diarios (la tasa era más baja entre las 244 mujeres en la categoría de fuma-

[7]Otras enfermedades del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior, tuberculosis pulmonar, úlcera péptica y cirrosis de hígado y alcoholismo.

Cuadro 33. Tasas estandarizadas de mortalidad por varias causas entre médicas en relación con los hábitos de fumar.[a]

Causa de defunción	No. de defunciones	Tasa de mortalidad por 1.000 mujeres por año							
		Todas las mujeres	No fumadoras	Fumadoras	Ex fumadoras	Continuaban fumando	No. de cigarrillos diarios (mujeres que seguían fumando)		
							1-14	15-24	25+
Cáncer de pulmón	7	0,08	0,03	0,13	0,08	0,15	–	0,41	0,22
Otros cánceres del tracto respiratorio y digestivo superior	2	0,04	–	0,07	–	0,11	–	0,27	0,22
Bronquitis crónica	2	0,04	–	0,08	–	0,11	0,05	0,27	–
Tuberculosis pulmonar	1	0,03	0,04	–	–	–	–	–	–
Cirrosis de hígado y alcoholismo	4	0,06	0,04	0,07	0,16	0,03	–	0,10	–
Enfermedades coronarias sin hipertensión	56	1,14	1,25	0,99	1,26	0,84	0,41	1,25	2,62
Otras causas (no relacionadas)	342	6,72	6,60	6,60	5,94	6,93	6,30	8,60	5,70
Todas las causas	414	8,10	7,95	7,94	7,44	8,17	6,76	10,89	8,76

[a]Solo una mujer dijo que fumaba en pipa además de cigarrillos, y ninguna mujer fumaba solo pipa o puros. Para el propósito de este análisis, se ha ignorado la pequeña cantidad adicional de tabaco de pipa.

doras de mayor consumo, es decir, las que fumaban 25 o más cigarrillos diarios, pero se basa solo en una defunción). Todas las tasas eran más bajas (a veces considerablemente) que las de los hombres, e incluso con estas pequeñas cifras parece que para explicar la diferencia es necesario algún factor diferente de la cantidad fumada.

De hecho, pueden intervenir otros factores de la historia de fumadora, en particular: 1) la edad con la cual se empieza a fumar y 2) la proporción de inhaladores. Las médicas que continuaban fumando cigarrillos en 1951 empezaron a fumar, en promedio, a la edad de 24,7 años, cuatro años y medio mayores que los médicos correspondientes (véase el Cuadro 27). Entre los médicos que tenían 55 años o más en 1951—es decir, aquellos que han contribuido con la mayoría de los casos de cáncer de pulmón—la diferencia era mayor; las mujeres de estas edades empezaron a fumar a una edad media de 28,3 años comparada con 20,2 años en los hombres.

Las diferencias en los hábitos de inhalar se muestran en los Cuadros 30 y 34. A cada nivel de fumador y por cada edad había menos inhaladores entre las mujeres que entre los hombres, y la diferencia era más marcada a la edad de 55 años y más, cuando el riesgo de cáncer era máximo. A estas edades y a cada nivel de fumador la proporción de inhaladores era aproximadamente dos veces mayor entre los hombres que entre las mujeres.

No tenemos datos suficientes para tomar en consideración estas diferencias, pero parece (véase el Cuadro 32) que la diferencia en la inhalación reducirá la tasa de mortalidad de las mujeres en relación con la de los hombres, y es razonable suponer que la edad media más avanzada a la cual empezaron a fumar tendría un efecto similar. Estas diferencias también pueden afectar no solamente la tasa relativa de mortalidad por cáncer de pulmón en ambos sexos, sino también, en mayor o menor grado, las tasas de todas las demás "enfermedades relacionadas".

DISCUSION GENERAL

En las secciones anteriores hemos presentado nuestras observaciones; ahora abordaremos su interpretación. Tenemos que considerar, tal como sucede en casi todo problema sobre epidemiología humana, las *asociaciones* observadas, en el caso presente las asociaciones entre los hábitos de fumar y las características de la mortalidad.

Cuadro 34. Hábitos de inhalar por edad y cantidad fumada (médicas de 25 años y más).

	Porcentaje de inhaladoras entre las que seguían fumando		
	Número de cigarrillos fumados diariamente		
Edad (años)	1-14	15-24	25+
25-34	73	91	78[a]
35-44	63	71	
45-54	43	59	54
55-64	26	34	47
65-74	17	26	
75 o más	17	18	25[a]
Todas las edades	44	55	58
[b]Mujeres de 55 años o más	22	29	36
[b]Hombres de 55 años o más	50	65	64

[a]Grupos de edad combinados debido a que el número de mujeres en un grupo de edad era menos de 10.
[b]Estandarizada por edad.

De estas asociaciones, junto con todas las demás evidencias disponibles en el hombre y en los animales, tenemos que decidir si la asociación implica la *causalidad.*

Para este propósito podemos considerar nuestras tasas de mortalidad por lo menos de dos maneras: 1) podemos calcular la diferencia *absoluta* entre ellas y 2) podemos calcular la *razón* de una a la otra. Por ejemplo, hemos encontrado tasas de mortalidad por 1.000 personas por año, de cáncer de pulmón, de 0,07 entre los no fumadores, de 0,93 entre los fumadores de cigarrillos y de 2,23 entre los fumadores de 25 o más cigarrillos diarios (veánse los Cuadros 23 y 24). Con estas cifras podemos decir que el exceso de la mortalidad en los fumadores de cigarrillos frente a los no fumadores ha sido de 0,86 defunciones por 1.000, y entre los que fumaban muchos cigarrillos frente a los que no fumaban, de 2,16 defunciones por 1.000, es decir, las diferencias absolutas. De modo alternativo, podemos decir que la tasa de mortalidad de los fumadores de cigarrillos por cáncer de pulmón ha sido 13 veces mayor que la tasa entre los no fumadores, y que la tasa de mortalidad entre los que fumaban muchos cigarrillos ha sido más de 30 veces mayor que la tasa entre los no fumadores, es decir, las razones.

Ambas maneras de considerar los datos son legítimas, y ambas tienen sus aplicaciones. Si queremos saber cuántas defunciones adicionales resultarán por el hábito de fumar (presumiendo por el momento la causalidad), entonces está claro que tenemos que calcular las diferencias absolutas. Por cierto, podemos encontrar que un ascenso de proporción pequeña en la mortalidad por una causa frecuente de defunción, tal como la trombosis coronaria, tiene un mayor efecto en la mortalidad total que un ascenso importante por una causa menos frecuente, tal como el cáncer de pulmón. Pero, a pesar de la opinión de Berkson *(3),* seguramente no resulta que esta medida óptima del efecto en la mortalidad total sea también la mejor medida en relación con la etiología. Aquí los contrastes dados por las razones pueden ser mucho más informativos y concluyentes. En efecto, en muchas investigaciones epidemiológicas del pasado, el indicio de la etiología se encontró en la importante razón de las tasas de morbilidad entre los consumidores frente a los no consumidores de, por ejemplo, agua o alimentos, y no en la diferencia absoluta entre sus tasas de morbilidad. El hecho de que hubiera una proporción de 20 víctimas entre los consumidores, digamos, por cada una entre los no consumidores, se destaca claramente. En general, seguiremos este ejemplo. Sobre esta base, no tenemos asociaciones para indagar dentro de las numerosas causas de defunción, que comprenden el 60% de la mortalidad total. Pero, en contraste, en el restante 40%, hay siete causas (o grupos de causas) que presentan *prima facie* un caso de causa y efecto. Tenemos que examinar por separado cada uno de ellos.

Cáncer de pulmón

Respecto al cáncer de pulmón, nuestras cifras confirman completamente y refuerzan con mayor número de defunciones, las que hemos publicado con anterioridad. También están de acuerdo con las obtenidas por Hammond y Horn *(4)* y por Dorn *(5),* y con otros estudios resumidos en el Informe del Comité Consultivo del Director General del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos *(6).* Con las mayores cifras que ahora aportamos, la relación aproximadamente lineal que se produce entre la mortalidad y el número de cigarrillos fumados diariamente es muy notable (véase la Figura 1). No existe aquí evidencia de ningún umbral que deba traspasarse antes de que tenga lugar una respuesta

en la mortalidad. Por otra parte, existe evidencia de una relación tan estrecha que llega a ser siempre más difícil concebir que cualquier otro factor ambiental correlacionado con el hábito de fumar cigarrillos sea la causa real y fundamental. También es notable e informativa la reducción de la mortalidad que sigue pronto al abandono del hábito de fumar. Por lo inesperado que esto pueda ser a primera vista, es totalmente consistente con los descubrimientos de Auerbach *et al. (7)* sobre las anormalidades patológicas que se observan en el endotelio bronquial de los fumadores y ex fumadores. Se observaron células con "núcleos atípicos comparables a las células en casos de cáncer de pulmón" en el 93% de las secciones bronquiales de 72 fumadores de cigarrillos y en solo el 6% de las secciones de 72 ex fumadores de cigarrillos. Además, se observó un tipo peculiar de célula con un núcleo en proceso de desintegración en los ex fumadores, y exclusivamente en ellos, 43 de los cuales tenían estas "células únicas".

Este aspecto de caída creciente de la mortalidad con el paso del tiempo desde que se dejó de fumar no puede explicarse, creemos, en términos genéticos. Si, de acuerdo con la hipótesis de Fisher *(8)*, los fumadores que deciden selectivamente dejar de fumar son los que de todas formas padecen una mortalidad relativamente baja por cáncer de pulmón, entonces esta mortalidad relativamente baja debería ser una característica constante del grupo. Este sería su destino genético en todos los momentos. No obstante, el Cuadro 29 da una impresión muy distinta. Mientras que la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón entre los que siguen fumando permanece sin cambio, entre los ex fumadores hay una tasa de 0,41 por 1.000 durante nuestros primeros cinco años de observación, la cual disminuye a 0,09 en el segundo período de cinco años. Estos resultados se amplían en el Cuadro 25; entre los que continuaban fumando cigarrillos, la tasa es de 1,28 por 1.000, mientras que entre los ex fumadores es de 0,67 durante los primeros cinco años después de dejar de fumar, de 0,49 durante el quinto hasta el noveno, de 0,18 durante el décimo hasta el decimonoveno, y de 0,19 después de 20 años o más. En términos ambientales, podemos explicar esta secuencia de modo muy sencillo. Vemos que los efectos de la exposición a un factor ambiental disminuyen a medida que transcurre el tiempo.

Existe otro aspecto de estos datos que rechaza el argumento de que el exceso del cáncer de pulmón entre los fumadores comparados con los no fumadores es meramente una característica de sus diferentes constituciones genéticas. Durante los 10 años de esta investigación, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón entre todos los hombres de Inglaterra y Gales con 25 años o más ha subido 22% (de 1,04 por 1.000 en 1952-1956 a 1,27 por 1.000 en 1957-1961). Por otra parte, considerando nuestra población de médicos del sexo masculino *en conjunto,* descubrimos que su mortalidad por cáncer de pulmón ha bajado (véase el Cuadro 11). Así pues, durante los primeros cinco años, de 1951 a 1956, la tasa de mortalidad fue de 0,69 por 1.000 por año, y durante el segundo período de cinco años, de 1956 a 1961, fue de 0,64 con una reducción del 7%, y esta cifra debe exponer de manera incompleta el cambio real, puesto que durante el primero o los dos primeros años de la investigación sabemos que la mortalidad que registramos era indebidamente favorable[8] (véase la página 682). Ya que estamos considerando la población completa, el cambio no puede explicarse por ningún factor selectivo, y creemos que se trata de un reflejo del cambio concurrente en los hábitos de fumar de los médicos. De los 31.208 hombres en 1951, cerca de 17.500 fumaban cigarrillos (exclusivamente o junto con pipa o puros, o ambos); en 1958, la cifra correspondiente era de 13.500 (véase el Cuadro 1). De los que en 1951 fumaban solo cigarrillos, 29% habían reducido la cantidad en 1958 (incluso aquellos que habían dejado de fumar por completo), 5% habían cambiado a pipa o puros, o ambos, y solo 2% habían aumentado su consumo (véase el Cuadro 3).

Nuestros datos sobre la inhalación constituyen otro aspecto nuevo de esta investigación. Con respecto a esto, podemos recordar que nuestras investigaciones retrospectivas de enfermos y testigos pareados mostró muy poca diferencia entre ellos *(9)*. En total (hombres y mujeres), 64,4% de los enfermos que padecían cáncer de pulmón y 66,6% de los que padecían otras enfermedades dijeron que inhalaban, y se encontraron resultados similares en los hombres y mujeres por se-

[8]Esta característica también debe contribuir a la diferencia entre los médicos y la población general en los primeros cinco años de la investigación. Otros factores incluirán una proporción sustancialmente más alta de no fumadores entre los médicos que nos habían contestado y tal vez otras diferencias en los hábitos de fumar.

parado. Reflexionando, una característica que debe haber contribuido a esta igualdad era la inclusión en el grupo de testigos de enfermos que padecían enfermedades que hoy hemos descubierto que también se relacionan con el hábito de inhalar, por ejemplo, la bronquitis. Respecto a este mismo defecto, un análisis posterior según el número de cigarrillos fumados dio los resultados que se presentan en el Cuadro 35.[9] Entre los que fumaban poco y moderadamente, encontramos de nuevo solo poca diferencia, mientras que entre los que fumaban mucho y dijeron que inhalaban hay una reducción en la proporción con cáncer de pulmón, lo que es mucho menos evidente entre los testigos.

En una encuesta similar a gran escala que realizaron en París Schwartz *et al. (11),* los resultados fueron distintos. Ellos muestran un exceso muy importante de inhaladores entre los enfermos de cáncer de pulmón que fumaban poco. Por otra parte, el exceso disminuye a medida que aumenta el consumo de tabaco, y, tal como en nuestras propias cifras, se invierte en el nivel más alto de fumador. Spicer *(12),* en un estudio extenso realizado conjuntamente con la Asociación Británica contra la Tuberculosis, también descubrió la misma tendencia.

En nuestra investigación prospectiva actual, hasta ahora el número de defunciones es pequeño, pero parece indicar un peligro la inhalación en los niveles inferiores de fumador y sus desaparición en los niveles altos. No tenemos explicación para este último fenómeno. Pero es cierto que existen muchos aspectos del hábito de fumar que desconocemos. Por ejemplo, ¿es que los que fuman un número muy alto de cigarrillos y que inhalan fuman menos del cigarrillo? ¿Inhalan tan profundamente estos fumadores que el humo se deposita en los alvéolos en lugar de hacerlo en los bronquios *(13)*? Y así sucesivamente.

Estas cuestiones se plantean de modo urgente, tal como hemos demostrado, en la comparación de la mortalidad de los hombres con la de las mujeres. Dado que las mujeres comenzaron a fumar a una edad más avanzada e inhalaban mucho menos, es insuficiente tomar en consideración únicamente la cantidad fumada. Por lo tanto, si el solo hecho de fumar cigarrillos es o no suficiente para explicar la gran diferencia de mortalidad entre sexos, es una cuestión abierta; pero por cierto, no se puede afirmar que no lo sea.

Una característica muy notable es la mortalidad muy baja entre los no fumadores de ambos sexos. Con un número bastante alto de médicos en riesgo, durante 10 años hemos observado solo tres defunciones por cáncer de pulmón en hombres y una entre mujeres.[10] La mayoría de los médicos en el Reino Unido deben ejercer en distritos urbanos, y en ausencia del hábito de fumar no han padecido cáncer de pulmón por la contaminación del aire del tipo y nivel a los cuales han estado expuestos durante los últimos 50 a 60 años. Esto, por cierto, no rechaza la posibilidad de que algún factor urbano actúe sinergéticamente con el hábito de fumar. Lo que sí muestra es que en ausencia de todo consumo de tabaco, la tasa sería solo 11% de la que prevalece en la actualidad. No podemos pasar forzosamente de los médicos a la población en general con sus diferentes hábitos de fumar y algunos riesgos ocupacionales. No obstante, la tasa estimada de mortalidad de nuestros médicos no fumadores es similar a las tasas obtenidas de otras poblaciones en otros estudios, incluyendo nuestra gran encuesta retrospectiva *(9, 14).* Por lo tanto, parece probable que sin el hábito de fumar, la mortalidad por cáncer de pulmón en Inglaterra y Gales también podría estar en un nivel bajo similar.

Ya hemos mostrado la probabilidad de que una reducción de la tasa actual de mortalidad siga bastante rápidamente a una reducción del consumo de cigarrillos.

La manera por la cual el hábito de fumar

[9]Estas cifras difieren de las publicadas por R. A. Fisher *(10),* quien, cuando le suministramos estos datos, utilizó solo aquellos que se referían a la primera mitad de nuestra encuesta.

[10]Es muy dudoso si una de ellas se debió de hecho a cáncer de pulmón primario. A un hombre de 79 años, con diarrea y pérdida de peso, un médico consultor le diagnosticó un carcinoma broncogénico con base en un solo examen radiológico de tórax. Nos remitieron las placas radiológicas y buscamos las opiniones de dos radiólogos. Los dos informaron independientemente que había múltiples opacidades redondeadas en ambos pulmones y que lo más probable era que las lesiones fueran secundarias a un cáncer primario en otro lugar. De los otros tres diagnósticos, uno (también en un hombre de 79 años) se hizo con base en un historial de tres meses de debilidad, disnea, tos y esputo sanguinolento; se presentaron edemas en la pierna derecha después de tres semanas y se produjo la muerte dos meses más tarde. Un examen con papilla de bario fue negativo; se rechazó un examen radiológico de tórax. Los otros dos diagnósticos (en un hombre de 37 años y en una mujer de 63 años) se confirmaron histológicamente; en ambos casos el tumor era un carcinoma de células en grano de avena.

Cuadro 35. Encuestas retrospectivas sobre la frecuencia de inhalar.

No. de cigarrillos diarios	Doll y Hill, % de inhaladores		Schwartz *et al.*, % de inhaladores	
	Enfermos de cáncer de pulmón	Enfermos testigo	Enfermos de cáncer de pulmón	Enfermos testigo
1-4	50	48	50	29
5-9	81	79		
10-14			59	46
15-19	72	82		
20-24				
25-29			61	46
30+	62	71	60	72

ejerce sus efectos sigue dudosa. De modo experimental, el alquitrán del humo del tabaco es carcinogénico cuando se aplica a la piel de los animales de laboratorio *(15)*, aunque en general, según parece, no fuertemente; no obstante, también tiene una acción estimulante considerable *(16)*. Si cualquiera de estas observaciones es pertinente, la última puede ser la más importante, puesto que la rápida reducción de las defunciones por cáncer de pulmón después de dejar de fumar es similar a la reducción de los cánceres de piel en los animales cuando se deja de aplicar un agente estimulador *(17, 18)*. La sugerencia de que en un individuo "propenso al cáncer", el efecto puede ser solamente el de acelerar la aparición del cáncer y de situarlo en una localización particular *(19)* no es apoyada por la evidencia. Si existe tal efecto, deberían encontrarse menos cánceres en otras localizaciones entre los fumadores que entre los no fumadores. De hecho, no existe evidencia de esto hasta después de los 75 años de edad (Cuadro 36). Además, otras pruebas provenientes de estudios tanto familiares como industriales *(20-22)* tienen gran peso contra la existencia de cualquier "propensión general al cáncer" en el hombre.

Cuadro 36. Tasa de mortalidad por cánceres relacionados y no relacionados, según los hábitos de fumar y la edad (número de defunciones entre paréntesis).

Edad (años)	Tasa de mortalidad por 1.000			
	Cáncer de pulmón y del tracto respiratorio superior y digestivo superior		Otros cánceres	
	No fumadores	Fumadores	No fumadores	Fumadores
25-29	–	–	0,19(1)	0,49(5)
30-34	–	–	0,20(2)	0,23(6)
35-39	0,10(1)	0,03(1)	0,57(6)	0,27(10)
40-44	–	0,08(3)	0,24(2)	0,39(15)
45-49	–	0,18(6)	0,82(5)	0,56(19)
50-54	–	0,69(21)	0,66(3)	1,18(36)
55-59	–	1,32(36)	1,16(4)	1,11(30)
60-64	–	2,52(51)	1,76(4)	2,82(57)
65-69	–	2,95(44)	6,02(9)	3,89(58)
70-74	0,92(1)	2,94(34)	2,75(3)	6,41(74)
75-79	2,34(2)	4,06(33)	12,87(11)	8,00(65)
80-84	–	4,52(22)	16,46(10)	12,92(63)
85 y más	–	3,35(8)	32,35(11)	13,82(33)
25 y más[a]	0,11(4)	0,91(259)	1,87(71)	1,65(471)

[a]Tasas estandarizadas.

Cánceres del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior

Este grupo incluye algunos tipos diferentes de cáncer que varían en su incidencia en diferentes poblaciones, de modo independiente, según parece, uno de otro. Por lo tanto, es probable que tengan causas distintas. Sin embargo, existen muchas evidencias que sugieren que la mayoría de ellos se relacionan en algún grado con el consumo de tabaco en una u otra forma. Esta relación se ha demostrado repetidas veces en estudios retrospectivos de enfermos y se confirmó en todos los estudios prospectivos revisados por el Comité Consultivo del Director General. No obstante, a diferencia del cáncer de pulmón, la asociación es menos característica del consumo de cigarrillos, y, en efecto, en algunos estudios la relación es igualmente, e incluso más estrecha, con el consumo de tabaco en pipas o puros. En el estudio actual tenemos insuficientes defunciones para permitir un examen por separado de cada una de las localizaciones, pero, tomando el grupo en conjunto, nuestros resultados están de acuerdo con los de otros estudios e indican que estos cánceres son aproximadamente cinco veces más frecuentes en los fumadores que en los no fumadores.

Sin embargo, la cuestión de si esta observación debe interpretarse de modo que signifique que tales cánceres son causados por el consumo de tabaco sigue siendo dudosa. Que esto pueda ser el caso parece deducirse del hecho de que el humo de tabaco debe pasar por la boca y la laringe antes de llegar a los bronquios, y que en los bronquios es carcinogénico. No obstante, existen dos pruebas que pesan en contra. Primero, la mortalidad por algunos de estos cánceres ha bajado en años recientes, mientras que han subido tanto el consumo de tabaco como la mortalidad por cáncer de pulmón. Por ejemplo, entre 1942 y 1962, mientras que el número de defunciones atribuidas al cáncer de pulmón en Inglaterra y Gales subió 325%, el número atribuido al cáncer de esófago subió solamente 8%, y los números atribuidos al cáncer de laringe y al cáncer de la cavidad bucal y de faringe *descendieron* 22 y 36%, respectivamente. Semejantes diferencias no pueden explicarse por diferentes tendencias en la tasa de mortalidad, ni tampoco, así lo pensamos, por un cambio diferencial en los niveles de diagnóstico. En algún grado, pueden deberse a un cambio en la manera por la cual se ha fumado el tabaco (desde pipa hasta cigarrillos). No sabemos lo suficiente sobre el mecanismo y las relaciones temporales de la inducción del cáncer para poder estimar cualquier efecto posible de este cambio, pero es difícil creer que esta sea la explicación completa.

En segundo lugar, se ha notificado que todos estos cánceres se relacionan estrechamente con el consumo de alcohol, y este por sí solo debe resultar en alguna asociación con el consumo de tabaco, dada la tendencia de que las personas que beben mucho también fuman mucho (véase la página 716). A este respecto, quizás es notable que nuestros resultados muestran que el exceso de mortalidad entre los fumadores en conjunto se debe en gran parte a una mortalidad muy aumentada entre los que fumaban mucho, situación similar a la que se observó en las 33 defunciones atribuidas a la cirrosis de hígado o al alcoholismo. En nuestro estudio no buscamos datos sobre el consumo de alcohol, con lo cual es imposible valorar el efecto de ambos factores por separado. No obstante, según Schwartz *et al. (23)* y Wynder *et al. (24-26)*, quienes realizaron estudios retrospectivos detallados de enfermos con todo estos cánceres, el alcohol y el tabaco ejercen efectos independientes. Según Wynder y Bross, el efecto del alcohol es distinto del efecto del tabaco, en cuanto a que no es proporcional a la cantidad consumida, pero se concentra principalmente en los que beben mucho. Si es así, pudiera explicar una gran parte de la discrepancia en las tendencias en las tasas de mortalidad por los diferentes cánceres.

Según las pruebas actuales, la conclusión más razonable es que tanto el tabaco como el alcohol desempeñan algún papel en su producción, pero que ambos factores están correlacionados y no es posible cuantificar sus efectos por separado.

Bronquitis crónica

La asociación de la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar con el hábito de fumar, que observamos en los médicos, ha sido una característica marcada de otros estudios prospectivos así como retrospectivos, y también de encuestas realizadas cuidadosamente en varias poblaciones. Así pues, combinando los resultados de siete estudios prospectivos (entre ellos el nuestro), el Comité Consultivo del Director General calcula que los fumadores de cigarrillos murieron por bronquitis crónica y enfisema seis veces

más frecuentemente que los no fumadores (546 defunciones observadas frente a solo 89 esperadas). En todos, excepto uno de estos estudios, el exceso es marcado.

Como ejemplo de un estudio retrospectivo, podemos citar la comparación efectuada por Oswald *et al. (27)* de 300 casos de bronquitis crónica con 300 testigos de edad, sexo y posición social similar. De estos últimos, 21% afirmaron que eran no fumadores, comparados con solo 9% de los primeros. Estos hallazgos han tenido un fuerte apoyo en las encuestas de grupos de poblaciones específicas y generales, en las cuales se ha encontrado que los fumadores, comparados con los no fumadores, tienen con más frecuencia síntomas respiratorios y enfermedades torácicas, y, en promedio, un rendimiento respiratorio disminuido, por ejemplo, Higgins *(28)*, Olsen y Gilson *(29)*, Fletcher y Tinker *(30)* y Anderson y Ferris *(31)*; para una revisión completa, véanse los informes del Real Colegio de Médicos *(32)* y el Comité Consultivo del Director General.

Indudablemente también existen en este país firmes indicios de la asociación de la bronquitis crónica con la contaminación del aire, independientemente del consumo de tabaco, por ejemplo, Reid y Fairbairn *(33)*. Es evidente que las dos características pueden actuar de modo independiente, o, quizás más probablemente, de modo sinergético. Cualquiera que sea el caso, la marcada evidencia sobre el consumo de tabaco ha llevado a que Fletcher y Tinker *(30)* sugirieran que no es ilógico deducir que el hábito de fumar cigarrillos sea uno de los factores etiológicos de mayor importancia en la bronquitis crónica en Gran Bretaña. Las tasas de mortalidad que hemos encontrado en este estudio sobre los médicos ciertamente están de acuerdo con este concepto de la enfermedad. De este modo tenemos un gradiente muy marcado en la mortalidad según aumenta la cantida fumada (Cuadro 17), su concentración en los fumadores de cigarrillos (Cuadro 16), una tasa de mortalidad más alta entre los inhaladores (Cuadro 32), y, después del período inicial de autoselección, una disminución de la mortalidad después de dejar de fumar (Cuadros 25, 26 y 30). Podemos observar también que la relación, tal como se podría anticipar, es menos marcada en aquellas defunciones en las cuales la bronquitis crónica se mencionó solo como causa contribuyente y no básica.

Por último, la tesis se sustenta en pruebas tanto histológicas como experimentales. Auerbach *et al. (7, 34, 35)*, por ejemplo, descubrieron frecuentes cambios epiteliales en el árbol bronquial y en los alvéolos de los fumadores de cigarrillos, y Hilding *(36)* y Ballenger *(37)*, entre muchos otros, descubrieron que el humo de los cigarrillos tenía un efecto inhibidor en los cilios respiratorios del hombre y de los animales. Tomando en consideración todas estas evidencias extraemos la conclusión de que aquí, al igual que en el cáncer de pulmón, existe una relación causal directa entre el consumo de tabaco y la mortalidad.

Dado que este es el caso, y también que la bronquitis crónica es una enfermedad frecuente en este país, naturalmente debemos anticipar el descubrimiento clínico de que la bronquitis crónica y el cáncer de pulmón muchas veces aparecerán conjuntamente en la misma persona. Por cierto, es posible que la bronquitis crónica por sí misma desempeñe un papel en la producción del cáncer de pulmón *(38)* y las cifras publicadas en una investigación retrospectiva por Campbell y Lee *(39)* facilitan algún apoyo a esta opinión. No obstante, lo que necesitamos para la investigación prospectiva es observar la incidencia de cáncer de pulmón en los *no fumadores* que padecen de bronquitis crónica; debido a su baja frecuencia en ausencia del hábito de fumar, el problema es obtener un número suficiente de casos.

Tuberculosis pulmonar

La relación entre el consumo de tabaco y la mortalidad por tuberculosis pulmonar es muy clara aunque debemos comentar que se basa solo en 42 defunciones. Las 14 defunciones adicionales en las cuales la presencia de la enfermedad se mencionó como causa de defunción contribuyente y no básica, no revelan tal asociación. Por lo tanto es posible que el consumo de tabaco pueda impedir la recuperación de la infección, o, como ha deducido Lowe *(40)* de su investigación retrospectiva, es concebible pensar que pueda agravar de nuevo una lesión inactiva. No vemos nada improbable en ello. Por otra parte, Kissen *(41)* sugiere que la ansiedad es motivo de un pronóstico desfavorable en los casos de tuberculosis y también un motivo para fumar. Por lo tanto, sin más datos—y datos más precisos—sobre una enfermedad tan influenciada por factores sociales, dudamos en deducir la existencia de una relación causal directa de la mortalidad con el hábito de fumar.

Trombosis coronaria

Las defunciones atribuidas a las enfermedades coronarias según nuestros datos suman 30% de todas las defunciones (1.376 de 4.597). La gran mayoría se describen como debidas a trombosis coronaria o a infarto de miocardio, pero existe una pequeña proporción descrita de modo menos específico como debidas, por ejemplo, a "ateroma coronario", "isquemia coronaria", o "angina pectoris con degeneración miocárdica". Con tantas defunciones, no era factible comprobar los diagnósticos del mismo modo como lo hicimos para el cáncer de pulmón, y es probable que muchas de ellas, particularmente a edades superiores a los 70 años, no estuvieran de hecho relacionadas con un episodio agudo de trombosis.

En 89 casos (6% del total), también se mencionó la hipertensión en el certificado de defunción, y estos casos, examinados por separado, no manifestaron ninguna relación con el hábito de fumar (Cuadros 18 y 19).

Para las restantes 1.287 defunciones, los resultados son muy similares a los que presentamos anteriormente con menos de la mitad del número de casos *(2)*, y, aunque las diferencias en mortalidad entre los fumadores de cigarrillos y los no fumadores (33%), y entre las personas que fumaban mucho y poco (14%) no son grandes, los números son tan altos que no cabe duda de que la relación con el consumo de cigarrillos no se debe a la casualidad ($P = 0{,}001$ y $P = 0{,}04$, respectivamente). Además, los resultados son similares a los obtenidos en los otros seis grandes estudios prospectivos revisados por el Comité Consultivo del Director General, todos los cuales muestran que la mortalidad observada por enfermedades coronarias entre los fumadores de cigarrillos está comprendida entre 1,7 y 2,0 veces la mortalidad esperada de la experiencia de los no fumadores. Resultados similares han obtenido también en Albany y Framingham Doyle *et al. (42)*, que siguieron a 4.120 hombres inicialmente sanos y descubrieron que la incidencia del infarto de miocardio era 2,4 veces mayor entre los fumadores de cigarrillos que entre los no fumadores, y 1,3 veces mayor entre los hombres que fumaban más de 20 cigarrillos diarios que entre los que fumaban menos. En todos estos estudios, así como en nuestros datos, la relación es específica para los fumadores de cigarrillos, y no se ha observado ningún exceso de mortalidad entre los fumadores de pipa o puros.

Según Hammond y Horn *(4)* y Buechley *et al. (43)*, la relación es más marcada en edades más jóvenes que en las más avanzadas. En nuestros datos, esta características es clara (véase el Cuadro 20) y las 38 defunciones que se produjeron a la edad temprana de 35 a 44 años muestran una relación con el consumo de tabaco que es solamente algo menos estrecha que la de la bronquitis crónica. A estas edades, la mortalidad entre los no fumadores es extremadamente baja (0,11 por 1.000 por año), de modo que aunque la tasa de 0,61 entre los fumadores de cigarrillos es mayor solo 0,50 por 1.000, la razón de las tasas es de 5,5 a 1. En las próximas cuatro décadas, la mortalidad de los no fumadores aumenta a 10,83 y la de los fumadores a 14,69; en otras palabras, aunque la razón de las tasas ha llegado a ser relativamente pequeña, el exceso de mortalidad de 3,86 es siete veces el exceso a las edades de 35 a 44 años. En las edades más avanzadas (75 años y más), la diferencia desaparece entre los fumadores y los no fumadores, pero aquí la precisión de muchas de las causas de defunción certificadas deben ser muy cuestionadas.

Tal como es el caso con las otras enfermedades relacionadas, la mortalidad es más baja entre los fumadores de cigarrillos que han dejado de fumar que entre los que han continuado, y, aunque la diferencia parece considerable, se ha demostrado que una gran parte puede ser un artefacto, meramente debido al fallo selectivo de los médicos de dejar de fumar cuando ya estaban enfermos (véase la página 702). Cuando, para corregir por esta selección, se omiten los datos sobre los cinco primeros años después de dejar de fumar, los resultados son menos impresionantes. Existe todavía evidencia de una reducción en la mortalidad, pero el efecto máximo se alcanza solo lentamente. Cinco a nueve años después de dejar de fumar, el exceso de mortalidad se reduce al 60% de la que existe entre los que continúan fumando, 10 a 19 años después, al 38%, y 20 o más años después, al 29% (Cuadro 25). Hammond y Horn *(4)* también encontraron una reducción de la mortalidad con el paso del tiempo después de dejar de fumar, y Doyle *et al. (42)*, estudiando a hombres inicialmente sin enfermedades coronarias, encontraron que la incidencia subsiguiente de infarto de miocardio era la misma entre los ex fumadores que entre los fumadores. Sin embargo, el número de casos

en su estudio era pequeño.

Si la reducción de la mortalidad se debe al hecho de dejar de fumar, de estos datos parecería que el efecto tiene lugar solo lentamente y en un período de años. No obstante, muchas personas comen más cuando dejan de fumar, y es posible que el efecto pueda complicarse por el efecto de cambio de peso.

Nuestros datos sobre la inhalación son pocos, ya que se basan sólo en cuatro años de observaciones, y en correspondencia, los resultados son poco fiables. Hasta donde llegan, sugieren que la mortalidad es mayor entre los inhaladores que entre los no inhaladores, pero la diferencia es pequeña y no es estadísticamente significativa (Cuadro 31). Schwartz *et al. (44)*, por otra parte, llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre casi 1.000 enfermos con aterosclerosis coronaria y descubrieron un exceso altamente significativo de inhaladores sobre una serie de testigos pareados. Sus datos sugerían que prácticamente no existía ninguna diferencia en el riesgo entre los no inhaladores y los no fumadores, y que el riesgo entre los que fumaban mucho podía atribuirse casi por completo al hecho de que estos fumadores también tenían tendencia a inhalar.

Así pues, las evidencias de todos estos estudios son compatibles con la creencia de que el consumo de cigarrillos es una de las causas de la trombosis coronaria, y, en particular, una de las causas más importantes a edades inferiores a los 55 años. Que tiene un efecto en el sistema cardiovascular es incontestable, y es probable que el efecto se deba a la acción de la nicotina en los ganglios simpáticos o en las células cromafínicas, liberando noradrenalina y adrenalina. Incluso uno o dos cigarrillos pueden aumentar el ritmo cardíaco en 15-25 pulsaciones por minuto, aumentar la tensión arterial en 10-20 mmHg, e incrementar el volumen sistólico y el gasto cardíaco. El flujo de sangre a la piel se reduce, pero el flujo coronario aumenta, o, cuando se fuma de modo regular, se mantiene estacionario. El motivo por el cual estos efectos son nocivos es menos claro. El acto de fumar no ocasiona dolor en la gran mayoría de los enfermos con angina pectoris, y auténticos casos de angina de fumador *(45, 46)* son tan poco frecuentes que es difícil creer que proporcionen un modelo de mortalidad considerable que aparentemente se relacione con el hábito de fumar.

No obstante, tal vez sea más pertinente que el hábito de fumar también pueda tener un efecto en el nivel de los lípidos en suero y en el control de coagulación intravascular. Muchos investigadores han encontrado que el colesterol sérico es, en promedio, más alto en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores;[11] solo dos estudios han sido negativos: uno limitado a hombres jóvenes, que no podían haber fumado durante muchos años *(48)*, y el otro a hombres de más de 65 años de edad *(49)*. Sin embargo, no se encuentra ningún cambio en el colesterol sérico inmediatamente después de fumar; los efectos inmediatos son una reducción en los triglicéridos séricos y un aumento en los ácidos grasos libres *(47, 50)*. No se ha observado ningún efecto en la coagulación de la sangre, pero Mustard y Murphy *(51)* descubrieron que el hábito de fumar tenía un efecto en las plaquetas sanguíneas, reduciendo su duración de supervivencia *in vivo*.

De modo alternativo, el consumo de cigarrillos y la trombosis coronaria pueden relacionarse uno con la otra solo indirectamente mediante algún otro factor. Por ejemplo, puede que los hombres con colesterol sérico elevado o de una constitución física particular *(52)*, o que suelen hacer poco ejercicio físico, también suelen adquirir el hábito de fumar cigarrillos, y que estos factores contribuyen a la producción de la enfermedad. A primera vista tal hipótesis no carece de atractivo, puesto que la razón de la tasa de mortalidad de fumadores a no fumadores es relativamente pequeña. Pero resulta difícil aceptarla cuando se toman en consideración todas las evidencias, es decir, la relación mucho más estrecha a edades tempranas, el aumento de la mortalidad con el aumento de la cantidad fumada, la diferencia entre los fumadores de cigarrillos y de pipa y entre los inhaladores y no inhaladores, la reducción de la mortalidad según aumenta el tiempo transcurrido después de dejar de fumar, y los muchos efectos fisiológicos del hábito de fumar en el sistema cardiovascular. En pocas palabras, pensamos que no se ha probado que el consumo de cigarrillos sea una causa de la trombosis coronaria; pero es la interpretación más lógica con los datos disponibles.

Ulcera péptica

Incluso con 15 defunciones en las cuales la úlcera péptica se certificó como causa contribu-

[11] Referencias dadas por el Comité Consultivo del Director General, y por Konttinen y Rajasalmi *(47)*.

yente aunque no básica, el número total (54) es demasiado pequeño para permitirnos examinar las úlceras gástricas y duodenales por separado. Clasificadas juntas como úlcera péptica, los resultados están de acuerdo con los de otros 12 estudios en los cuales se ha examinado específicamente la relación entre el consumo de tabaco y la úlcera péptica (cinco retrospectivos, seis prospectivos y una encuesta transversal, del Comité Consultivo del Director General). En todos los estudios retrospectivos la proporción de no fumadores era más alta en el grupo de testigos que en el grupo de ulcerosos, y en todos los estudios prospectivos la mortalidad era más alta en los fumadores que en los no fumadores. En todos los estudios en los cuales se han separado la úlcera gástrica y la duodenal, la relación ha sido más fuerte con la gástrica que con la duodenal, y cuando se ha examinado el método de fumar, la relación ha sido más estrecha con el consumo de tabaco en cigarrillos que en pipa o puros.

Una característica insólita de los estudios prospectivos es que la mortalidad ha sido máxima en las personas que fumaban poco y moderadamente, más que en las que fumaban mucho. Esto se muestra en los datos actuales (Cuadro 22), y en el único estudio retrospectivo a gran escala en el cual este aspecto se examinó con detalle se obtuvo un resultado comparable *(53)*.

Es difícil creer que estos hallazgos signifiquen que el hábito de fumar sea una causa directa de la úlcera gástrica, ya que la incidencia de úlceras gástricas ha ido disminuyendo a lo largo del período de tiempo durante el cual el consumo de cigarrillos ha ido creciendo. Es verdad que la incidencia de úlceras duodenales ha aumentado, pero la relación entre ellas y el consumo de tabaco es menos estrecha. La distribución mundial de úlceras gástricas y duodenales también es muy distinta de la distribución del consumo de cigarrillos. Por lo tanto, si el hábito de fumar es una causa directa, es solo una entre muchas, y no es la más importante. Por cierto, el exceso de mortalidad podría obtenerse si el consumo de tabaco afectara a la letalidad de la enfermedad sin afectar a su incidencia, si, por ejemplo, aumentara el riesgo de complicaciones respiratorias después de una operación. No obstante, esto no podría explicar el exceso de morbilidad. Una explicación alternativa sería la de que los hábitos de fumar están afectados por la enfermedad o resultan de los mismos factores que producen la enfermedad. Así pues, muchos médicos creen que los factores psíquicos desempeñan un papel en la producción de úlceras, y existen pruebas que sugieren que también se relacionan con el hábito de fumar cigarrillos *(54-56)*. También es razonable atribuir la concentración de defunciones entre las personas que fuman moderadamente a una reducción, por motivos médicos, de la cantidad fumada.

Por otra parte, no todos los médicos están impresionados por la importancia de los factores psíquicos en la producción de úlceras pépticas, y pocos sugerirían que tuvieran más importancia en las úlceras gástricas que en la duodenales. Además, hay una evidencia que sugiere que el hábito de fumar tiene un efecto directo en la cicatrización de úlceras gástricas. Doll *et al. (53)* llevaron a cabo una prueba clínica controlada en 80 enfermos y descubrieron que la úlcera cicatrizó, en promedio, en un 78% de su tamaño inicial en los enfermos a los cuales se les recomendó dejar de fumar, y solo lo hizo en un 57% de su tamaño en aquellos que no recibieron este consejo, todos los cuales continuaban fumando.

De esto deducimos que el consumo de tabaco desempeña alguna función impidiendo la cicatrización de una úlcera gástrica crónica, y que de este modo puede tener un efecto en la tasa de mortalidad, tanto manteniendo la actividad de la úlcera como afectando adversamente a la tasa de letalidad en presencia de complicaciones. No obstante, algunas de las asociaciones bien pudieran ser secundarias y sin significado etiológico, quizás con la úlcera duodenal en particular.

Cirrosis de hígado y alcoholismo

Estas dos condiciones muestran una asociación estrecha con el consumo de tabaco, de forma más marcada con cigarrillos y particularmente con el consumo de más de 25 diarios. No conocemos ninguna evidencia de estudios retrospectivos, pero seis estudios prospectivos en el Canadá y los Estados Unidos están todos de acuerdo en mostrar una mayor mortalidad entre los fumadores que entre los no fumadores (margen 1,3 a 1, 4,0 a 1, Comité Consultivo del Director General). Es concebible que un consumo muy alto de tabaco pueda tener un efecto tóxico en el hígado, particularmente, quizás, si el hígado ya está dañado por otros agentes, pero parece más probable que la asociación con cirrosis sea secundaria a una asociación con el alcoholismo.

Algunos estudios diferentes han mostrado que las personas que beben mucho también suelen fumar mucho *(24, 25, 57)*, pero sin cifras precisas y una estimación de la proporción de los casos debidos al alcoholismo en Gran Bretaña, es imposible probar la hipótesis.

Otras enfermedades "no relacionadas"

Con el gran grupo de otras enfermedades "no relacionadas", las tasas de mortalidad de todos los subgrupos de fumadores se encuentran, con una excepción, en el estrecho margen de 8 a 9 por 1.000: no fumadores, 8,53; fumadores de cigarrillos, 8,99; fumadores de más de un tipo, 8,00; fumadores de pipa o puros, o ambos, 8,06; ex fumadores de cigarrillos, 8,2; 1-14 cigarrillos diarios, 8,96; 15-24 cigarrillos diarios, 8,66; 25 o más cigarrillos diarios 10,11 (véanse los Cuadros 23 y 24). Esta estrecha similitud hace improbable que hayamos pasado por alto alguna relación importante entre el consumo de tabaco y la mortalidad. La única desviación del patrón prevalente es la tasa de mortalidad más bien alta de 10,11 por 1.000 de la categoría de mayor consumo de cigarrillos, exceso de 19% sobre la tasa de los ex fumadores. Este exceso proviene de solo siete de las 11 causas de defunción mostrada en los Cuadros 23 y 24, y podría, así lo creemos, deberse en parte no al hecho de fumar en sí, sino a otros factores de vida, tanto ambientales como constitucionales, que se correlacionan con él, por ejemplo, las características psicológicas y posiblemente físicas de las personas que fuman mucho, así como sus hábitos de comer y beber, etc. También es probable que una parte del exceso se deba a errores en la certificación de la causa de defunción. A menos que se consiguiera el 100% de precisión en la certificación de defunciones (y sabemos que este jamás es el caso) las causas "no relacionadas" deben incluir inevitablemente algunas defunciones que, de hecho, hubieran debido clasificarse como relacionadas. De este modo, las causas "no relacionadas" compartirían alguna parte del exceso de mortalidad de los que fumaban mucho, el cual es característico de las causas relacionadas. En forma sucinta, concluimos que el consumo de tabaco no tiene ninguna relación directa o causal con aproximadamente el 60% de la tasa total de mortalidad.

Esto no quiere decir que nuestras causas relacionadas forzosamente incluyan todas las enfermedades en las cuales el consumo de tabaco tiene una importancia etiológica directa. No tenemos ninguna evidencia sobre las enfermedades no mortales como la ambliopía de los fumadores, y tenemos muy poca sobre muchas enfermedades poco frecuentes o enfermedades con una baja tasa de letalidad. Existen, por ejemplo, fuertes evidencias que inculpan al consumo de tabaco como causa de tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), pero en nuestros datos ninguna defunción se atribuyó a ella.

La escasez de casos también puede explicar el hecho de que no hayamos encontrado una asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de vejiga. Cuatro estudios retrospectivos han demostrado una mortalidad elevada para esta localización entre los fumadores de cigarrillos—del orden de dos o tres veces la tasa entre los no fumadores—y una tasa de mortalidad aún más alta entre los que fuman mucho *(44, 58-60)*. Además, se han obtenido resultados similares en los otros seis estudios prospectivos (Comité Consultivo del Director General). Nuestros datos se basan en solo 38 casos—seis de los cuales se produjeron en no fumadores—y con este pequeño número de defunciones no sería sorprendente si casualmente no hubieramos logrado demostrar una débil asociación con el hábito de fumar cigarrillos. (Desde la conclusión del período de 10 años de observación se han notificado otras 14 defunciones por cáncer de vejiga: seis en fumadores de cigarrillos, ocho en otros fumadores y ninguna en no fumadores.)

En los estudios de Hammond y Horn *(4)* y de Dorn *(5)*, algunos otros grupos de enfermedades amplios han mostrado un exceso de mortalidad entre fumadores. La mayoría de estos excesos han sido más bien pequeños, y con la excepción de un grupo heterogéneo de "otras enfermedades circulatorias" (Comité Consultivo del Director General), ninguno ha mostrado de forma consistente una mortalidad entre los fumadores de cigarrillos que alcance dos veces la mortalidad entre los no fumadores. Creemos que tales diferencias pueden deberse a las mismas causas que anteriormente sugerimos que podrían explicar el exceso de mortalidad por enfermedades "no relacionadas" en médicos que fumaban mucho. También podemos comentar que las poblaciones muy grandes estudiadas por Hammond y Horn *(4)* y Dorn *(5)* han sido por fuerza heterogéneas en muchos aspectos. Por lo tanto, sus resultados pueden estar influidos en algún

grado por la distribución social del hábito de fumar. Los médicos, por otra parte, son un grupo más homogéneo de una clase social y de una profesión. Los factores ambientales que pueden asociarse con el hábito de fumar en la población general tendrán menor importancia. Además, la causa de defunción puede valorarse con más precisión entre los médicos, de modo que las asociaciones falsas debidas a errores de certificación se producirán con menos probabilidad.

Por último, no hemos encontrado pruebas de ninguna causa de defunción por la cual la tasa de mortalidad se reduzca con el consumo de tabaco. Por cierto, había algunas enfermedades en las cuales la mortalidad era más baja entre los fumadores que entre los no fumadores, pero en ningún caso esta diferencia era estadísticamente significativa y ninguna mostró una reducción progresiva con el aumento de la cantidad fumada. Esto era ligeramente sorprendente, puesto que los estudios de morbilidad han proporcionado evidencias consistentes de que la tensión arterial media de los fumadores de cigarrillos es inferior a la de los no fumadores *(61-65)*. No obstante, en nuestros datos la mortalidad por hipertensión era marcadamente similar en todas las categorías de fumadores y no fumadores. En los estudios estadounidenses correspondientes (Comité Consultivo del Director General), la mortalidad no tenía cambio o bien era ligeramente más alta entre los fumadores. Es evidente, por lo tanto, que si el consumo de tabaco reduce la tensión arterial no afecta a la presión lo suficientemente como para producir cualquier efecto medible en la tasa de mortalidad.

Mortalidad atribuible al consumo de tabaco

En los cuadros 23 y 24 se mostró que la tasa anual de mortalidad de los fumadores de cigarrillos, incluyendo tanto a los que continuaban como a los que lo habían dejado, era 29% mayor que la de los no fumadores; entre los hombres que continuaban fumando cigarrillos al principio de la investigación, era 35% mayor. Estas cifras, como hemos comentado, no significan forzosamente que el consumo de tabaco aumente la tasa de mortalidad por tales cantidades, ya que son posibles otras explicaciones. No obstante, después de nuestro examen separado y detallado de las principales causas de defunción, hemos llegado a la conclusión de que es probable que el consumo de cigarrillos sea responsable, al menos, de la mayor parte del exceso.

Los resultados de nuestra valoración se resumen en el Cuadro 37, en el cual dividimos la tasa excesiva de mortalidad de los fumadores de diferentes edades en tres categorías: 1) La primera categoría comprende el exceso de defunciones por las enfermedades "no relacionadas" y por cirrosis de hígado y alcoholismo. Es concebible que una pequeña parte de este exceso pueda deberse al uso de cigarrillos, en cuanto

Cuadro 37. Exceso de mortalidad entre los fumadores de cigarrillos.

	Tasa de mortalidad por 1.000				
		Exceso entre los fumadores de cigarrillos			
Edad (años)	No fumadores	Causas no atribuibles al hábito de fumar	Causas atribuibles en parte al hábito de fumar	Causas atribuibles al hábito de fumar	Fumadores de cigarrillos, todas las causas
25-44	1,12	0,48	0,04	0,39	2,04
45-54	4,12	1,02	0,22	2,25	7,62
55-64	12,08	2,37	0,92	5,33	20,70
65-74	30,56	6,72	0,82	10,87	48,96
75 o más	114,29	-11,64	2,09	6,64	111,37
Todas las edades estandarizadas	12,06	0,93	0,40	2,93	16,32
Porcentaje de no fumadores	100	8	3	24	135

que se deba a errores en el diagnóstico de la causa de defunción; sin embargo, es probable que la mayor parte sea o un artefacto (debido al fallo selectivo de los médicos en dejar de fumar cuando contraen una enfermedad grave, Cuadro 25 y página 702), o un efecto secundario de la asociación del consumo de cigarrillos con algún otro factor que por sí mismo predispone a la enfermedad y a la muerte, por ejemplo, el hábito de beber mucho o la ansiedad excesiva. 2) La segunda categoría incluye las defunciones por cánceres del tracto respiratorio superior y del tracto digestivo superior, por úlcera péptica y por tuberculosis pulmonar. Sugerimos que algunas de estas defunciones se atribuyen directamente al consumo de tabaco, pero es imposible decir cuántas, ya que el efecto del hábito de fumar se confunde con otros factores, ambientales y constitucionales, con los cuales se asocia. 3) La tercera y mayor categoría incluye las defunciones por cáncer de pulmón, bronquitis crónica y trombosis coronaria. Extraemos la conclusión de que las dos primeras son el resultado directo del hábito. Con respecto a la trombosis coronaria tenemos menos seguridad, pero en edades inferiores a los 65 años, creemos que es razonable considerar el consumo de tabaco como el factor dominante. Si este es el caso, el Cuadro 37 muestra que durante las edades de 45 a 54 y de 55 a 64 años, la tasa de mortalidad se incrementa aproximadamente en 50% por el hábito de fumar. Una de las características más marcadas de la mortalidad en Gran Bretaña en el último medio siglo ha sido relativamente pequeño el descenso de la tasa de mortalidad en los hombres de 45 a 64 años de edad. Parece que una causa importante puede encontrarse en el consumo de cigarrillos.

No hemos hecho cálculos similares para los fumadores de pipa o puros, ya que su tasa total de mortalidad es solo 1% mayor que la de los no fumadores en nuestra encuesta y es solo ligeramente mayor en los otros cuatro estudios prospectivos que proporcionan estos datos. Así pues, las cifras combinadas de los cinco estudios muestran un exceso de la tasa de mortalidad solo del 6% (Comité Consultivo del Director General). Sin embargo, a la luz de los descubrimientos sobre los fumadores de cigarrillos, nuestro examen de las causas de defunción por separado sugiere que el hábito de fumar en pipa es probablemente responsable de algunos casos de cáncer de pulmón y del tracto respiratorio superior y digestivo superior, así como de bronquitis crónica. Para estas tres causas de defunción, registramos un exceso de mortalidad en los fumadores de pipa y de puros de 0,58 por 1.000 por año, el cual es mayor que el exceso por todas las causas (0,17). La deficiencia de defunciones entre los fumadores de pipa y de puros comparados con los no fumadores por todas las demás causas de defunción (0,41) bien puede deberse al azar ($P = 0,4$), pero es posible que los fumadores de pipa también difieran de los no fumadores en otras características que tienden a reducir su mortalidad. Por lo tanto, no podemos estar seguros de que un cambio en el método de fumar, de cigarrillos a pipas o a puros, necesariamente resultará en una reducción tan grande de la tasa de mortalidad como lo sugieren las presentes cifras, particularmente si los ex fumadores de cigarrillos continuaran inhalando (véase el Cuadro 30).

RESUMEN

Durante 12 años en el Reino Unido se observó la mortalidad de casi 41.000 médicos de ambos sexos. Durante los 10 primeros años murieron 4.597 hombres y 366 mujeres. Estas defunciones se han analizado en relación con los hábitos de fumar declarados por los médicos en respuesta a un cuestionario que se les envió en 1951 (ambos sexos) y de nuevo en 1957 (hombres) y 1960 (mujeres).

Una asociación con el consumo de tabaco se encuentra, en diferentes grados, en los hombres por siete causas de defunción , es decir, el cáncer de pulmón, los cánceres del tracto respiratorio superior y digestivo superior, la bronquitis crónica, la tuberculosis pulmonar, las enfermedades coronarias sin hipertensión, la úlcera péptica y la cirrosis de hígado y el alcoholismo. No se encuentra ninguna asociación con el 61% restante de la tasa de mortalidad, que incluye causas principales tales como otros tipos de cáncer, accidentes cerebrovasculares, hipertensión, degeneración del miocardio, suicidio y accidentes.

En las mujeres, las pocas defunciones disponibles muestran una asociación sólo entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón.

La asociación más pronunciada se muestra con el cáncer de pulmón, para el cual la tasa anual de mortalidad sube de modo lineal desde 0,07 por 1.000 hombres no fumadores hasta

3,15 por 1.000 hombres que fuman 35 o más cigarrillos diarios. Este aumento lineal desde los no fumadores a los de bajo consumo, a los de consumo moderado, hasta los que fuman mucho, no indica ningún umbral de consumo que deba alcanzarse antes de que la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón muestre una respuesta.

En los hombres que han dejado de fumar cigarrillos, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón baja de modo importante y continúa descendiendo paso a paso con el aumento del tiempo transcurrido desde el momento en que se deja de fumar. Esta tendencia puede explicarse en términos de un riesgo decreciente del agente ambiental que operaba previamente, pero no en términos de la selección genética de los que deciden dejar de fumar.

Entre 1952 y 1961, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón de todos los hombres de 25 años o más de Inglaterra y Gales *subió* 22%. En los médicos estudiados aquí, ha *bajado* ligeramente (7%) entre 1951-1956 y 1956-1961, y esta caída puede atribuirse al cambio concurrente en sus hábitos de fumar. Muchos han dejado de fumar y muchos han reducido su consumo.

La tasa muy baja de mortalidad por cáncer de pulmón en los no fumadores de ambos sexos en una población que debe vivir en su mayor parte en distritos urbanos no sugiere que la contaminación del aire en sí haya sido un factor importante en la producción de la enfermedad. Se desconoce si el consumo de tabaco actúa sinergéticamente con la contaminación del aire en el tracto respiratorio.

La mortalidad por cáncer de pulmón seguramente no se asocia en forma estrecha con el hábito de fumar en pipa, pero no parece que fumar en pipa esté totalmente libre de riesgo.

La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón es mayor entre los que fuman poco hasta moderadamente e inhalan, que entre los que no inhalan. En los que fuman mucho, este riesgo adicional no es aparente.

Con los cánceres del tracto respiratorio superior y digestivo superior, la asociación con el consumo de tabaco no es específica con el uso de cigarrillos, y la mortalidad excesiva de los fumadores en las presentes observaciones sobre médicos británicos se debe principalmente a una tasa muy elevada de mortalidad de los que fuman mucho. Tomando en consideración todas las evidencias, la conclusión más razonable parece ser que tanto el consumo de tabaco como el de alcohol tienen alguna función en su producción.

Aunque existe marcada evidencia de que en este país la contaminación del aire desempeña un papel en la etiología o agravación de la bronquitis crónica, la asociación de la enfermedad con el consumo del tabaco ha sido una característica notable de casi todas las diferentes investigaciones. Tal como es el caso con el cáncer de pulmón, no hay motivo para dudar de que exista una relación causal directa e importante entre el consumo de tabaco y la mortalidad.

La relación entre el consumo de tabaco y la mortalidad por tuberculosis pulmonar es clara, pero con una enfermedad tan influida por factores sociales se necesitan datos más precisos para justificar una hipótesis de causa y efecto directo.

En el grupo de enfermedades y condiciones que conducen a la mortalidad cardiovascular, la única causa asociada con los hábitos de fumar es la cardiopatía coronaria sin hipertensión, en la cual el exceso de mortalidad se limita a los fumadores de cigarrillos (una tasa de mortalidad del 33% mayor que la tasa entre los no fumadores); esta asociación es marcada en edades inferiores a los 55 años pero desaparece a edades superiores a los 75 años (en las cuales los errores en el diagnóstico pueden ser relativamente frecuentes).

Al hecho de dejar de fumar sigue una reducción de la cardiopatía coronaria, pero parece que esta reducción es lenta.

La evidencia de este y de otros estudios apoya la creencia de que el consumo de cigarrillos es una de las causas de trombosis coronaria a edades inferiores a los 75 años.

Aunque la asociación entre el consumo de tabaco y la mortalidad por úlcera péptica es significativa no es muy estrecha, y una parte bien puede ser secundaria a otros factores, constitucionales o ambientales. No obstante, existen pruebas de que el uso continuado de tabaco puede impedir o retrasar la cicatrización de una úlcera gástrica crónica y de este modo aumentar la tasa de mortalidad.

La mortalidad por alcoholismo y cirrosis de hígado es especialmente alta en las personas que fuman mucho. Las que beben mucho también suelen fumar muchos cigarrillos, y esto bien puede ser la explicación de la elevada tasa de mortalidad.

Con el gran grupo de enfermedades no relacionadas en estos datos con el consumo de ta-

baco—y que comprende el 61% de la mortalidad total—las tasas de mortalidad de las diferentes categorías de fumadores (con la única excepción de los que continúan fumando mucho) se encuentran todas dentro de un margen extremadamente estrecho. Parece que no hay ninguna causa de mortalidad que se reduzca con el consumo de tabaco.

Si el exceso de muertes en los fumadores con menos de 65 años por a) cáncer de pulmón, b) bronquitis crónica y enfisema y c) trombosis coronaria sin hipertensión, se toma como atribuible al consumo de cigarrillos, entonces la mortalidad total por todas las causas en las edades de 45 a 64 años aumenta aproximadamente 50%.

Una de las características marcadas de la mortalidad en Gran Bretaña en el último medio siglo ha sido el pequeño descenso de la tasa de mortalidad de los hombres de edad mediana. Una causa predominante puede encontrarse en el consumo de cigarrillos.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se hizo posible por la cooperación de los miles de médicos que llenaron nuestros dos cuestionarios, y les agradecemos mucho su ayuda. También estamos en deuda con los muchos médicos que nos dieron detalles de las evidencias en las que basaban sus diagnósticos; con el Dr. J. R. Bignall, quien aconsejó sobre el diagnóstico de los casos más difíciles; con la Asociación Médica Británica, que ayudó a individualizar a los médicos; con los secretarios del Registro General del Reino Unido, y los secretarios del Consejo Médico General de Irlanda y Escocia, que proporcionaron información sobre las defunciones de médicos, y con el departamento de tabulaciones combinadas de la Oficina del Despacho de Su Majestad, que emprendieron los análisis mecanizados de muchos de los datos. También agradecemos a la Srta. Margaret Devine, que programó los datos más complejos para análisis por computador Mercury de la Unidad de Informática de la Universidad de Londres, y a las Sras. Janet Pixner, que llevó a cabo la mayor parte de los cálculos, y Jean Gilliland, responsable del trabajo oneroso de mantener y codificar el volumen de registros individuales.

Referencias

(1) Doll, R. A. y A. B. Hill. *Br Med J* 1:1451, 1954.
(2) Doll, R. A. y A. B. Hill. *Br Med J* 2:1071, 1956.
(3) Berkson, J. *Proc Mayo Clin* 34:206, 1959.
(4) Hammond, E. C. y D. Horn. *JAMA* 166:1159-1294, 1958.
(5) Dorn, H. F. *Public Health Rep* 74:581, 1959.
(6) Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the U.S. Public Health Service. *Smoking and Health.* Public Health Service Publication No. 1103. Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1964.
(7) Auerbach, O., A. P. Stout, E. C. Hammond y L. Garfinkel. *N Engl J Med* 267:111, 119, 1962.
(8) Fisher, R. A. *Br Med J* 2:43, 297, 1957.
(9) Doll, R. y A. B. Hill. *Br Med J* 2:1271, 1952.
(10) Fisher, R. A. *Smoking: The Cancer Controversy. Some Attempts to Assess de Evidence.* Edimburgo, Oliver and Boyd, 1959.
(11) Schwartz, D., R. Flamant, J. Lellouch y P. F. Denoix. *J Natl Cancer Inst* 26:1085, 1961.
(12) Spicer, C. C. En preparación.
(13) Davies, C. N. *Br Med J* 2:410, 1957.
(14) Doll, R. *Br J Cancer* 7:303, 1953.
(15) Wynder, E. L., E. A. Graham y A. B. Croninger. *Cancer Res* 15:445, 1955.
(16) Roe, F. J., M. H. Salaman y J. Cohen. *Br J Cancer* 13:623, 1959.
(17) Pike, M. C. y F.J.C. Roe. *Br J Cancer* 17:605, 1963.
(18) Roe, F.J.C. y J. Clack. *Br J Cancer* 17:596, 1963.
(19) Goodhart, C. B. *Practitioner* 182:578, 1959.
(20) Case, R.A.M. *Br Med J* 2:987, 1954.
(21) Murphy, D. P. y H. Abbey. *Cancer in Families.* Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1959.
(22) Hauge, M. y B. Harvarld. *Acta Genet (Basel)* 11:372, 1961.
(23) Schwartz, D., P. F. Denoix y G. Anguera. *Bull Ass Franc Cancer* 44:336, 1957.
(24) Wynder, E. L. y E. Day. *Cancer* 9:86, 1956.
(25) Wynder, E. L. y R. M. Feldman. *Cancer* 10:1300, 1957.
(26) Wynder, E. L. e I. J. Bross. *Cancer* 14:389, 1961.
(27) Oswald, N. C., J. T. Harold y W. J. Martin. *Lancet* 2:639, 1953.
(28) Higgins, I.T.T. *Br Med J* 2:1198, 1957.
(29) Olsen, H. C. y J. C. Gilson. *Br Med J* 1:450, 1960.
(30) Fletcher, C. M. y C. M. Tinker. *Br Med J* 1:1491, 1961.
(31) Anderson, D. O. y B. G. Ferris, Jr. *N Engl J Med* 267:787, 1962.
(32) Royal College of Physicians. *Smoking and Health.* Londres, Pitman, 1962.
(33) Reid, D. D. y A. S. Fairbairn. *Lancet* 1:1147, 1958.
(34) Auerbach, O., A. P. Stout, E. C. Hammond y L. Garfinkel. *N. Engl J Med* 265:253, 1961.
(35) Auerbach, O., A. P. Stout, E. C. Hammond y L. Garfinkel. *N. Engl J Med* 269:1045, 1963.
(36) Hilding, A. C. *N Engl J Med* 254:1155, 1956.
(37) Ballenger, J. J. *N Engl J Med* 263:832, 1960.
(38) Case, R. A. y A. J. Lea. *Br J Prev Soc Med* 9:62, 1955.
(39) Campbell, A. H. y E. J. Lee. *Br J Dis Chest* 57:113, 1963.

(40) Lowe, C. R. *Br Med J* 2:1081, 1956.
(41) Kissen, D. M. *Health Bull (Edinb)* 18:38, 1960.
(42) Doyle, J. T., T. R. Dawber, W. B. Kannel, A. S. Heslin y H. A. Kahn. *N Engl J Med* 266:796, 1962.
(43) Buechley, R. W., R. M. Drake y L. Breslow. *Circulation* 18:1085, 1958.
(44) Schwartz, D., G. Anguera y J. Lenègre. *Rev Franc Etud Clin Biol* 6:645, 1961.
(45) Pickering, G. W. y P. H. Sanderson. *Clin Sci* 5:275, 1945.
(46) Oram, S. y E. Sowton. *Q J Med* 32:115, 1963.
(47) Konttinen, A. y M. Rajasalmi. *Br Med J* 1:850, 1963.
(48) Konttinen, A. *Br Med J* 1:1115, 1962.
(49) Acheson, R. M. y W.J.E. Jessop. *Br Med J* 2:1108, 1961.
(50) Kershbaum, A., S. Bellet, E. R. Dickstein y L. J. Feinberg. *Circ Res* 9:631, 1961.
(51) Mustard, J. F. y E. A. Murphy. *Br Med J* 1:846, 1963.
(52) Seltzer, C. C. *JAMA* 183:639, 1963.
(53) Doll, R. A., F. A. Jones y F. Pygott. *Lancet* 1:657, 1958.
(54) Lilienfeld, A. M. *J Natl Cancer Inst* 22:259, 1959.
(55) Eysenck, H. J., M. Tarrant, M. Woolf y L. England. *Br Med J* 1:1456, 1960.
(56) Kissen, D. M. *Med Offr* 104:365, 1960.
(57) Heath, C. W. *Arch Intern Med* 101:377, 1958.
(58) Lilienfeld, A. M., M. L. Levin y G. E. Moore. *Arch Intern Med* 98:129, 1956.
(59) Lockwood, K. *Acta Pathol Microbiol Scand* 51(Suppl.)145:1, 1961.
(60) Wynder, E. L., J. Onderdonk y N. Mantel. *Cancer* 16:1388, 1963.
(61) Brown, R. G., T. McKeown y A.G.W. Whitfield. *Br J Prev Soc Med* 11:162, 1967.
(62) Karvonen, M., E. Orma, A. Keys, F. Fidanza y J. Brozek. *Lancet* 1:492, 1959.
(63) Edwards, F., T. McKeown y A.G.W. Whitfield. *Clin Sci* 18:289, 1959.
(64) Miall, W. E. *Proc WHO Czech Cardiol Soc Symp on Pathogenesis of Essential Hypertension.* Praga, 1960.
(65) Thomas, C. B. *Ann Intern Med* 53:697, 1960.

INFORME FINAL DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE NIÑOS CUYAS MADRES TUVIERON RUBEOLA AL PRINCIPIO DEL EMBARAZO

Mary D. Sheridan[1]

Una encuesta prospectiva controlada acerca de los efectos de la rubéola y otras infecciones por virus durante el embarazo, que comenzó a principios de 1950 y terminó en diciembre de 1952, fue promovida por el Ministerio de Salud y presentada en forma detallada por Manson, Logan y Loy en 1960 *(1)*. El número total de embarazos complicados por rubéola y disponibles para estudio era de 578. Los testigos sumaban 5.717. El seguimiento de los niños demostró que cuando se produjo la rubéola durante las 16 primeras semanas del embarazo, la incidencia de anormalidades congénitas aumentó de forma significativa. Cuando la infección se presentó después de la decimosexta semana, la incidencia de anormalidades en los niños de las madres que habían padecido de rubéola no era superior a la de los testigos.

El número de embarazos complicados por la rubéola en las 16 primeras semanas era de 279. De estos, 11 se terminaron con aborto, 11 con niños nacidos muertos, y 16 niños murieron antes de llegar a los 2 años de edad, por lo que quedaron 241 del grupo original. Algunos médicos de salud pública continuaron enviando registros sobre los niños nacidos en 1953 cuyas madres habían sido diagnosticadas con rubéola antes de finales de 1952. Ya que estos casos cumplían los criterios determinados por Logan en 1951 *(2)*, se añadieron al grupo original otros 18 niños cuyas madres habían tenido rubéola en las 16 primeras semanas del embarazo. Esto dio un total de 259 niños que podrían ser valorados a los 2 años, a cuya edad se supone que se han diagnosticado todas las anormalidades mayores. Este examen se designa con el No. 1 en el Cuadro 1.

Para comprobar la posibilidad de que existían defectos que no habían sido identificados, en 1956-1957, Jackson y Fisch *(3)* efectuaron un examen pediátrico y otológico completo de 57 niños "afectados por rubéola a principios del embarazo materno" y de 57 testigos que vivían en las regiones de Londres y Middlesex; los niños sujetos del estudio tenían entre 3 y 6 años de edad. Los resultados de esa investigación indicaron que, en el examen original, se había subestimado la proporción de niños que padecían una disminución de la audición. Por lo tanto, parecía aconsejable extender la investigación para incluir a los niños afectados por las mismas circunstancias y que vivían en el resto del país. Se recibieron informes sobre 237 niños, y los resultados se incluyeron en el informe de Manson y otros *(1)*. En el Cuadro 1, este examen se designa con el No. 2.

Finalmente, a fin de descubrir cómo estos niños se desarrollaron posteriormente durante la niñez, se realizó una tercera investigación en 1962, cuando tenían entre 8 y 11 años de edad. Este artículo presenta los resultados de este examen, designado con el No. 3 en el Cuadro 1, en relación con los resultados de los exámenes anteriores.

EL FORMULARIO DEL INFORME

Se pidió a los médicos de salud pública que suministraran los siguientes datos: 1) cualquier anormalidad de la vista: agudeza visual del ojo derecho e izquierdo, cercana y lejana, con y sin gafas si estas se utilizaban; 2) cualquier anormalidad de los oídos: audición derecha e izquierda, con voz baja de conversación, sin interpretación del movimiento de los labios, y a distancias de 3 y 10 pies (0,9 y 3 metros); además, un audiograma completo de tono puro; 3) condición del corazón diagnosticada por un cardiólogo o pediatra; 4) cociente intelectual, indicando la escala de medición utilizada; 5) valoración del desarrollo emocional y comportamiento social del

Fuente: *British Medical Journal* 2:536-539, 1964.
[1]Ministerio de Salud, Reino Unido.

Cuadro 1.[a]

Semana	No. de niños	No. con anormalidades		No. de anormalidades por niño	Tipo de anormalidades y cuándo se diagnosticaron por primera vez
1	11	Grave	1	5	Cataratas 1; sordera 2; enfermedad cardíaca congénita 1; subnormalidad 1; insuficiencia motora 3
		Leve	1	2	Malformación del oído derecho 1, con sordera unilateral 3; testículos no descendidos 3
2	6	Grave	0	–	–
		Leve	1	1	Vista defectuosa 3
3	8	Grave	1	1	Enfermedad cardíaca congénita 1
		Leve	2	1 1	Sordera leve a derecha e izquierda 2. Soplo cardíaco 3
4	16	Grave	2	2 1	Catarata izquierda y estrabismo derecho 1; sordera grave 2
		Leve	4	2 1 1 1	Sordera leve derecha e izquierda y soplo cardíaco 3. Sordera derecha e izquierda 3. Soplo cardíaco 3. Soplo cardíaco 3
5	14	Grave	4	3 2 2 1	Cataratas 1; enfermedad cardíaca congénita 3; maladaptados 3. Estrabismo 3; sordera 2. Sordera 2; enfermedad cardíaca congénita 2. Sordera 1
		Leve	1	2	Sordera derecha e izquierda 3; soplo cardíaco 3
6	5	Grave	1	3	Vista defectuosa 3; sordera 2; soplo cardíaco 3
		Leve	3	2 2 1	Estrabismo 3; soplo cardíaco 3. Sordera derecha e izquierda 3; soplo cardíaco 3. Estrabismo 3
7	11	Grave	3	4 1 1	Estrabismo con vista defectuosa 1; sordera 3; enfermedad cardíaca congénita 1; testículos no descendidos 3. Enfermedad cardíaca congénita 1. Sordera 1
		Leve	2	1 1	Enfermedad cardíaca congénita leve 1. Soplo cardíaco 3
8	22	Grave	5	3 3 2 2 1	Cataratas derecha 1; sordera 2; enfermedad cardíaca congénita 1. Vista defectuosa 3; sordera 1; espasticidad 1. Sordera 1; enfermedad cardíaca congénita 1. Estenosis pilórica 1; asma 1. Sordera 2
		Leve	3	2 2 1	Vista defectuosa 3; sordera derecha e izquierda 3. Sordera 3; estrabismo 3. Sordera unilateral 3
9	14	Grave	4	4 4 2 1	Cataratas derecha e izquierda 1; sordera 1; enfermedad cardíaca congénita 1; espástico 1. Catarata izquierda 1; sordera derecha e izquierda 3; enfermedad cardíaca congénita 1; educacionalmente subnormal 3. Catarata izquierda 1; enfermedad cardíaca congénita 1. Estenosis duodenal 1
		Leve	–	–	–
10	16	Grave	4	1 1 1 1	Sordera 1. Sordera 1. Sordera 1. Estenosis pilórica 1.
		Leve	2	1 1	Soplo cardíaco 3; Sordera derecha e izquierda 3.
11	17	Grave	1	3	Sordera 3; soplo cardíaco 3; asma 3
		Leve	0		
12	20	Grave	5	3 2 2 1 1	Sordera 2; enfermedad cardíaca congénita 3; afasia 2. Estrabismo con vista defectuosa 3; sordera 1. Sordera 1; migraña 2. Sordera 2; enfermedad cardíaca congénita 3
		Leve	7	1 1 1 1 1 1 1	Ambliopía unilateral izquierda 3. Sordera unilateral 2. Sordera unilateral 2. Sordera unilateral 3. Sordera 3. Soplo cardíaco 3. Soplo cardíaco 3
13	16	Grave	–	–	
		Leve	1	1	Sordera unilateral 3
14	15	Grave	0	–	
		Leve	3	2 1 1	Sordera unilateral 3; testículos no descendidos 3. Vista defectuosa 3. Sordera 3

Cuadro 1. ***(Continuación.)***

Semana	No. de niños	No. con anormalidades	No. de anormalidades por niño	Tipo de anormalidades y cuándo se diagnosticaron por primera vez
15	24	Grave 2	4 2	Vista defectuosa 3; sordera 1; educacionalmente subnormal 1; testículos no descendidos 3. Ambliopía unilateral 3; asma 3
		Leve 6	2 1 1 1 1 1	Sordera 3; soplo cardíaco 3. Ambliopía unilateral 3. Sordera 2. Sordera 2. Soplo cardíaco 3. Soplo cardíaco 3
16	12	Grave –	–	
		Leve 1	1	Soplo cardíaco 3
Totales	227	Graves 33	Graves 15%	
		Leves 37	Leves 16%	

[a]Las cifras 1, 2 y 3 en la última columna se refieren al número del examen (véase el texto).

niño; 6) cualquier otra condición patológica presente, y 7) tipo de colegio al que asistía.

Se recibieron un total de 227 informes completos. De los 32 restantes, un niño había emigrado, los padres de cinco niños se negaron a participar, y 26 no se encontraron.

Debido a la amplia distribución geográfica de los casos y al alto número de médicos de salud pública implicados, era inevitable que los informes recibidos variaran en su contenido informativo, pero el nivel general era alto. La valoración de una anormalidad como mayor o menor según la evidencia disponible necesitó mucha reflexión, y la clasificación final necesariamente fue el resultado de mi valoración personal. Por esta razón, y porque no había testigos, resultó difícil someter a cualquier análisis estadístico sofisticado los muy variados datos que se habían recogido. Por lo tanto, se decidió presentarlos en forma tabular.

El resultado final de este estudio prospectivo ha confirmado los hallazgos de investigaciones anteriores, principalmente retrospectivas, en cuanto a la vulnerabilidad especial a la infección por rubéola de los ojos, oídos y corazón del feto en desarrollo durante las 16 primeras semanas del embarazo. Sin embargo, no confirma las evaluaciones muy pesimistas de los riesgos concomitantes, las cuales a veces se han hecho en base a estudios retrospectivos. Había *anormalidades graves* en 33 niños (15%), 20 de los cuales tenían más de una anormalidad. Se observaron *anormalidades leves* en 37 niños (16%), 9 de los cuales tenían otra anormalidad. En ambos grupos, especialmente este último, es probable que algunos de los niños padecieran condiciones no asociadas con la rubéola, aunque se han incluido en los cuadros solamente aquellos niños con anormalidades que, según la información disponible, se debían segura o posiblemente a la rubéola. Por lo tanto, se han omitido de los Cuadros 11 niños que manifestaban anormalidades simples, las cuales segura o probablemente no tenían conexión con la rubéola, es decir, dos casos de miopía que se desarrollaron mediada la niñez, dos casos de disminución de audición asociada con otitis media activa, seis casos de anormalidad educacional sin complicación, y un caso de poliomielitis paralítica.

El Cuadro 1 resume, de acuerdo con la semana del embarazo en la cual se contrajo la rubéola, el número de niños con riesgo, el número que manifestaban anormalidades, y el número y la naturaleza de las anormalidades observadas en cada niño afectado.

En el Cuadro 2 se indican el número de casos de *anormalidades graves* y las asociaciones de acuerdo con la semana en la cual se contrajo la infección.

En el Cuadro 3 se indican las asociaciones y el número de casos de *anormalidades leves.*

DEFECTOS EN LOS OJOS

En siete casos se observaron cataratas, y nunca como única anormalidad: seis de los niños tenían lesiones congénitas del corazón y cinco también eran sordos; el otro niño tenía un estrabismo paralítico. Las cataratas eran bilate-

Cuadro 2.

No. de anormalidades	Naturaleza	Semana
5	Catarata bilateral, sordera, enfermedad cardíaca congénita, espasticidad, deficiencia mental	1
	Estrabismo, sordera, enfermedad cardíaca congénita, testículos no descendidos	7
4	Catarata bilateral, sordera, enfermedad cardíaca congénita, espasticidad	9
	Catarata unilateral, sordera, enfermedad cardíaca congénita, educacionalmente subnormal	
	Vista defectuosa, sordera, educacionalmente subnormal, testículos no descendidos	15
	Catarata bilateral enfermedad cardíaca congénita, maladaptación emocional	5
	Vista defectuosa, sordera, soplo cardíaco	6
3	Catarata unilateral, sordera, enfermedad cardíaca congénita	8
	Vista defectuosa, sordera, espasticidad	8
	Sordera, soplo cardíaco, asma	11
	Sordera, enfermedad cardíaca congénita, afasia	12
	Catarata unilateral, estrabismo paralítico	4
	Estenosis pilórica, asma	8
	Sordera, enfermedad cardíaca congénita (2 casos)	5, 8
2	Estrabismo, sordera (2 casos)	5, 12
	Catarata unilateral, soplo cardíaco	9
	Sordera, migraña	12
	Ambliopía unilateral, asma	15
	Sordera (8 casos)	4,5,7,8,10, 10,10,12
	Enfermedad cardíaca congénita (3 casos)	3,7,12
Unica	Estenosis duodenal	9
	Estenosis pilórica	10

rales en tres casos, y unilaterales en cuatro casos. Los siete casos estaban asociados con la infección entre la primera y la novena semana. En los 227 niños se registró la agudeza visual, excepto en cuatro: dos de estos eran ciegos y el historial de los otros dos incluía operaciones quirúrgicas satisfactorias, en un caso de cataratas y en el otro de estrabismo. Se diagnóstico estrabismo en siete casos, cinco de ellos por primera vez en el tercer examen. Ocho casos de defectos en la vista se diagnosticaron por primera vez en el tercer examen, así como tres casos de ambliopía unilateral, uno de ellos en asociación con otra incapacidad. Algunos de estos defectos de la vista pueden deberse a otras causas que no sean la rubéola contraída por la madre. En ausencia de cualquier indicio que indique lo contrario, no es posible la diferenciación. No obstante, la necesidad de una valoración continua es claramente necesaria antes y después del ingreso en la escuela.

DEFECTOS EN LOS OIDOS

La investigación claramente ha demostrado la importancia de la rubéola en las primeras semanas del embarazo como causa de la sordera congénita. Los casos estaban asociados con la infección entre la primera y decimoquinta semana. En 179 niños (79%) se registraron audiogramas de tono puro, así como los resultados de pruebas clínicas de voz, es decir, una voz baja de conversación, sin interpretación por el movi-

Cuadro 3.

No. de anormalidades	Naturaleza	No. de casos
2	Malformación del oído derecho con sordera unilateral, testículos no descendidos	1
	Sordera bilateral, soplo cardíaco	4
	Estrabismo, soplo cardíaco	1
	Estrabismo, sordera bilateral	1
	Vista defectuosa, sordera bilateral	1
	Sordera unilateral, testículos no descendidos	1
Unica	Estrabismo	1
	Ambliopía unilateral	2
	Vista defectuosa	2
	Sordera bilateral	7
	Sordera unilateral	5
	Enfermedad cardíaca congénita	1
	Soplo cardíaco	10

miento de los labios, a distancias de 3 y 10 pies (0,9 y 3 metros), del oído derecho e izquierdo, y de 46 niños solo se tenían resultados de la prueba clínica. Los otros dos niños asistían a escuelas para sordos y no eran capaces de responder a las pruebas. Para valorar los audiogramas y resumirlos en forma tabular fue necesario adoptar una norma de clasificación. Finalmente se decidió que una disminución de la audición superior a 20 decibelios debía mostrarse por dos frecuencias adyacentes como mínimo, y se evaluó el grado de sordera como sigue: sordera leve = disminución de 20-25 decibelios; sordera moderada = disminución de 45-70 decibelios, y sordera grave = disminución de más de 70 decibelios. De acuerdo con estas normas, 43 niños (19%) tenían una disminución significativa de audición: 23 (10%) una sordera bilateral grave o moderada que necesitaba algún tipo de educación especial; 14 una disminución bilateral leve, y 6 una sordera unilateral moderada o grave. Estos últimos 20 niños (9%) eran capaces de asistir a una escuela normal, algunos de ellos con la ayuda de audífonos, y otros recibiendo terapia de la palabra u otros tipos de ayuda especial.

Al menos 17 casos de sordera de diferentes grados fueron diagnosticados por primera vez en el tercer examen, y en 10 de estos, la disminución era bilateral. Cinco de los 10 manifestaban una disminución grave, y tres de estos cinco niños tenían anormalidades adicionales, las cuales se habían registrado debidamente en los exámenes anteriores. Es evidente la necesidad de investigaciones periódicas profundas de la audición de todos los niños bajo riesgo, tanto si se manifiesta o no otra anormalidad. Desde luego, es posible que en algunos de estos hallazgos se tratara de niños cuya sordera no se debía a la rubéola, pero no había indicios de otras causas en los informes.

De los 43 niños con disminución significativa de la audición, se disponía de 36 audiogramas. De los otros siete, dos estaban en escuelas para sordos, cuatro en escuelas normales y llevaban audífonos, y uno, que tenía incapacidades múltiples, estaba en el hospital. De los 36 audiogramas, 26 mostraron una disminución plana sobre toda la gama de frecuencias del habla, y 10 mostraron curvas inclinadas de izquierda a derecha (o sea, sordera al tono alto); por lo tanto, esto confirmó las observaciones originales de Fisch *(4)* acerca de los modelos audiométricos generalmente asociados con la sordera por la rubéola.

DEFECTOS CARDIACOS

El volumen de información disponible sobre anormalidades cardíacas fue particularmente satisfactorio. Para todos los niños, excepto unos 12 cuya asistencia en el hospital o clínica especial había sido demasiado difícil de gestionar, se disponía de un informe de un cardiólogo o pediatra. En esos casos los niños habían sido examinados por el médico de la escuela. Se diagnosticaron 14 casos de lesiones congénitas; la infección había sido contraída entre la primera y la duodécima semana. En 10 casos, la lesión cardíaca estaba asociada con otra anormalidad, y en cuatro, era la única anormalidad observada. Se registraron 18 soplos cardíacos (16 de ellos por primera vez en el tercer examen), considerados como "funcionales" o "sin importancia", pero es significativo que nueve de estos (siete de los 16) estaban asociados con otra anormalidad.

OTRAS CONDICIONES

Se diagnosticaron tres casos de asma y un caso de migraña, todos asociados con otra anormalidad; cuatro casos de testículos no descendidos, también asociados con otra anormalidad. En tres casos, se diagnosticó espasticidad de las extremidades, y los tres niños tenían otras incapacidades. Se notaban mejorías en dos casos de estenosis pi-

lórica y en uno de estenosis duodenal, que habían sido diagnosticados en exámenes previos e intervenidos satisfactoriamente durante la infancia.

ADAPTACION SOCIAL

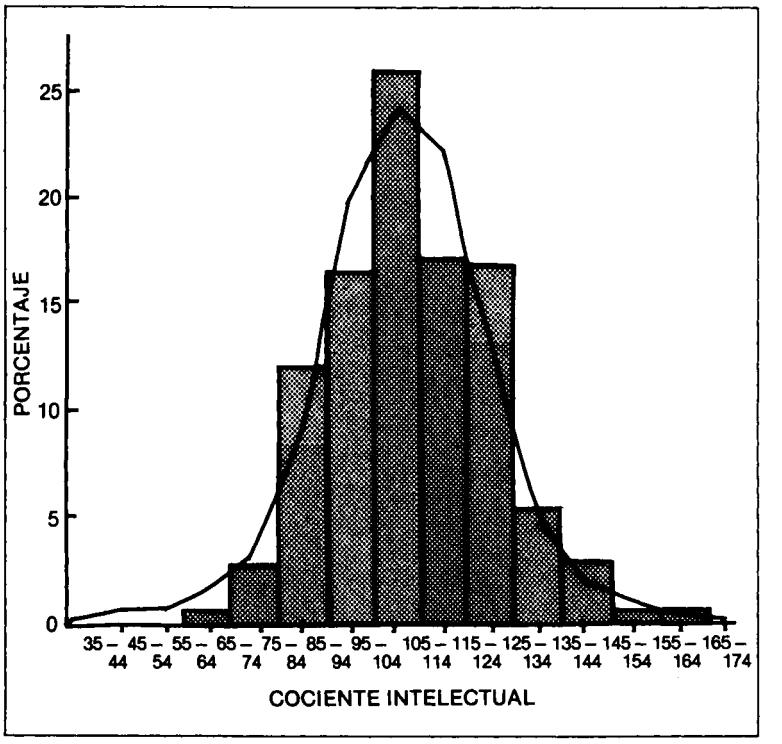
Se ha sugerido que los niños afectados por rubéola frecuentemente manifiestan inestabilidad emocional y comportamiento difícil, pero, a pesar de que la información se solicitó de forma específica, los informes contenían poca evidencia que lo apoyara. Se valoró de diversos modos a 12 niños como "tímidos", "inmaduros", "carentes de concentración" o "susceptibles a explosiones de cólera", pero solo un niño ciego estaba considerado como "psicológicamente difícil".

INTELIGENCIA

Estaban disponibles los cocientes intelectuales de 191 niños (84%) así como las valoraciones de los profesores de los otros 36 niños. Las pruebas de medición utilizadas fueron las de Terman-Merril (174), WISC (14), y otras estándar (*3*). En estas circunstancias, se consideró lícito combinar estas para trazar una curva de distribución, tal como se muestra en la Figura 1. Esta resultó ser notablemente normal.

El cociente intelectual medio era de 106,8, con un rango de 63 a 160. Las valoraciones de los profesores de los otros 36 niños eran las siguientes: 27 en el término medio, uno sobre el término medio, 6 estaban debajo de la media, 1 dudoso, y 1 tenía incapacidad mental. El Cuadro 4 presenta el número de niños implicados, el rango de cociente intelectual y la valoración de los profesores, de acuerdo con la semana en la cual la madre contrajo la rubéola. Es digno de notar que de los 37 niños con cocientes intelectuales inferiores a 85, o calificados como "por debajo de la media", 13 tenían una disminución significativa de la audición, lo que plantea la cuestión del grado de influencia de esta incapacidad sensorial en el rendimiento más bajo de la prueba. Aunque para los propósitos estadís-

Figura 1. Distribución de cocientes intelectuales del grupo de rubéola con curva superpuesta del grupo de estandarización de Termen-Merrill.



Cuadro 4. Inteligencia. Distribución según la semana de infección por rubéola.[a]

Semana	No. de casos	Cociente intelectual			Valoraciones adicionales
		Dado	Promedio	Rango	
1	11	9	102	88-141	1 por debajo de la media, 1 subnormal profundo
2	6	4	116	83-131	2 media
3	8	8	110	96-139	
4	16	11	103	80-128	5 media
5	14	13	101	71-150	1 media
6	5	5	112	80-130	
7	11	10	103	80-142	1 media
8	22	19	108	84-134	2 media, 1 dudoso
9	14	13	95	63-110	1 media
10	16	11	107	82-160	4 media, 1 por debajo de la media
11	17	17	107	83-140	
12	20	15	107	70-143	2 media, 3 por debajo de la media
13	16	14	110	80-133	1 por encima de la media, 1 media
14	15	14	103	83-134	1 media
15	24	18	109	70-145	5 media, 1 por debajo de la media
16	12	10	116	93-143	2 media

[a]Media del cociente intelectual para 191 casos = 106,8.

ticos es conveniente registrar los resultados de las pruebas de inteligencia en términos de un cociente numérico intelectual, hay que tener en cuenta que los resultados de examinar a niños minusválidos (británicos) mediante pruebas intelectuales estandarizadas con una población de niños normales (estadounidenses) solamente pueden justificarse clínicamente mediante el uso de una expresión tal como "el cociente intelectual no es inferior a...". Se puede decir con seguridad que esta investigación no ha producido ninguna evidencia de que la subnormalidad mental sea una consecuencia frecuente de la aparición de la rubéola en las primeras semanas del embarazo.

Cuadro 5.

Escuela normal	199
Escuela normal con ayuda especial	7
Escuela o clases especiales, etc.:	
Para sordos o parcialmente sordos	15
Para deficiencias de la vista	1
Para deficiencias del habla	1
Para subnormales educacionalmente	1
Enseñanza en casa	1
Hospital para subnormales mentales	1
(Escuela pseudohipoparatiroidismo (P.H.) —poliomielitis paralítica (no por rubéola))	1

EDUCACION

El Cuadro 5 muestra la situación educacional de los 227 niños. Como puede verse, 206 (92%) de los niños iban a escuelas normales. De estos, según los registros, siete (3%) tenían asistencia especial, tal como audífonos, terapia de la palabra, enseñanza terapéutica, etc. Veinte niños iban a escuelas o clases especiales, incluyendo al niño cuya incapacidad se debía a la poliomielitis paralítica. La mayoría de los niños que estaban en escuelas especiales tenían sordera grave. El niño que recibía enseñanza en casa era ciego y maladaptado; también se le había sometido a la intervención quirúrgica de una lesión cardíaca congénita, y presentaba un soplo residual. El niño que estaba en un hospital para retrasados mentales tenía incapacidades múltiples.

PESO AL NACER

Se disponía de los pesos al nacer de 226 de los 227 niños. El registro que faltaba se refería a un niño (quinta semana) con anormalidades múltiples graves. Las cifras presentadas en el Cuadro 6 indican una tendencia sugestiva.

CASOS QUE FALTAN

Para completar este registro, se examinaron los informes previos de los 32 niños que faltaban. Cuatro de ellos tenían anormalidades asociadas con la rubéola de la madre en la primera, octava y undécima semana del embarazo, como se describe a continuación:

Semana 1: sordera unilateral grave, diagnosticada en el segundo examen.

Semana 8: enfermedad cardíaca congénita, diagnosticada en el primer examen; en el segundo examen se comprobó que había sido sometido a una intervención quirúrgica satisfactoria a la edad de 2-1/2 años.

Semana 8: sordera unilateral, diagnosticada en el segundo examen.

Semana 11: estrabismo, sordera grave, pie zambo y anormalidad mental, diagnosticadas en el primer examen; sin información del segundo examen.

DISTRIBUCION ESTACIONAL

Se ha sugerido con frecuencia que una mayor proporción de niños incapacitados nacen durante el invierno y los primeros meses de la primavera que durante el verano. El Cuadro 7 indica los meses de nacimiento de los 259 niños, con y sin anormalidades, afectados por la rubéola contraída por su madre en las primeras semanas del embarazo.

Cuadro 7. Meses de nacimiento de la serie de 259 niños, con y sin defectos, afectados por rubéola en las primeras semanas del embarazo.

Mes	Normales	Anormales	Total
Enero	21	15	36
Febrero	18	3	21
Marzo	6	4	10
Abril	5	1	6
Mayo	1	1	2
Junio	2	1	3
Julio	4	2	6
Agosto	6	5	11
Septiembre	21	6	27
Octubre	34	6	40
Noviembre	35	18	53
Diciembre	32	12	44
Total	185	74	259

Aunque la mayor parte de estos niños nacieron en los meses de octubre a febrero, ambos inclusive, lo cual refleja la incidencia habitual de la epidemia de rubéola en primavera, no existe una diferencia significativa entre la proporción de niños con y sin incapacidades que nacieron en cualquier estación del año.

RESUMEN

Durante los años 1951-1952 se comenzó una investigación prospectiva controlada acerca de madres que habían padecido de rubéola durante las primeras 16 semanas del embarazo.

Los niños que nacieron de estos embarazos fueron sometidos a tres exámenes médicos pos-

Cuadro 6. Peso al nacer de 226 niños.

	Media			Rango				
Niños	lb.	oz.	g.	lb.	oz.	lb.	oz.	g.
Normales (157)	7	2	3.230	4	10-10	2		2.100-4.590
Con anormalidades leves (37)	6	10	3.005	3	13-10	6		1.730-4.705
Con anormalidades graves (32)[a]	6	4	2.850	3	13- 8	8		1.730-3.855
Con anormalidades múltiples graves (19)	5	14	2.665	4	6- 8	4		1.985-3.740

[a]Los 32 casos incluyen los 19 con anormalidades múltiples graves.

teriores: el primero, de 259 niños, a los 2 años de edad, el segundo, de 237 niños, entre los 3 y los 6 años de edad, y el tercero, de 227 niños, entre los 8 y los 11 años.

Los resultados de los dos primeros exámenes fueron publicados por Manson, Logan y Loy *(1)*.

Este artículo presenta el resultado final de la investigación, con referencia particular a los hallazgos de los tres exámenes.

Anormalidades graves, principalmente de los ojos, oídos y corazón, se presentaron en el 15% de los niños, y el 8% tenía más de una anormalidad. Se observaron anormalidades leves en otro 16%, y el 4% tenía más de una anormalidad. Estas cifras representan las máximas estimaciones, dada la posibilidad de que algunas de estas anormalidades se debieran a otras causas diferentes de la rubéola de la madre.

La distribución de inteligencia entre los niños era normal.

Se demostró claramente la necesidad de un seguimiento a largo plazo y de nuevas valoraciones completas periódicas de los niños clasificados omo sometidos a riesgo por la rubéola materna durante las 16 primeras semanas del embarazo.

Esta investigación no hubiera sido posible sin la ayuda generosa de los médicos de salud pública de toda Gran Bretaña. El Dr. M. A. Heasman, de la Sección de Estadísticas Médicas del Ministerio de Salud amablemente preparó la figura.

Referencias

(1) Manson, M. M., W.P.D. Logan y R. M. Loy. *Reports on Public Health and Medical Subjects,* No. 101. Londres, H.M.S.O., 1960.

(2) Logan, W.P.D. *Br Med J* 2:641, 1951.

(3) Jackson, A.D.M. y L. Fisch. *Lancet* 2:1241, 1958.

(4) Fisch, L. *J Laryng* 69:479, 1955.

LEUCEMIA RELACIONADA CON LA RADIACION EN HIROSHIMA Y NAGASAKI, 1946-1964[1]

I. DISTRIBUCION, INCIDENCIA Y TIEMPO DE APARICION

O. Joseph Bizzozero, Jr.,[2] Kenneth G. Johnson[3] y Antonio Ciocco[4]

en colaboración con Takashi Hoshino, Takashi Itoga, Shigeki Toyoda y Sho Kawasaki

El papel de la exposición humana a la radiación en la génesis de leucemia ha sido reconocido desde 1925. Recientemente muchos autores han notificado casos de leucemia que han ocurrido en personas irradiadas *(1-14)*. Varios informes *(15-25)* de la Atomic Bomb Casualty Commission (Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica) han verificado el desarrollo de leucemia en una tasa excesiva entre los supervivientes de los bombardeos atómicos. La literatura sobre la relación de la radiación ionizante con la leucemia ha sido resumida en el pasado por otros autores *(26-28)* y más recientemente por Miller *(29)*.

Los hallazgos previos de la Comisión han demostrado un exceso en el desarrollo de leucemia en aquellas personas más próximas al epicentro en el momento de los bombardeos. Este efecto fue observado por primera vez en 1948 y ha persistido, con un pico en la tasa observada en 1951. El mayor incremento para cualquier tipo específico fue en la incidencia de leucemia granulocítica crónica.

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 274(20):1095-1101, 1966.

[1]Informe preparado por la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica, un organismo de investigaciones en colaboración de los Estados Unidos, el Consejo Nacional de Investigaciones de la Academia Nacional de Ciencias y el Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud y Bienestar Social del Japón, con fondos proporcionados por la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos, el Instituto Nacional de Salud del Japón y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.

[2]Cirujano, División de Salud Radiológica del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, asignado a la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica.

[3]Jefe de Medicina, Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica, y Profesor Adjunto de Medicina Clínica, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

[4]Profesor de Bioestadística y Director del Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh; ex Jefe de Estadística de la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica.

Este informe resume la experiencia de la Comisión en la detección de leucemia durante 1946-1964, con especial referencia a las tasas de incidencia y al tiempo de aparición.

MATERIALES Y METODOS

Desde su establecimiento en 1946, la Comisión ha mantenido una vigilancia continua de los casos de leucemia que ocurren en Hiroshima y Nagasaki. Además, se han hecho esfuerzos paralelos para obtener datos adecuados para evaluar los casos de leucemia que ocurren entre los supervivientes de los bombardeos que viven fuera de estas ciudades. Cada caso de leucemia es cuidadosamente investigado y revisado a intervalos frecuentes por el equipo de investigadores y consultores. El tipo de leucemia se determina después de revisar todos los datos y material disponible; la certeza del diagnóstico, expresado como definido, probable o posible, se basa en criterios establecidos. Este programa de hallazgo y revisión de casos se describe en otro lugar *(30)*. La leucemia definida se define como sigue: casos con una buena información clínica y una historia de documentación morfológica de la enfermedad bien estudiada y convincente, realizada previamente por investigadores de la Comisión, incluso aunque el material actualmente no esté disponible; casos con un buen material clínico y hematológico que proporcione pruebas convincentes para el diagnóstico de leucemia; y casos con confirmación morfológica y una historia clínica que no concuerda con leucemia, incluso aunque la información clínica sea escasa.

La definición de leucemia probable es la siguiente: casos con información clínica convincente para el diagnóstico de leucemia pero con poco o ningún material morfológico; casos con

información clínica inadecuada pero con buen material morfológico consecuente con leucemia; casos clínicamente consecuentes con el diagnóstico y con adecuada documentación del material morfológico estudiado previamente por médicos de la Comisión; y casos con historia clínica y material morfológico adecuado en los que solo remotamente era posible que algún otro síndrome clínico causara la anormalidad hematológica.

Las características siguientes están incluidas en la definición de leucemia posible: casos con información solo del certificado de defunción; casos con información clínica inadecuada y sin examen morfológico por la Comisión; y casos con escasa información clínica e insuficientes pruebas morfológicas para un diagnóstico.

Desde enero de 1946 hasta finales de diciembre de 1964, se registraron en la Comisión 1.098 casos de leucemia; 959 (87,3%) eran casos definidos y probables, de los que 562 aparecieron en Hiroshima y 397 en Nagasaki. Los casos posibles de leucemia y los casos con información incompleta sumaban 139 (12,7%). Los Cuadros 1 y 2 muestran la distribución de los casos definidos y probables según la ciudad, estado de exposición y cronicidad.

De los 959 casos definidos y probables, 738 ocurrieron en personas que nacieron antes de que las bombas fueran arrojadas en agosto de 1945, y 221 a personas que nacieron después de los bombardeos. En la Figura 1, se muestra la distribución de las 738 personas que estaban vivas en el momento de los bombardeos según el año del comienzo de la enfermedad.

Todos los datos disponibles sobre estos 738 casos han sido revisados para comprobar de nuevo los criterios del tipo de leucemia; la fecha del comienzo, la certeza del diagnóstico, el estado de exposición, la edad y el sexo. Se registraron los datos clínicos y de laboratorio pertinentes. Los problemas planteados los consultamos con el personal del equipo y con los especialistas en hematología, y la solución adoptada se tomó de acuerdo con los procedimientos del programa de detección de la Comisión *(30)*.

El mes y el año del comienzo de la leucemia fueron determinados después de un estudio de todos los datos recogidos. La leucemia aguda produce cambios dramáticos en el estado de salud de las personas afectadas, lo que permite determinar más precisamente la fecha de su comienzo que en el caso de la leucemia cróni-

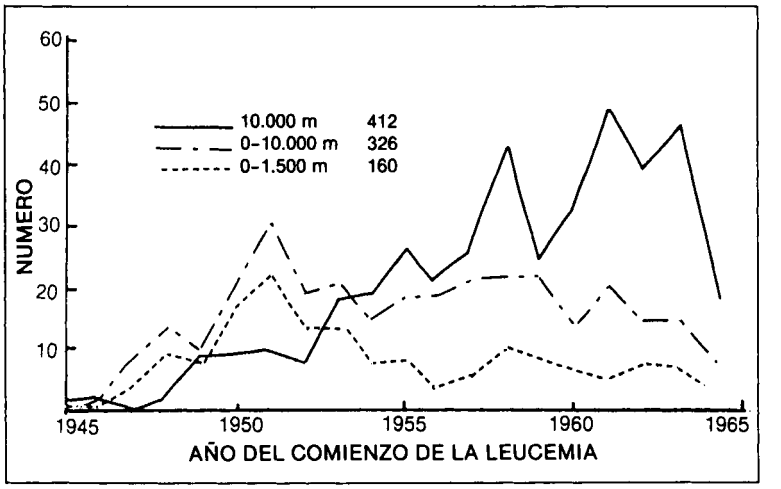
Cuadro 1. Precisión del diagnóstico en 1.098 casos de leucemia, 1946-1964.

	Hiroshima	Nagasaki	Total	
Diagnóstico	No. de casos	No. de casos	No. de casos	Porcentaje
Definido y probable	562	397	959	87,3
Posible	63	66	129	11,7
Información incompleta	4	6	10	1,0

Cuadro 2. Categoría de la exposición en 959 casos de leucemia definidos y de leucemia probables, 1946-1964.

		Distancia del epicentro			Pacientes nacidos después de agosto de 1945
		0-1.500 metros	1.501-10.000 metros	+ 10.000 metros	
Tipo de leucemia	Ciudad	No. de casos	No. de casos	No. de casos	No. de casos
Aguda	Hiroshima	74	66	171	122
	Nagasaki	30	62	154	89
Crónica	Hiroshima	46	25	52	6
	Nagasaki	10	13	35	4
Totales		160	166	412	221

Figura 1. Casos totales de leucemias agudas y crónicas, definidos y probables, Hiroshima y Nagasaki, 1946-1964.



ca. En cada caso, la fecha representa la mejor estimación obtenida por un grupo de hematólogos.

En los estudios previos de la Comisión *(22, 24)*, las distancias en metros desde los sujetos hasta el epicentro de los bombardeos han resultado ser un equivalente útil de la dosis de radiaciones y se utilizan aquí como un índice de exposición.

Desde 1950 se han hecho esfuerzos para obtener todos los casos de leucemia en ambas ciudades. Previamente se había puesto énfasis en la verificación de los casos en los sujetos expuestos hasta una distancia de 10.000 metros del epicentro. Es posible que se hayan omitido algunos casos de leucemia en el período 1946-1949, entre los que se encontraban más retirados de 10.000 metros o en los que se trasladaron dentro de las ciudades después de agosto de 1945.

Por tanto, este informe trata principalmente de los 326 casos de leucemia que aparecieron entre los supervivientes localizados hasta una distancia de 10.000 metros del epicentro. Se utilizan dos grupos de exposición, uno hasta 1.500 metros (160 casos) y el segundo desde 1.500 hasta 10.000 metros del epicentro (166 casos).

RESULTADOS

Leucemia en el grupo expuesto hasta 1.500 metros del epicentro

Durante 1946-1964, la leucemia se desarrolló en 160 personas que se encontraban hasta 1.500 metros del epicentro (Figura 2). La curva de distribución según el año del comienzo de la enfermedad para este grupo de exposición sugiere bimodalidad con un pico en 1951 y otro en 1958. La separación de estos casos según la cronicidad demuestra que la distribución de los casos agudos parece ser bimodal (1951, 1958), mientras que la curva de distribución de la leucemia crónica tiene un solo y amplio pico (1950-1953). La razón de leucemia aguda a leucemia crónica en el grupo hasta 1.500 metros del epicentro era de 2:1 en 1951 y de 4:1 en 1958. Reagrupando estos casos antes y después de 1956, se descubre que el 64% (103) de todos los casos, el 53,8% (56) de los casos agudos, y el 82,5% (47) de los crónicos se produjeron durante 1946-1955. Durante 1956-1964, se desarrollaron el 36% (57) de todos los casos, el 46,2% (48) de los casos agudos, y el 17,5% (9) de los crónicos.

Leucemia en el grupo expuesto entre 1.501 y 10.000 metros del epicentro

La leucemia apareció en 166 personas de este grupo. En la Figura 3 se muestra una curva de distribución según el tiempo y la cronicidad. El número creciente de casos que ocurrieron entre 1956 y 1964 es consecuente con la creciente incidencia espontánea en todo Japón. La distribución en este grupo relativamente no expuesto difiere en que la mayoría de los casos y especialmente los de leucemia crónica en el grupo de los que se encontraban hasta 1.500 metros del

Figura 2. Casos de leucemia definidos y probables entre las personas situadas dentro de 1.500 metros del epicentro, Hiroshima y Nagasaki.

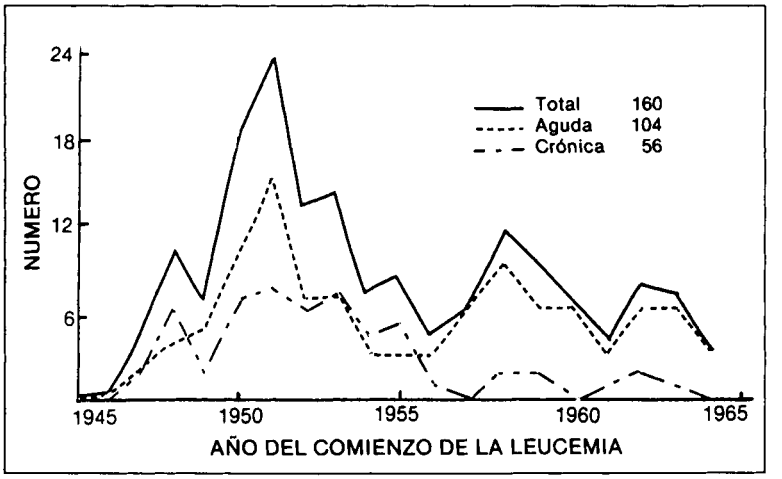
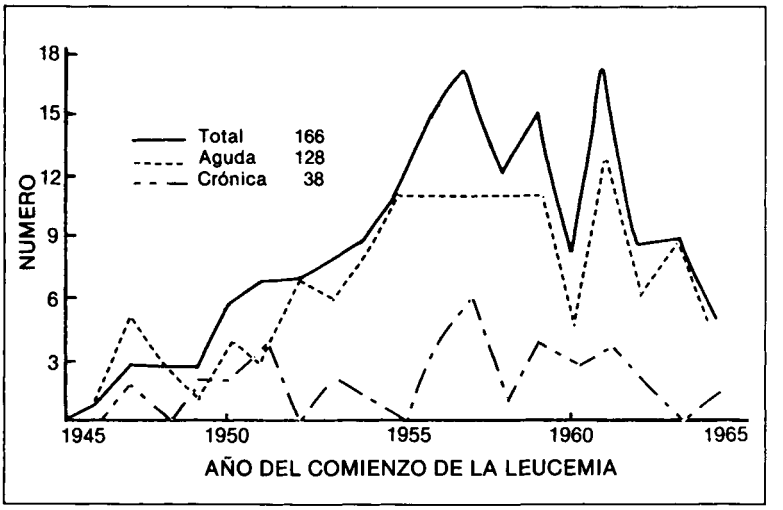


Figura 3. Casos de leucemia definidos y probables entre las personas situadas a 1.500-10.000 metros del epicentro, Hiroshima y Nagasaki.

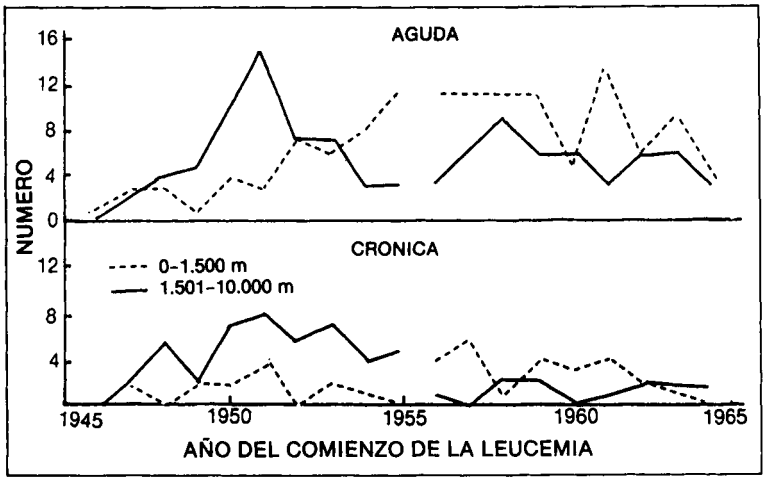


epicentro se produjeron durante el período anterior, de 1946-1954.

En este grupo se produjeron durante 1946-1955 el 36,4% (60) de todos los casos, el 36,7% (47) de los casos agudos, y el 35,1% (43) del tipo crónico. Durante el segundo período (1956-1964), se produjeron el 63,5% (106) de todos los casos, el 63,3% (81) de los casos agudos y el 64,9% (25) del tipo crónico.

Las curvas de distribución de casos en la Figura 4, con especial referencia a los intervalos 1946-1955 y 1956-1964, muestran que la diferencia entre los grupos de exposición se caracterizan en el primer período por números mayores y una proporción más alta de casos crónicos en el grupo hasta los 1.500 metros del epicentro. En el segundo período, 1956-1964, es de interés que la razón de casos agudos a casos crónicos de leucemia en el grupo hasta los 1.500 metros del epicentro es similar al del

Figura 4. Distribución de casos de leucemia según la distancia del epicentro.



grupo situado desde 1.501 hasta 10.000 metros. La segunda mitad de cada serie de curvas es similar después de 1956.

Leucemia según el tipo morfológico

La distribución de leucemia por tipo específico (Cuadro 3) muestra una mayor proporción de leucemia linfocítica aguda en el grupo de hasta 1.500 metros y un incremento curioso de leucemia monocítica y mielomonocítica en el grupo de 1.501 a 10.000 metros del epicentro (la virtual ausencia de leucemia linfocítica crónica refleja su tasa extremadamente baja en Japón *(31-35)*). La distribución en el primer grupo está caracterizada además por el 31,8% (55 de 160 casos) de leucemia granulocítica crónica, comparada con solo un 20,4% (34 de 166 casos) en el segundo.

En el grupo hasta 1.500 metros del epicentro, el primer pico en 1951 era una mezcla de leucemias agudas y crónicas, pero el segundo pico en 1958 era fundamentalmente de leucemias agudas.

Cuadro 3. Casos de leucemia totales definidos y probables según el tipo de leucemia.

Tipos de leucemia		Distancia del epicentro			
		0-1.500 metros		1.501-10.000 metros	
		No. de casos	%	No. de casos	%
Aguda:	Granulocítica	32	30,7	44	34,4
	Linfocítica	35	33,7	22	17,2
	Monocítica	6	5,8	14	10,9
	Mielomonocítica	6	5,8	17	13,3
	Célula primitiva	10	9,6	8	6,2
	Desconocido	9	8,7	18	14,1
	Otros	6	5,8	5	3,9
	Totales	104		128	
Crónica:	Granulocítica	55	98,2	34	89,5
	Linfocítica	0	–	4	10,5
	Otros	1	1,8	0	–
	Totales	56		38	

Frecuencia de leucemia en una población definida

La muestra del Estudio de Duración de la Vida *(36)* de la Comisión (referida por Heyssel *et al. (24)* como "muestra patrón") consiste en aproximadamente 100.000 supervivientes y sujetos no expuestos que residían en las dos ciudades el 1 de octubre de 1950. Esta población está bajo vigilancia continua para averiguar las muertes mediante una comprobación diaria de los fallecimientos en ambas ciudades, recibiendo todos los certificados de defunción y comprobando periódicamente el *koseki* (registro familiar de cada miembro). De este modo, los denominadores de población están disponibles para esta muestra, clasificados según la edad en el momento de los bombardeos y según el estado de exposición (distancia en metros desde el epicentro). Entre los sujetos de esta muestra que estaban situados hasta 10.000 metros del epicentro, se produjeron entre 1946 y 1964, 88 casos de leucemia, que murieron entre 1950 y 1964; de estos, 61 estaban en el grupo de hasta 1.500 metros y 25 en el grupo de 1.501 a 10.000 metros del epicentro. Las observaciones se resumen en el Cuadro 4 y en la Figura 5.

También se presenta la distribución según el tiempo y tipos de leucemia, y son paralelas a las observaciones ya efectuadas en el análisis del número mayor de casos de las poblaciones combinadas de ambas ciudades.

Tasas estimadas de leucemia en las poblaciones expuestas

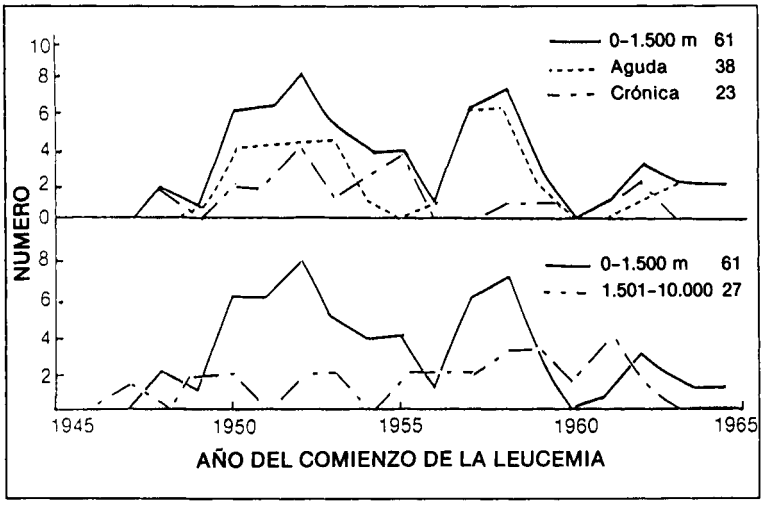
En el estudio de una población definida, el mérito principal es que las tasas de enfermedades que causan la muerte puedan ser estimadas con mayor precisión. Cualquier esfuerzo para calcular las tasas de leucemia en ambas ciudades inmediatamente tropieza con el enorme problema de establecer un denominador de población para *todas* las personas en riesgo de acuerdo con su estado de exposición. Así, cualquier esfuerzo realizado por tratar con un número relativamente pequeño de casos en una población definida y bajo vigilancia continua, se recupera por la anulación de un factor pobremente medible pero importante.

La incidencia de leucemia por 100.000 personas de ambos grupos de exposición se presenta en el Cuadro 5. La tasa excesiva en el grupo de hasta 1.500 metros del epicentro ha sido observada desde 1950, fue mayor durante 1950-1954 y persiste hasta el presente, con una tasa relativamente alta. Las tasas para el otro grupo están dentro de las tasas de casos espontáneos, observadas para todo Japón *(37)*, las cuales han experimentado un gran incremento desde 1950. Es prudente considerar las tasas anuales presentadas entre 1946 y 1949 como una subestimación, porque los enfermos afectados tenían que haber estado vivos en 1950 para ser incluidos en el Estudio de Duración de la Vida. Existe la posi-

Cuadro 4. Aparición de leucemia en la muestra del Estudio de Duración de la Vida; 88 casos, según el tipo de leucemia.

Tipos de leucemia		Distancia del epicentro			
		0-1.500 metros		1.501-10.000 metros	
		No. de casos	%	No. de casos	%
Aguda:	Granulocítica	13	34,2	4	22,2
	Linfocítica	12	31,6	5	27,8
	Monocítica	4	10,5	1	5,5
	Mielomonocítica	3	7,9	4	22,2
	Célula primitiva	4	10,5	2	11,2
	Desconocido	1	2,6	1	5,5
	Otros	1	2,6	1	5,5
	Totales	38		18	
Crónica:	Granulocítica	22	95,7	9	100,0
	Linfocítica	0	–	0	
	Otros	1	4,3	0	
	Totales	23		9	

Figura 5. Distribución de leucemia en la muestra del Estudio de Duración de la Vida.



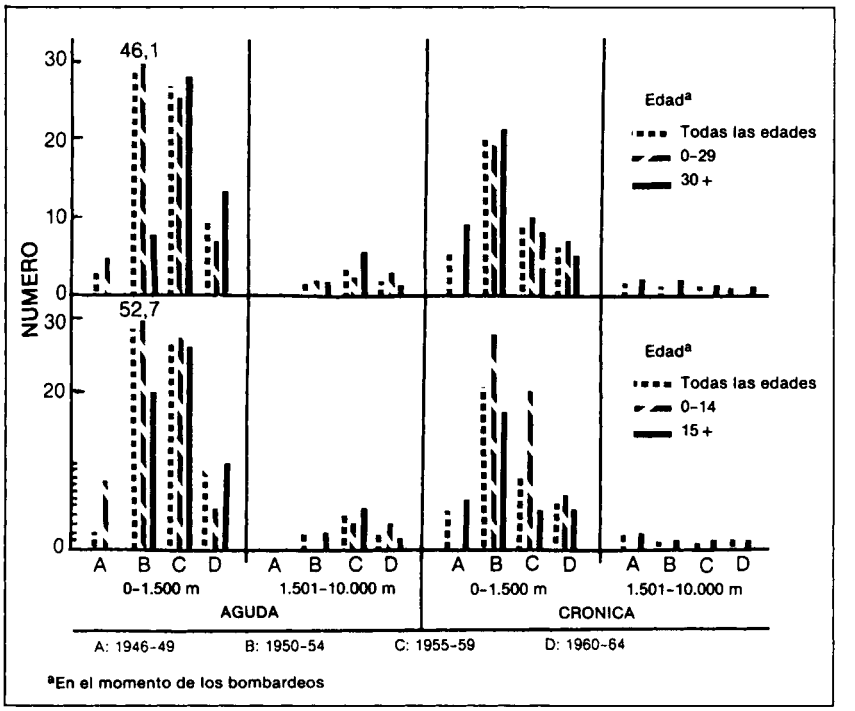
Cuadro 5. Tasa media anual de leucemia por 100.000 habitantes en la muestra del Estudio de Duración de la Vida.

Tipo	Año del comienzo de la leucemia							
	1946-1949		1950-1954		1955-1959		1960-1964	
	No. de casos	*Tasa/ 100.000*	*No. de casos*	*Tasa/ 100.000*	*No. de casos*	*Tasa/ 100.000*	*No. de casos*	*Tasa/ 100.000*
Exposición, 0-1.500 metros del epicentro:								
Aguda	1	2,07	17	28,21	15	26,24	5	9,24
Crónica	2	4,15	12	19,91	6	10,50	3	9,54
Totales	3	6,22	29	48,12	21	36,74	8	14,78
Exposición, 1.501-10.000 metros del epicentro:								
Aguda	0		4	1,32	10	3,46	4	1,46
Crónica	3	1,24	2	0,66	2	0,69	2	0,73
Totales	3	1,24	6	1,98	12	4,15	6	2,20

bilidad de que si la muestra del Estudio hubiera sido establecida antes (es decir, en 1945), la tasa hubiera sido más alta durante 1946-1949.

La tasa de leucemia crónica en los miembros del grupo de hasta 1.500 metros del epicentro que tenían menos de 15 años de edad en el momento de los bombardeos (Figura 6) merece atención especial, ya que es claramente excesiva y contrasta con una incidencia nula en el otro grupo de exposición (Figura 6). El contraste entre grupos no se altera apreciablemente si el grupo de hasta 1.500 metros se amplía hasta menos de los 30 años en el momento de los bombardeos. No se dispone de tablas de leucemia de tipo específico para Japón, pero las referencias bien sea a un informe publicado por MacMahon y Clark *(38)* sobre la incidencia espontánea de leucemia durante 1943-1952 entre la población de raza blanca de Brooklyn, o a la experiencia general de los hematólogos japone-

Figura 6. Tasa media anual de los casos de leucemia aguda y crónica por 100.000 habitantes.



ses, confirman la naturaleza única de esta tasa excesiva de leucemia crónica en personas de menos de 40 años de edad.

Período de latencia

Este término se utiliza para expresar en años el intervalo entre la edad en el momento de los bombardeos y la edad en el momento del comienzo de la enfermedad, es decir, entre la exposición a las radiaciones y la aparición de leucemia (Cuadro 6).

Leucemia aguda. Todas las personas de menos de 30 años de edad que estuvieron expuestas hasta 1.500 metros del epicentro en el momento de los bombardeos, en las que se desarrolló la leucemia aguda, tuvieron un período de latencia significativamente más corto (8,6 años en aquellos que tenían menos de 15 años de edad, y 9,4 años en los que tenían entre 15 y 29 años de edad) que las personas con el mismo tipo de leucemia y pertenecientes al mismo grupo de edad en la muestra, pero expuestas entre 1.501 y 10.000 metros (11,6 años en aquellos que tenían menos de 15 años de edad, y 11,6 años en los que tenían entre 15 y 29 años de edad). Estas diferencias son estadísticamente significativas (p menor de 0,025), pero no han sido observadas en personas que tenían 30 años o más en el momento de los bombardeos (13 años para los expuestos hasta 1.500 metros y 11,6 años para los expuestos entre 1.501 y 10.000 metros del epicentro).

Leucemia crónica. Todas las personas expuestas hasta 1.500 metros en las que se desarrolló la leucemia crónica, experimentaron un período de latencia más corto en todos los grupos de edad que las que desarrollaron la leucemia crónica y estuvieron expuestas a mayores distancias. Los valores de probabilidad para ambos grupos son estadísticamente significativos (p menor de 0,005).

La duración del período de latencia en el grupo expuesto entre 1.501 y 10.000 metros desde el epicentro para ambos tipos de leucemia y para todos los grupos de edad (valor medio de 11,4 años) es notablemente consecuente.

El análisis realizado considerando bandas de 100 metros en un rango de 500 a 1.500 metros y según el sexo no han proporcionado una

Cuadro 6. Tiempo de aparición de la leucemia según la edad en el momento de los bombardeos y el tipo de leucemia.

Edad en el momento de los bombardeos	Distancia del epicentro						Valor de p
	0-1.500 metros			1.501-10.000 metros			
	Año	*No.*	*Varianza*	*Año*	*No.*	*Varianza*	
Leucemia aguda:							
0-14	8,6	38	19,9	11,6	36	23,7	<0,005
15-29	9,4	40	22,1	11,6	29	17,1	<0,025
30+	13,0	26	14,3	11,6	63	16,4	NS
Leucemia crónica:							
0-29	8,1	30	17,3	11,7	16	18,3	<0,005
50+	7,2	26	10,5	10,3	22	17,8	<0,005

definición diferencial de la duración del período de latencia. En el futuro se emprenderá un análisis basado en las estimaciones actuales de las dosis de radiación absorbida relacionadas con la distancia, cuando esté disponible la revisión de 1965 de las estimaciones de las dosis de radiación.

DISCUSION

Este informe, al estar basado en las observaciones recopiladas sobre leucemia en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki durante los años 1946-1964, afirma el incuestionado papel de las radiaciones en la génesis de la leucemia. El informe de Heyssel *(24)* para 1946-1957 ha sido ampliado. En este intervalo de siete años, el grupo expuesto dentro de los 1.500 metros continuó experimentando una tasa excesiva de leucemia, aunque la tasa haya disminuido desde 1959. En general, hemos confirmado los descubrimientos del estudio previo de la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica. La dilatada experiencia y el mayor número de casos han permitido un cálculo más significativo de la incidencia, sirviendo el Estudio de Duración de Vida como un denominador fijo.

El período total de observación (1946-1964) sugiere que los efectos de las radiaciones fueron reconocibles de forma más específica en el primer período (Figuras 2 y 3) por la razón más baja de aguda a crónica, la presencia de leucemia crónica en los jóvenes, y tasas más altas de todas las leucemias en el grupo expuesto dentro de los 1.500 metros del epicentro.

Durante el segundo período (1956-1964), los efectos de las radiaciones parecen descender. La cronicidad de la leucemia fue similar en ambos grupos expuestos. La única expresión de las radiaciones se manifestó en la tasa más alta para el grupo expuesto dentro de los 1.500 metros. Pero el análisis de este segundo período se complica por un fuerte incremento en la tasa de leucemia espontánea en todo Japón *(37)*. Este incremento inexplicado, probablemente ambiental pero sin origen en las radiaciones, debería afectar a las tasas de ambos grupos expuestos.

El período de latencia más corto en el grupo expuesto dentro de los 1.500 metros del epicentro es un reflejo de lo sucedido en el primer período. El período de latencia casi fijo de los casos en el otro grupo llama de nuevo la atención sobre los posibles efectos del fenómeno demográfico de una tasa de leucemia en ascenso.

En ningún momento el efecto de las radiaciones ha conseguido la inducción de leucemia linfocítica crónica en nuestra población, en la cual la aparición espontánea de este tipo de leucemia está virtualmente ausente *(31-35)*.

Es indicativo de los progresos en la comprensión de la leucemia y los efectos de las radiaciones en los seres humanos que el concepto unitario de que un episodio radiactivo produce con el tiempo un efecto solo relacionado con la dosis, sin tener en cuenta otros factores, ya no puede sostenerse durante más tiempo.

Nuestra interpretación de la compleja visión de los efectos de las radiaciones en los seres humanos no permite una dependencia simple de la linealidad de la curva dosis-respuesta. La magnitud con la que personas de los mismos

grupos de edad y sexo, expuestas de modo similar, quedan inmunes o exentas de una enfermedad relacionada con las radiaciones, tal como la leucemia, no puede descartarse sin pensar en otras consideraciones. En este informe hemos llamado la atención sobre la edad en el momento de los bombardeos como una covariable de la distancia en el tiempo de aparición de la leucemia. Nuestra experiencia con un exceso de neoplasia tiroidea en mujeres expuestas dentro de 1.500 metros del epicentro añadiría además otra variable, un efecto discriminatorio según el sexo *(39)*.

Otra consideración en la comprensión de los efectos de las radiaciones es el registro de casos humanos que tienen daños cromosómicos que persisten durante meses después de exámenes diagnósticos mediante rayos X *(40)* y durante años después de tratamientos con radioterapia *(41)*. Haciendo un inciso, es un paralelismo interesante la demostración de las aberraciones cromosómicas de la leucemia *(42)*. Por lo tanto, no se puede asumir que simples exposiciones a las radiaciones tengan un efecto temporal limitado *in vivo*.

Informes sobre la asociación de la leucemia con el mongolismo *(43-46)* y sobre los efectos genéticos o ambientales de las agrupaciones familiares y geográficas *(29)*, así como el soporte creciente de la etiología viral de la leucemia *(29, 47)*, refuerzan la hipótesis de que hay muchos factores implicados en la génesis de la leucemia.

Interpretamos el efecto de las radiaciones en una experiencia humana, tal como la de Hiroshima o Nagasaki, con referencia particular a la leucemia, como una carga añadida a un ser humano que tenía una predisposición genética a factores virales y ambientales, dispuestos de tal modo que constituían una predisposición a la leucemia.

Las observaciones que hemos efectuado acerca del período de latencia demuestran que en las personas en el grupo de edad más joven en el momento de los bombardeos, la leucemia *aguda* se desarrolló más rápidamente si se encontraban más próximamente expuestas, pero que las personas próximamente expuestas en todos los grupos de edad adquirieron leucemia *crónica* más rápidamente que aquellas personas expuestas a más distancia. Además, la alta tasa de leucemia crónica en el grupo de edad más joven es notablemente diferente a la distribución habitual de leucemia espontánea y sugiere un efecto de las radiaciones independientemente de la edad.

Una interpretación del descenso uniforme en el período de latencia de la leucemia crónica es que los efectos de las radiaciones son bidireccionales, *acelerando* en el grupo de más edad una forma común de leucemia, pero *induciendo* en el grupo más joven una forma relativamente poco común de leucemia con una tasa notablemente alta. En este sentido la leucemia granulocítica crónica es un tipo más específico de leucemia inducida por las radiaciones.

Presumiendo la homogeneidad genética y la linealidad de los efectos de las radiaciones en la leucemia aguda, el cambio en el período de latencia en las personas con una exposición dentro de los 1.500 metros pero con más de 30 años de edad en el momento de los bombardeos puede ser achacada a la combinación de una mayor edad y la presencia aleatoria de factores ambientales.

No obstante, la presunción de la homogeneidad genética en la mayoría de las situaciones humanas probablemente no sea válida. En circunstancias experimentales, el éxito de producir leucemia varía en cepas genéticamente diferentes de una misma especie. Upton *(48)* ha descrito estudios sobre los efectos de diferentes cepas genéticas y edades, así como del método de administración de las radiaciones, en la inducción con éxito de leucemia en ratones. La contrapartida humana de esta observación de un posible efecto genético ha sido suministrada por MacMahon y Levy *(49)* con su demostración de una tasa excesiva de leucemia entre los gemelos de pacientes con leucemia.

Las tasas de leucemia en el Estudio de Duración de la Vida para las dos categorías expuestas y para los períodos 1946-1949, 1950-1954, 1955-1959 y 1960-1964, que indican un incremento absoluto en la incidencia para las personas expuestas dentro de 1.500 metros del epicentro y la demostración de un corto período de latencia y posteriormente un prematuro desarrollo de leucemia en este grupo, pueden ser interpretadas en el sentido de que las radiaciones aceleraron el desarrollo de la leucemia. El descenso de las tasas con el transcurso del tiempo sugiere que o bien el subgrupo de personas con el mosaicismo genético y ambiental que prefiguró el desarrollo de leucemia se ha agotado, o que se ha corregido una pérdida de especificidad a nivel celular, producida por ra-

diaciones, la cual estimula una proliferación celular no controlada.

RESUMEN

Se presentan las observaciones sobre la aparición de leucemia en Hiroshima y Nagasaki en el período 1946-1964.

Durante este período, la leucemia se desarrolló excesivamente en las personas expuestas dentro de los 1.500 metros del epicentro.

Una disminución del período de latencia, definido como el intervalo de tiempo entre la exposición a las radiaciones y la aparición clínica o sintomática de leucemia, se apreció en los enfermos expuestos dentro de los 1.500 metros. Llama la atención el papel de la edad como una covariable de la distancia en el período de latencia de la leucemia aguda desarrollada por tales personas.

En este grupo, en el período de 1946-1955, se desarrolló leucemia granulocítica crónica, con una tasa desproporcionada en las personas con edades de hasta 29 años en el momento de los bombardeos, al compararla con la de las personas expuestas a más distancia y con el modelo de leucemia espontánea para este grupo de edad.

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos de nuestros predecesores en la Atomic Bomb Casualty Commission, cuyo cuidadoso trabajo hizo posible este estudio, y especialmente de los actuales especialistas, el Dr. S. C. Finch, de la Universidad de Yale, el Profesor M. Tomonaga, de la Universidad de Nagasaki, y el Profesor G. Wakisaka, de la Universidad de Kyoto, y de los actuales estadísticos de la plantilla, los Dres. R. C. Milton y P. G. Archer y el Sr. K. Omae, así como del Sr. G. Day por su preparación de los cuadros y figuras.

Referencias

(1) Court Brown, W. M. y J. D. Abbatt. Incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis treated with x-rays: preliminary report. *Lancet* 1:1283-1285, 1955.

(2) Court Brown, W. M. y R. Doll. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. *(Med Research Council Spec Rep Series No. 295).* Londres, H.M.S.O., 1957, 135 págs.

(3) Murray, R., P. Heckel y L. H. Hempelmann. Leukemia in children exposed to ionizing radiation. *N Engl J Med* 261:585-589, 1959.

(4) Simpson, C. L., L. H. Hempelmann y L. M. Fuller. Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology* 64:840-845, 1955.

(5) MacMahon, B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 28:1173-1191, 1962.

(6) Stewart, A., J. Webb y D. Hewitt. Survey of childhood malignancies. *Br J* 1:1495-1508, 1958.

(7) Stewart, A., W. Pennybacker y R. Barber. Adult leukaemias and diagnostic x-rays. *Br Med J* 2:882-890, 1962.

(8) March, H. C. Leukemia in radiologists, ten years later: with review of pertinent evidence for radiation leukemia. *Am J Med Scie* 242:137-149, 1961.

(9) Peller, S. y P. Pick. Leukemia and other malignancies in physicians. *Am J Med Scie* 224:154-159, 1952.

(10) Ulrich, H. Incidence of leukemia in radiologists. *N Engl J Med* 234:45, 1946.

(11) Gunz, F. W. y H. R. Atkinson. Medical radiations and leukaemia: retrospective survey. *Br Med J* 1:389-393, 1964.

(12) Moloney, W. C. Leukemia and exposure of x-ray: report of 6 cases. *Blood* 14:1137-1142, 1959.

(13) Pochin, E. E. Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J* 2:1545-1550, 1960.

(14) Modan, B. y A. M. Lilienfeld. Polycytemia vera and leukemia-role of radiation treatment: study of 1222 patients. *Medicine* 44:305-344, 1965.

(15) Valentine, W. N. Present status of study of incidence of leukemia among individuals surviving exposure to atomic bomb: Hiroshima and Nagasaki. *Progress Report,* Atomic Bomb Commission, Hiroshima, Japon, 1951. pág. 34.

(16) Folley, J. H., W. Borges y T. Yamawaki. Incidence of leukemia in survivors of atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311-321, 1952.

(17) Lange, R. D., W. C. Moloney y T. Yamawaki. Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observations. *Blood* 9:574-585, 1954.

(18) Moloney, W. C. y M. A. Kastenbaum. Leukemogenic effects of ionizing radiation on atomic bomb survivors in Hiroshima City. *Science* 121:308, 1955.

(19) Moloney, W. C. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 253:88-90, 1955.

(20) Wald, N. Leukemia in Hiroshima City atomic bomb survivors. *Science* 127:699, 1958.

(21) Watanabe, S., M. Wago y T. Ito. Trend in incidence and mortality rate of leukemia among persons who had been exposed to atomic radiation at Hiroshima in 1945. *Acta Haemat. Japonica* 21 (Supp. 2): 301-308, 1958.

(22) Atomic Bomb Casualty Commission. Tomonaga, M., *et al. Leukemia in Nagasaki Atomic Bomb Survivors.* Technical Report 11-15, Hiroshima, Japón: 1959, págs. 1-72.

(23) Heyssel, R. M. *et al.* Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-331, 1960.

(24) Brill, A. B., M. Tomonaga y R. M. Heyssel. Leukemia in man following exposure to ionizing radiation: summary of findings in Hiroshima and Naga-

saki, and comparison with other human experience. *Ann Int Med* 56:590-609, 1962.

(25) Moloney, W. C. y R. D. Lange. Leukemia in atomic bomb survivors. II. Observations on early phases of leukemia. *Blood* 9:663-685, 1954.

(26) Cronkite, E. P. Etiologic role of radiation in development of leukemia. *Blood* 18:370-376, 1961.

(27) Cronkite, E. P., W. C. Moloney y V. P. Bond. Radiation leukemogenesis: analysis of problem. *Am J Med* 28:673-682, 1960.

(28) Hempelmann, L. H. Epidemiological studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation. *Cancer Res* 20:18-27, 1960.

(29) Miller, R. W. Radiation, chromosomes and viruses in etiology of leukemia: evidence from epidemiological research. *N Engl J Med* 271:30-36, 1964.

(30) Atomic Bomb Casualty Commission. Finch, S. C., *et al. Detection of Leukemia and Related Disorder, Hiroshima and Nagasaki.* Technical Report 5-65, Hiroshima, Japón, 1965, págs. 1-22.

(31) Wakisaka, G. Clinical and statistical study of leukemia in Japan, especially in Kinki District. *Acta Haemat Japonica* (Supp.) 21:240-257, 1958.

(32) Ota, K. Clinical and statistical study of leukemia in Tokai District. *Acta Haemat* (Supp.) 21:279-285, 1958.

(33) Nakajima, A. Statistical and clinical studies on leukemia (Kanto Area)—especially around Tokyo Prefecture. *Acta Haemat Japonica* (Supp.) 21:269-278, 1958.

(34) Wakisaka, G. *et al.* Two cases of chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haemat Japonica* 25:109-117, 1962.

(35) Wakisaka, G. *et al.* Present status of leukemia in Japan with special reference to epidemiology and studies of effect of chemotherapy. *Acta Haemat Japonica* 31:214-224, 1964.

(36) Atomic Bomb Casualty Commission. Ishida, M. y G. W. Beebe. *Research Plan for Joint NIH-ABCC Study of Life Span of A-Bomb Survivors.* Technical Report 04-59, Hiroshima, Japón, 1959, págs. 1-89.

(37) Segi, M., M. Kurihara y T. Matsuyama. *Cancer Mortality in Japan (1899-1962).* Sendai: Tohoku University School of Medicine, Department of Public Health, 1965, págs. 14, 23 y 45.

(38) MacMahon, B. y D. W. Clark. Incidence of common forms of human leukemia. *Blood* 11:871-881, 1956.

(39) Atomic Bomb Casualty Commission. Johnson, K. G. y A. Ciocco. *Human Radiation Effects: Report from the Atomic Bomb Casualty Commission.* Technical Report 10-65, Hiroshima, Japón, 1965, págs. 1-20.

(40) Bloom, A. D. y J. H. Tjio. In vivo effects of diagnostic x-irradiation on human chromosomes. *N Engl J Med* 270:1341-1344, 1964.

(41) Court Brown, W. M., K. E. Buckton y A. S. McLean. Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X rays and gamma rays. *Lancet* 1:1239-1241, 1965.

(42) Gunz, F. W. y P. H. Fitzgerald. Chromosomes and leukemia. *Blood* 23:394-400, 1964.

(43) Merrit, D. H. y J. S. Harris. Mongolism and acute leukemia: report of 4 cases. *J Dis Child* 92:41-44, 1956.

(44) Krivit, W. y R. A. Good. Simultaneous occurrence of leukemia and mongolism: report of four cases. *J Dis Child* 91:218-222, 1956.

(45) Krivit, W. y R. A. Good. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia: report of nationwide survey. *J Dis Child* 94:289-293, 1957.

(46) Wald, N., W. H. Borges, C. C. Li, J. H. Turner y M. C. Harnois. Leukemia associated with mongolism. *Lancet* 1:1228, 1961.

(47) Heath, C. W., Jr. y W. C. Moloney. Familial leukemia: five cases of acute leukemia in three generations. *N Engl J Med* 272:882-887, 1965.

(48) Upton, A. C. Studies on mechanism of leukemogenesis by ionizing radiation. En: *Ciba Foundation Symposium on Carcinogenesis: Mechanisms of Action.* G.E.W. Wolstenholme y M. O'Connor (eds.). 336 págs. Boston, Little, Brown, 1959, págs. 249-268.

(49) MacMahon, B. y M. A. Levy. Prenatal origin of childhood leukemia: evidence from twins. *N Engl J Med* 270: 1082-1085, 1964.

INCIDENCIA Y PREDICCION DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA EN EMPLEADOS DE AUTOBUSES DE LONDRES

J. N. Morris,[1] Aubrey Kagan,[2] D. C. Pattison,[2] M. J. Gardner[2] y P.A.B. Raffle[3]

Entre 1956 y 1960 Aubrey Kagan examinó una muestra de 687 hombres que trabajaban como conductores y cobradores en la central de autobuses de la Empresa de Transportes de Londres. El examen incluía muchos factores que se sabía o se suponía que estaban relacionados con la incidencia de cardiopatía isquémica, y cinco años después el mismo grupo fue vuelto a examinar por D. C. Pattison. Hasta el momento el 93% han sido examinados (o han fallecido) y se ha recopilado valiosa información médica sobre el resto. Durante el período de observación ulterior se descubrió que se había presentado cardiopatía isquémica en 47 de los hombres. En este artículo describimos la incidencia de la enfermedad sobre la base de las observaciones hechas en el examen inicial, e intentamos averiguar la forma de predecir qué individuos pueden estar expuestos a alto o bajo riesgo.

METODOS

Examinamos a los hombres en salas de primeros auxilios o instalaciones similares, en los garajes al final de su servicio y en las condiciones más uniformes posibles. El examen incluyó una historia familiar, personal y clínica, medición de la tensión arterial, un análisis de orina, un electrocardiograma típico de 12 derivaciones en reposo, medidas de su espesor físico y del grosor del pliegue epidérmico, así como estimaciones de la concentración de lípidos sanguíneos. El 7% de los hombres que no pudimos examinar directamente no eran atípicos con respecto a ninguna de las variables investigadas. El equipo investigador, los empleados y, como es de rigor, los médicos generales, mantenían la confidencialidad de todos los resultados de los exámenes. Por acuerdo entre las partes interesadas no se reveló información sobre ningún individuo a la Junta de la Empresa de Transportes de Londres.

Fuente: *The Lancet*, 10 de septiembre de 1966, págs. 553-559.

[1]Director, Servicio de Investigaciones sobre Medicina Social del Consejo de Investigaciones Médicas, Hospital de Londres, Londres, Reino Unido.

[2]Miembro, Servicio de Investigaciones sobre Medicina Social del Consejo de Investigaciones Médicas, Hospital de Londres, Londres.

[3]Médico Subjefe, Junta de Transporte de Londres, Londres.

Criterios para la clasificación de la cardiopatía isquémica

Hemos dividido a la enfermedad en cuatro categorías clínicas, en las que incluimos los casos que se produjeron durante el período de observación:

I. *Muerte "súbita" por isquemia cardíaca.* Muerte dentro de las 24 horas siguientes al ataque inicial. Hubo siete casos durante los cinco años. En seis de los casos el diagnóstico se confirmó mediante necropsia.

II. *Infarto del miocardio no "súbitamente" mortal.* Otros 27 hombres sufrieron un primer infarto típico, tal como quedó establecido por medio de criterios clínicos y electrocardiográficos; tres de ellos murieron a los pocos días. En 25 de los casos el diagnóstico lo confirmó un especialista del Servicio Nacional de Salud.

III. *Angina.* El interrogatorio reveló que siete de los hombres no incluidos en la categoría II habían sufrido angina de esfuerzo durante los cinco años.

IV. *Alteraciones Q/QS.* Seis de los hombres presentaron estas importantes anomalías electrocardiográficas (correspondientes al código Minnesota $I_{1,-2}$, Blackburn *et al., 1);* no se observaron otros signos de cardiopatía isquémica. Las anomalías fueron confirmadas por tres especialistas.

En el examen inicial se observó que 20 hombres tenían cardiopatía isquémica de las categorías II/IV; no se consideraron ulteriormente en este estudio de incidencia. Estamos tratando, por lo tanto, con una muestra de 667 empleados de autobus que cuando se examinaron por primera vez no presentaron signos de infarto, angina ni onda Q patológica; 47 de ellos desarrollaron cardiopatía isquémica durante los cinco años de observación.

RESULTADOS

Incidencia de cardiopatía isquémica

Edad

De los 128 hombres que estaban en la cuarta década de su vida en el momento del primer examen, seis tuvieron la enfermedad (lo que representa una tasa de incidencia del 4,7 por 100 hombres) y así sucesivamente en el resto de las edades (Cuadro 1). El período de observación medio fue de algo más de cinco años y se examinó a la mayoría de los hombres a los 4-6 años. En el Cuadro 1 se señalan las tasas de incidencia por 100 años-hombre de observación. Estas tasas son inferiores a las anteriores en algo menos de un quinto, y como esto siguió siendo cierto a lo largo de todo el análisis, no se los volverá a citar. (En los cuadros se presentan las tasas de incidencia por 100 hombres durante un período de observación descrito como de "5 años", aunque el promedio sea de un poco más.)

Ocupación

En el Cuadro 2 se incluyen las tasas de incidencia de cardiopatía isquémica en cobradores y conductores por separado. Tal como se esperaba *(2, 3)*, los cobradores de los autobuses de dos pisos tuvieron una incidencia menor. Esto es particularmente evidente, también como se esperaba, en hombres recién entrados a la mediana edad, pero el número de hombres de menos de 50 años de edad es muy pequeño.

En el momento del examen inicial la mayoría de los hombres había desempeñado el mismo oficio por más de 20 años. Solamente cuatro de los 47 hombres que desarrollaron cardiopatía isquémica habían estado conduciendo o cobrando por menos de 10 años, lo que es una fracción típica de toda la muestra.

El promedio de los conductores ganaba solamente unos pocos chelines más por semana que los cobradores y, por lo tanto, el nivel de vida es más o menos el mismo en ambas ocupaciones.

Tensión arterial

La incidencia de la enfermedad está muy relacionada con la tensión arterial sistólica (TAS) casual. La tensión arterial se tomaba inmediatamente después de que el hombre entraba a la sala de exámenes y mientras estaba sentado. Utilizamos el mismo esfigmomanómetro manual común de mercurio (14 cm de ancho) durante todo el período de observación y leímos la tensión redondeándola al número par más cercano.

Cuadro 1. Incidencia de cardiopatía isquémica en una muestra de empleados de autobuses londinenses durante cinco años, según la edad en el momento del examen inicial.[a]

Edad (años)	No. de casos nuevos en 5 años	No. de hombres examinados	Tasa de incidencia por 100 hombres en 5 años	No. de años-hombre de observación	Tasa de incidencia por 100 años-hombre de observación
30-39	1	32	(3,1)	175	(0,6)
40-49	6	128	4,7	689	0,9
50-59	24	300	8,0	1.461	1,6
60-64	13	170	7,6	917	1,4
65-69	3	37	(8,1)	207	(1,4)
Total	47	667	7,0	3.449	1,4

[a]Las cifras entre paréntesis son tasas de incidencia calculadas con un número muy pequeño de casos. Todos los hombres nacieron en las Islas Británicas.

Cuadro 2. Incidencia de cardiopatía isquémica en cobradores y conductores durante cinco años, según la edad en el examen inicial.

Edades (años)	Cobradores			Conductores		
	No. de casos nuevos en 5 años	No. de hombres examinados	Tasa de incidencia por 100 hombres en 5 años	No. de casos nuevos en 5 años	No. de hombres examinados	Tasa de incidencia por 100 hombres en 5 años
30-39	0	7	–	1	25	(4,0)
40-49	1	62	(1,6)	5	66	7,6
50-59	6	117	5,1	18	183	9,8
60-69	5	68	7,4	11	139	7,9
Total	12	254	4,7	35	413	8,5[a]

[a]Cuando se estandariza la distribución haciendo la composición por edad de los cobradores, esta es 8,6 por 100 hombres en cinco años.

Suponiendo que los datos por edad son constantes, hay una diferencia ocupacional de $p<0,05$.

Las tasas por 100 años-hombre de observación fueron de 0,9 en los cobradores y de 1,7 en los conductores, estandarizando otra vez por edad la tasa correspondiente a los conductores.

Dividimos a los conductores en grupos separados por intervalos de 10 años, utilizando los puntos cuartiles de la distribución de la tensión arterial sistólica casual para poder producir cuatro grupos lo más iguales posible (Cuadro 3). De este modo, los conductores situados en los cuartiles superiores tienen una tensión que pasa de 153 mmHg entre los 40 y los 49 años; de 171 mmHg entre los 50 y los 59 y de 175 mmHg entre los 60 y los 69. De acuerdo con nuestro criterio, estos conductores tienen tensión "alta". Dividimos a los cobradores de la misma manera. A continuación identificamos los casos nuevos de cardiopatía isquémica en cada cuartil; los resultados se presentan en el Cuadro 3. Hay 23 casos en el cuartil superior (última columna del cuadro) y seis en el cuartil inferior. La incidencia entre las personas hipertensas (incluidas en el cuartil superior) equivale a muchas veces la del cuartil inferior. La agrupación de los hombres en cuartiles es una manera útil, aunque arbitraria, de manejar los datos, pero el número de casos nuevos no permitió desglosarlos de una manera más detallada.

En la Figura 1, a, se puede apreciar la incidencia en todos los hombres, según la tensión arterial sistólica casual, sin tener en cuenta la edad u ocupación.

Cuadro 3. Incidencia de cardiopatía isquémica en cobradores y conductores durante cinco años, según la edad y el nivel de la tensión arterial sistólica en el momento del examen inicial.

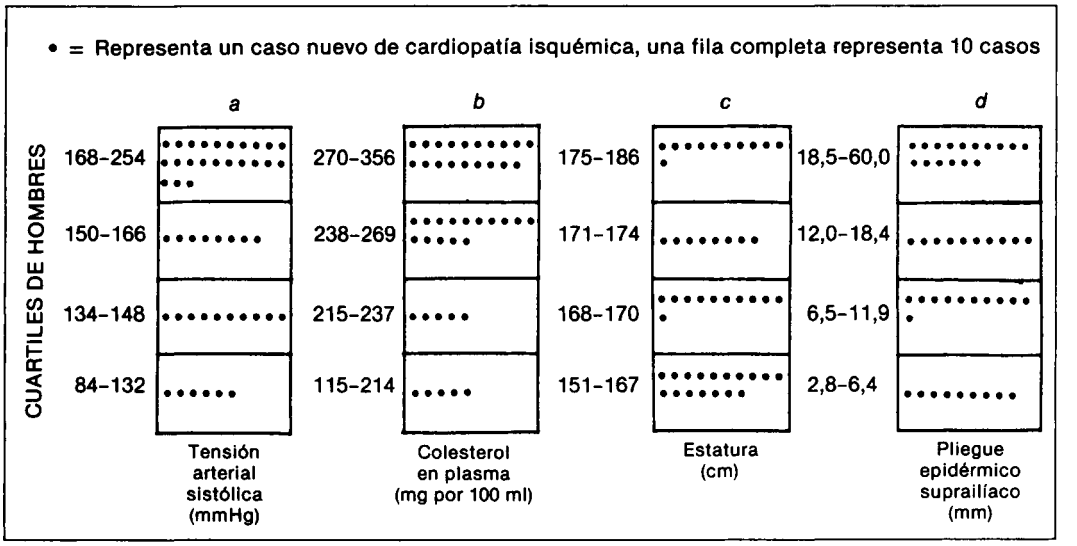
Cuartil	Número de casos nuevos entre cobradores de la siguiente edad:				No. de casos nuevos entre conductores de la siguiente edad:				Todos los empleados de los autobuses	
	40-49	50-59	60-69	40-69	40-49	50-59	60-69	40-69	No.	No. de casos
Superior	1	2	2	5	1	10	7	18	168	23
Segundo	0	2	0	2	1	3	2	6	165	8
Tercero	0	2	1	3	1	3	2	6	164	10[a]
Inferior	0	0	2	2	2	2	0	4	167	6
Total	1	6	5	12	5	18	11	34	664[b]	47

Los puntos cuartiles (mmHg) de cada columna fueron los siguientes, de mayor a menor: (1) 153, 137, 125; (2) 161, 143, 131; (3) 165, 153, 143; (4) 153, 135, 125; (5) 171, 153, 137; y (6) 175, 159, 145.

[a]Un conductor tenía 39 años de edad y una tensión arterial sistólica de 128 mmHg.

[b]No se leyó la tensión casual de tres hombres.

Figura 1. Incidencia de cardiopatía isquémica en una muestra de cobradores y conductores durante cinco años, según los resultados del examen inicial: a) Según la tensión arterial sistólica casual (664 hombres); $p < 0{,}001$. b) Según el colesterol total en plasma (607 hombres); $p < 0{,}001$. c) Según la estatura (663 hombres); $p < 0{,}001$. d) Según el grosor del pliegue epidérmico en la cresta suprailíaca derecha (658 hombres); $p < 0{,}2$. Los niveles de probabilidad en las Figuras 1, 3 y 4 se han calculado utilizando una prueba para medir la tendencia de las proporciones (4).



Otra vez hubo 23 casos en el cuartil superior y seis en el inferior; el resultado neto de la distribución de casos nuevos es el mismo que el del Cuadro 3. Esto es cierto, aunque con diferencias mínimas, en todo el análisis y otros resultados se han simplificado como en la Figura 1, a.

Aunque las tensiones sistólica y diastólica en personas de mediana edad tienen una alta correlación, la lectura de la tensión diastólica casual por sí misma no es un medio eficaz de predicción, siendo el número de casos nuevos del cuartil superior al inferior: 19, 16, 5 y 7. Además, se tomó la tensión arterial en reposo y después de un ligero ejercicio; las combinaciones simples de los diversos grados de tensión, por ejemplo, la suma de las tres lecturas diastólicas o sistólicas, no permitieron identificar mejor una futura cardiopatía isquémica que la lectura aislada de la tensión sistólica (o diastólica) casual.

Muy pocos de los hombres en el cuartil superior de la distribución de la TAS tenían algún síntoma atribuible (aun en forma retrospectiva) al sistema cardiovascular y, por supuesto, ninguno manifestó signos de cardiopatía isquémica. No se hizo ninguna investigación sistemática en busca de hipertensión "secundaria", aparte del análisis de proteinuria.

Tensión arterial y ocupación

Existen dos conexiones entre la TAS, la ocupación y la cardiopatía isquémica. Los conductores mayores de 50 años tenían la TAS más alta que los cobradores; los primeros tenían, en promedio, una tensión más alta y representaban un mayor número de hombres con tensión elevada (Cuadro 3). Esto, por lo tanto, es un factor que contribuye a la mayor incidencia de la enfermedad entre los conductores. En segundo lugar, hay indicios de que, dado el mismo nivel de TAS, los conductores tienen una incidencia mayor que los cobradores (Cuadro 4).

Incidencia en relación con las concentraciones iniciales de lípidos en sangre

Tomamos una muestra de sangre de cada hombre, y el Instituto Courtauld hizo varias estimaciones. El plasma se analizó con el micrométodo 10 de Cohn *et al. (5)* en fracciones que contenían lipoproteínas α y β. El colesterol de estas fracciones y del plasma original se determinó por medio de la reacción de Liebermann-Burchard, tal como la describieron Dodds y Mills *(6)*. El colesterol del plasma total de 607

Cuadro 4. Incidencia de cardiopatía isquémica en cobradores y conductores durante cinco años de observación, según el nivel de la tensión arterial sistólica casual en el momento del examen inicial.

Cuartiles de la tensión arterial sistólica casual (mmHg)	Tasa de incidencia estandarizada según la edad,[a] por 100 hombres en cinco años		
	Cobradores	Conductores	Total de empleados de autobús
168-254	8,5	15	13[b]
150-166	3,9	5,6	4,7
134-148			5,7
84-132			4,1
			4,9[b]

664 hombres.
[a]Estandarización mediante el método indirecto.
[b]"Los coeficientes de morbilidad" son 190 ± 40 y 69 ± 14.
Hubo un caso entre siete cobradores y dos casos entre los 16 conductores cuya tensión arterial sistólica era de 200 mmHg o mayor.

hombres—medido sin considerar la estación del año, la hora del día y la hora desde la última comida—es un buen medio de predicción (Figura 1,b), con 19 casos nuevos en el cuartil superior y 5 en el inferior. El colesterol de la lipoproteína β parece ser la fracción eficaz con 19, 11, 6 y 3 casos nuevos en los cuartiles superior a inferior—pero el número de estimaciones fue otra vez menor (544 hombres). Las cifras de incidencia correspondientes al colesterol de la lipoproteína ∝ son 6 en el cuartil superior, seguidas de 10, 14 y 9 en los demás. También se evaluaron las lipoproteínas de muy baja densidad, S_f20-400, que transportan buena parte de los triglicéridos del plasma *(7)*, que mostraron una tendencia incompatible con la incidencia de la enfermedad; cuando se acumulen más casos daremos más información.

Los conductores poseen concentraciones de lípidos sanguíneos sustancialmente más altas que los cobradores de la misma edad, y este es otro factor que contribuye a una mayor incidencia de la enfermedad en los primeros.

Estas relaciones entre la edad, la ocupación, la TAS y las concentraciones de lípidos del plasma y la subsiguiente incidencia de la cardiopatía isquémica son los resultados más importantes que hemos obtenido. Seguidamente haremos un breve comentario sobre otros cinco factores, ninguno de ellos de importancia estadística.

Mortalidad paterna o materna. Las circunstancias del examen no eran apropiadas para obtener una historia detallada de la salud de la familia, pero sí intentamos obtener información sobre la edad en que murieron los padres *(8)*. La incidencia en cinco años de cardiopatía isquémica entre los empleados cuyos padres (uno o ambos) fallecieron entre los 40 y los 64 años (después se clasificarán como positivos con respecto a esta característica) es de 9,1 por 100 empleados, y de 5,9 por 100 entre aquellos cuyos padres alcanzaron los 65 años.

Estatura. La incidencia de cardiopatía isquémica es mayor entre los hombres más bajos (Figura 1,c); también es así cuando se mide la altura en el sujeto sentado. Gertler y White *(9)* han notado esta relación. Entre los 160 hombres de menor estatura, no hubo un exceso de casos de TAS alta, pero los 40 hipertensos (tal como se definió la hipertensión) de este grupo tuvieron una incidencia alta: 10 casos nuevos, en comparación con siete casos en los otros 120 hombres de altura similar. Los hombres hipertensos de baja estatura que tuvieron la enfermedad no eran obesos ni tenían concentraciones muy elevadas de colesterol en la sangre.

Obesidad. Medimos el grosor del pliegue epidérmico en tres sitios (el tríceps, la zona subescapular y la suprailíaca) en el lado derecho del cuerpo, usando un calibrador de Harpenden *(10)*. Existe una tendencia al aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica con el aumento de la gordura; esto es notable en relación con el grosor del pliegue epidérmico de la cresta suprailíaca (Figura 1, d).

Hábito de fumar cigarrillos. Desafortunadamente, el número de hombres que nunca había fumado cigarrillos era muy pequeño (45 de los 667 de la muestra). Los fumadores en el momento del examen inicial mostraron una incidencia de cardiopatía isquémica mayor que los

que no fuman: 7,9 y 4,7 por cada 100 hombres, respectivamente.

Alteraciones electrocardiográficas en el examen inicial. Se tomó el electrocardiograma en reposo con un registrador portátil directo (Phillips). Consideramos importantes tres tipos de anomalías, aunque no sean aceptables como criterio indicativo de cardiopatía isquémica. En 68 de los casos observamos las siguientes anormalidades (código Minnesota): 59 casos tenían depresión del segmento ST y/o aplanamiento o inversión de la onda T (IV_{1-3}; V_{1-3}); hubo seis casos con predominio ventricular izquierdo, con alteraciones en la onda ST-T, como hemos mencionado anteriormente (III_1), y tres casos con bloqueo de rama izquierda (VII_1). Tres especialistas estuvieron de acuerdo con estos resultados.

Cuando se examinaron por primera vez, 68 de los hombres presentaron estas alteraciones, sin dar señales de cardiopatía isquémica. Ocho de ellos (12%) padecieron posteriormente la enfermedad, en comparación con 6,5% de los 599 hombres que no demostraron tener estos cambios.

En los 599 hombres incluimos a 37 con alteraciones electrocardiográficas diversas, como hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama derecha, arritmia sinusal, etc. Como grupo, estos hombres mostraron más o menos la misma incidencia durante los cinco años que el resto de los 599 hombres; los números son muy pequeños como para hacer cálculos basados en alteraciones individuales.

Otros factores. Examinamos muchos otros factores y encontramos que no tenían relación, o que esta era mínima, con la enfermedad, tanto al considerarlos por separado como en diversas combinaciones. Entre ellos se incluyeron: peso corporal, peso relativo, índice ponderal, circunferencia del brazo, cintura, diámetro biacromial, expansión pectoral, concentración de hemoglobulina, estado civil, número de hermanos e hijos, clase social del padre y consumo de alcohol. No volveremos a mencionar estos factores.

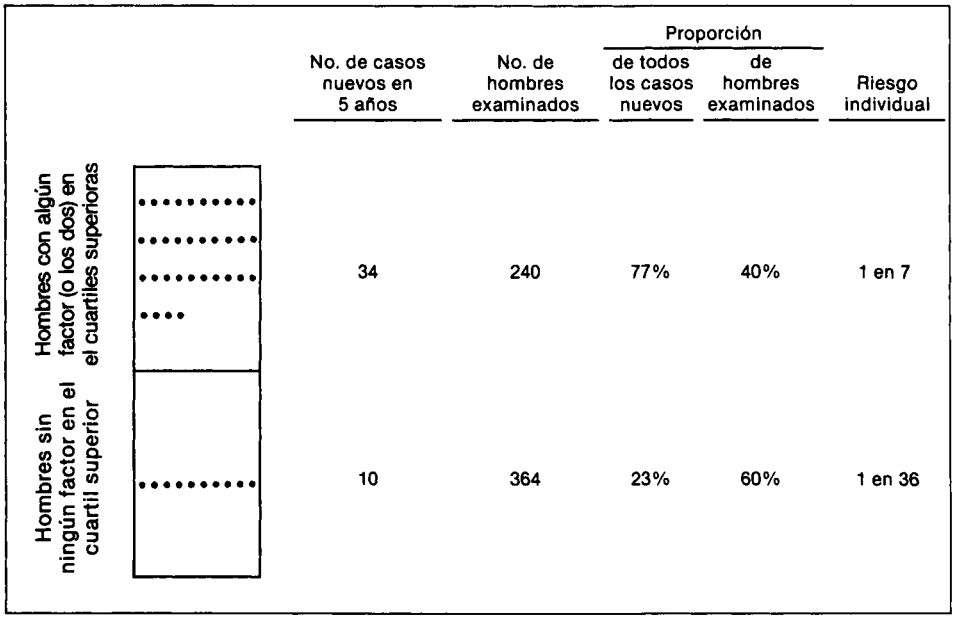
Factores múltiples y riesgo individual

La tensión arterial sistólica y el colesterol en el plasma se destacan como las mejores variables para pronosticar la incidencia de cardiopatía isquémica. La correlación entre esos factores es baja ($r = +0{,}28$ en 604 hombres) y existen muchos hombres con valores "altos" de uno y "bajos" del otro factor. Los casos con niveles altos de TAS o colesterol representan en total las tres cuartas partes de los casos nuevos de la enfermedad (Figura 2). Por lo tanto, para la población de nuestro estudio podemos postular que el 40% de los hombres con alguna de las variables "altas" (o las dos) tienen la enfermedad epidémica. Estos 34 casos nuevos ocurrieron entre 240 hombres; el *riesgo individual* de cardiopatía isquémica en los cinco años es, por lo tanto, de 1 entre 7 (casi el mismo riesgo de cálculos hechos con tablas de vida y diversos períodos de observación). Seguidamente tratamos de mejorar la forma de predecir el riesgo individual utilizando valores reales de la TAS y del colesterol y no solo los cuartiles de distribución en que ocurrieron, e incluyendo a la vez los otros siete factores mencionados. Muchas investigaciones han permitido demostrar la pertinencia de estos factores; en el presente estudio, se comportaron como se había postulado. Todos los factores se relacionan, por lo que se debe considerar también este aspecto. Muchas de estas relaciones son muy interesantes; por ejemplo, existe una estrecha conexión entre la obesidad, los lípidos sanguíneos y la tensión arterial, pero no haremos aquí más comentarios al respecto. Nuestra preocupación radica en los efectos netos de las variables sobre la incidencia de la cardiopatía isquémica.

Análisis discriminativo

Adoptamos como método de análisis la función discriminativa lineal *(11, 12)*. Hoy día, que tenemos acceso a las computadoras electrónicas y a los programas de las bibliotecas, se hace mucho más fácil el análisis de variables múltiples de un gran número de datos. En el análisis discriminativo se atribuye una "puntuación" a cada hombre, basada en el valor de los factores observados. En este caso la puntuación es una medida de la predicción del riesgo de padecer cardiopatía isquémica, basada en los factores estudiados, y se calcula como la suma ponderada de los valores de esos factores. Se determina la importancia relativa de cada factor para poder obtener una gama de puntuaciones lo más homogénea posible en cada grupo (con o sin enfermedad), con la mínima superposición posible entre los mismos. La eficacia de la puntuación discriminativa para separar aquellos hombres con mayor o menor riesgo será evidente en la medida en que los casos nuevos que ocurran tengan una puntuación más alta que el resto; esta eficacia

Figura 2. Incidencia de cardiopatía isquémica en los empleados de autobuses londinenses, según la tensión arterial sistólica casual y el colesterol en plasma en el momento del examen inicial (604 hombres; p < 0,0001).



	No. de casos nuevos en 5 años	No. de hombres examinados	Proporción de todos los casos nuevos	Proporción de hombres examinados	Riesgo individual
Hombres con algún factor (o los dos) en el cuartiles superioras	34	240	77%	40%	1 en 7
Hombres sin ningún factor en el cuartil superior	10	364	23%	60%	1 en 36

disminuye en forma proporcional a la superposición de los grupos. La puntuación en este sentido será tanto más eficaz cuanto más sirva como elemento para predecir el pequeño grupo de hombres a), que está particularmente expuesto a alto riesgo b) y entre los cuales se producirá la mayoría de los casos en la población general c). Actualmente podemos estimar que el 20% de los hombres de mediana edad en el Reino Unido manifiesta síntomas clínicos de cardiopatía isquémica; en ese sentido, el grupo es pequeño; a), b) y c) están relacionados y cada uno es función de los otros dos (el argumento se expone brevemente en el apéndice de este artículo).

En el presente ejercicio no se satisfacen estrictamente los requisitos teóricos del modelo matemático implícitos en la técnica del análisis discriminativo. Por lo tanto, la distribución de los diversos grados de TAS no es normal sino sesgada; la transformación logarítmica de la tensión, aunque compensa este hecho, no afecta el poder del análisis discriminativo. Más aún, hemos tenido que incluir y "cuantificar factores cualitativos", por ejemplo, el que un hombre sea conductor o cobrador en el momento del examen inicial. A pesar de todo, seguimos adelante, fundamentados en el hecho de que la esencia de un instrumento es su utilidad y, de las técnicas de análisis de variables múltiples de que disponemos, el análisis discriminativo es el que mejor se ajusta a la pregunta particular que formulamos.

No hemos podido incluir en el análisis a todos los hombres porque los datos sobre algunos están incompletos. Poseemos datos específicos sobre los nueve factores considerados correspondientes a 593 hombres, 43 de los cuales tuvieron cardiopatía isquémica. Estos factores son:

(X_1) Edad (en años) en el examen inicial.

(X_2) Antecedentes de muerte de alguno de los padres a mediana edad (negativos 0, positivos 1).

(X_3) Estatura (cm).

(X_4) Grosor del pliegue epidérmico en la cresta suprailíaca (mm).

(X_5) Ocupación (cobrador 0, conductor 1).

(X_6) Actual fumador de cigarrillos (no fumador 0, fumador 1).

(X_7) Tensión arterial sistólica casual (mmHg).

(X_8) Colesterol en plasma total (mg/100 ml).

(X_9) Cualquiera de los tres tipos de alteraciones electrocardiográficas no isquémicas descritas (ausencia 0, presencia, 1).

Llegados a este punto, convendría pensar en la historia natural de una enfermedad crónica como la cardiopatía isquémica por "etapas" *(3)*. De este modo postulamos lo siguiente:

1. Las *causas* se encuentran en la herencia, la experiencia y el modo de vida.
2. Existe una patología *precursora,* ya que las causas comienzan a mostrar sus efectos de alteración de la estructura y de la función, sin que todavía haya signos de la enfermedad.
3. Por último, se presenta la *incidencia temprana* de la enfermedad, que quizá es aún reversible; después su establecimiento y así sucesivamente hasta llegar al estado avanzado.

Varias de las *causas* postuladas se incluyen en nuestro estudio, así como dos *precursores* evidentes—la tensión sistólica y el colesterol en el plasma elevados. Las alteraciones electrocardiográficas menores pueden considerarse como *fase temprana* de la enfermedad. Hemos organizado estos factores para dar una idea de las causas (X_1-X_6), los precursores (X_7-X_8) y la enfermedad temprana (X_9).

Consideremos primero las *causas.* Al obtener una puntuación ponderada (tal y como la hemos descrito) de los factores X_1-X_6, pretendíamos combinar su poder de predicción individual de una manera efectiva; al mismo tiempo, el método indica la contribución independiente de cada factor, asunto esencial en vista de las relaciones conocidas entre, por ejemplo, la edad, la obesidad y la ocupación. Calculamos la puntuación de cada uno de los 593 hombres, los dividimos en cuartiles de 150 hombres e identificamos el número de casos correspondientes a cada uno. La Figura 3, a muestra que las *causas,* por sí mismas, contribuyen en gran parte a la creación del instrumento de predicción que buscamos: el riesgo individual de un hombre con puntuación alta es muy superior al de aquel con puntuación baja. La ocupación es la más poderosa de las *causas,* mientras que la estatura y la obesidad contribuyen poco a la predicción en presencia de otros factores.

Después calculamos la puntuación, usando solamente la medición de la TAS y del colesterol. La ecuación muestra la importancia relativa atribuida a cada factor y cómo obtener la puntuación.

Puntuación = 0,139 x tensión arterial sistólica (mmHg) + 0,055 x colesterol (mg por 100 ml) - 34,1.[4]

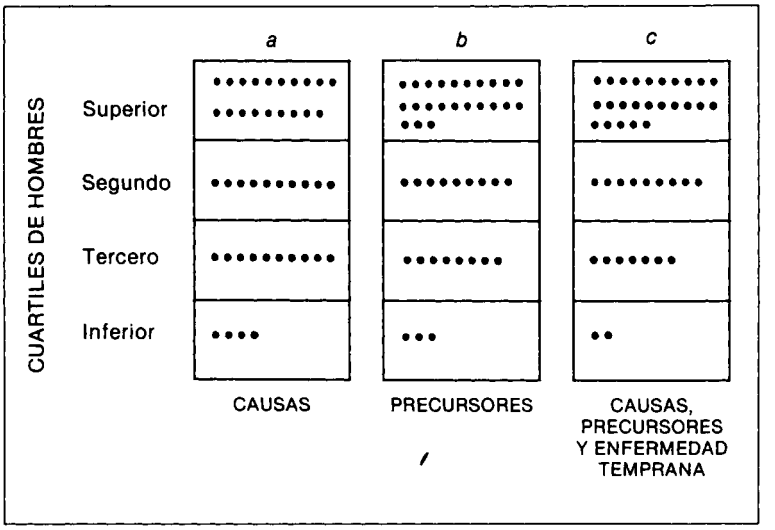
El error estándar de los coeficientes de importancia relativa era de 0,045 para la TAS y de 0,025 para el colesterol. Por lo tanto, cada factor contribuye en forma importante a la función discriminativa ($P<0,01$ y $P<0,05$, respectivamente). Los hombres con valores altos de cada uno de estos precursores tienen un gran riesgo de sufrir cardiopatía isquémica en comparación con el poco riesgo de aquellos con valores bajos. Los puntos cuartiles de la distribución de la puntuación combinada son -3,3, -0,3 y +3,1. La puntuación más baja es de -13,9 (un hombre con tensión sistólica de 100 mmHg y colesterol de 115 mg por 100 ml) y la más alta, de +16,8 (240 mmHg y 319 mg por 100 ml). La distribución de casos nuevos se presenta en la Figura 3, b: más de la mitad de los casos ocurren en el cuartil de hombres con puntuación más alta.

La Figura 3, c combina estas *causas,* los *precursores* y la *enfermedad temprana.* La predicción individual es ahora un poco más eficaz: 25 de los casos nuevos se encuentran entre los hombres con puntuaciones altas; aproximadamente uno entre seis padeció la enfermedad. Al dividir a los hombres en grupos de cinco (en vez de cuatro) en relación con estos factores, se obtienen 21, 10, 6, 6 y 0 casos nuevos en cada grupo. Si extendemos este proceso a seis grupos de aproximadamente 100 hombres cada uno, existirán 18 casos nuevos en el grupo de puntuación más alta, seguidos de 9, 7, 5, 4 y 0 en el resto. La *enfermedad temprana* (X_9) contribuye muy poco.

Un punto está claro: la tensión arterial sistólica y el colesterol predominan, y la suma del resto de los factores contribuye muy poco a mejorar el poder de predicción. La comparación de la Figura 3, b y 3, c sugiere que estas *causas* (ocupación, obesidad y las demás) actúan fundamentalmente por medio de estos *precursores.* Más aún, si se compara la Figura 3, a y 3, c, y a la luz de sus muchas conexiones conocidas y demostradas, parece que gran parte del poder de predicción de los *precursores* emana de estas *causas.*

[4]El efecto de la constante (-34,1) en la ecuación es hacer que la puntuación media de todos los hombres sea 0. La transformación de los dos factores a la misma escala (ajustándolos a la misma media y varianza) para comparar sus contribuciones independientes produce coeficientes de importancia relativa de 3,36 y 2,37, respectivamente, ambos con un error típico de 1,10. Estos coeficientes no son muy diferentes.

Figura 3. Incidencia de cardiopatía isquémica en los empleados de autobuses londinenses durante cinco años, según lo observado en el momento del examen inicial. Los cuartiles de hombres se identificaron mediante el análisis de la función discriminativa lineal en el que se utilizaron los factores mencionados en el texto. (*a*) *Causas* (X_1-X_6); $p < 0,01$. (*b*) *Precursores* (X_7-X_8); $p < 0,0001$. (*c*) *Causas, precursores* y *enfermedad temprana* (X_1-X_9); $p < 0,00001$. 593 hombres.



Finalmente, por el momento, en la Figura 3, c se hace un contraste del perfil de dos amplios grupos situados en cuartiles de riesgo opuestos, según las puntuaciones obtenidas a partir del valor de todos los factores. Considerando estos factores y la frecuencia de casos nuevos, cabe afirmar que los hombres, según pertenezcan a un cuartil de bajo o de alto riesgo, constituyen un grupo completamente diferente (Cuadro 5). Examinando con detalle, por ejemplo, se observa que 37 de los 46 empleados que tienen una TAS casual inferior a 120 mmHg están en el grupo de bajo riesgo, lo mismo que 63 de los 88 hombres con colesterol inferior a 200 mmHg por 100 ml. Hay muchos conductores de mayor edad que son fumadores y obesos y que tienen antecedentes familiares negativos en el grupo de alto riesgo; y hay muchos cobradores delgados con buenos antecedentes y un electrocardiograma impecable en el grupo de bajo riesgo. A título individual, hay algunos hombres que, pese a tener la TAS o el colesterol altos, se encuentran en el grupo de bajo riesgo debido al efecto compensador de los otros factoress (ninguno contrajo la enfermedad). De esta forma, podemos avanzar hacia la diferenciación del individuo expuesto a riesgo y, de manera igualmente interesante, vislumbrar a aquel con menos probabilidades de verse afectado.

DISCUSION

Hemos de mencionar brevemente que estos resultados, aunque por sí mismos limitados, son compatibles con los de muchos trabajos realizados en los Estados Unidos *(6, 13-20)*. Nuestros resultados ilustran dos de las ventajas de los estudios prospectivos de incidencia. De este modo, 10 de los 47 casos nuevos fueron fulminantes y podrían haber pasado inadvertidos en cualquier momento en un estudio transversal. Más aún, seis de los 49 casos solamente tenían una onda Q anormal silenciosa, en comparación con nueve de los 20 casos encontrados en el examen inicial. El método de muestreo *(21)* excluyó a los hombres ausentes del trabajo a causa del primer ataque clínico de la enfermedad. Esto podría haber añadido solamente de uno a tres casos a los 20 iniciales (quizá con infarto agudo). En esta población, por lo tanto, los cuadros clínicos de incidencia y prevalencia son muy diferentes. En segundo lugar, el valor de predicción de una variable cualquiera, por

Cuadro 5. Perfil de los cuartiles superior e inferior de la muestra de empleados de autobuses londinenses expuestos al riesgo de contraer cardiopatía isquémica durante un período de cinco años.

Resultado en el momento del examen inicial		Cuartiles de hombres	
		De "bajo" riesgo (n = 150)	De "alto" riesgo (n = 147)
X_1	Edad media (años)	52	58
X_2	Mortalidad paterna o materna (-)	71%	37%
	Mortalidad paterna o materna (+)	29%	63%
X_3	Estatura media (cm)	173	170
X_4	Pliegue epidérmico suprailíaco (mm)	11	17
X_5	Cobradores	59%	17%
	Conductores	41%	83%
X_6	No fumadores de cigarrillos	37%	15%
	Fumadores de cigarrillos	63%	85%
X_9	Media de la tensión arterial sistólica casual (mmHg)	131	176
X_8	Media del colesterol plasmático (mg por 100 ml)	205	272
X_9	Alteraciones electrocardiográficas no isquémicas: ausentes	96%	77%
	presentes	4%	23%
No. de casos nuevos		2	25
Indice de incidencia por 100 hombres en cinco años		(1,3)	17
Riesgo individual		1 en 75	1 en 6

ejemplo, la tensión arterial, solo puede demostrarse prospectivamente. Es interesante resaltar también que la hipertensión guarda relación sobre todo con la incidencia de infartos mortales de evolución rápida. De 10 hombres que murieron a los pocos días del ataque, ocho eran hipertensos para su edad, en contraste con solo siete hombres hipertensos entre los 24 que tuvieron un infarto menos grave. Para estudiar adecuadamente la asociación entre determinados factores de riesgo y el tipo de enfermedad se necesitarían más casos; la comparación de estos resultados con estudios homólogos en los Estados Unidos tendrá que postergarse.

La Figura 3 demuestra algunas de la posibles "explicaciones" de la frecuencia de la epidemia de cardiopatía isquémica en hombres de mediana edad. Se puede esperar en el futuro una mayor aclaración. Así, no hay duda de que la Figura 3, a le resta importancia a las *causas*. El número de hombres es pequeño, especialmente los de menos de 50 años, y además, los datos hacen poca justicia al hábito de fumar *(22)* o a la contribución genética *(23)* a la etiología; el factor "personalidad" se ignora casi por completo (lo que puede llegar a ser una grave omisión, si se confirman los resultados de Rosenman *et al., 24)*. Las observaciones hechas representan un paso adelante en la confirmación de la hipótesis de que las actividades físicas propias de algunas ocupaciones confieren protección contra la cardiopatía isquémica. El nivel de la TAS y las concentraciones de lípidos sanguíneos parecen tener una participación importante, pues los cobradores de mediana edad tienen bajos niveles de los dos. Pero aun en este caso cabe preguntarse si esta es la mejor prueba de la hipótesis y si los cobradores son trabajadores "activos" típicos, ya que aparentemente tienen una incidencia de cardiopatía isquémica casi tan alta como la de los médicos *(25)*. Habría que repetir los estudios en muestras de la población general, e incluir ocupaciones que requieren actividad física, sin las tensiones nerviosas que tienen que soportar los conductores de autobús. Hemos ignorado la influencia de la nutrición, pero en el presente estudio no parece incidir en la determinación de las concentraciones casuales de lípidos sanguíneos *(26)*, ni se ha comprobado su efecto sobre la tensión arterial. La dieta de los cobrado-

res y los conductores es muy similar, aunque el valor calórico de la comida de los cobradores por libra de peso es algo mayor *(27)*.

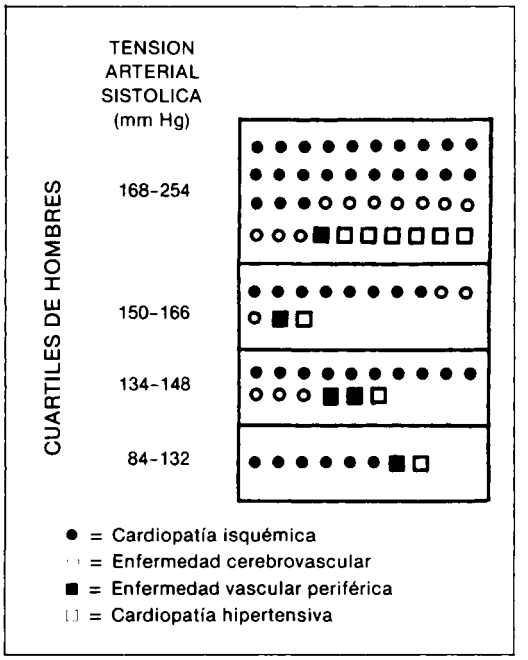
Asimismo, en la etapa de medición de los *precursores* se pueden esperar mejores métodos. El colesterol β-lipoproteínico puede llegar a convertirse en un factor de predicción más poderoso que el colesterol total. La TAS casual, que demuestra ser tan buen factor de predicción, de momento se mide en forma bastante descuidada. A lo mejor, esto se puede remediar *(28)*, aunque tal vez la utilidad de la TAS resida en la manera en que se toma hoy día. El ajuste de la tensión arterial según el contorno del brazo y el peso corporal no produjo ninguna diferencia en nuestros resultados *(29)*. Algunos factores que no se han incluido en el estudio quizá sean útiles para la predicción, por ejemplo, el azúcar en la sangre *(18)*. De los 15 empleados con glucosuria en el examen inicial, uno desarrolló cardiopatía isquémica, pero no se hicieron pruebas de sobrecarga. De forma similar, el intento por detectar la enfermedad en *fase temprana* debe incluir un desafío *(30, 31)*.

Tal vez con el tiempo se dispondrá de medios de predicción más poderosos, así como de métodos más fáciles de aplicar (aunque un médico o su auxiliar pueden realizar en pocos minutos, con el respaldo de un laboratorio moderno, las pruebas empleadas hoy día). Donde más mejorías cabe esperar es en el diagnóstico de la enfermedad, que es, de hecho, la etapa más elemental de todas. Nosotros utilizamos un planteamiento más bien clínico que epidemiológico *(32)*. Por otro lado, habrá también mejores modelos matemáticos; la función discriminativa lineal (empleada para agregar variables de distribución normal que ejercen efectos directos) de ninguna manera simula lo que ya se sabe de la historia natural de la enfermedad. Los resultados del presente ejercicio son bastante interesantes, pero la muy modesta mejoría del poder de predicción conseguida en la Figura 3 al compararla con las simples sumas en la Figura 2 hace evidente que el modelo no es adecuado.

En conclusión, destacamos algunos puntos de importancia aún mayor. Existe un renovado optimismo de que pueda llegar a controlarse la epidemia de cardiopatía isquémica que afecta a las personas de mediana edad. En primer lugar, los investigadores se están ajustando a la idea de que existen "causas múltiples": su existencia, su identidad, sus interrelaciones y el hecho de que supuestamente no existe una causa esencial, con excepción quizá de algunos umbrales nutritivos, que se deben superar para contraer la enfermedad. Las campañas de salud pública en relación con estas causas pueden ser eficaces; por ejemplo, las enseñanzas sobre los peligros del hábito de fumar cigarrillos o la necesidad de que los trabajadores sedentarios hagan ejercicio. Pero la esperanza principal hoy día es que si se actúa en la etapa de patología precursora (hipertensión e hipercolesterolemia en particular) todavía se puede lograr una verdadera prevención primaria. Se indentificará a los individuos con susceptibilidad comprobada y se tomarán las medidas profilácticas del caso. La prevención se trasladará al campo clínico.

Desde este punto de vista, tiene gran valor la posibilidad de predecir las tres cuartas partes de la incidencia total (Figura 2); este es el principal problema de la comunidad. Al igualar la incidencia en este grupo de alto riesgo con la del resto se reducirá la incidencia total en todos los empleados de autobuses a la mitad. Al mismo tiempo, un riesgo individual de 1 entre 7 en cinco años (equivalente a unas 5 veces el riesgo del resto) es ya suficientemente grave como para garantizar intentos de prevención individual. Más aún, la predicción abarca solo los cinco años siguientes. Las tendencias al aumento de las enfermedades vasculares con la edad sugieren que si consideramos un período de cinco años más, la incidencia será por lo menos la misma: el riesgo individual durante el curso de la edad madura puede ser finalmente de 1 en 3 y aún más. A largo plazo, el número de casos positivos falsos tratados con un método tan sencillo de identificación de personas susceptibles quizá no sea desproporcionadamente grande. Cabe considerar también la enfermedad cerebrovascular; aun en personas de mediana edad, las cifras son importantes y su incidencia está estrechamente relacionada con los niveles de la TAS, si es que no lo está con las concentraciones de lípidos sanguíneos. La Figura 4 muestra la incidencia en cinco años de las principales enfermedades vasculares reconocidas en estos hombres en relación con la tensión sistólica inicial. Como la cardiopatía isquémica es tan común—afecta aproximadamente al 20% de los hombres de mediana edad—debe reconocerse que cualquier planteamiento individual para su prevención ocupa quizá un lugar limitado. La prevención de la enfermedad en todos aquellos que son

Figura 4. Incidencia de enfermedad cardiovascular entre los empleados de autobuses londinenses durante cinco años, según el nivel de la tensión arterial sistólica casual en el momento del examen inicial (664 hombres; $p < 0{,}00001$). Las tasas de incidencia estandarizadas según la edad por 100 hombres en cinco años en los cuatro cuartiles son 22,3, 7,6, 9,2 y 5,2, de mayor a menor. Dos hombres contrajeron dos de las enfermedades, pero solamente se contabilizan en una.



claramente susceptibles implicaría una cobertura de más del 20% de los hombres de mediana edad y, por lo tanto, llevarla a cabo con métodos previsibles sería impracticable. Parece que el enfoque definitivo combinará campañas en masa con el tratamiento personal para individuos especiales; por ejemplo, aquellos que se puedan identificar como propensos a la enfermedad o a sus formas más graves.

De modo que la pregunta más importante es si la reducción de la hipertensión asintomática y la hipercolesterolemia en la edad mediana disminuirá la consiguiente incidencia de la cardiopatía isquémica. Hay indicios de la existencia de medios aceptables para reducir el colesterol, y actualmente se está haciendo un ensayo para comprobar si existe alguna ventaja en su reducción en una población por lo demás sana. Una de las tareas urgentes de la medicina preventiva es estudiar, mediante experimentos en gran escala, el valor profiláctico de la reducción de la hipertensión moderada y ligera a largo plazo, aunque es dudoso que alguno de los agentes disponibles sea adecuado. La situación exasperante hoy día en relación con la cardiopatía isquémica es que quizá ya se conocen las causas principales y también los principales mecanismos, pero ¿cómo comprobarlos y beneficiarnos de nuestros conocimientos? Si se pudieran organizar estudios preventivos en una escala adecuada, tal vez encontraríamos la respuesta, pero estos suscitan nuevos problemas para la medicina y para el público. En una situación en la que la experimentación animal avanza tan lentamente y en que la interrelación de múltiples factores dificulta la interpretación de las observaciones hechas en sujetos humanos, no existe a la vista otro método para obtener la respuesta. Tales estudios en la población en general pueden tener una gran importancia teórica para determinar si los precursores evidentes son, en realidad, importantes mecanismos de la enfermedad, distinguir las causas de simples asociaciones y evaluar la función de la herencia, la experiencia y el modo de vida en la epidemia moderna de cardiopatía isquémica.

RESUMEN

Durante seis años observamos una muestra de 667 empleados de autobuses londinenses de mediana edad, que no dieron señales de padecer de cardiopatía isquémica al ser examinados por primera vez. Durante ese período, 47 de ellos desarrollaron la enfermedad (una tasa de incidencia de 7%). La incidencia fue mayor en los que estaban en el final de la edad mediana que en los que estaban al principio de la misma, en hombres con antecedentes familiares negativos o con el padre o la madre fallecido, en conductores más que en cobradores, en fumadores, en los más obesos y en los de menor estatura.

Los niveles de la TAS casual y las concentraciones de colesterol en el plasma son, sin embargo, los factores de predicción predominantes. Tres cuartos de los casos nuevos ocurrieron entre los hombres que estaban en el cuartil superior de la distribución de la TAS o del colesterol. El riesgo que tiene ese individuo de desarrollar la enfermedad en cinco años es de alrededor de 1 entre 7 (muchísimas veces más que los demás).

Las *causas* estudiadas afectan mucho los niveles de la tensión sistólica y las concentraciones

del colesterol y parecen manifestarse sobre todo en función de esos valores. La mayor parte de los casos nuevos de enfermedad pueden explicarse por medio de estos dos factores, como atestigua el hecho de que nuestra predicción mejorara muy poco al incluir el resto de los factores.

Como está claro que los hombres con tensión sistólica y colesterol bajos tienen menos probabilidades de padecer de cardiopatía isquémica que aquellos con valores altos, la pregunta importante hoy en día es si la reducción a largo plazo de la hipertensión y la hipercolesteronemia disminuirá a su vez la incidencia de la enfermedad.

Hacen falta ensayos preventivos en gran escala para poder responder a esta pregunta. Estos estudios habrán de hacerse con poblaciones nuevas para comprobar tanto la realidad como las contribuciones relativas de las múltiples causas y mecanismos de la enfermedad que se han postulado.

APENDICE

Como quiera que se defina el grupo de alto riesgo o vulnerable, y teniendo en cuenta que:

N = número de individuos en el total de la población (o en la muestra);
R = número de individuos en el grupo de alto riesgo (tal como se definió);
n = número de casos nuevos ocurridos en la población durante un período de obserción dado, y
r = número de casos nuevos en el grupo de alto riesgo,
se deduce que la incidencia de la enfermedad durante el período de observación en la población es n/N y además que:

a) la proporción de la población incluida en el grupo de alto riesgo es R/N;
b) la incidencia de casos nuevos de la enfermedad durante el período de observación en el grupo de alto riesgo es r/R, y
c) la proporción de casos nuevos de la enfermedad incluidos en el grupo de alto riesgo es r/n.

Estos índices se relacionan tal como se manifiesta en la siguiente ecuación:

$$\text{La incidencia en el grupo de alto riesgo } (r/R) = \frac{\text{La proporción de casos nuevos incluidos en el grupo } (r/n)}{\text{La proporción de la población incluida } (R/N) \times \text{la incidencia en la población } (n/N)}$$

Asimismo, el riesgo individual de desarrollar la enfermedad para un hombre del grupo de alto riesgo es 1 en R/r.

En cualquier momento del período de observación de la enfermedad se conocerá la incidencia de casos nuevos en el total de la población. Así, la incidencia (o el riesgo individual que se deriva de ella) en un determinado grupo muy expuesto a riesgo será mayor cuando la población de casos nuevos de la enfermedad incluidos en el grupo de riesgo sea mayor, y cuanto más pequeño sea este en proporción a la población general (véase la ecuación).

La proporción de casos nuevos incluidos en el grupo de alto riesgo es una medida de la "sensibilidad" del método, por la que se define el grupo vulnerable; estos casos nuevos son positivos verdaderos en el sentido de que la enfermedad se desarrolla posteriormente. Mientras tanto, el resto de los hombres del grupo de alto riesgo pueden considerarse como positivos falsos a corto plazo, debido a que algunos pueden desarrollar la enfermedad durante el período ulterior de observación.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro sincero agradecimiento por su colaboración a la Junta de la Empresa de Transportes de Londres; los oficiales del sindicato de transportes y del sindicato general de trabajadores; los inspectores jefes de garajes; los funcionarios del departamento de operaciones (central de autobuses); los funcionarios administrativos y al jefe del servicio médico de la Empresa de Transporte de Londres; al Dr. G. L. Mills del Instituto Courtauld de Bioquímica, por haber realizado el análisis de los lípidos; a los Doctores Marvin Bierenbaum, Wallace Brigden, William Evans y a H. G. Lloyd-Thomas por haber leído los electrocardiogramas; al Sr. W. Abbott y a los funcionarios de la unidad de computadoras del Hospital de Londres; a los médicos, patólogos y médicos generales del hospital y al Consejo Ejecutivo del Servicio Nacional de Salud; a la Oficina General de Registros; al Ministerio de Pensiones y Seguros Nacionales; y a nuestros colegas del Servicio de Investigación de Medicina Social, en particular, a la Srta. J. Sullivan, secretaria.

Referencias

(1) Blackburn, H., A. Keys, E. Sumonson, P. Rantaharju y S. Pansar. *Circulation* 21:1160, 1960.

(2) Morris, J. N., J. A. Heady, P.A.B. Raffle, C. G. Roberts y J. W. Parks. *Lancet* ii:1053, 1111, 1953.

(3) Morris, J. N. *Uses of Epidemiology.* Edimburgo, 1964.

(4) Armitage, P. *Biometrics* 11:375, 1955.

(5) Cohn, E. J., F.R.N. Gurd, D. M. Surgenor, B. A. Barnes, P. K. Brown, G. Derouaux, J. M. Gillespie, F. W. Kahnt, W. E. Lever, C. H. Lin, D. Mittleman, R. F. Mouton, K. Schnid y E. Uroma. *J Am Chem Soc* 72:465, 1950.

(6) Dodds, C. y G. L. Mills. *Lancet* i:1160, 1959.

(7) Gofman, J. W., W. Young y R. Tandy. *Ischemic Heart Disease. Artherosclerosis, and Longevity.* Livermore, California, 1966.

(8) Morrison, S. L. y J. N. Morris. *Lancet* ii:829, 1960.

(9) Gertler, M. M. y P. D. White. *Coronary Heart Disease in Young Adults.* Cambridge, Massachusetts, 1954.

(10) Edwards, D.A.W., W. H. Hammond, M.J.R. Healy, J. M. Tanner y R. H. Whitehouse. *Br J Nutr* 9:133, 1955.

(11) Fisher, R. A. *Ann Eugen* 7:179, 1936.

(12) Cornfield, J. *Fedn Proc Fedn Am Soc Exp Prol* 21:58, 1962.

(13) Keys, A., H. L. Taylor, H. Blackburn, J. Brozek, J. T. Anderson y E. Sumonson. *Circulation* 28:381, 1963.

(14) Paul, O., M. H. Lepper, W. H. Phelan, G. W. Dupertuis, A. MacMillan, H. McKean y H. Park. *Circulation* 28:20, 1963.

(15) Chapman, J. M. y F. J. Massey. *J Chron Dis* 17:933, 1964.

(16) Gertler, M. M., L. D. Cady y H. H. Whiter. *Am J Med Sci* 248:377, 1964.

(17) Doyle, J. T. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 35:81, 1966.

(18) Epstein, F. H. *Proc R Soc Med,* 1966.

(19) Kannel, W. B., T. R. Dawber y P. M. McNamara. *J Iowa Med Soc* 56:26, 1966.

(20) Stamler, J., D. M. Berkson, H. A. Lindberg, Y. Hall, W. Miller, L. Mojounier, M. Levinson, D. B. Cohen y Q. D. Young. *Med Clin North Am* 50:229, 1966.

(21) Heady, J. A., J. M. Morris, A. Kagan y P.A.B. Raffle. *Br J Prev Soc Med* 15:143, 1961.

(22) Doyle, J. T., T. R. Dawber, W. B. Kannel, S. H. Kirch y H. A. Kahn. *JAMA* 190:886, 1964.

(23) Epstein, F. H. *Am Heart J* 67:445, 1964.

(24) Rosenman, R. H., M. Friedman, R. Strans, M. Wurm, D. Jewans, H. B. Messinger, R. Kositcheck, W. Hann y N. T. Wethessen. *JAMA* 195:86, 1966.

(25) Morris, J. N. *Proc R Soc Br* 159:65, 1963.

(26) Morris, J. N., J. W. Marr, J. A. Heady, G. L. Mills y T.R.E. Pilkington. *Br Med J* i:575, 1963.

(27) Marr, J. W. Inédito. 1966.

(28) Holland, W. W. En: *Epidemiology: Reports on Research and Teaching 1962.* J. Pemberton (ed.), Oxford, 1963, p. 271.

(29) *Lancet* i:414, 1966.

(30) Rumball, A. y E. D. Acheson. *Br Med J* i:423, 1963.

(31) Bruce, R. A. y S. R. Yarnall. *J Chron Disease* 19:473, 1966.

(32) Reid, D. D., W. W. Holland, S. Humerfelt y G. Rose. *Lancet* i:614, 1966.

UNA PERSPECTIVA SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

William B. Kannel

Un número de factores han sido identificados y establecidos firmemente como riesgos para las enfermedades cardiovasculares (ECV). El concepto de factor de riesgo se basa en los estudios epidemiológicos que han comparado las tasas de mortalidad por ECV entre países y entre grupos ocupacionales, raciales y religiosos. La evidencia más importante procede de las investigaciones prospectivas sobre el desarrollo de las ECV dentro de poblaciones en relación con antecedentes sospechosos de constituir factores de riesgo. Durante los tres últimos decenios, se emprendió un número de estudios epidemiológicos prospectivos longitudinales, que comprendían decenas de miles de participantes en diferentes muestras de población *(1-3)*. Estos estudios prospectivos eran todos experimentos naturales, no estudios controlados. Por lo tanto, con base en estas pruebas solas no se pueden deducir relaciones causales inequívocas entre los factores de riesgo y la incidencia de las ECV. Falta todavía que otros métodos proporcionen evidencias adicionales. Puesto que solo se ha inferido su etiología, los factores de huésped y ambiente relacionados epidemiológicamente con la incidencia de las ECV han sido designados como factores de riesgo o predictores de enfermedad.

Para que tales datos se consideren relevantes etiológicamente, se debería satisfacer un número de criterios. Las asociaciones demostradas epidemiológicamente tienen más probabilidad de ser causales si preceden a la enfermedad, son fuertes y relacionadas con dosis, consecuentes, predictoras de enfermedad en otras poblaciones, independientes de otros factores de riesgo, patogénicamente plausibles, y apoyadas por experimentos con animales y por investigaciones clínicas. Los principales factores de riesgo identificados satisfacen la mayoría de estos criterios. Aunque la epidemiología trata principalmente de la forma en la cual las enfermedades evolucionan en muestras de población, los hallazgos tienen gran relevancia en la comprensión del desarrollo de enfermedades en los individuos. En vista de mi participación personal en el Estudio de Framingham, la mayor parte de este capítulo tratará de esa colección de datos...

La mayoría de las pruebas que relacionan los factores de riesgo con la ECV aterosclerótica tratan de su manifestación principal y más letal, la cardiopatía coronaria. Aunque, en general, los mismos factores de riesgo son aplicables a otros episodios ateroscleróticos clínicos, tales como el infarto cerebral aterotrombótico, la enfermedad arterial periférica oclusiva y la insuficiencia cardíaca, existen algunas diferencias importantes. El Cuadro 1 muestra la fuerza comparativa relativa de las relaciones entre los diferentes factores de riesgo y los principales episodios cardiovasculares en términos de su regresión, mediante coeficientes estandarizados para situarlos en pie de igualdad con respecto a las diferentes unidades de medición. Cuanto mayor es el coeficiente, tanto más fuerte es la relación entre el factor de riesgo y el incidente cardiovascular. Como ejemplo de las diferentes funciones de los diversos factores de riesgo, es importante observar que la hipertensión es el factor que más contribuye a la apoplejía y al fallo cardíaco, pero que menos contribuye a la enfermedad arterial periférica oclusiva. En cambio, la diabetes y el consumo de cigarrillos son mayores contribuyentes al desarrollo de esta enfermedad. El colesterol total sérico tiene una relación débil con la apoplejía y el fallo cardíaco. Debido a la importancia de la cardiopatía coronaria como la manifestación más frecuente y altamente letal de la aterosclerosis, este capítulo sobre los factores de riesgo cardiovasculares se enfocará principalmente en esta enfermedad cardiovascular.

Fuente: *Prevention of Coronary Heart Disease: Practical Management of the Risk Factors.* Editado por Norman M. Kaplan y Jeremiah Stamler. Filadelfia, W. B. Saunders Company, 1983.

Cuadro 1. Coeficientes de regresión[a] de episodios cardiovasculares específicos en relación con los factores de riesgo cardiovascular, en hombres y mujeres de 45 a 74 años de edad, en el Estudio de Framingham, durante 20 años de seguimiento.

	Enfermedad cardiovascular		Insuficiencia cardíaca		Claudicación intermitente		Infarto cerebral		Cardiopatía coronaria	
Factores de riesgo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cigarrillos	.198	.029[b]	.087[b]	.195	.372	.217[b]	.190[b]	.042[b]	.168	-.023[b]
ECG-HIV	.222	.219	.394	.316	.158	.287	–	–	.212	.174
Colesterol sérico	.236	.255	.161[b]	.133[b]	.271	.244	.154[b]	.104[b]	.255	.314
Diabetes	.160	.192	.196	.325	.316	.358	.244	–	.117	.201
Hipertensión	.414	.509	.616	.504	.362	.529	.682	.717	.338	.483
Ritmo cardíaco	.144	.058[b]	.293	.201	.170[a]	-.060[b]	.305	.105[b]	.125	.053[b]
Peso relativo	.156	.219	.227	.387	-.192	- 193[b]	.130[b]	.359	.206	.223
Capacidad vital	-.179	-.330	-.392	-.667	-.264	-.469	-.214[b]	-.264	-.116	-.292
Proteinuria	.090	.062[b]	–	–	.027[a]	–	–	–	.094	.120

[a]Estas cifras representan la fuerza de las relaciones entre el factor de riesgo y el episodio cardiovascular. Cuanto mayor es la cifra, tanto más fuerte es la relación.
[b]No tiene significado estadístico con P = <0,05.
–Insuficientes datos.

CLASIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO

El concepto de factores de riesgo evolucionó a partir de los estudios epidemiológicos prospectivos, realizados durante los años 50, que relacionaban las características personales de los participantes con la incidencia subsiguiente de cardiopatía coronaria. Los factores de riesgo se basan exclusivamente en las asociaciones demostradas en los estudios epidemiológicos; por lo tanto pueden ser directamente causales, manifestaciones secundarias de anormalidades metabólicas fundamentales, o síntomas precoces de la enfermedad. Además, el riesgo puede expresarse en términos de riesgo absoluto, razones de riesgo relativo, o riesgos atribuibles. Un alto riesgo relativo, que compara las personas con y sin el atributo de riesgo, puede significar poco si el riesgo absoluto (es decir, la incidencia media anual de la enfermedad) es bajo o si la prevalencia del factor de riesgo es tan poco frecuente que la cantidad de enfermedad atribuida al factor de riesgo (es decir, el riesgo atribuible en la población) también es baja.

Los principales riesgos cardiovasculares identificados pueden clasificarse lógicamente como: 1) atributos personales aterogénicos; 2) hábitos de vida o factores ambientales menos discrecionales que favorecen estos factores del huésped; 3) signos de enfermedad preclínica, y 4) la susceptibilidad del huésped a todas estas diferentes influencias. La mayoría de los factores de riesgo pueden valorarse en personas que no los advierten y para ello no se requieren más que simples procedimientos de cálculo y pruebas de laboratorio poco complejas. Mediante la introducción de la información sobre los factores de riesgo en un perfil compuesto de riesgo cardiovascular, se pueden estimar su efectos colectivos. De este modo, el riesgo puede estimarse sobre un amplio margen, y se puede identificar un sector de la población asintomática que son los candidatos principales a sufrir la enfermedad cardiovascular y que necesitan un manejo individualizado por parte de médicos con un enfoque preventivo. El concepto de factor de riesgo no es meramente una "numerología" mecánica ajena al ejercicio de la medicina. La mayor parte de lo que se hace en el ejercicio de la medicina en relación con el diagnóstico o el pronóstico tiene una base probabilística. En el tratamiento de los pacientes individuales, siempre se han de aplicar los conocimientos obtenidos de una gran serie de casos para determinar la mejor línea de acción para el caso en cuestión. Se debe presumir que es probable que el paciente manifieste la experiencia media del grupo al cual pertenece. Esto es exactamente lo que se hace cuando los datos de la población se aplican de manera probabilística para valorar el riesgo en los individuos, tanto si han sido detectados en un pro-

grama colectivo o en la consulta particular del médico.

Debido a la omnipresencia de los factores de predisposición, la población completa podría beneficiarse de las medidas de salud pública para cambiar la ecología por una más favorable para la salud cardiovascular, y de las recomendaciones de higiene que permitirían a las personas protegerse a sí mismas y a sus familiares de un estilo de vida nocivo que las pone en peligro.

Características aterogénicas

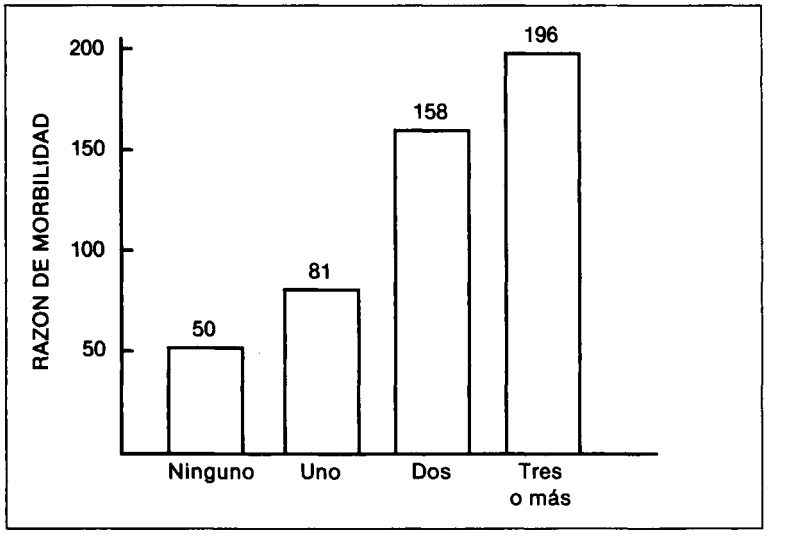
Los atributos de riesgos aterogénicos comprenden los lípidos en sangre, tensión arterial y diabetes clínica. Estos factores en conjunto desempeñan un papel importante en la determinación de la evolución de la aterogénesis (Figura 1). Se ha demostrado repetidas veces que cada uno se relaciona independientemente con la tasa de desarrollo de la cardiopatía coronaria clínica y con la extensión de la aterosclerosis coronaria oclusiva, tal como se muestra mediante angiografía. La gota o hiperuricemia puede ser un factor adicional.

Lípidos en sangre

Las pruebas que implican al colesterol total sérico en la evolución de la cardiopatía coronaria son extensas e inequívocas *(3, 4)*. La aterosclerosis ha sido producida en animales mediante dietas que inducen hipercolesterolemia; se ha demostrado que las lesiones contienen el lípido, derivado de plasma; se ha demostrado que los casos de cardiopatía coronaria tienen valores más altos de colesterol; las personas que padecen hipercolesterolemia genética desarrollan enfermedades coronarias prematuras, y en estudios epidemiológicos se ha demostrado que la mortalidad por cardiopatía coronaria refleja los valores del colesterol sérico de las diferentes poblaciones del mundo. Por último, estudios epidemiológicos prospectivos también han mostrado que la cardiopatía coronaria evoluciona en relación directa con los valores de colesterol.

El riesgo de cardiopatía coronaria entre las personas de menos de 50 años de edad en ambos sexos está relacionado independientemente con su colesterol total sérico. Dentro del margen de valores normalmente encontrados en los países

Figura 1. Riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con el número de factores de riesgo[a] en el examen inicial de hombres de 30 a 49 años durante 20 años de seguimiento en el Estudio de Framingham.



[a] *Factores de riesgo:*
Hipertensión
Colesterol ≥ 250
Diabetes
Consumo de cigarrillos ≥ 1 paquete-día
ECG-Anormal

con una alta incidencia de cardiopatía coronaria (de 185 a 335 mg/dl), existe un margen de riesgo cinco veces mayor sin ningún valor crítico perceptible (Cuadro 2). Un colesterol total sérico de 260 mg/dl está asociado con dos veces el riesgo estándar. Las poblaciones que tienen una buena expectativa de vida y una baja incidencia de cardiopatía coronaria tienen valores medios de colesterol dentro del margen de 160 a 180 mg/dl, lo que parecería óptimo.

Con cualquier valor de colesterol total dado, se ha encontrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular varía según la edad y sexo del individuo, así como con el nivel de otros factores de riesgo cardiovascular (véase el Cuadro 2). El riesgo, a cualquier nivel dado de colesterol, es menor entre las mujeres que entre los hombres y depende de las fracciones lipoproteicas del colesterol.

La aterogenicidad del colesterol total sérico depende de sus proporciones relativas en lipoproteínas de alta y baja densidad (LAD y LBD). La fracción de colesterol total sérico que es transportada por las lipoproteínas de baja densidad se ha demostrado que es el componente aterogénico. Esta es la fracción que es principalmente responsable de la asociación entre el colesterol total y la incidencia de la cardiopatía coronaria. En contraste, la fracción de colesterol en las proteínas de alta densidad tiene una relación inversa con el riesgo de la cardiopatía coronaria y parece reflejar procesos de eliminación del colesterol de los tejidos.

La determinación de estas fracciones lipoproteicas del colesterol es particularmente útil cuando los individuos tienen más de 55 años, cuando el colesterol total sérico deja de identificar a las personas con alto riesgo de cardiopatía coronaria. El fraccionamiento en componentes lipoproteicos restablece la capacidad del colesterol total sérico de predecir la cardiopatía coronaria. Los datos prospectivos del Estudio de Framingham indican que el colesterol en las lipoproteínas de baja densidad y alta densidad tienen cada uno una relación independiente con la incidencia de la cardiopatía coronaria, y que la influencia protectora de las lipoproteínas de alta densidad es posiblemente incluso más fuerte que la influencia aterogénica de las lipoproteínas de baja densidad, particularmente en los individuos de más de 50 años de edad. El efecto conjunto de ambos lípidos es considerable y aumenta por la presión sanguínea (Figura 2).

Para facilitar la incorporación del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad en un perfil de riesgo lipídico, se recomienda obtener una razón de colesterol LBD/LAD (lipoproteínas de baja densidad/lipoproteínas de alta densidad), o, aún más práctico, de colesterol total LDA (Figura 3). Debido a la correlación generalmente alta entre LBD y el colesterol total, este último puede servir de sustituto del primero. Puesto que una diferencia tan pequeña como es la de 10 mg/dl en el colesterol LAD está asociada con una diferencia de hasta 50% en el riesgo de cardiopatía coronaria, la precisión en su determinación es esencial.

Se han encontrado importantes correlaciones entre la ingestión media de grasas y los niveles medios de colesterol en muestras de diferentes poblaciones del mundo. Los estudios hospitalarios del metabolismo humano indican una influencia conjunta predecible de las grasas saturadas y del colestrol en la dieta en el colesterol sérico (y LBD) *(5-7)*. El espectro completo de lesiones ateroscleróticas observadas en las personas ha sido reproducido en una variedad de animales experimentales, incluidos los primates no humanos, alimentándolos con dietas enriquecidas con colesterol y grasa para inducir hipercolesterolemia. También se ha demostrado que la aterosclerosis puede hacerse regresiva, si se eliminan las sustancias nutritivas desencadenantes *(8)*.

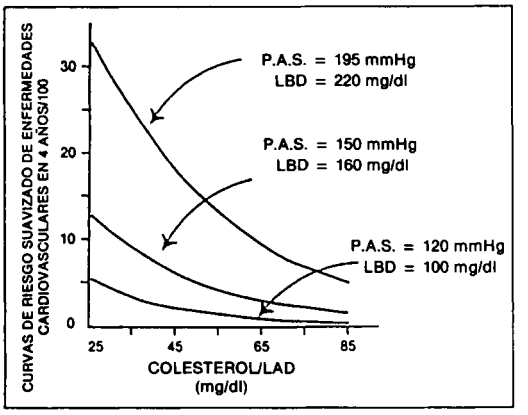
Así, las comparaciones dietéticas internacionales, las investigaciones sobre el metabolismo humano, y los experimentos con animales implican claramente al colesterol y a las grasas saturadas presentes en la dieta como contribuyentes principales a los altos valores de colesterol sérico y de colesterol en LBD que son característicos de poblaciones con una alta incidencia de cardiopatía coronaria *(9, 10)*. Esta asociación aumenta por un consumo excesivo de calorías. Todavía se sabe poco sobre las sustancias nutritivas que afectan al colesterol en LAD y están bajo investigación intensiva, aunque se sabe que un exceso de calorías definitivamente reduce esa lipoproteína. Un alto consumo de hidratos complejos de carbono está asociado definitivamente con una baja mortalidad por cardiopatía coronaria, especialmente cuando se consumen en lugar de grasas saturadas. Se ha demostrado claramente que un equilibrio de calorías mejora la razón colesterol LBD/LAD. Es difícil demostrar de forma concluyente la relación entre la dieta y la

Cuadro 2. Probabilidad en ocho años (por 100) de desarrollar enfermedades cardiovasculares en hombres de 40 años.

	No fumadores de cigarrillos							Fumadores de cigarrillos							
	PAS[a] 105	120	135	150	165	180	HIV-ECG negativo	PAS	105	120	135	150	165	180	195
Col[b]								Col							
185	1	2	2	2	3	4	Ausencia de	185	2	3	3	4	5	6	8
210	2	2	2	3	4	5	intolerancia	210	3	3	4	5	7	8	10
235	2	3	3	4	5	6	a la glucosa	235	4	4	6	7	9	11	13
260	3	3	4	5	7	8		260	5	6	7	9	11	14	17
285	4	4	6	7	9	11		285	6	8	9	12	14	17	21
310	5	6	7	9	11	14		310	8	10	12	15	18	22	26
335	6	8	9	12	14	17		335	10	13	15	19	23	27	32
185	2	.3	3	4	5	7	Intolerancia	185	4	5	6	7	9	11	13
210	3	.4	4	6	7	9	a la glucosa	210	5	6	7	9	11	14	17
235	4	5	6	7	9	11		235	6	8	10	12	15	18	21
260	5	.6	8	9	12	14		260	8	10	12	15	18	22	27
285	6	.8	10	12	15	18		285	11	13	16	19	23	28	33
310	8	10	13	15	19	22		310	13	16	20	24	29	34	39
335	11	13	16	19	23	28		335	17	21	25	30	35	40	46

[a]PAS = Presión arterial sistólica.
[b]Col = Colesterol sérico.

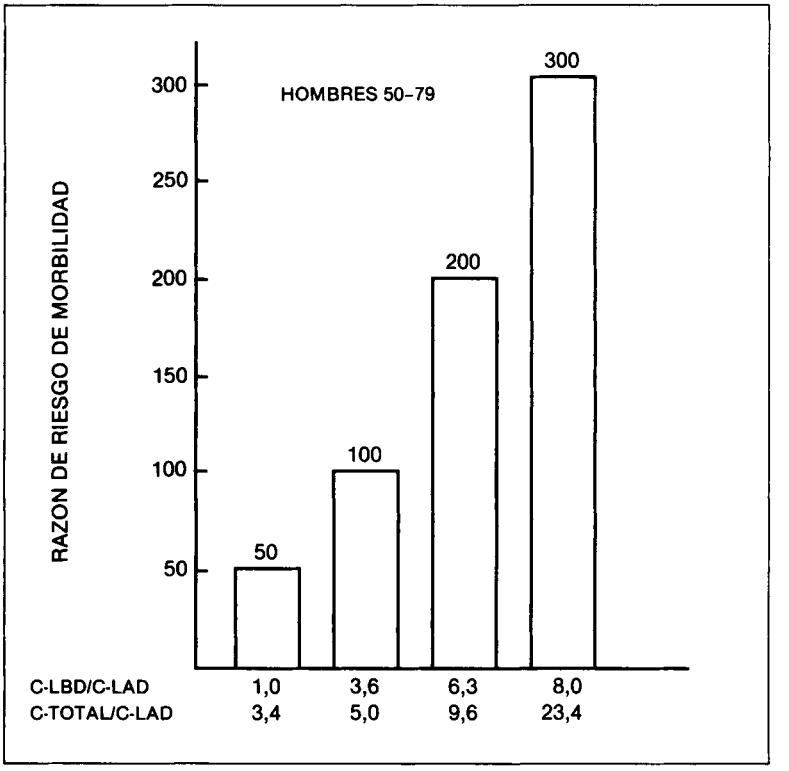
Figura 2. Riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con los niveles de colesterol en hombres de 55 años durante 24 años de seguimiento.



cardiopatía coronaria, o la hiperlipidemia, dentro de muestras de la población americana típica, debido al gran consumo generalizado de las sustancias nutritivas implicadas y a los métodos inadecuados de cuantificar tanto el consumo como el gasto de energía por individuo *(11-13)*.

Los valores de triglicéridos en suero y las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD), que transportan los triglicéridos, también están asociados positivamente con el riesgo de cardiopatía coronaria, pero la mayoría de los estudios prospectivos indican que este riesgo adicional depende de la coexistencia con valores bajos de LAD, un alto colesterol en LBD, la obesidad, y una deficiente tolerancia a la glucosa. En las personas con triglicéridos elevados se deberían investigar el aumento del colesterol en LBD, la disminución del colesterol en LAD, hiperglucemia, obesidad, y abuso de alcohol, y se deberían introducir medidas correctivas apropiadas.

Figura 3. Riesgo a los cuatro años de enfermedad coronaria de acuerdo con la razón de fracciones lipoproteicas del colesterol, en el Estudio de Framingham, examen II.



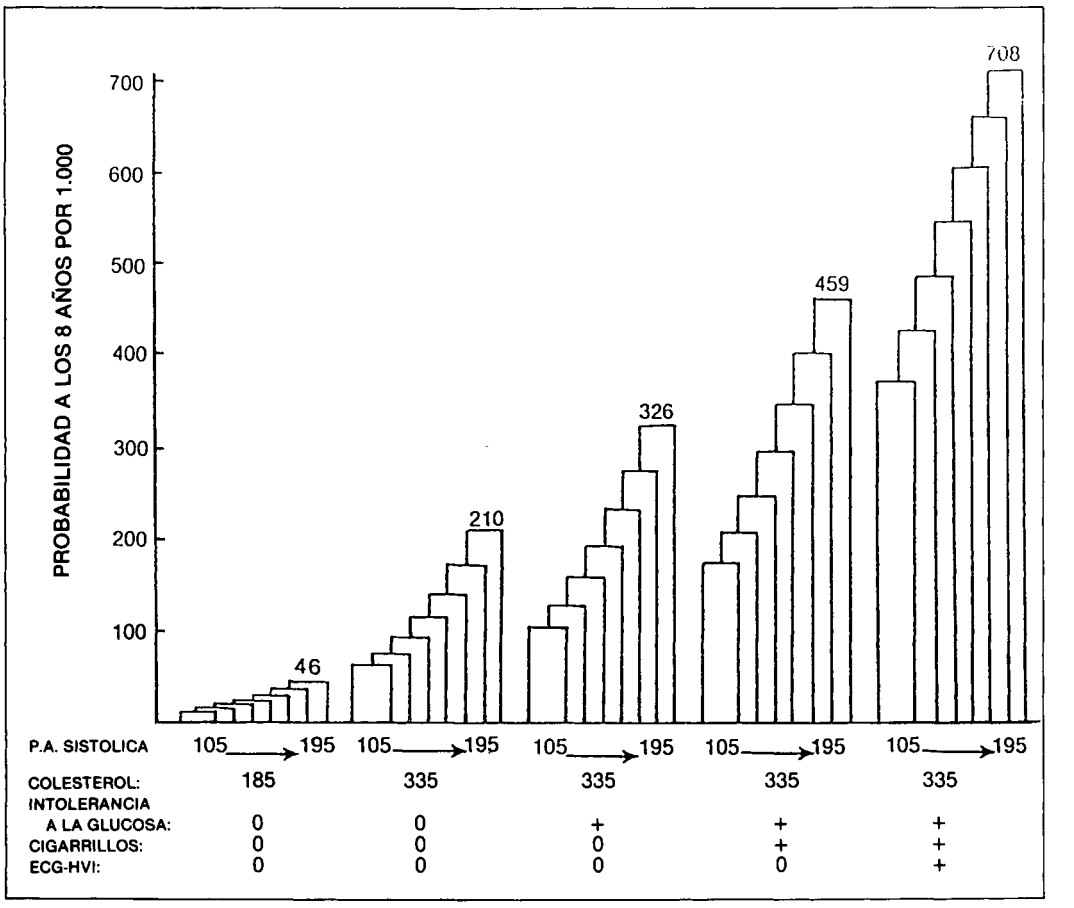
Presión arterial

La hipertensión, bien sea lábil o fija, marginal o definida, casual o basal, sistólica o diastólica, en cualquier edad y sexo, es un factor contribuyente frecuente y poderoso a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Como factor individual, la toma rutinaria de la presión arterial es un pronosticador tan exacto de la cardiopatía coronaria como el nivel de azúcar en sangre, el nivel de colesterol, o el nivel del consumo de cigarrillos. La contribución de la presión arterial a la incidencia de la cardiopatía coronaria es fuerte, incluso cuando se tienen en cuenta otros factores de riesgo (Figura 4). No obstante, el impacto de la presión arterial está influido marcadamente por los otros factores de riesgo.

La presión arterial elevada, bien sea sistólica o diastólica, es un pronosticador de la cardiopatía coronaria *(14)*. La morbilidad y la mortalidad aumentan progresivamente con el grado de elevación de la presión arterial de cualquiera de los dos componentes, sin valor crítico perceptible. En cualquier nivel de presión, el riesgo absoluto es mayor entre los hombres; no obstante, los gradientes de riesgo y los riesgos atribuibles en la población son igualmente altos para las mujeres *(14, 15)*. Con una presión arterial media determinada, el grado de labilidad de la presión no tiene ninguna influencia en el riesgo *(15)*.

Es imprudente utilizar la presión más baja

Figura 4. Probabilidad a los ocho años, por 1.000 hombres, a la edad de 40 años, de padecer enfermedades cardiovasculares, de acuerdo con una presión arterial sistólica de 104 a 195 mmHg a niveles específicos de otros factores de riesgo, en el Estudio de Framingham. (Fuente: Monografía No. 28.)



registrada para juzgar el riesgo, si el promedio de tres tomas rutinarias de la presión es alto. La labilidad de la presión arterial aumenta con el nivel de la misma, de modo que las presiones habitualmente consideradas como "hipertensión fija" son realmente más lábiles que las generalmente caracterizadas como "hipertensión lábil".

Aunque la presión arterial generalmente aumenta con la edad en la mayoría de las culturas del mundo moderno, no existe ningún indicio de que la presión alta represente un factor de riesgo menos importante entre las personas de más edad que entre las jóvenes. Ningún riesgo, absoluto, relativo, o atribuible, es menor entre las personas de más edad *(14)*. Además, es imprudente rechazar la hipertensión sistólica aislada valorándola como un acompañante inocuo del envejecimiento; está asociada claramente con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria *(14)*.

Diabetes

Los estudios epidemiológicos prospectivos han confirmado la observación clínica de que la diabetes predispone a los individuos a la enfermedad cardiovascular *(16, 17)*. Aunque algunos investigadores han informado que la hiperglucemia asintomática no es peligrosa, otros estudios han indicado que la hiperglucemia, así como una reacción anormal de tolerancia a la glucosa, e incluso un alto nivel casual de azúcar en sangre, está asociado con un mayor riesgo de la enfermedad cardiovascular *(18)*. En la sociedad industrial occidental, la hiperglucemia asintomática bien puede ser un factor independiente de riesgo de la enfermedad aterosclerótica.

En la cohorte de Framingham, se descubrió que la diabetes duplicó la mortalidad cardiovascular *(17, 18)*. Su impacto relativo es sustancialmente mayor en las mujeres que en los hombres, tiene tendencia a disminuir según avanza la edad, y varía ampliamente según el nivel de factores de riesgo coexistentes (Figura 5). El riesgo cardiovascular no es solamente el resultado de niveles más altos de asociación de otros factores de riesgo; tampoco existe evidencia de que los demás factores de riesgo tengan un mayor impacto en los diabéticos *(17)*. Los adultos diabéticos con y sin dependencia de insulina parecen tener un mayor riesgo de desarrollar la cardiopatía coronaria *(19)*. En las diabetes de aparición precoz, son notables las manifestaciones microvasculares, y la mortalidad por enfermedades renales parece ser el mayor riesgo de la enfermedad *(20)*. En la diabetes de aparición a edades adultas, el mayor impacto relativo está en la enfermedad arterial periférica oclusiva, pero la cardiopatía coronaria sigue siendo la secuela más frecuente en incidencia absoluta. También parece que la diabetes lesiona directamente el miocardio, predisponiendo al individuo a la insuficiencia cardíaca *(21)*. La diabetes parece menos peligrosa en algunas partes del mundo, lo que sugiere que cofactores, tales como el ejercicio, la obesidad, el cigarrillo, la dieta, y la forma de tratamiento, pueden tener una gran importancia.

La gota

La gota o hiperuricemia parece ser indirectamente aterogénica, efecto probablemente mediado por la asociación de la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad *(22, 23)*. Existe poca contribución neta de la gota o hiperuricemia al desarrollo de la cardiopatía coronaria entre los hombres, cuando se tienen en cuenta las características aterogénicas asociadas. No obstante, se ha encontrado que la artritis gotosa está asociada con un doble riesgo de cardiopatía coronaria *(22)*, y parece existir una asociación entre la hiperuricemia asintomática y el desarrollo de la cardiopatía coronaria. No se ha establecido la relación entre la hiperuricemia inducida por los diuréticos y el desarrollo de la cardiopatía coronaria.

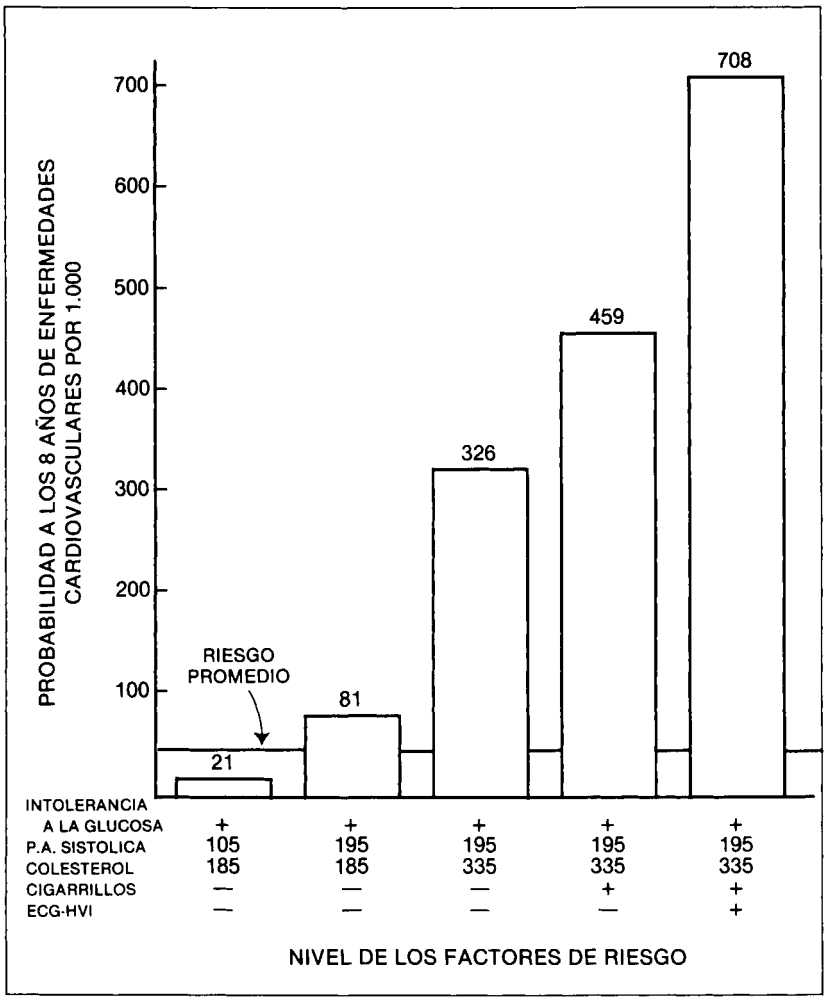
Hábitos de vida

El estilo de vida que predispone a las enfermedades cardiovasculares se caracteriza por una dieta demasiado rica en calorías, grasas saturadas, colesterol y sal, así como la indolencia física, el aumento de peso no controlado, el consumo de cigarrillos, y el abuso de alcohol.

El consumo de cigarrillos

Los estudios epidemiológicos prospectivos que cubren 12 millones de persona-años de experiencia, documentan la asociación entre el consumo de cigarrillos y la mortalidad por infarto miocárdico (IM) y la cardiopatía coronaria *(23)*. En comparación con los no fumadores, los hombres fumadores de cigarrillos tienen un 60% más de mortalidad general; el consumo de

Figura 5. Riesgo de enfermedades cardiovasculares con intolerancia a la glucosa, según el nivel de otros factores de riesgo en hombres de 40 años, durante 18 años de seguimiento, en el Estudio de Framingham. (Fuente: Monografía No. 28.)



puros y tabaco en pipa es menos peligroso *(23)*. El consumo de cigarrillos duplica el riesgo de las enfermedades cardiovasculares en general (véase el Cuadro 2).

Existe evidencia concluyente que apoya la fuerte relación entre el consumo de cigarrillos y la cardiopatía coronaria. El efecto de fumar cigarrillos está relacionado con la dosis, y es fuerte, según todos los estudios prospectivos con datos suficientes *(23)*. Los datos son razonablemente consecuentes y de fuentes diferentes, y se ha demostrado el efecto del consumo de cigarrillos, teniendo en cuenta todos los factores asociados con el riesgo cardiovascular (véase el Cuadro 2). Finalmente, se ha encontrado que las personas que dejan de fumar tienen solo la mitad del riesgo de padecer cardiopatía coronaria que las personas que siguen fumando *(24)*. En contraposición con las consecuencias pulmonares, parece ser que el exceso de riesgo de cardiopatía coronaria entre los ex fumadores disminuye considerablemente al cabo de un año *(24)*.

Aunque el consumo de cigarrillos tiene una relación menos consecuente con la incidencia general de la cardiopatía coronaria entre las mujeres, ambos sexos parecen manifestar aumento en igualdad de falta de concordancia con el in-

farto miocárdico. Esta vulnerabilidad se origina por la relación inexplicablemente débil entre el consumo de cigarrillos y la angina de pecho, que es la manifestación más frecuente de la cardiopatía coronaria en las mujeres *(16)*. Esta falta de una relación consistente entre el consumo de cigarrillos y la angina de pecho es curiosa, ya que se ha demostrado que el consumo de cigarrillos disminuye la tolerancia para hacer ejercicio en las personas que padecen angina de pecho *(25)*.

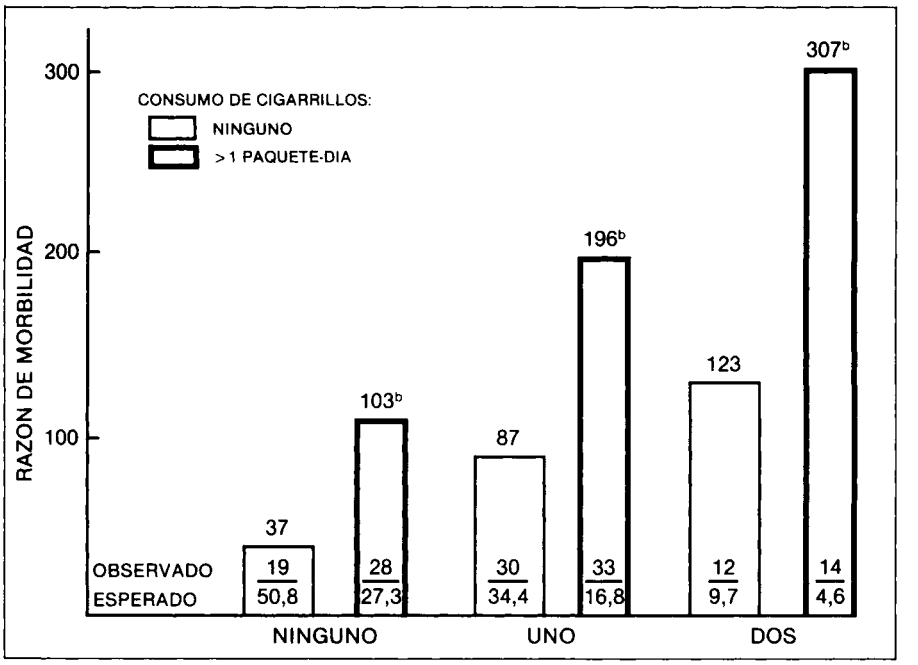
Está demostrado que los efectos de la nicotina y el monóxido de carbono en el corazón, las arterias coronarias y la sangre producen un mecanismo patogénico razonable, así también como que la nicotina aumenta de modo transitorio el ritmo cardíaco y la tensión arterial, aumenta las necesidades de oxigenación miocárdica, y disminuye el umbral de fibrilación. Se ha demostrado que la acumulación de monóxido de carbono disminuye el transporte y utilización del oxígeno. El consumo de tabaco también afecta desfavorablemente a la adherencia de las plaquetas y daña el endotelio arterial, y reduce el colesterol LAD *(25)*. Por lo tanto, el consumo de cigarrillos bien puede tener tanto un efecto agudo reversible, no acumulativo, que precipita incidentes oclusivos y eléctricos en las personas con problemas circulatorios, como un efecto aterogénico a largo plazo.

Aunque el consumo de cigarrillos contribuye de modo independiente al desarrollo de ataques coronarios, considerando el riesgo absoluto, esta influencia es particularmente perniciosa en las personas predispuestas por otros factores de riesgo (Figura 6). El riesgo de infarto miocárdico y de muerte súbita se estimula por el consumo de cigarrillos, y es evidente que esta predisposición se elimina dejando de fumar *(24)*.

Obesidad

Las personas obesas en el Estudio de Framingham desarrollaron dos veces más insuficiencia

Figura 6. Riesgo de enfermedad coronaria (12 años), según el hábito de fumar cigarrillos y la presencia de "factores de predisposición"[a] en hombres de 30 a 59 años al comienzo del Estudio de Framingham. OBSERVADO se refiere al número de episodios coronarios observados, ESPERADO al número de episodios esperados para esta porción de la población, OBSERVADO dividido entre ESPERADO proporciona la razón de morbilidad.



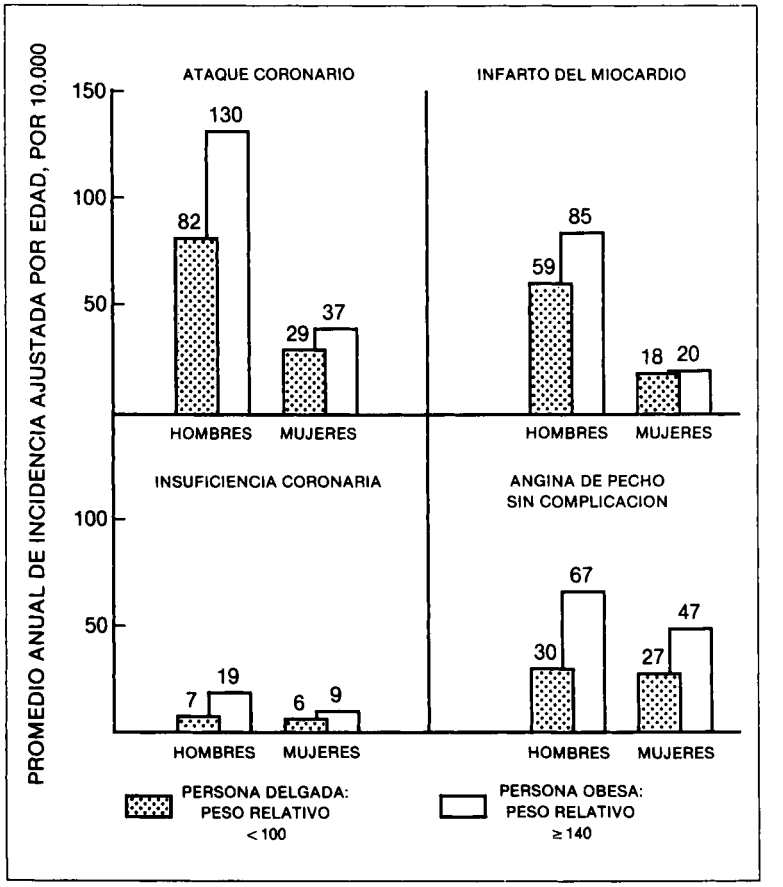
[a]Factores de predisposición (colesterol ≥ 250; hipertensión; diabetes).
[b]Significativamente diferente de los "no fumadores" $P < 0,05$.

cardíaca e infarto cerebral, y un exceso moderado de cardiopatía coronaria *(18)*. El impacto de la obesidad en la cardiopatía coronaria era mayor entre los hombres que entre las mujeres y era más notable en la angina y los ataques coronarios (Figura 7). La incidencia de muerte súbita estaba relacionada con el peso relativo, y la razón de muertes súbitas por cardiopatía coronaria también aumentó progresivamente con el grado de sobrepeso, lo cual sugería una relación específica.

Aunque generalmente se admite que la obesidad está asociada con la cardiopatía coronaria *(18)*, su contribución independiente a la enfermedad ha sido puesta en duda *(26)*. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la asociación con la cardiopatía coronaria se explica por los demás factores de riesgo cardiovascular que tienden a acompañar a la obesidad *(16, 24)*. Se ha descubierto que el exceso de peso tiene una fuerte asociación con los perfiles lipídicos adversos, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa *(27)*. El cambio en el peso se refleja por los cambios correspondientes en estos factores de riesgo cardiovascular *(27)*.

Aunque la contribución de la obesidad a la incidencia de la cardiopatía coronaria puede ser medida, en gran parte, a través de sus efectos en los principales factores de riesgo cardiovascular, no obstante la obesidad debe considerarse un factor de riesgo importante y modificable de la enfermedad. También existen ciertas pruebas del Estudio de Framingham de que hay una aportación neta de la obesidad a la incidencia de la cardiopatía coronaria entre los hombres, incluso teniendo en cuenta estos factores de ries-

Figura 7. Riesgo de manifestaciones de las enfermedades cardiovasculares según la obesidad en hombres y mujeres de 45 a 74 años de edad, durante un período de 20 años, en el Estudio de Framingham.



go; esta evidencia se corrobora por los estudios sobre la población japonesa de Hawai y sobre las cohortes de sujetos jóvenes *(28)*.

Actividad física

La evidencia epidemiológica sugiere fuertemente que los ejercicios de resistencia protegen contra la cardiopatía coronaria *(29)*. Se ha encontrado que la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cardiopatía coronaria, en particular, tienen una relación inversa con el nivel de actividad física en la cohorte de Framingham *(30)*. La protección parece limitarse a los hombres y es moderada comparada con los efectos de los principales factores de riesgo cardiovascular, pero persiste incluso cuando se tienen en cuenta los factores de riesgo. La protección en los hombres es demostrable incluso en edades avanzadas (Cuadro 3).

No se ha cuantificado la cantidad de ejercicio físico requerido para lograr los beneficios de esta actividad. Los datos epidemiológicos basados en muestras de la población general indican que el ejercicio moderado es suficiente. Sin embargo, los fisiólogos especializados en ejercicios aconsejan el ejercicio vigoroso y prolongado para conseguir un "efecto de entrenamiento". También existe incertidumbre con respecto a si los efectos fisiológicos actúan directamente en el corazón o en la circulación periférica, y si la reducción del riesgo es en gran parte un producto de la alteración concurrente de los otros factores de riesgo. Tampoco se sabe si el ejercicio solo puede producir mejoras importantes en los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Queda por determinar si el ejercicio por sí solo puede producir mejoras importantes en los diferentes factores de riesgo cardiovascular independientemente del cambio de peso o cambios en la dieta, los cuales a menudo acompañan a programas de ejercicio. A juzgar por la experiencia en Finlandia, donde hay una alta mortalidad por cardiopatía coronaria a pesar de un alto nivel ocupacional de esfuerzo físico, la actividad física por lo visto no es lo suficientemente poderosa para superar los efectos de las otras influencias aterogénicas.

Influencias psicosociales

Los factores psicosociales condicionados por la sociedad influyen en muchos aspectos importantes del estilo de vida, tales como el comer, beber, fumar y la inactividad, y por lo tanto deben ser importantes en la evolución de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. El papel exacto de los diferentes factores emocionales y sociales en la evolución de la cardiopatía coronaria permanece a nivel especulativo, quizás debido a que la definición y cuantificación de estos factores son aún imprecisas. El examen del papel de los factores psicosociales ha indicado algunas asociaciones inconsistentes con la cardiopatía coronaria. Se sospecha que una sobreestimulación sostenida del sistema nervioso central puede conducir a la cardiopatía coronaria, y también se han incriminado a la depresión, alteración del sueño, ansiedad prolongada y la conducta de Tipo A. Los factores de asociación menos consistente son la sobrecarga de trabajo, los disgustos de la vida, la movilidad social y las incongruencias de posición social. Se ha acusado a las privaciones sociales que suponen bajos ingresos y un bajo nivel de educación, aunque la posición social, cuando se considera aisladamente, parece que no tiene

Cuadro 3. Incidencia de mortalidad cardiovascular durante un período de 14 años, de acuerdo con la actividad física, en hombres de 35 a 64 años de edad.

Indice de actividad física[a]	Tasa (%) en 14 años			Ajustada para todas las edades
	35-44	45-64	55-64	
24-29	3,5	12,6	22,5	12,1
30-33	4,0	10,5	19,1	10,6
34-37	1,8	10,2	12,0	7,7
38-83	1,4	9,6	9,1	6,5
Valor-t	-1,74	-0,55	-2,85	-2,86

[a]Cuanto más alto es el índice, tanto mayor es el grado de actividad física.

ninguna relación consistente con la incidencia de la cardiopatía coronaria *(31)*.

Se ha encontrado que un sentido demasiado desarrollado de la urgencia del tiempo, la preocupación con las fechas límites, inclinación por competir y conductas orientadas por el trabajo, características todas de la conducta Tipo A, están relacionadas con el desarrollo de la cardiopatía coronaria *(32)*. El Grupo de Estudio en Colaboración del Oeste (Western Collaborative Study Group) descubrió que los hombres del Tipo A tenían un doble riesgo de cardiopatía coronaria, comparados con sus antitéticos caracterizados como Tipo B *(32)*. El Estudio de Framingham confirmó este hallazgo en los hombres y demostró excesos similares de riesgo en las mujeres de Tipo A *(33)*. Dos estudios prospectivos han mostrado que el comportamiento de Tipo A precede a la cardiopatía coronaria, que su efecto es independiente de los factores de riesgo asociados, y que el riesgo es proporcional al grado de conducta Tipo A manifestado *(32, 33)*. No obstante, tanto la Prueba de Intervención del Factor de Riesgo Múltiple como el Estudio sobre la Aspirina y el Infarto Miocárdico informaron recientemente sobre la falta de relación entre el tipo y el riesgo de muerte por cardiopatía coronaria *(34)*.

Entre las mujeres del Estudio de Framingham, se halló un número de factores psicosociales que se relacionaron con la cardiopatía coronaria (Cuadro 4). En este estudio las mujeres trabajadoras tenían más probabilidad que las amas de casa de presentar conductas de Tipo A, desavenencias conyugales, movilidad en el trabajo, estrés diario, o insatisfacciones maritales. Aunque el empleo por sí mismo no está asociado con la cardiopatía coronaria entre las mujeres, el ambiente laboral (falta de apoyo por parte del jefe, poca movilidad laboral), la personalidad (hostilidad reprimida) y el estrés económico parecen ser determinantes de la vulnerabilidad a la cardiopatía coronaria.

Dieta

Además de los efectos de las grasas saturadas y del colesterol, un consumo elevado de sacarosa y de glucosa, y cantidades reducidas de fibra en alimentos preparados, han sido incriminados en el desarrollo de la cardiopatía coronaria, la diabetes, la obesidad y la hiperlipidemia *(35)*. No obstante, los experimentos con animales no han corroborado ninguna asociación entre la sacarosa en la dieta, o los hidratos de carbono en general, y el desarrollo de la aterosclerosis. Se ha demostrado que la alimentación de animales con hidratos de carbono produce solamente una elevación transitoria de los triglicéridos plasmáticos *(3, 9)*. De hecho, la mayoría de las poblaciones con una baja incidencia de cardiopatía coronaria obtienen entre el 65 y el 80% de su energía de los cereales y las papas. Aunque no tenga una conexión clara con la incidencia de la cardiopatía coronaria, la fibra sí parece influir en la absorción de los lípidos y de los hidratos de carbono *(35)*. Evidencias recientes conectan de forma prospectiva el colesterol y las grasas poliinsaturadas y saturadas de la dieta, así como el colesterol sérico, con la mortalidad coronaria en los hombres *(13)*. Un balance positivo de calorías produce una razón desfavorable de colesterol LBD/LAD, una disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperuricemia e hipertensión, y estimula la aterogenesis acelerada.

Cuadro 4. Puntuaciones de tensión somática entre los casos con enfermedades coronarias y los no-casos en el Estudio de Framingham, en mujeres de 45 a 64 años.

	Cualquier manifestación clínica de enfermedad coronaria		Angina de pecho sin complicaciones	
	Casos	No-casos	Casos	No-casos
Estado de tensión	0,58	0,38[a]	0,67	0,38[a]
Estrés diario	0,37	0,30	0,46	0,30[b]
Síntomas de ansiedad	0,53	0,20[a]	0,59	0,21[a]
Síntomas de ira	0,49	0,30[a]	0,54	0,31[a]

[a]P = <0,01.
[b]P = <0,05.

Sodio

Un alto contenido de sodio en la dieta puede producir hipertensión en los animales genéticamente propensos *(36)*. Algunos estudios epidemiológicos de población cruzada han sugerido una fuerte asociación entre la ingestión de sodio y la prevalencia de hipertensión *(36)*. La restricción en la ingestión de sodio ha demostrado ser beneficiosa para enfermos bajo tratamiento de hipertensión *(36)*. La conexión entre el consumo de sal y la hipertensión es difícil de establecer en los humanos, debido a la dificultad de valorar el consumo de sal y de tener en cuenta influencias engañosas tales como el peso, la ingestión de potasio y el consumo de alcohol. Tampoco existe un buen índice de la susceptibilidad individual al efecto del sodio, a parte de una historia familiar de hipertensión. Quizás la medida de la concentración y los flujos del sodio intracelular puede resultar provechosa en este aspecto, pero las pruebas actualmente disponibles son demasiado escasas para ser definitivas.

Bebidas comunes

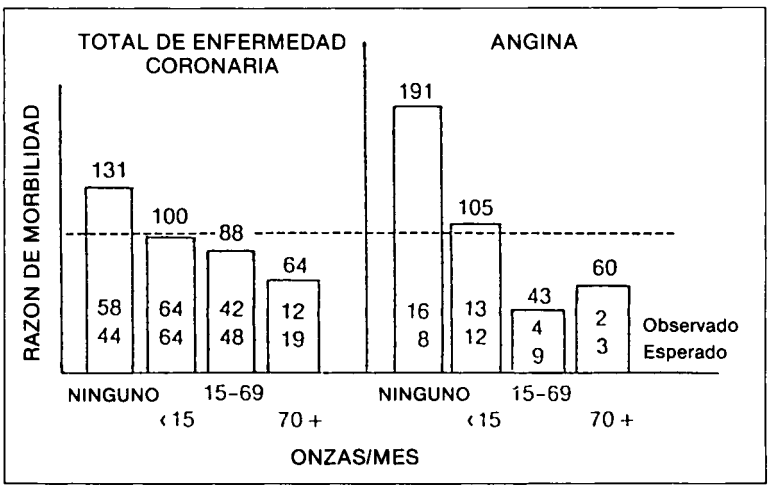
Se sospecha que las bebidas que contienen cafeína, debido a que pueden producir cambios transitorios en la hemodinámica, contribuyen a la cardiopatía coronaria. No obstante, los datos de un número de estudios prospectivos que tomaron en consideración el consumo de cigarrillos, no lograron corroborar los estudios retrospectivos que implicaron al café *(37)*.

El alcohol es una sustancia tóxica que puede contribuir al cáncer, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, y problemas psicosociales. En cantidades excesivas, puede dañar al miocardio y hacerlo más irritable. No obstante, en cantidades moderadas, existe poca evidencia de que el alcohol aumente el riesgo de ataques coronarios, y algunas pruebas sugieren un efecto preventivo, reflejado en una relación inversa con la incidencia de la cardiopatía coronaria (Figura 8). Sin embargo, otros investigadores han encontrado bien una asociación positiva, o ninguna *(38)*. El alcohol parece elevar el colesterol LDA, pero quedan por demostrar los beneficios de un nivel alto de LDA inducido de esta forma.

Factores ambientales menos discrecionales

El clima, la contaminación del aire, las trazas de metales, y las aguas blandas han sido asociados con la cardiopatía coronaria, pero las evidencias que apoyan sus efectos permanecen tenues. Se ha apuntado una relación inversa entre la dureza del agua de beber y la mortalidad cardiovascular regional *(39)*. Los esfuerzos para identificar componentes químicos específicos del agua que pudieran ser responsables del efecto protector no han sido muy provechosos. La protección contra la cardiopatía coronaria

Figura 8. Riesgo de enfermedad coronaria y angina de acuerdo con el consumo de alcohol en hombres de 50 a 62 años, en 18 años de seguimiento, en el Estudio de Framingham.



ha sido relacionada con el magnesio, selenio y zinc; se ha atribuido daño al cadmio, manganeso y plomo. Desafortunadamente, no existe ninguna base firme para recomendar un cambio en la dureza o composición química del agua potable, debido a la disconformidad de los hallazgos y al hecho de que no se consideran adecuadamente otras fuentes de algunas de estas trazas de metales. También se ha incriminado la exposición a las toxinas industriales, tales como el disulfuro de carbono y los nitratos alifáticos.

La mortalidad por cardiopatía coronaria parece variar ampliamente entre los diferentes países e incluso dentro de los propios países. En los Estados Unidos se observan altas tasas de mortalidad a lo largo del litoral del sureste atlántico, en el extremo sur desde Georgia a Alabama, y en las zonas industriales del noreste y del medio oeste. Las tasas más bajas de mortalidad por cardiopatía coronaria se encuentran en los estados montañosos y en la pradera. No se han encontrado explicaciones adecuadas a las grandes variaciones de la mortalidad. Las variaciones climáticas, tales como las temperaturas extremas y las nevadas, han sido implicadas *(40)*.

Factores de riesgo menores y otros factores

Debido a que los factores de riesgo actualmente identificados no parecen explicar completamente las diferencias en la mortalidad por cardiopatía coronaria observadas entre áreas de alta y baja incidencia de cardiopatía coronaria, existe la sospecha de que bien pudieran existir otros riesgos principales desconocidos. Esta sospecha bien puede estar justificada, pero no por motivo de que los mayores factores de riesgo no expliquen la varianza en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. Existe alguna duda sobre si es razonable esperar que el 100% de la varianza en las enfermedades cardiovasculares se pueda explicar incluso por una serie completa de variables. En todo caso, antes de llegar a la conclusión de que existen factores principales de riesgo desconocidos, es necesario incluir todos los que son relevantes. Hasta ahora, ninguno de los análisis multivariantes que tratan de probar si la varianza en incidencia se explica completamente, ha considerado todas las variables relevantes. Además, las medidas de diferentes estilos de vida generalmente no abarcan la experiencia de toda la vida.

Una variedad de otros factores de riesgo han sido incriminados, pero no logran satisfacer un número suficiente de los criterios anteriormente mencionados para ser reconocidos como factores principales de riesgo y, por lo tanto, es poco probable que sean causales. Se ha encontrado que los valores altos de hemoglobina normal están asociados con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria *(18)*. Se observó que la capacidad vital tenía una relación inversa e independiente con la cardiopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca en el Estudio de Framingham *(18)*. Las investigaciones sobre grupos sanguíneos indican que las personas del grupo O pueden tener un riesgo ligeramente reducido comparadas con las del grupo sanguíneo A. Se dice que los enfermos de artritis reumatoide experimentan una baja incidencia de cardiopatía coronaria. Aunque esto pudiera ser un fenómeno autoinmune, tal como se ha sospechado de la tiroiditis, bien pudiera ser una consecuencia de la terapia con aspirinas, la cual afecta a la función plaquetaria.

Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales ha estado asociado tanto retrospectiva como prospectivamente con un riesgo elevado de cardiopatía coronaria *(41)*. Los efectos adversos son más probables en las mujeres que fuman cigarrillos, que tienen más de 35 años, padecen hipertensión, hipercolesterolemia, o diabetes, y son usuarias por largos períodos de anticonceptivos orales. Los riesgos asociados con el uso de anticonceptivos orales incluyen los efectos adversos de los factores principales de riesgo cardiovascular, alteración en la coagulación de la sangre y factores de plaquetas, alteraciones vasculares histoquímicas, e incidentes tromboembólicos. En algunas mujeres susceptibles, los anticonceptivos orales pueden provocar hipertensión grave, hiperlipidemia marcada y diabetes clínica. Incluso en las mujeres menos propensas, los anticonceptivos orales tienden a desplazar hacia arriba la distribución de estos factores de riesgo cardiovascular, lo que podría tener consecuencias graves una vez que las mujeres han pasado la edad de concebir. Los efectos adversos son más frecuentes con los anticonceptivos que contienen cantidades mayores de estrógeno. Aunque las pastillas que

contienen progesterona tienen menos impacto general en los factores de riesgo cardiovascular, tienden a bajar el colesterol LAD, el cual se eleva con el estrógeno.

Susceptibilidad del huésped

Anteriormente se creía que las enfermedades ateroscleróticas eran en gran parte una consecuencia inevitable del envejecimiento y de la carga genética. Pero el aumento progresivo en la mortalidad por cardiopatía coronaria entre 1940 y 1950, y su descenso a partir de 1968, han sido demasiado rápidos para ser explicados por factores genéticos. Además, las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria varian ampliamente entre poblaciones con cargas genéticas similares *(1, 2)*. Los que emigran de áreas geográficas de baja incidencia a las de alta incidencia tienden a adquirir la mayor vulnerabilidad del ambiente que adoptan *(1, 2)*.

Los factores genéticos sí desempeñan un papel en el desarrollo de la cardiopatía coronaria. Las personas que padecen o desarrollan la cardiopatía coronaria están concentradas en menos familias de lo que hubiera permitido la casualidad. Tal concentración no puede atribuirse exclusivamente al componente demostrado de anormalidades en los lípidos y en la presión arterial.

Los indicadores de susceptibilidad innata incluyen un historial familiar de enfermedades cardiovasculares prematuras, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia o gota. En el Estudio de Framingham, la incidencia del infarto miocárdico en hermanos mayores estaba relacionada de modo significativo con la experiencia del infarto miocárdico de los hermanos menores, incluso cuando los datos fueron controlados por una tendencia compartida a la hipertensión o hipercolesterolemia y por el hábito de fumar cigarrillos (Cuadro 5).

Aunque estos datos indican que la tendencia familiar a la cardiopatía coronaria no es solamente una función de un nivel más alto de los factores de riesgo de predisposición compartidos, es concebible que los individuos genéticamente predispuestos toleren menos bien una carga determinada de factores de riesgo que los que no están predispuestos de esta manera.

La demostración de la agregación familiar del riesgo de la cardiopatía coronaria no diferencia forzosamente entre las influencias genéticas y ambientales en la enfermedad o en los factores de predisposición. Las familias también comparten un ambiente.

Edad y sexo

La mortalidad por cada una de las enfermedades ateroscleróticas tiene una relación notable con la edad en cada sexo y en todas las razas. Aunque es poco frecuente en mujeres jóvenes de raza blanca, la cardiopatía coronaria ya constituye una causa principal de mortalidad entre

Cuadro 5. Valor predictivo de enfermedad coronaria en hermanos mayores según el riesgo de enfermedad coronaria en los hermanos menores, en asociación con otras variables, en el Estudio de Framinham.[a]

Variables en los factores de riesgo	Total de enfermedad coronaria	Enfermedades cardiovasculares diferentes de la coronaria	Infarto de miocardio	Mortalidad por enfermedad coronaria
Enfermedad coronaria en hermanos	.156	.351[b]	.471[c]	.512[c]
Edad	.185	-.056	-.100	.412
Presión arterial sistólica	.325[b]	.555[c]	.452[c]	.720[c]
Colesterol total sérico	.157	.422[c]	.349[b]	.415
Peso relativo según "Metropolitan"	.383[b]	-.102	-.017	-.212
Fumador (sí/no)	.165	.008	.154	.245

[a]Estos son coeficientes logísticos multivariantes estandarizados y representan la fuerza de las relaciones entre los factores de riesgo y la aparición de diferentes aspectos de la enfermedad coronaria.

[b]P = P<0,05.

[c]P = P<0,01.

los hombres de 35 a 44 años de edad. En el grupo de edad de 55 a 64 años, el 40% de todas las defunciones entre los hombres se deben a esta causa sola.

El predominio de los hombres en la mortalidad por cardiopatía coronaria es aplicable tanto a las personas de raza blanca como a las de otras razas, pero es más marcada entre los de raza blanca y es mayor en las edades jóvenes que en las más avanzadas. Las tasas para los hombres de raza blanca y los de otras razas son similares. Las tasas para las mujeres son menores que las de los hombres en 10 años entre las personas de raza blanca y en aproximadamente siete años entre las de otras razas. A pesar del predominio masculino, la cardiopatía coronaria es todavía una enfermedad muy común entre las mujeres, y es la principal causa de muerte.

El predominio masculino no puede explicarse en base a un nivel inferior de factores de riesgo, ya que, a cualquier nivel de factores de riesgo, solos o combinados, las mujeres muestran ventaja sobre los hombres. La diabetes es el único factor de riesgo común que puede eliminar esta ventaja.

Una escalada de la incidencia de la cardiopatía coronaria y un aumento dramático en la gravedad de la enfermedad se observan en las mujeres después de la menopausia (Cuadro 6). En el Estudio de Framingham, se encontró que las mujeres entre 40 y 50 años que experimentaron la menopausia tenían más de dos veces la incidencia de cardiopatía coronaria que las mujeres de la misma edad que permanecían premenopáusicas. Aunque la menopausia está asociada con un cambio en algunos de los principales factores de riesgo, estos no explican el rápido aumento observado en el riesgo. En las mujeres que habían experimentado una menopausia quirúrgica, existía un riesgo excesivo tanto si se habían quitado o no los ovarios (Cuadro 6). Después de la menopausia, las mujeres tratadas con hormonas tenían el doble de riesgo. Estos datos sugieren que el estrógeno no es responsable de la inmunidad relativa a la cardiopatía coronaria de las mujeres premenopáusicas. Los estrógenos no reducen el riesgo de desarrollar la cardiopatía coronaria en las mujeres de más edad e incrementan el riesgo cuando los toman las mujeres jóvenes o los hombres.

Cuadro 6. Tasas de incidencia, ajustadas por edad[a], de enfermedad coronaria en mujeres que han tenido menopausia quirúrgica, en el Estudio de Framingham, durante 24 años de seguimiento.

		Enfermedad coronaria	
	Persona años	No.	Tasa/ 1.000
Premenopáusica	8.384	6	0,95
Postmenopáusica	6.848	26	2,95
Ovarios extirpados			
0	1.396	7	3,24
1 ó 2	4.544	17	2,87
Sin especificar	908	2	1,42

[a]Método indirecto.

Un reciente estudio de un número mayor de casos ha indicado que las mujeres que han tenido una histerectomía sin ooforectomía bilateral tienen un mayor riesgo de infarto del miocardio que las mujeres premenopáusicas *(42)*. No obstante, en este estudio, las mujeres que habían sufrido una histerectomía cuando eran jóvenes no tenían un mayor incremento del riesgo. Los informes sobre sus influencias en mujeres de más edad son inconsistentes; algunos indican que el estrógeno tiene un efecto protector contra la cardiopatía coronaria, y otros que no.

Los estrógenos endógenos pueden reducir el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en las mujeres *(43)*, si es cierto que la ooforectomía bilateral está asociada con un mayor incremento en el riesgo de infarto del miocardio que el asociado con la histerectomía sin ooforectomía bilateral. Es evidente que se necesitan más datos sobre este tema.

Signos preclínicos

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas presentan un proceso insidioso, de modo que los ataques coronarios o apoplejías se producen con frecuencia sin aviso previo. Los incidentes coronarios generalmente se producen en las personas que, a pesar de la ausencia de síntomas, padecen enfermedad oclusiva grave en dos o tres de las principales ramificaciones arteriales coronarias. No solo pueden existir enfermedades coronarias avanzadas sin sintomatología, sino que pueden progresar a un infarto del miocardio real sin síntomas típicos. De hecho, aproximadamente uno de cada cuatro infartos del miocardio es asintomático o bien tan atípico que no se reconoce. Indicaciones me-

nos específicas de implicación miocárdica isquémica también pueden aparecer en personas que tienen un perfil desfavorable de riesgo coronario. Así, puede existir evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de la conducción intraventricular, o anormalidades inespecíficas de repolarización del segmento S-T y de la onda T. Cuando estos aparecen sin ninguna otra explicación en las personas con un perfil desfavorable de riesgo, es razonable presumir que el enfermo tiene una circulación coronaria comprometida. Se ha demostrado que tales personas tienen un mayor riesgo de episodios coronarios *(18)*.

En los candidatos a enfermedades coronarias con un ECG estático normal, una circulación coronaria comprometida puede ponerse de manifiesto mediante un ECG dinámico para averiguar insuficencia coronaria aguda, rendimiento ventricular deteriorado o isquemia subendocardíaca transitoria. Se ha demostrado que las personas con reacciones positivas tienen un riesgo muy elevado de enfermedades coronarias sintomáticas. Otros procedimientos no invasivos, incluidas las técnicas de imágenes nucleares y la ecocardiografía, también pueden ser útiles en la detección de una circulación coronaria comprometida y una función miocárdica deteriorada.

PERFILES DE RIESGO MULTIVARIADOS

Las predicciones óptimas de riesgo requieren una síntesis cuantitativa, en una estimación compuesta, de los diferentes factores de riesgo de contribución independiente. Para este fin, las funciones multivariantes de riesgo se utilizan para cuantificar el efecto combinado de esos factores de riesgo interrelacionados *(44)*. Este concepto tiene en cuenta los elementos multifactoriales del riesgo cardiovascular y el gradiente continuo de respuesta.

La estimación categórica de riesgo mediante la asignación de valores arbitrarios para designar el punto en el cual una variable continua, tal como la presión arterial o los lípidos en sangre, debe considerarse como factor de riesgo, tiene una utilidad pragmática, puesto que el riesgo de las enfermedades cardiovasculares aumenta con el número de factores de riesgo (véase la Figura 1). No obstante, este procedimiento no es efectivo, porque tiende a pasar por alto a las personas con alto riesgo debido a múltiples anormalidades menores. Esta es una consideración importante porque es de este segmento de la población del cual provienen la mayoría de los individuos que padecen las enfermedades cardiovasculares. Con el uso de formulaciones multivariantes de riesgo, que incorporan los principales factores de riesgo identificados, es posible estimar el riesgo cuantitativamente con un margen extremadamente amplio (véase el Cuadro 2). Mediante este procedimiento, es posible identificar una quinta parte de la población asintomática de la cual procederá el 40% de la cardiopatía coronaria, el 58% de la enfermedad arterial periférica oclusiva, el 80% del infarto cerebral, y el 73% de la insuficiencia cardíaca. Para los cálculos de la estimación de riesgo, se han creado manuales basados en estas formulaciones logísticas de riesgo múltiple. Los manuales proporcionan estimaciones de riesgo para diferentes combinaciones de factores de riesgo a edades específicas por cada sexo (véase el Cuadro 2).

Se ha demostrado que estas formulaciones de riesgo predicen las enfermedades con precisión, dada la composición de factores de riesgo en las muestras de población estadounidense. Las formulaciones multivariantes de riesgo pueden predecir casi tan bien en las muestras de población de edad avanzada como en las de jóvenes. No obstante, ya que la mayoría de los factores de riesgo son más fuertes, en una escala relativa, en la primera parte de la vida que más tarde, y las lesiones tempranas suelen ser más reversibles, parece más importante identificar y tratar a los jóvenes susceptibles.

Es probable que las formulaciones de riesgo puedan mejorarse más, mediante la incorporación de información adicional sobre factores de riesgo. El modelo de conducta Tipo A o B puede incorporarse en el modelo cuantitativo de riesgo. Se estima que el modelo de conducta Tipo A aumentaría las probabilidades tal como se indican por el perfil de riesgo convencional en un 20%, y que el Tipo B las reduciría en un 20%. También se pueden utilizar nuevos datos sobre la influencia de las fracciones de colesterol-lipoproteínas, y es probable que la razón colesterol total/colesterol LAD reemplazará al colesterol en las formulaciones normales de riesgo (véase la Figura 3). Por otra parte, existe otra información sobre los factores de riesgo que aporta poco a la formulación multivariante de riesgo. Por ejemplo, la adición de la presión diastólica no

mejora la estimación de riesgo si la presión sistólica ya está contenida en la ecuación. La obesidad o peso relativo no realza más el modelo multivariante, presumiblemente porque la obesidad aumenta en gran parte el riesgo, incrementando los otros factores de riesgo aterogénicos.

PREVENCION

Perspectivas para la prevención secundaria

Aunque la prevención primaria es primordial, la prevención secundaria es también una necesidad urgente, porque casi la mitad de las defunciones coronarias en los hombres se produce en aquellos con enfermedad clínica previa *(45)*. El riesgo de una muerte precoz o de una repetición del infarto tras un primer infarto de miocardio es serio, particularmente durante los primeros seis meses a un año, especialmente en las mujeres y en las personas con evidencia de lesión miocárdica extensa. Tras un infarto de miocardio inicial, aproximadamente el 20% de los hombres y el 40% de las mujeres se puede esperar que mueran dentro del primer año *(46)*.

Los subgrupos de alto riesgo pueden identificarse entre los enfermos convalecientes con infartos de miocardio que, en el primer año, tienen un riesgo de muerte tan alto como del 50%. Un ECG submaximal positivo en una prueba dinámica o estática de control del ritmo cardíaco que indica cambios isquémicos, arritmias o respuestas inapropiadas del ritmo cardíaco o de la presión arterial justo antes de la descarga pronosticará angina, mortalidad excesiva y muerte repentina. La evaluación de la función ventricular izquierda mediante estudios angiográficos y de radionúclido para determinar la extensión de la enfermedad arterial coronaria puede aportar información pronóstica en los sujetos de alto riesgo. Un corazón agrandado en una radiografía o una hipertrofia ventricular izquierda en un ECG triplica el riesgo de muerte a continuación de un infarto de miocardio. Cualquier indicio de insuficiencia cardíaca en la fase de convalecencia supone una amenaza importante.

Después de este período de alta mortalidad temprana, la mortalidad media es aproximadamente del 5% anual, la cual sigue siendo de tres a cuatro veces la de la población general *(46)*. Incluso los infartos miocárdicos aparentemente leves, no reconocidos o subclínicos, llevan el mismo pronóstico grave. Aunque los incidentes coronarios recidivantes y la mortalidad disminuyen progresivamente con el tiempo después de un infarto, el pronóstico a largo plazo de las personas que sobreviven al intervalo inicial de alto riesgo sigue siendo precario.

Después del período de alta mortalidad prematura, cuando la gravedad del ataque y la extensión de la enfermedad arterial coronaria son los principales determinantes de la mortalidad, los factores de riesgo convencionales pueden tener utilidad para identificar a los candidatos de alto riesgo a la repetición y la muerte. No obstante, el episodio coronario puede alterar los atributos del riesgo cardiovascular, confundiendo la interpretación de su relación con el pronóstico. Por ejemplo, una disminución de la presión arterial, del colesterol, o del peso relativo, significa un pronóstico adverso. Tomando en consideración este cambio en el nivel de los factores de riesgo, la tasa de repetición y de mortalidad se muestra más claramente relacionada con los factores de riesgo convencionales.

Una variedad de los factores de riesgo cardiovascular se ha visto que está relacionada con la mortalidad y la repetición del infarto que siguen a la aparición de los episodios coronarios. Estos factores incluyen la hipertensión, el consumo de cigarrillos, la inactividad física, la diabetes y las anormalidades del ECG tras el inicio de la angina. Combinando estas variables de riesgo, es posible identificar una decena de la población de infartos posmiocárdicos de la cual procederá el 31% de las defunciones. Se ha descubierto que la puntuación del Tipo A es un buen pronosticador de repetición del infarto de miocardio, incluso teniendo en cuenta otros factores de riesgo.

La utilidad de corregir muchos de los factores de riesgo tras el inicio de la cardiopatía coronaria permanece aún por demostrar, pero parece racional y sin gran peligro. Se ha encontrado que la gestión multifactorial general, junto con una vigilancia cuidadosa y un rápido tratamiento de las complicaciones, reduce la tasa de nuevos episodios coronarios *(47)*. Se debe advertir a los fumadores para que dejen el hábito, ya que se ha demostrado que el dejar de fumar reduce la mortalidad a la mitad de la que existe entre aquellos que continúan fumando *(47)*. La hipertensión debe ser controlada y la reducción de peso debería incrementar la tolerancia al ejercicio, reducir la angina posterior al infarto y ayudar a controlar los factores de riesgo, aun-

que no existen pruebas del beneficio de estas medidas. El ejercicio supervisado y el control de lípidos pueden ayudar a reducir la tasa de nuevos episodios coronarios, pero la evidencia de su eficacia es aún limitada.

Implicaciones de la prevención primaria

Debido a la naturaleza y a la magnitud del problema de la cardiopatía coronaria, no es razonable confiar en las innovaciones modernas en el diagnóstico o tratamiento de la cardiopatía coronaria, por muy sofisticadas que puedan haber llegado a ser. Solo un enfoque preventivo primario tiene el potencial suficiente para tener un impacto sustancial.

Cerca de 640.000 estadounidenses mueren anualmente de cardiopatía coronaria, y una cuarta parte de estas defunciones suceden entre personas de menos de 65 años. Casi el 70% de estas defunciones suceden fuera del hospital, y más de la mitad de ellas son repentinas e inesperadas. Incluso entre aquellos que logran sobrevivir, la probabilidad de morir en los cinco años siguientes es cinco veces mayor que la de la población en general, y el 90% de esas defunciones se producirán por catástrofes cardiovasculares recurrentes.

Además de esta terrible mortalidad, las tasas de la discapacidad y enfermedad también son considerables. Uno de cada cinco hombres estadounidenses puede esperar desarrollar la cardiopatía coronaria antes de los 60 años *(1)*. Los infartos generan angina y limitan la actividad física de la mitad de los supervivientes. El hecho de que las personas vulnerables puedan seleccionarse fácilmente de la población general, y el hecho de que los factores de riesgo corregibles hayan sido identificados, parece ser motivo de optimismo acerca de la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Las tendencias recientes en la mortalidad por cardiopatía coronaria indican que la prevención ya ha sido efectiva. Después de aumentar durante décadas y nivelarse al final de los años 50 y en los primeros de 1960, las tasas de mortalidad en los Estados Unidos por cardiopatía coronaria y enfermedades cardiovasculares han mostrado un descenso constante cada año, al menos a partir de 1968. Al mismo tiempo que las tasas de mortalidad en los Estados Unidos descendían en más del 30%, las tasas en otros países han continuado subiendo, o han descendido menos drásticamente. Aunque solo se pueda especular sobre la razón del descenso, es interesante apuntar que estuvo acompañado por reducciones en los factores principales de riesgo cardiovascular así como en el consumo de alimentos ricos en grasas y colesterol.

Aunque el eslabón final de la cadena de pruebas que incriminan a los factores de riesgo de cardiopatía coronaria está aún sin forjar en el caso de muchos de los factores contribuyentes sospechosos, se justifica hacer un número de recomendaciones. En los sujetos con un perfil desfavorable de riesgo cardiovascular, está ampliamente justificada una seria atención a los factores de riesgo modificables. El primer enfoque debiera ser el higiénico. Debido a la alta prevalencia de los factores de predisposición y el alto riesgo en general, también se requieren medidas de salud pública para la población en general.

Lípidos en sangre

Al tratar la mayoría de los problemas de lípidos, se debe prestar atención a la dieta, al control del peso y al ejercicio. Puesto que se ha demostrado que el colesterol y las grasas saturadas en la dieta aumentan el colesterol LBD, se debe reducir el consumo de estos nutrientes. Un exceso de calorías aumenta tanto los LBD como los LMBD (lípidos de muy baja densidad), y disminuye los LAD, lo cual hace importante el control del peso. Los LAD también pueden incrementarse practicando ejercicios, abandonando el consumo de cigarrillos, incrementando el consumo de pescado y moderando el consumo de alcohol. Aunque algunas de las medidas tomadas para reducir los LBD ocasionalmente también reducen los LAD, generalmente se mejora la razón LBD/LAD, lo que sugiere un efecto aterogénico reducido. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales normalmente desarrollan un aumento de los triglicéridos, lo cual puede tener influencia en sus LAD, dependiendo de la composición de estrógeno-progestógeno de la píldora. Los anticonceptivos orales de composición predominantemente progesterónica pueden reducir los LAD. En los candidatos de alto riesgo coronario que no responden a las medidas higiénicas, se puede conseguir una mejora en la razón LBD/LAD mediante medicamentos que reduzcan los lípidos. De estos, el clofibrato y el ácido nicotínico también incrementan los

LBD. Las pruebas con el clofibrato no han dado resultados alentadores. Se ha demostrado que la dieta, la colestiramina y el ácido nicotínico reducen el colesterol entre un 30 y un 40% cuando se utilizan conjuntamente.

Los efectos aterogénicos de los lípidos en sangre requieren décadas para producir enfermedad clínica, y, por lo tanto, no se puede esperar obtener beneficios clínicos de las medidas correctoras en un corto período de tiempo. La mejora en el perfil de los lípidos debería ser discernible al cabo de un mes. Aunque los depósitos celulares grasos pueden reducirse en semanas, los depósitos grasos extracelulares necesitan uno o más años para cambiar significativamente. Incluso la masa de lesiones fibrosas puede ser reducida, pero solamente después de cuatro o más años de intenso tratamiento.

Obesidad

El control de la obesidad, particularmente en una dieta modificada por grasas, es una de las principales medidas higiénicas disponibles para controlar los principales factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la hipertensión, anormalidades de los lípidos y la hiperglucemia. Es más fácil evitar que corregir la obesidad de larga duración. Es necesario un sentido mayor de urgencia con respecto a la corrección de un aumento modesto de peso, ya que con frecuencia este conduce insidiosamente a la obesidad incorregible.

Diabetes

La eficacia del tratamiento de la diabetes para evitar secuelas cardiovasculares está en duda. En el Programa de Diabetes del Grupo Universitario, se investigaron los efectos de diferentes agentes hipoglucemiantes orales y de dos regímenes de insulina en enfermos con diabetes de presentación en edad adulta, y no se encontraron beneficios significativos sobre el tratamiento con placebos. Ningún régimen actual limitado al control solo de la hiperglucemia parece capaz de moderar las secuelas ateroscleróticas. Parecería más razonable redefinir el control para incluir la normalización de todas las múltiples aberraciones metabólicas comunes al estado diabético, incluidos los lípidos en sangre, el exceso de peso y la hipertensión, y limitar el consumo de cigarrillos.

Actividad física

No parece aconsejable confiar solo en los programas de ejercicio físico para proteger contra los ataques coronarios mortales. El ejercicio físico debería considerarse como un componente de un programa total para evitar la cardiopatía coronaria. Las actividades que requieren movimiento sobre una distancia parecen ser más útiles. Un ejercicio regular sostenido de intensidad moderada (del 50 al 70% de la capacidad) de 15 a 30 minutos al menos cada dos días es necesario para mantener un efecto de entrenamiento. No obstante, existe alguna evidencia de que niveles más bajos de ejercicio también pueden ser beneficiosos. El caminar con paso rápido puede constituir un programa muy prudente para los estadounidenses de edad madura, flácidos y en deficiente condición. Esto también tenderá a minimizar los efectos secundarios ortopédicos importantes de ejercicios vigorosos tal como el correr. La natación y el ciclismo también tienen la ventaja de que no guardan relación con el peso.

Hipertensión

Debido a que se ha demostrado que incluso grados moderados de hipertensión duplican el riesgo de un episodio coronario ya que el Programa de Detección y Seguimiento de Hipertensión ha demostrado la eficacia de tratar esta hipertensión leve, es especialmente importante tratar a este grupo. No obstante, se puede demostrar que la mayor parte de las secuelas cardiovasculares durante los primeros 10 años de esta hipertensión leve se concentran en un pequeño porcentaje con otros factores concurrentes de riesgo cardiovascular y por lo tanto un perfil desfavorable de riesgo cardiovascular. Parecería lo más idóneo reservar el tratamiento con medicamentos para estos casos, y utilizar el tratamiento higiénico con reducción de peso y restricción de la sal y del alcohol para el resto. Hay que seguir el régimen, ya que la hipertensión tiene tendencia a progresar y puede ser necesario el tratamiento con medicamentos en una fase posterior.

El consumo de cigarrillos

A pesar de las advertencias obligatorias en cada paquete, de que el consumo de cigarrillos es perjudicial para la salud y de las campañas de salud pública, ocurre con demasiada frecuen-

cia que los adolescentes se inician en el hábito, y solo recientemente comienzan a prestar atención a las advertencias. Los médicos, como grupo, han mostrado una mayor disminución en el hábito de fumar que la población en general, y pueden servir de ejemplo. No obstante, se necesitan esfuerzos más vigorosos y conscientes en dispensar este consejo, y en comprobar su cumplimiento. Los médicos siempre deberían plantear la cuestión del consumo de tabaco en relación con los descubrimientos de las enfermedades cardiovasculares, e incluso en los exámenes rutinarios de salud. Deberían con más frecuencia solicitar la ayuda de la familia para conseguir que el enfermo deje de fumar.

Debido a la tenacidad del hábito de fumar y los poderosos intereses creados en proteger la industria del tabaco, se ha emprendido un esfuerzo para desarrollar un cigarrillo "más inocuo". Se ha reducido el contenido de alquitrán y nicotina, principalmente mediante la introducción de cigarrillos con filtro. Evidencias preliminares del Estudio de Framingham indican que esto ha surtido poco efecto en la reducción del riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Los hombres de menos de 55 años de edad en el Estudio de Framingham fueron clasificados según si fumaban cigarrillos con o sin filtro. El 58% que fumaban cigarrillos con filtro tendían a tener ligeramente menos exposición anterior a fumar, pero a pesar de esto, no tuvieron una incidencia inferior de cardiopatía coronaria que los fumadores de cigarrillos sin filtro *(48)*. Los fumadores de cigarrillos con filtro tienden a fumar más vigorosamente, de modo que obtienen tanta nicotina y monóxido de carbono como los fumadores de cigarrillos sin filtro.

CONCLUSION

El control efectivo de los factores de riesgo necesitará la movilización de recursos comunitarios para ayudar en tal empeño. Tales medidas deberían ser multifactoriales e iniciarse tan pronto como sea posible en la vida, cuando se condicionan los hábitos nocivos y las lesiones aún están en fase de formación. Toda la familia debería participar en la modificación de los factores de riesgo del candidato de alto riesgo. Los médicos deben desarrollar las competencias preventivas necesarias para estimular la modificación del comportamiento requerida. Aunque puede que los beneficios no se alcancen hasta futuros decenios, los médicos deben reconocer que tal esfuerzo tendrá un impacto más fuerte en el bienestar final de sus pacientes que casi cualquier otra cosa que pudiera hacer por ellos.

Referencias

(1) Intersociety Commission for Heart Disease Resources: Primary Prevention of the Atherosclerotic Diseases. *Circulation* 42:A-55, 1970.

(2) Keys, A. Coronary heart disease—the global picture. *Atherosclerosis* 22:149-192, 1975.

(3) Stamler, J. Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. *Circulation* 58:3-19, 1978.

(4) Kannel, W. B., W. P. Castelli y T. Gordon. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 90:85-91, 1979.

(5) Hegsted, D. M., R. B. McGandy, M. L. Nyers y F. J. Stare. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 17:281-295, 1965.

(6) Keys, A., J. T. Anderson y F. Grande. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14:776-787, 1965.

(7) Mattson, F. H., B. A. Erickson y A. M. Kligman. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 25:589-594, 1972.

(8) Vesselinovitch, D., R. W. Wissler, R. Highes y J. Borensztajn. Reversal of advanced atherosclerosis in rhesus monkeys. I. Light-microscope studies. *Atheroscherosis* 23:155-176, 1976.

(9) Glueck, C. J. Dietary fat and atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 32:2703-2711, 1979.

(10) McGill, H. C., Jr. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. *Am J Clin Nutr* 32:2664-2702, 1979.

(11) Beaton, G. H., J. Midner, P. Corey *et al.* Sources of variance in 24 hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. *Am J Clin Nutr* 32:2546-2559, 1979.

(12) Liu, K., J. Stamler, A. Dyer y P. McKeever. Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol. *J Chron Dis* 31:399-418, 1978.

(13) Shekelle, R. B., A. M. Shryock, O. Paul *et al.* Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. *N Engl J Med* 304:65-70, 1981.

(14) Kannel, W. B., T. R. Dawber y D. L. McGee. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham Study. *Circulation* 61:1179-1182, 1980.

(15) Kannel, W. B., P. Sorlie y T. Gordon. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham Study. *Circulation* 61:1183-1187, 1980.

(16) Report of the National Commission on Diabetes, Washington, D.C., DHEW Public No. (NIH) 76-1022, 1975.

(17) Kannel, W. B. y D. L. McGee. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 59:8-13, 1979.

(18) Kannel, W. B. y T. Gordon. The Framingham Study: and epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 30. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. 18 year follow-up. Secretaría de Salud, Educación y Bienestar de los E.U.A. Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud. Publicación No. (NIH) 74-599, 1974.

(19) García, M. J., P. M. McNamara, T. Gordon y W. B. Kannel. Morbidity and mortality of diabetes in the Framingham population, 16 year follow-up. *Diabetes* 23:105-111, 1976.

(20) Knowles, H. C., Jr. *Magnitude of the Renal Failure Problem in Diabetic Patients.* Kidney International. Vol. 6, No. 4, Suppl. 1. Nueva York, Springer Verlag, 1974.

(21) Kannel, W. B., M. Hjortland y W. P. Castelli. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974.

(22) Persky, V. W., A. R. Dyer, E. Idris-Soven *et al.* Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 59:969-977, 1979.

(23) Servicio de Salud Pública. *The Health Consequences of Smoking.* Washington, D.C., Government Printing Office, 1971.

(24) Gordon, T., W. B. Kannel, D. L. McGee y T. R. Dawber. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham Study. *Lancet* 2:1345-1348, 1974.

(25) Aronow, W. S. Effect of cigarette smoking and of carbon monoxide on coronary heart disease. *Chest* 70:514-518, 1976.

(26) Keys, A. Overweight and the risk of heart attack and sudden death. En: G. A. Bray. *Obesity in Perspective.* Vol. 2. Part 2. Washington, D.C., DHEW Public No. (NIH) 75-708, 1976, pág. 215.

(27) Ashley, F. W. y W. B. Kannel. Relation of weight change to changes in atherogenic traits. The Framingham Study. *J Chron Dis* 27:103-114, 1974.

(28) Kagan, A., T. Gordon, G. G. Rhoads y J. C. Schiffman. Some factors related to CHD incidence in Honolulu Japanese men: the Honolulu Heart Study. *Int J Epidemiol* 4:271-279, 1975.

(29) Wyndham, C. H . The role of physical activity in the prevention of ischaemic heart disease. *S Afr Med J* 36:7-13, 1979.

(30) Kannel, W. B., T. Gordon, P. Sorlie y P. M. McNamara. Physical activity and coronary vulnerability: The Framingham Study. *Cardiology Digest* 6:28-40, 1971.

(31) Jenkins, C. D. Recent evidence supporting psychologic and social risk factors for coronary disease. *N Engl J Med* 294:1033-1088, 1976.

(32) Friedman, H. y R. H. Rosenman. *Type A Behavior and Your Heart.* Nueva York, Alfred A. Knopf, 1974.

(33) Haynes, S. G., M. Feinleib y W. B. Kannel. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of CHD. *Am J Epidemiol* III:37-58, 1980.

(34) Shekelle, R. B., S. Hulley, J. Neaton *et al.* Type A behavior and risk of coronary death in MRFIT. *Proceedings of the Council on Epidemiology.* American Heart Association, San Diego, California, 3 de marzo de 1983.

(35) Kritchevsky, D. Dietary fiber and other dietary factors in hypercholesteremia. *Am J Clin Nutr* 30:979-984, 1977.

(36) Page, L. B. Epidemiologic evidence on etiology of human hypertension and its possible prevention. *Am Heart J* 91:527-534, 1976.

(37) Dawber, T. R., W. B. Kannel y T. Gordon. Coffee and cardiovascular disease. Observations from the Framingham Study. *N Engl J Med* 291:871-874, 1974.

(38) Stason, W. B., R. K. Neff, O. S. Miettinen y H. Jick. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 104:603-608, 1976.

(39) Crawford, M. D., D. G. Clayton, F. Stanley y A. G. Shaper. An epidemiological study of sudden death in hard and soft water areas. *J Chron Dis* 30:69-80, 1977.

(40) Rogot, E. y S. J. Padgett. Association of coronary and stroke mortality with temperature and snowfall in selected areas of the United States 1962-1966. *Am J Epidemiol* 103:565-575, 1976.

(41) Pfeffer, R. I., G. H. Whipple, T. T. Kurosaki y J. M. Chapman. Coronary risk and estrogen use in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 107:479-497, 1978.

(42) Rosenberg, L., C. Hennekens, B. Rosner *et al.* Early menopause and risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 139:47-57, 1981.

(43) McGill, H. C., Jr. y M. P. Stern. Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev* 4:157-242, 1979.

(44) Coronary Risk Handbook. Estimating Risk of Coronary Heart Disease in Daily Practice. Nueva York, N.Y., American Heart Association, 1973.

(45) Gordon, T. y W. B. Kannel. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham Study. *JAMA* 215:1617-1625, 1971.

(46) Kannel, W. B., P. D. Sorlie y P. M. McNamara. Prognosis after myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 44:53-59, 1979.

(47) Vedin, A., C. Wilhelmsson, G. Tibblin y L. Wilhelmsen. The post-infarction clinic in Göteborg, Sweden. A controlled trial of therapeutic organization. *Acta Med Scand* 200:453-456, 1976.

(48) Castelli, W. P., R. J. Garrison, T. R. Dawber *et al.* The filter cigarette and coronary heart disease. The Framingham Study. *Lancet* 1:109-113, 1981.

TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN HIJOS DE MADRES ESQUIZOFRENICAS CRIADOS EN HOGARES ADOPTIVOS[1]

Leonard L. Heston[2]

INTRODUCCION

El papel de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia es aún motivo de discusión. Diferentes encuestas han demostrado una incidencia mucho más alta de trastornos en los parientes de las personas esquizofrénicas en comparación con la población general. Además, cuanto más estrecha sea la relación, tanto más alta es la incidencia de la esquizofrenia. Los estudios de Kallmann *(1)* y Slater *(2)* son especialmente importantes y la investigación en este campo ha sido revisada a fondo por Alanen *(3)*.

Aunque la evidencia de una etiología principalmente genética de la esquizofrenia es impresionante, no se ha excluido una explicación alternativa de que la esquizofrenia sea el producto de un ambiente familiar distorsionado. Un pariente cercano que sea esquizofrénico se puede presumir que produce un ambiente interpersonal distorsionado, y cuanto más íntima sea la relación, tanto mayor es la distorsión.

Este estudio prueba la contribución genética a la esquizofrenia, separando los efectos de un ambiente convertido en "esquizofrénico" por la ambivalencia y los trastornos del pensamiento de un padre o una madre esquizofrénico, de los efectos de los genes de tal padre o madre. Esto se hace comparando un grupo de adultos nacidos de madres esquizofrénicas, en los casos en los cuales la madre y el hijo fueron separados de modo permanente al cabo de las primeras dos semanas después del parto, con un grupo de testigos.

SELECCION DE SUJETOS

Los sujetos del experimento nacieron entre 1915 y 1945 de madres esquizofrénicas confinadas en un hospital psiquiátrico del Estado de Oregón. La mayoría de los sujetos nacieron en el hospital psiquiátrico; no obstante, las autoridades aprobaron el parto en un hospital general vecino, siempre que esto fuera posible, en cuyo caso los niños nacieron durante cortas licencias de sus madres. Todos los niños aparentemente normales dados a luz por tales madres durante el intervalo de tiempo especificado arriba fueron incluidos en el estudio si el registro hospitalario de la madre 1) especificaba un diagnóstico de esquizofrenia, demencia precoz, o psicosis; 2) contenía descripciones suficientes acerca de trastornos del pensamiento o conducta regresiva extraña para justificar el diagnóstico; 3) registraba un ensayo serológico negativo de sífilis y no contenía evidencias de ninguna enfermedad concomitante con manifestaciones psiquiátricas conocidas; y 4) contenía presuntas evidencias de que la madre y el hijo habían sido separados desde el nacimiento. Tales evidencias consistían típicamente en una declaración de que la madre había entregado el niño para adopción, una nota de que el padre estaba en proceso de divorcio de la madre, la hospitalización continua durante algunos años de la madre, o la muerte de la madre. En la práctica estos requisitos significaron que las madres en conjunto se inclinaban hacia una enfermedad crónica grave. No se hizo ninguna tentativa de valorar la condición psiquiátrica del padre; no obstante, no se sabía de ninguno que estuviera hospitalizado. Los 74 niños encontrados de este modo fueron retenidos para el estudio si las búsquedas de registros o entrevistas posteriores confirmaban que el niño no había tenido ningún contacto con su madre biológica y que jamás había vivido con sus parientes maternos. (Esta última restricción tenía la finalidad de imposibilitar una exposición significativa al ambiente que pudiera haber producido la esquizofrenia de la madre.)

Todos los niños fueron sacados del hospital estatal al cabo de tres días después del nacimiento (de acuerdo con una política hospita-

Fuente: *British Journal of Psychiatry* 112:819-825, 1966.

[1]Esta investigación recibió el apoyo de la Medical Research Foundation de Oregon.

[2]Residente de Psiquiatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Oregon; Invitado Especial, Unidad de Investigación de Psiquiatría Genética, Maudsley Hospital, Londres.

laria aplicada estrictamente), y entregados a los cuidados de miembros de la familia o de hogares de menores. Los registros de las instituciones de asistencia a la infancia hicieron posible seguir a muchos sujetos a lo largo de su juventud, incluyendo en algunos casos la adopción. La vida juvenil de los sujetos que pasaron al cuidado de parientes se conocía de forma menos completa, aunque se obtuvo considerable información mediante los métodos que se describen posteriormente.

Se rechazó a 16 sujetos debido a las informaciones encontradas en los registros de los hogares de menores; seis niños (cuatro varones y dos niñas) murieron en la primera infancia. Otros 10 fueron descartados: ocho debido al contacto con su madre biológica o parientes maternos, uno debido a múltiples anomalías gastrointestinales, y uno porque no se logró encontrar a ningún testigo cuya historia fuera compatible con la extraña serie de acontecimientos que complicó la infancia de este sujeto del experimento. Los restantes 58 sujetos constituyen el grupo final del estudio.

Un número igual de testigos, aparentemente normales al nacimiento, fueron seleccionados de los registros de los mismos hogares de menores que recibieron a algunos de los sujetos del estudio. Los testigos fueron pareados por sexo, tipo de colocación definitiva (adopción permanente, adopción temporal o institucional), y por la duración del tiempo pasado en las instituciones de asistencia a la infancia dentro de un margen de ± 10% hasta 5 años. (La ley del Estado de Oregón prohibía que un niño permaneciera en una institución durante más de cinco años. Los sujetos que pasaron este período máximo en instituciones fueron considerados como "institucionalizados", independientemente de su colocación final.) Los testigos que correspondían a los niños del experimento que fueron a hogares de menores se seleccionaron de la siguiente forma: al localizar el registro de un sujeto, se comprobó la admisión inmediatamente anterior en el tiempo, a continuación la admisión inmediatamente posterior, a continuación el ingreso inmediatamente anterior a este, y así sucesivamente, hasta encontrar a un niño que fue admitido en el hogar de menores dentro de un margen de algunos días del nacimiento y que cumpliera los requisitos anteriores. Los sujetos de la investigación que jamás habían estado en instituciones de asistencia a la infancia fueron pareados con niños que habían pasado menos de tres meses en un hogar de menores. Se empleó el método anterior de selección, iniciando la búsqueda en los registros del año del nacimiento de un sujeto. Las restricciones anteriores sobre los contactos maternos se aplicaron al grupo de testigos. En los registros de los hospitales psiquiátricos del Estado de Oregón, se buscaron los nombres de los padres biológicos (si se conocían) de los testigos. En dos casos se localizó un registro hospitalario psiquiátrico y se reemplazaron a los hijos de estas personas por otros. Todos los niños se entregaron a familias en las cuales ambas figuras paternas estaban presentes.

Un pareamiento exacto se vio complicado por la admisión subsiguiente de algunos sujetos en otras instituciones de asistencia infantil y por cambios de hogares de adopción temporal, e incluso definitiva. No obstante, estas interrupciones tuvieron lugar con la misma frecuencia e intensidad en ambos grupos y se consideran aleatorias.

El Cuadro 1 muestra la distribución por sexo de los sujetos y las causas de pérdidas subsiguientes. De los 74 sujetos de la investigación 15 murieron antes de llegar a la edad escolar. Esta tasa es más alta que la experimentada por la población general en las edades y años en cuestión, pero la diferencia no es significativa.

METODO DE SEGUIMIENTO

A partir de 1964, resultó posible localizar o dar cuenta de todos los sujetos originales excepto cinco personas, todas ellas mujeres. Durante esta fase de la investigación se obtuvo mucha información valiosa sobre los antecedentes psiquiátricos. Se examinaron los registros de todos los sujetos conocidos por las instituciones policiales y por la Administración de Veteranos. Se obtuvieron informes económicos crediticios sobre la mayoría de los sujetos. Se revisaron los registros escolares, procesos judiciales civiles y criminales, y los archivos periodísticos. Se investigaron los registros de todos los hospitales psiquiátricos públicos de los tres Estados de la costa oeste para ver si se encontraban los nombres de los sujetos, y se revisaron los registros encontrados. Se hicieron averiguaciones con las instituciones psiquiátricas que funcionaban en otras regiones en las cuales vivían los sujetos, así como

Cuadro 1.

Número	Sujetos del estudio		Testigos	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Murieron, en la infancia o en la niñez	33	25	33	25
Pérdidas en el seguimiento	3	6		5
Grupos finales	30	17	33	17

con los departamentos responsables de la vigilancia de personas en libertad condicional, a médicos privados, y con diferentes instituciones de asistencia social con las cuales los sujetos tenían contacto. Finalmente, se entró en contacto con los parientes, amigos y jefes de la mayoría de los sujetos.

Además de la información obtenida de estas fuentes, la valoración psiquiátrica de la mayoría de los sujetos incluía una entrevista personal, la administración del Inventario de Personalidad Multifase de Minnesota (MMPI), una puntuación del cociente intelectual, la clase social del primer hogar del sujeto, y la clase social actual del sujeto. A medida que eran localizados, se les dirigía una carta y se les pedía una entrevista personal. La entrevista fue estandarizada (aunque se siguieron todas las indicaciones posibles), y fue diseñada como un cuestionario general, médico y ambiental que exploraba todas las dimensiones psicosociales importantes con considerable detalle. Casi todas las entrevistas tuvieron lugar en los hogares de los sujetos, lo cual amplió el alcance de posibles observaciones. El formulario corto del MMPI se entregó después de la entrevista. Los resultados de una prueba del cociente intelectual estaban disponibles para casi todos los sujetos en los registros escolares o en otros registros. Si una puntuación no estaba disponible, se efectuaron las subpruebas de Información, Similitudes y Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler (WAIS), y de los resultados se obtuvo el cociente intelectual. Dos valores de clase social fueron asignados de acuerdo con el sistema de clasificación ocupacional de Hollingshead *(4)*. Un valor se basaba en la ocupación del padre o padre suplente de la primera familia del sujeto en el momento de su entrega, y el otro en la situación ocupacional del sujeto o, en el caso de mujeres casadas, la ocupación del marido. Las asignaciones de clase social varían de 1 a 7 a medida que desciende la clase social.

Todas las investigaciones y entrevistas fueron realizadas por el autor en 14 Estados y en Canadá.

EVALUACION DE LOS SUJETOS

La ficha recopilada sobre cada sujeto, excluyendo datos genéticos e institucionales, fue evaluada a ciegas y de modo independiente por dos psiquiatras. Una tercera evaluación fue realizada por el autor. Se utilizaron dos medidas de evaluación. A cada sujeto se le asignó una puntuación numérica entre 100 y 0 a medida que aumentaba su incapacidad psicosocial. El sistema de puntuación se basó en los puntos destacados de la Escala de Valoración de Salud-Enfermedad Mental de Menninger (MHSRS) *(5)*. Si era aplicable, los evaluadores también asignaron un diagnóstico psiquiátrico según la nomenclatura de la Asociación Psiquiátrica Americana.

Se efectuaron evaluaciones de 97 personas. Se entrevistaron 72 sujetos. De las restantes 25 personas, seis se negaron a la entrevista (el 7,6% de aquellos cuya participación fue solicitada), ocho habían muerto, siete eran inaccesibles (en servicio activo en las Fuerzas Armadas, fuera del país, etc.), y cuatro no fueron abordados debido al riesgo de poner al descubierto el estado de adopción del sujeto. No parecía razonable omitir a estas 25 personas del estudio, ya que se disponía de considerable información sobre la mayoría de ellas. Por ejemplo, un hombre murió en la cárcel después de pasar allí, a intervalos, la mayor parte de su vida. Su registro social y de comportamiento estaba

disponible en los registros de la cárcel, junto con los resultados de recientes evaluaciones psicológicas. Un hombre que se negó a la entrevista era un homosexual activo y conocido, recientemente condenado por vender narcóticos. Todas las personas en las Fuerzas Armadas se sabía por cartas de sus comandantes u oficiales médicos que habían servido honradamente sin problemas graves psiquiátricos o de comportamiento. Un hombre de 21 años, el menos conocido de todos los sujetos, había estado en Europa durante los 18 meses anteriores por motivos desconocidos. Se sabía que se había graduado en el instituto y no tenía una historia de comportamiento adverso. En una reunión, los evaluadores acordaron que sería engañoso descartar cualquier caso, y que todos los sujetos deberían ser valorados forzosamente.

La MHSRS resultó muy fiable como medida del grado de incapacidad. El Coeficiente de Correlación Intraclase entre las puntuaciones asignadas por los evaluadores respectivos era de 0,94, lo cual indica un alto nivel de precisión. Tal como se había esperado, se produjeron algunas diferencias en la asignación de diagnósticos específicos. En los casos discutibles, se solicitó la opinión de un cuarto psiquiatra, y se discutieron las diferencias en una reunión. Las únicas diferencias que no se resolvieron fácilmente implicaban distinciones tales como neurosis obsesiva-compulsiva frente a personalidad compulsiva, o neurosis mixta frente a personalidad emocionalmente inestable. Todas las diferencias se encontraban dentro de tres categorías de diagnóstico: trastornos psiconeuróticos, alteraciones de la personalidad de carácter hereditario o alteraciones de tipo de personalidad. Los evaluadores decidieron combinar estas categorías en una sola: "trastorno de personalidad neurótica". Esta categoría incluía a todas las personas con puntuaciones según la MHSRS inferiores a 75 —el punto en la escala en el cual los síntomas psiquiátricos llegan a causar perturbaciones— las cuales recibieron diferentes combinaciones de los tres diagnósticos anteriores. De este modo se consiguió un acuerdo completo sobre cuatro diagnósticos: esquizofrenia, deficiencia mental, personalidad sociopática, y trastorno de personalidad neurótica. Un deficiente mental también fue diaganosticado como esquizofrénico, y otro como sociopático. Para todos los demás sujetos se hizo un solo diagnóstico.

RESULTADOS

La incapacidad psiquiátrica estaba muy concentrada en el grupo de sujetos del experimento. El Cuadro 2 resume los resultados.

Las puntuaciones de la MHSRS valoran la incapacidad psicosocial acumulativa en ambos grupos. La diferencia es muy significativa en el grupo del experimento, el más incapacitado según esta medida. No obstante, la diferencia es atribuible a las bajas puntuaciones conseguidas por la mitad (26/47) aproximadamente de los sujetos del estudio, antes que a un descenso general de todas las puntuaciones.

El diagnóstico de esquizofrenia se basó en las normas generalmente aceptadas. Además de la opinión unánime de los tres evaluadores, todos los sujetos fueron diagnosticados de modo similar en hospitales psiquiátricos. Una mujer y cuatro hombres constituyeron el grupo esquizofrénico. Tres eran enfermos crónicos deteriorados que habían estado hospitalizados durante algunos años. Los otros dos habían estado hospitalizados y tomaban medicamentos antipsicóticos. Uno de estos últimos también era deficiente mental: a continuación se describe una breve historia de esta persona.

Un labrador, actualmente de 36 años, estuvo en una institución para niños mentalmente retrasados desde los 6 hasta los 16 años. Varias pruebas de cociente intelectual dieron un promedio de 62. Fue enviado a una granja familiar, donde trabajó durante los 16 años siguientes. Antes de su hospitalización a los 32 años de edad, se le describía como una persona peculiar pero inofensiva, interesada exclusivamente en su cuenta bancaria; ahorró $5.500 de un sueldo medio anual de $900. Después de un vendaval que ocasionó daños importantes a la granja donde trabajaba, parecía cada vez más agitado. Dos días más tarde, amenazó a su patrón con un cuchillo y le acusó de intentar envenenarle. Un tribunal le remitió a un hospital psiquiátrico. Cuando fue ingresado, hablaba con personas imaginarias y adoptaba durante largos intervalos de tiempo una actitud de oración. Sus respuestas a preguntas eran incoherentes o no eran pertinentes. El diagnóstico hospitalario era de reacción esquizofrénica. Fue tratado con medicamentos de fenotiazina, incrementó su racionalidad, y fue dado de alta al cabo de un mes. Después del alta, volvió a la misma granja, pero trabajaba de modo menos eficiente y pasaba largos períodos sentado, con la mirada distraída. Se le ha seguido como paciente externo desde

Cuadro 2.

	Testigos	Sujetos	Probabilidad exacta
Número	50	47	
Hombres	33	30	
Edad media	36,3	35,8	
Adoptados	19	22	
MHSRS (promedio del grupo total = 72,8, S. D. = 18,4)	80,1	65,2	0,0006
Esquizofrenia (riesgo de morbilidad = 16,6%)	0	5	0,024
Deficiencia mental (cociente intelectual < 70)	0	4	0,052
Personalidad sociopática	2	9	0,017
Trastornos neuróticos de la personalidad	7	13	0,052
Personas que han pasado > 1 año en instituciones penales o psiquiátricas	2	11	0,006
Total de años "institucionalizados"	15	112	
Delincuentes	2	7	0,054
Número de personas en las Fuerzas Armadas	17	21	
Número de licenciados de las Fuerzas Armadas, por motivos psiquiátricos o de comportamiento	1	8	0,021
Promedio de los grupos sociales, primer hogar	4,2	4,5	
Promedio de los grupos sociales, hogar actual	4,7	5,4	
Promedio del cociente intelectual	103,7	94,0	
Promedio de años de escolarización	12,4	11,6	
Total de hijos	84	71	
Total de divorciados	7	6	
Jamás casados, > 30 años de edad	4	9	

Un deficiente mental también era esquizofrénico, otro era sociopático.
Hay una considerable duplicación en las entradas por debajo del Trastorno de Personalidad Neurótica.

su alta; ha tomado continuamente medicamentos de fenotiazina, y a veces antidepresivos. Este hombre no manifestaba casi ninguna expresión facial. Sus respuestas a preguntas, aunque fueran pertinentes, se producían después de una latencia larga y variable.

La tasa de esquizofrenia corregida por edad es de 16,6%, la cual es consistente con el 16,4% de Kallmann (método corto de Winberg, edad de riesgo de 15-45 años). Hoffman *(6)* y Oppler *(7)* notificaron tasas entre 7 y 10,8% de esquizofrenia en los hijos de esquizofrénicos. No había evidencia de ninguna relación entre la gravedad y el subtipo de la enfermedad en las parejas de madre e hijo.

Se diagnosticó la deficiencia mental cuando el cociente intelectual de un sujeto era constantemente inferior a 70. Todas estas personas estuvieron en algún momento de su vida en instituciones para deficientes mentales, y una estaba ingresada permanentemente; su cociente intelectual era de 35. Los otros sujetos deficientes mentales tenían cocientes intelectuales entre 50 y 65. De estos sujetos no se obtuvo ningún historial de enfermedad del sistema nervioso central o de un trauma de posible importancia causal. Las madres de los sujetos deficientes mentales no eran diferentes de las demás madres, y ninguna era deficiente mental.

Tres rasgos de comportamiento se encontraron casi exclusivamente dentro del grupo de sujetos experimentales: 1) capacidad musical importante (siete sujetos), 2) expresión de sentimientos religiosos extraordinariamente fuertes (seis) y 3) problemas de fuerte consumo de alcohol (ocho).

Los resultados con respecto a los efectos de los cuidados institucionales, el grupo social y tipo de colocación, se comentarán en un artículo posterior. Ninguno de estos factores tenían efectos medibles en los resultados.

DISCUSION

Los resultados de este estudio apoyan una etiología genética de la esquizofrenia. La esquizofrenia se encontró exclusivamente en los hijos de madres esquizofrénicas. La probabilidad de que esta segregación se deba a la casualidad es inferior a 0,025. Además, aproximadamente la mitad de los sujetos del experimento manifestaban una incapacidad psicosocial importante. La mayoría de estas personas padecían trastornos diferentes a la esquizofrenia, los cuales eran casi tan graves en sus efectos como la esquizofrenia en sí misma. Esto se ilustra por el hecho de que 8 de los 21 hombres del experimento recibieron licencias psiquiátricas o relativas a su comportamiento en las Fuerzas Armadas. Si se añaden los tres sujetos que fueron rechazados para el servicio militar por los mismos motivos, la razón llega a ser de 11:24, es decir casi de 1:2. Solo tres de estos 11 sujetos eran esquizofrénicos, y un esquizofrénico servía honorablemente. La tasa de Kallmann *(1)* para parientes de primer grado y la de Slater *(2)* para gemelos dizigóticos de personas esquizofrénicas que desarrollaron incapacidad psicosocial importante no limitada a la esquizofrenia, son ligeramente más bajas, aunque dentro del mismo margen, que las obtenidas en el presente estudio.

La asociación de deficiencia mental con la esquizofrenia ha sido notificada por Hallgren y Sjögren *(8)*, que encontraron una incidencia de deficiencia mental de bajo nivel (cociente intelectual de 50-55) en un 10,5% aproximadamente de sujetos esquizofrénicos. Kallmann *(1)* encontró entre 5 y 10% de deficientes mentales entre sus descendientes de personas esquizofrénicas, pero no consideró el hallazgo como significativo. La asociación de deficiencia mental con la esquizofrenia, si es que existe tal asociación, permanece dudosa.

Dos subgrupos de personas dentro de la mitad incapacitada de los sujetos del experimento manifestaban complejos de comportamiento, con síntomas más o menos delineables, diferentes a la esquizofrenia o la deficiencia mental. Las personalidades de los que componen estos grupos se describen en conjunto como sigue.

El primer grupo está constituido por sujetos que corresponden a la categoría antigua de diagnóstico "psicópata esquizoide". Este término fue empleado por Kallmann *(1)* para describir un importante subgrupo de los parientes de personas esquizofrénicas. Ocho hombres del estudio actual se encuentran en este grupo, todos los cuales recibieron un diagnóstico de personalidad sociopática. Estos sujetos se distinguen por su comportamiento antisocial de carácter impulsivo e ilógico. Múltiples detenciones por violencias físicas y robos impulsivos mal planificados llenan sus antecedentes penales. Dos eran homosexuales, cuatro alcohólicos, y uno, también homosexual, era adicto a los narcóticos. Estos sujetos solían vivir solos—solo uno de ellos estaba casado—en hoteles y pensiones de baja categoría de grandes ciudades, y hubiera sido imposible localizarlos sin la cooperación de la policía. Trabajaban en puestos ocasionales e irregulares, tales como lavaplatos, corredores de apuestas, o guardacoches. Durante la entrevista, no admitieron ni manifestaron indicios de ansiedad. Aunque habitualmente no se manifestaban sobre su propia vida y circunstancias, expresaban opiniones muy definidas aunque generales sobre las calamidades sociales y políticas. A pesar de sus sugestivos historiales de vida, no se obtuvo ninguna evidencia de esquizofrenia en las entrevistas. No se encontró ninguna personalidad similar entre los testigos.

Un segundo subgrupo se caracterizó por su labilidad emocional y puede corresponder a los hermanos neuróticos de los esquizofrénicos, descritos por Alanen *(9)*. Seis mujeres y dos hombres del grupo del estudio, frente a dos testigos, se encontraban en esta categoría. Estas personas se quejaban de ansiedad o ataques de pánico, hiper-irritabilidad y depresión. El síntoma más frecuente era pánico cuando estaban en grupos de personas, por ejemplo en una iglesia o en una fiesta, y les resultaba tan profundamente molesto que se veían obligados a abandonar rápidamente el lugar. La mayoría de los sujetos describieron sus problemas como de ocurrencia episódica; una situación que pudieron tolerar sin problema en un momento dado les resultaba intolerable en otro. Las mujeres informaron de haber tenido siempre problemas con la menstruación, especialmente hiper-irritabilidad o accesos de llanto, y depre-

siones coincidentes con el embarazo. Estos sujetos se describieron como "propensos a cambiar bruscamente de humor", afirmando que en general no podían relacionar sus cambios de humor con acontecimientos temporales. Cuatro de estos sujetos hicieron referencia a sus fuertes creencias religiosas con mucha más frecuencia que otros informantes. Síntomas gastrointestinales y psicofisiológicos eran predominantes en cinco sujetos. Los diagnósticos más frecuentes ofrecidos por los evaluadores eran los de personalidad emocionalmente inestable y de personalidad ciclotímica, y muy próximamente en tercer lugar, neurosis.

De las nueve personas del grupo de testigos que tenían incapacidades graves, dos eran delincuentes profesionales, prudentes y metódicos en su trabajo; dos eran muy similares al grupo con labilidad emocional anteriormente descrita; uno era un neurótico compulsivo dominado por fobias, y cuatro tenían personalidades inadecuadas o pasivo-agresivas.

Los 21 sujetos del estudio que no manifestaban ninguna incapacidad psicosocial importante eran no solamente adultos felices, sino también, en comparación con el grupo de testigos, fueron más espontáneos durante la entrevista y tenían historiales de vida más pintorescos. Tenían las ocupaciones más creativas: músico, profesor, diseñador de interiores; y eran aficionados a los pasatiempos más imaginativos: pintura al óleo, música, aviones antiguos. Dentro del grupo experimental había mucha más variabilidad de personalidad y comportamiento en todas las dimensiones sociales.

RESUMEN

Este informe compara la adaptación psicosocial de 47 adultos nacidos de madres esquizofrénicas con 50 testigos adultos; todos los sujetos habían sido separados de sus madres biológicas después de los primeros días de vida. La comparación se basa en una revisión de los registros escolares, policiales, de veteranos y hospitalarios, entre otros, así como en una entrevista personal y un MMPI, realizados a 72 sujetos. También se dispuso de información del cociente intelectual y de la clase social. Tres psiquiatras valoraron de modo independiente a los sujetos.

Los resultados fueron:

1) Se encontró un exceso de trastornos de personalidad esquizofrénica y sociopática en los sujetos nacidos de personas esquizofrénicas, el cual excedía el valor esperado debido a la casualidad en el nivel de probabilidad de 0,05. Cinco de los 47 hijos de esquizofrénicas eran esquizofrénicos. No se encontraron casos de esquizofrenia entre los 50 testigos.

2) Algunas otras comparaciones, tales como las personas que tuvieron otros diagnósticos psiquiátricos, los delincuentes y los licenciados de las Fuerzas Armadas por motivos psiquiátricos o de comportamiento, demostraron un importante exceso de incapacidad psicosocial en aproximadamente la mitad de las personas nacidas de madres esquizofrénicas.

3) La otra mitad de las personas de madres esquizofrénicas eran adultos notablemente felices, que poseían talentos artísticos y demostraban adaptaciones imaginativas a la vida que eran infrecuentes en el grupo de testigos.

AGRADECIMIENTO

El autor está muy agradecido de los Dres. Duane D. Denney, Ira B. Pauly y Arlen Quan, que evaluaron las historias clínicas y proporcionaron inestimables consejos y apoyos. Los Dres. Paul Blachly, John Kangas, Harold Osterud, George Saslow y Richard Thompson proporcionaron consejos y/o instalaciones que mucho contribuyeron al éxito del proyecto. Todos los mencionados son miembros del profesorado o del personal de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oregón.

Esta investigación no se hubiera podido completar sin la espléndida cooperación de numerosos empleados de varias instituciones que suministraron informaciones imprescindibles. Estoy especialmente agradecido de los siguientes: Dean R. Mathews, Waverly Baby Home; Elda Rusell, Albertina Kerr Nurseries; Stuart R. Stimunel y Esther Rankin, Boys' and Girls' Aid Society of Oregon; Reverend Morton E. Park, Catholic Charities; George K. Robbins, Jewish Family and Child Services; Miss Marian Martin, State of Oregon, Department of Vital Statistics, Portland, Oregon; Dres. Dean K. Brooks, E. I. Silk, Russel M. Guiss, J. M. Pomerov, Superintendents of Oregon State Hospital, Eastern Oregon State Hospital, Danmasch Sate Hospital y Oregon Fairview Home, respec-

tivamente; David G. Berger, Research Coordinator, Oregon State Board of Control; Stewart Adams, Research Director, Los Angeles County Probation Department; Robert Tyler, Research Information Director, California Bureau of Corrections; Evan Iverson, State of Washington, Department of Institutions; Anthony Hordern, Chief of Research, California Department of Mental Hygiene; Captain George Kanz, Oregon State Police; J. S. Gleason, Administrator, Veterans' Administration; y Lt.-General Leonard D. Heaton, Rear-Admiral E. C. Kenney, y Major-General R. L. Bohannon, Chief Medical Officers of the Army, Navy and Air Force, respectivamente.

Renate Whitaker, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oregón, y Eliot Slater y James Shields de la Unidad de Investigación de Psiquiátrica Genética, del Maudsley Hospital de Londres, revisaron el manuscrito y ofrecieron muchas sugerencias útiles.

Finalmente, quiero reconocer con agradecimiento la contribución hecha por sujetos de este proyecto de investigación, la mayoría de los cuales se ofrecieron libremente en interés del fomento de la ciencia médica.

Referencias

(1) Kallmann, F. J. *The Genetics of Schizophrenia.* New York: J. J. Augustina, 1938.

(2) Slater, E. e I. Stuart. *P'sychotic and neurotic illnesses in twins.* Medical Research Council Special Report Series No. 278. Londres, H. M. Stationary Office, 1953.

(3) Alanen, Y. O. The mothers of schizophrenic patients. *Acta Psychiat Neurol Scand* Suppl. 1227, 1958.

(4) Hollingshead, A. B. y F. G. Redlich. (1958). *Social Class and Mental Illness: A Community Study.* New York: J. Wiley, 1958.

(5) Luborsky, L. Clinicians' judgements of mental health: a proposed scale. *Arch Gen Psychiat (Chic.).* 7:407, 1962.

(6) Hoffman, H. *Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen. II. Die Nachkominenschaft bei endogenen Psychosen.* Berlin, Springer, 1921.

(7) Oppler, W. Zum Problem der Erbprognose-bestimmung. *Z. Neurol.* 141:549-616, 1932.

(8) Hallgren, B. y T. Sjögren. A clinical and genetico-statistical study of schizophrenia and low grade mental deficiency in a large Swedish rural population. *Acta Psychiat Neurol Sand.* Suppl. 140. Vol. 35, 1959.

(9) Alanen, V. O., J. Rekola, A. Staven, M. Tuovinen, K. Takala, y E. Rutanen. "Mental disorders in the siblings of schizophrenic patients." *Acta Psychiat Scand* Suppl. 169. 39: 167, 1963.

F. *ESTUDIOS EXPERIMENTALES*

PREVENCION DE LA PELAGRA ENTRE LOS INTERNOS EN INSTITUCIONES POR MEDIO DE LA ALIMENTACION

Joseph Goldberger,[1] C. H. Waring[1] y W. F. Tanner[1,2]

En 1914, cuando se inició el estudio objeto de este informe, la opinión de los Estados Unidos acerca de la etiología y profilaxis de la pelagra era bastante inestable, cuando no caótica. La teoría del maíz echado a perder como causa y base de la prevención, si bien decididamente apoyada por algunos importantes sectores, estaba perdiendo partidarios, y la creencia de que la enfermedad era una infección de alguna clase, apoyada por estudios de tanta trascendencia como los de las comisiones de Illinois y la Thompson-McFadden *(1, 2)* ganaba una aceptación cada vez más amplia. El estado de ánimo tanto de legos como de profesionales puede apreciarse claramente en el párrafo de Lavinder *(3)*, a pesar de haber sido escrito cinco años antes:

Hay muchas y buenas razones en este momento por las que esta cuestión del carácter contagioso debiera recibir mucha mayor importancia en este país... En primer lugar, la enfermedad se ha presentado y desarrollado, alcanzando grandes proporciones—al parecer como el proverbial hongo—casi de la noche a la mañana. Se trata de algo nuevo, de una enfermedad con la que no estamos familiarizados y algunas de sus manifestaciones son repulsivas si no es que verdaderamente odiosas; a decir verdad, algunos de los autores más antiguos, sin duda impresionados por este hecho, le aplicaron el nombre de "lepra", término que desde los días de Moisés ha sido sinónimo para la humanidad de todo lo que de repugnante y asqueroso puede tener una enfermedad. Entonces, también en nuestra mente ha sido relacionado con frecuencia con la enajenación mental, estado que por naturaleza nos es detestable a todos; y la tasa de mortalidad, según se ha informado, ha sido muy alta. Además, el carácter indefinido y penetrante de su etiología, sumado a la falta no sólo de un tratamiento específico sino a la aparente ineficacia de cualquier tratamiento, ha dado más color todavía a un cuadro ya bastante vívido.

Todos estos aspectos han dado a la enfermedad un carácter extraño por no decir misterioso, que ha llamado grandemente la atención del público y que quizá, hasta cierto punto, influyó en el punto de vista profesional. El resultado en ciertas colectividades ha sido el de producir un sentimiento de intranquilidad, casi de histeria, que en ocasiones llega al borde del pánico.

El temor de que la enfermedad fuera contagiosa indujo en determinadas ocasiones a adoptar medidas tan radicales como son el aislamiento y la cuarentena.

La situación exigía una nueva investigación, con objeto de poner a prueba estos puntos de vista contrarios; y, de ser posible, establecer una base sólida para la prevención del mal. Tomando en cuenta este problema, a uno de los autores de este trabajo le llamó la atención el posible significado de la reconocida exención de que disfrutaban las personas acomodadas, en las que jamás se presentaba la enfermedad. Al reflexionar acerca de este notable fenómeno y considerar elementos que diferenciaban la riqueza de la pobreza, la alimentación llamó desde luego nuestra atención, considerando el lugar tan conspicuo que siempre ha tenido en las discusiones relacionadas con esta enfermedad. Una posibilidad era que la gente acomodada debiera su exención a la calidad superior de su alimentación. Sumada a otras observaciones epidemiológicas, esto lo llevó *(4)* a sugerir la posibilidad de tratar de evitar la enfermedad proporcionando a las personas aquejadas de pelagra una alimentación semejante a la consumida por las clases que prácticamente estaban libres de la en-

Fuente: Capítulo IV de *Estudios de Goldberger sobre la pelagra*, Milton Terris; Colección Salud y Seguridad Social, Serie Problemas Contemporáneos, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1980. Publicado originalmente en inglés en *Public Health Reports* 38(41):2361-2368, 1923.

[1]Cirujano del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América.

[2]En el curso de los primeros años del estudio realizado en el Georgia State Sanitarium, colaboró con nosotros el doctor David G. Willets, que fuera epidemiólogo adjunto en el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Su prematura separaciόm resultó necesaria, por desgracia, debido a que en diciembre de 1916 se presentó un mal que resultó ser fatal.

fermedad. En consecuencia, durante el otoño de 1914 el Servicio de Salud Pública accedió a poner a prueba esa hipótesis. En 1915 se publicó un informe acerca del trabajo y los resultados durante el primer año *(5)*. La intención original era realizar una presentación detallada del estudio y su conclusión; sin embargo, antes de que ello fuera posible, White *(6)* publicó la confirmación de los resultados obtenidos entre refugiados armenios en Port Said, y Stannus *(7)* entre los reclusos de la prisión central de Niasalandia, lo cual hacía superfluo un informe detallado. Cuanto y más que los últimos resultados, como veremos, estaban en estrecha armonía y eran una total confirmación de los obtenidos por nosotros durante el primer año de experimentación. Por consiguiente, nos limitamos ahora a presentar un resumen general de nuestro estudio y hacer breve mención de algunos de los detalles más importantes y significativos.

Dado que el estudio se llevó totalmente con apego a lineamientos adoptados desde el principio, y puesto que, según dijimos, los resultados obtenidos armonizaban con los del primer año, sería útil repasar como punto de partida los métodos y resultados de este primer año.

Primer año. La prueba del valor preventivo de la alimentación se inició en los orfanatos de Jackson, Misisipí, en septiembre de 1914 y más adelante, durante ese mismo año, en las salas del Georgia State Sanitarium. Dichas instituciones eran desde hacía años focos endémicos de la enfermedad. Durante la primavera y el verano de 1914, se habían observado 79 casos de pelagra entre los niños de uno de los orfanatos y 130 casos entre los de la otra institución. Además de un número variable de casos de pelagra que ingresaban anualmente (véase más adelante), con frecuencia se presentaban en el asilo de Georgia casos de origen intramural.

En los orfanatos se hicieron ciertos cambios a la alimentación de todos los residentes, y en el caso del asilo de Georgia, se hicieron cambios a la alimentación proporcionada a un grupo selecto de pacientes internadas en dos salas, con fines de experimentación. Entre los cambios introducidos señalaremos la sustitución casi total del maíz martajado *(grits)* del desayuno por avena y el incremento considerable de la ración de proteínas animales frescas (leche, carne; y en los orfanatos, huevos) y legumbres. La ración de maíz se redujo, pero no se eliminó. Aparte de estas modificaciones en la dieta y de una mayor atención a la alimentación individual, se dejaron sin cambio algunas de las rutinas administrativas así como las condiciones higiénicas y sanitarias. Además, con objeto de poner a prueba al mismo tiempo la hipótesis del carácter infeccioso de la enfermedad, no se impusieron restricciones a nuevas admisiones aduciendo como pretexto que presentaban síntomas de pelagra o que habían sufrido la enfermedad; en esta forma se permitió sin ningún impedimento la asociación y el contacto con casos activos de reciente ingreso, lo que ocurrió de vez en cuando, sobre todo en el asilo, donde había mayores oportunidades.

Más o menos al finalizar el primer año desde que se iniciara la modificación de la dieta, se descubrió, en los orfanatos, que de un total de 172 pelagrinos que habían sufrido el ataque en 1912 y tenían por lo menos un año en observación, solo uno presentaba síntomas de recaída, y no se había presentado ningún caso nuevo entre los 168 internos libres de la enfermedad que habían estado en constante observación también durante un año cuando menos; en el asilo, de un total de 72 pelagrinas que habían estado en observación constante hasta el primero de octubre de 1915, o por lo menos hasta un año de la fecha del ataque sufrido en 1914, en ninguna se observaron síntomas reconocibles de una recaída, si bien al mismo tiempo el 47% de un grupo comparable de 32 pelagrinas que no recibieron la dieta modificada sí registró nuevos ataques de la enfermedad.

Segundo año. Los resultados del primer año no apoyaron en lo más mínimo la idea de que la pelagra era contagiosa; en cambio indicaron claramente que la enfermedad podía prevenirse mediante una alimentación adecuada. Sin embargo, debido a la importancia del problema, y con objeto de hacer la prueba y la demostración de su evitabilidad tan convincentes como fuera posible, se consideró que convenía seguir adelante con la investigación, tal como se había planeado originalmente, cuando menos durante un año o más; y si fuera posible en mayor escala.

El estudio de los orfanatos y del asilo prosiguió, pero se extendió hasta incluir un orfanato en Columbia, Carolina del Sur, y una tercera sala de enajenadas pelagrinas, víctimas de recientes ataques, en el Georgia State Sanitarium.

La investigación se inició en la institución de

Columbia el primero de septiembre de 1915. En este orfanato, la enfermedad había prevalecido año con año, desde que se presentara allí, en 1907 ó 1908, a pesar de los distintos esfuerzos hechos para controlarla. Teniendo este propósito en mente, se había instalado un sistema de agua corriente en 1914, en lugar de las letrinas que antes se usaban, pero sin efectos apreciables, pues en 1915 el número de los atacados y la tasa de recurrencia eran mayores que nunca, ya que el médico del orfanato *(8)* reconoció más de 100 casos entre los niños que allí vivían. Cuando nos hicimos cargo había 235 residentes en este orfanato, y se nos dijo que 106 de ellos habían tenido pelagra ese año; de ellos, 15 seguían presentando síntomas reconocibles de la enfermedad.

En el asilo, tomamos en observación otra sala de pelagrinas y a partir del primero de noviembre de 1915 les proporcionamos una dieta modificada y complementada.

El resultado de esta prueba más amplia—de que es posible prevenir la pelagra por medio de la alimentación—estaba en estrecha armonía con el obtenido durante el primer año. Ni una sola de las personas que consumieron la dieta modificada en los tres orfanatos y en el asilo para enajenados volvieron a sufrir la pelagra, ya fuera en un ataque inicial o en ataques recurrentes. Tan impresionante fue este resultado, que parecía innecesario prolongarlo o continuar las demostraciones en tan gran escala. En consecuencia, el primero de septiembre de 1916 se interrumpió el estudio en los orfanatos. Pero debido a la mayor importancia que puede adjudicarse a los resultados de las pruebas llevadas a cabo con los enajenados, los trabajos en el asilo de Georgia se llevaron adelante durante un tercer año, es decir, hasta el 31 de diciembre de 1917.

Tercer año. Durante el tercer año de estudio en el asilo, continuaron en observación tres salas: una en la sección de personas de raza blanca y dos en la sección para personas de raza negra, como se hiciera durante el segundo año. Las modificaciones y complementaciones a la dieta provista por la institución, las condiciones higiénicas, la rutina administrativa, la relación con otros pacientes (incluyendo aquellos aquejados de pelagra activa) en las salas y en los patios de recreo siguieron adelante tal como en los dos primeros años.

El resultado del tercer año de estudios fue exactamente igual al del segundo: no hubo recurrencia ni se presentaron nuevos casos entre las personas que consumían la dieta modificada.

Resultado total. El resultado de la investigación, considerado en su totalidad, puede resumirse así: las personas en observación, independientemente de quienes estuvieron presentes por períodos demasiado breves para ser tomados en cuenta, sumaron 702, de los cuales 414 eran pelagrinos y 288 no habían padecido la enfermedad.

En el estudio de los orfanatos figuraron 250 pelagrinos y 278 sin esa enfermedad y todos ellos estuvieron en observación constante durante un año cuando menos. De este grupo, 107 de los pelagrinos y 85 de los no pelagrinos estuvieron en observación por un período mínimo de dos años (Cuadro 1).

De los 414 pelagrinos incluidos en el estudio, 164 estaban en el asilo y estuvieron en observación hasta que se cumplió el primer aniversario de la fecha del ataque durante el cual, o al poco tiempo del cual, empezaron a ser estudiados. De estos 164 casos, 109 estuvieron en observación por lo menos hasta la fecha del segundo aniversario, y de este último grupo 57 hasta que

Cuadro 1. Número de individuos, pertenecientes a clases específicas, que fueron observados durante nuestro estudio de la pelagra en períodos determinados, según el orfanato en el que estaban asilados.

	Períodos de observación										
	Por lo menos un año				Más de un año pero menos de dos				Por lo menos dos años		
Clase	Total	MJ*	BJ*	EC+	Total	MJ*	BJ*	EC+	Total	MJ*	BJ*
Pelagrinos	250	59	99	92	143	22	29	92	107	37	70
No pelagrinos	268	100	69	99	183	58	26	99	85	42	32

*Dos orfanatos de Jackson, Misisipí, a los que se hace referencia como "MJ" y "BJ".
+Orfanato en Columbia, Carolina del Sur, al que se hace referencia como "EC".

se cumplió el tercer aniversario. Otros reclusos de las mismas barracas, que recibían una alimentación igual a la de los pelagrinos, nunca contrajeron la enfermedad; 20 de ellos (entre los que no figuraban ni las enfermeras ni los asistentes) estuvieron en observación durante un año cuando menos; de ellos 16 estuvieron en observación durante dos años, y de estos últimos, 10 estuvieron en observación hasta terminarse el tercer año.

Como ya se informó, solo se presentó un caso de recaída entre todos los pelagrinos y no pelagrinos que figuraron en el estudio. Este único caso de recaída, uno de los niños de los orfanatos de Jackson, se presentó durante el primer año del estudio. El chiquillo siguió en observación durante el segundo año, sin haber vuelto a presentar síntomas de la enfermedad.

Cabe mencionar aquí la historia de la pelagra en una de las instituciones a poco de haberse interrumpido el estudio. Inmediatamente después de que nos retiramos, se volvió a la dieta original de la institución, sin las modificaciones y complementos introducidos por nosotros.

Durante el período de tres y medio meses y nueve y medio meses después de este nuevo cambio, aproximadamente un 40% de quienes se vieron afectados por él desarrollaron la pelagra. A raíz de ello se añadieron a las raciones alimenticias de la institución, por instrucciones nuestras, cuatro onzas de carne de res fresca, unas siete onzas de leche fresca y cerca de 14 onzas de leche agria por adulto, cada día; durante un período de observación de 14 meses inmediatamente después de que se adoptaron estos complementos, no volvieron a observarse síntomas de pelagra en ninguno de los grupos.

COMENTARIOS

Parece ser, entonces, que en cada una de las instituciones en las que se realizó la prueba, dejando a un lado casos admitidos como tales en el curso de la misma, la pelagra desapareció rápidamente. Y quizá valga la pena señalar que esto no constituyó meramente una reducción importante en la prevalencia de la enfermedad, sino que en cada caso se logró la total desaparición del mal. También valdría la pena señalar que la enfermedad desapareció de las instituciones precisamente cuando prevalecía en el alto grado en los estados correspondientes. Así pues, a juzgar por los informes de mortalidad, vemos que en Misisipí hubo 1192 defunciones causadas por la pelagra en 1914; 1535 en 1915; 840 en 1916 y 1086 en 1917. En Carolina del Sur las víctimas fatales de la enfermedad fueron 1649 en 1915; 729 en 1916 y 714 en 1917. En el caso de Georgia no se dispone de informes para el período correspondiente pero las admisiones en el Georgia State Sanitarium pueden servir de índice para medir la prevalencia anual del mal en dicho estado. En 1914, de 1.427 pacientes admitidos, 194 (o sea el 13,59%) eran casos activos de pelagra; en 1915, de 1.783 admisiones, 272 (o sea el 16,16%) eran casos de pelagra; en 1916 de 1.331 admisiones, 111 (o sea el 11,34%) tenían pelagra; en 1917, de 1.419 admisiones, 121 (9,93%) era casos activos.

Es claro, por tanto, que la desaparición de la pelagra de las instituciones bajo consideración tiene que haberse debido a algún factor que no operaba generalmente o que actuaba solo en grado insignificante. Si recordamos las condiciones de la prueba, a saber, que las condiciones higiénicas y sanitarias (con excepción de la dieta) permanecieron inalteradas, que la admisión de nuevos casos activos y su relación con las demás personas se llevó adelante sin estorbos (y fue particularmente frecuente y libre en el asilo), que considerables grupos de personas en cuatro focos endémicos separados situados en tres localidades sumamente distantes entre sí figuraron en el estudio, ese algo que actuó para lograr la desaparición tiene que haber sido el factor único, es decir, la alimentación, ya que a poco de su modificación se inició la desaparición de la enfermedad. Puesto que tanto los pelagrinos como los no pelagrinos expuestos estuvieron en observación durante períodos de dos y tres años sin haber presentado síntomas de recaída o de un ataque inicial de la enfermedad, y dado que en uno de esos grupos la enfermedad reapareció cuando se abandonó lo que para los fines del estudio se consideraba una dieta apropiada, y volvió a desaparecer cuando se reanudó dicha dieta, puede suponerse con toda justicia que no sólo es posible evitar totalmente la pelagra mediante una alimentación adecuada, sino que puede prevenirse indefinidamente mientras se mantenga esa alimentación, sin que intervenga ningún otro factor, ni higiénico ni sanitario.

Este experimento no revela, por sí solo, cuál es el alimento o alimentos, el factor o factores alimenticios a los que corresponde el mérito de

los resultados aquí expuestos. Al planear la dieta de prueba nos guiamos por una observación general del carácter de la alimentación de las personas acomodadas y por los resultados de ciertas observaciones epidemiológicas *(5)* que sugerían que la enfermedad dependía de una alimentación deficiente y que esta falla podía prevenirse o corregirse incluyendo en la dieta mayores proporciones de alimentos consistentes en proteínas animales frescas. Por tanto, el experimento sugiere, cuando mucho, que la inclusión de carne y leche fresca en la alimentación tuviere que ver en los efectos protectores o, en otras palabras, que la carne y la leche fresca proporcionaron algún factor o factores que actuaron para prevenir el desarrollo de la pelagra.

Puesto que los resultados de que hablamos no son sino la confirmación en escala más amplia y convincente de los expuestos anteriormente en relación con el primer año del estudio —que tanto aisladamente como en conexión con los resultados de ciertas otras fases de la investigación general de la que forman parte, han sido ya objeto de amplia consideración *(5, 9-13)* tanto en sus implicaciones como en su relación con los resultados de los estudios de otros investigadores— creemos que no hace falta proseguir la discusión.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presenta un breve informe acerca del estudio de tres años sobre la posibilidad de prevenir la pelagra por medio de la alimentación, cuyos resultados para el primer año se notificaron hace ya ocho años.

El estudio se llevó a cabo durante un año en uno de los tres orfanatos y durante dos años en dos de dichas instituciones; su duración fue de tres años en una sección del Georgia State Sanitarium, y todas y cada una de estas instituciones eran reconocidos focos endémicos de la enfermedad.

La dieta que se proporcionaba en cada una de dichas instituciones se modificó mediante la reducción de maíz que se consumía y el incremento de alimentos frescos con proteínas animales: carne, leche (y en los orfanatos, huevos) y legumbres.

Las restantes condiciones, higiénicas y sanitarias, incluso la asociación con casos activos que de vez en cuando ingresaban a las instituciones, permanecieron inalteradas.

Las personas en observación, dejando a un lado a quienes estuvieron presentes por períodos demasiado breves para tener importancia, sumaron en total 702, de las cuales 414 eran pelagrinas y 288 no padecían la enfermedad.

Entre las pelagrinas se presentó un único caso de recaída durante el primer año que siguió a la iniciación de la dieta modificada; en el segundo y tercer años no se observó ningún caso. Tampoco se observaron síntomas entre las personas que hasta entonces no habían sufrido la enfermedad.

El retorno a la alimentación clásica de la institución, inmediatamente después de haberse discontinuado el estudio formal en una de las instituciones, fue seguido por la incidencia de la pelagra que atacó a un 40% del grupo afectado. La reanudación de la dieta modificada durante un período de observación de 14 meses hizo desaparecer totalmente la enfermedad.

Durante el estudio, la enfermedad desapareció de las instituciones a pesar de que en los estados respectivos su incidencia era muy grande.

Este estudio no apoya en lo más mínimo la idea de que la pelagra es una enfermedad contagiosa.

La pelagra puede prevenirse totalmente por medio de una alimentación adecuada.

Referencias

(1) Report of the Pellagra Commission of the State of Illinois. Springfield, Ill., 1912.

(2) Siler, J. F., P. E. Garrison y W.J. MacNeal. *JAMA* 62:8-12, 1914.

(3) Lavinder, C. H. *Public Health Rep* 24:1617-1624, 1909.

(4) Goldberger, J. *Public Health Rep* 29:1683-1686, 1914.

(5) Goldberger, J., C. H. Waring y D. G. Willets. *Public Health Rep* 30:3117-3131, 1915.

(6) White, R. G. *Report on an Outbreak of Pellagra Amongst Armenian Refugees at Port Said, 1916-1917.* Cairo, Egipto, 1919.

(7) Stannus, H. S. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg (London)* 14:16, 1920.

(8) Rice, H. W. *Southern Med J* 9:778-785, 1916.

(9) Goldberger, J. *JAMA* 66:471-476, 1916.

(10) Goldberger, J. y G. A. Wheeler. *Hyg Lab Bull* 120, Washington, D.C., 1920.

(11) Goldberger, J. y G. A. Wheeler. *Arch Int Med* 25:451-471, 1920.

(12) Goldberger, J., G. A. Wheeler y E. Sydenstricker. *Public Health Rep* 35:648-713, 1920.

(13) Goldberger, J. *JAMA* 78:1678-1680, 1922.

LA BIOLOGIA DE LAS EPIDEMIAS[1]

W.W.C. Topley

Al menos algunos de aquellos que han compartido conmigo el honor de haber sido invitados a pronunciar una Conferencia de la Fundación Croone habrán compartido también la sensación de inquietud de encontrarse en la obligación de referirse, directa o indirectamente, a algún aspecto del movimiento muscular, de acuerdo tanto con los precedentes como con las supuestas intenciones del Fundador. Inseguro de los hechos, consulté los registros de la Sociedad, y descubrí que no tenía que tener tales escrúpulos. La conferencia no fue fundada por el Dr. Croone, sino por su viuda, que a su muerte se casó con Sir Edwin Sadleir y fue establecida por ella para el Progreso de los Conocimientos Naturales sobre el Movimiento Local, y (condicionalmente) sobre otros temas, que, en opinión del actual Presidente, tuvieran un mayor provecho en la promoción de los objetivos con los cuales se instituyó la Sociedad Real.

Un Informe sobre la Conferencia Croone, publicado en 1834 por la Sociedad, describía clara y concisamente la situación. En el apartado pertinente decía:

"El nombre de *Croone* que se ha aplicado hasta ahora (con pocas excepciones) a esta Conferencia, en lugar del de *Sadleir,* al cual, en honor a su Fundador, parece que tuviera derecho, aparentemente se ha producido por una equivocación del Consejo... En el equívoco de considerar al Dr. Croone como el Fundador de la Conferencia, también se confundieron sobre su carácter y condiciones; y en vez de considerarla, de acuerdo con su creación por Lady Sadleir, para la promoción de los objetivos generales de la Sociedad, la concibieron como restringida exclusivamente al tema del Movimiento Muscular; y el error, de este modo originado, parece que ha continuado a través de los años siguientes".

A la luz de esta evidencia, estoy ligeramente inseguro de si estoy dando una Conferencia Croone o Sadleir; pero no tengo ninguna duda de que sin necesitar las dispensas del Presidente, tengo derecho a comentar cualquier fenómeno que no dependa del movimiento muscular, sino del movimiento local. No me puedo imaginar un propósito mejor o más ambicioso para cualquier estudiante de epidemias que el de tratar de reducir sus problemas precisamente a estos términos. Existen evidencias abundantes de que los movimientos locales de poblaciones, de parásitos y de huéspedes, de vectores insectos, y especialmente la relación de estos movimientos entre sí, determinan los brotes de enfermedades infecciosas. Aún estamos lejos de identificar todos los movimientos pertinentes, o los factores de los cuales dependen; y muchos de los que conocemos son difíciles de medir. Pero no existe ningún otro método prometedor de aproximación.

La epidemiología de hoy es la hija de la parasitología. La medicina es su abuela, en primer o segundo grado. El universo de estudio que se plantea actualmente al epidemiólogo no se compone, en lo esencial, de un número de casos de una enfermedad clínicamente reconocible, con una distribución que varíe de modo intrigante en el espacio y en el tiempo. Está compuesto de una variedad de especies biológicas, algunas de las cuales actúan como parásitos y otras como huéspedes. Los parásitos pueden ser virus, bacterias, hongos, protozoos o gusanos. Los huéspedes pueden ser hombres, animales, insectos o plantas. Algunos parásitos, en particular ciertos helmintos, atraviesan por diferentes ciclos vitales en diferentes huéspedes, de modo que dependen al menos de dos especies de huésped para su propagación continua. Muchos parásitos pueden propagarse en los tejidos de dos o más especies animales que actúan como huéspedes alternativos. Ciertos insectos que pican actúan como vectores. A veces el parásito pasa por una fase esencial de un ciclo vital complejo dentro de los tejidos del insecto. A veces es simplemente transferido de la sangre de un huésped a la de otro, quizás con multiplicación mediante fisión binaria durante el tránsito. A veces los insectos que no pican actúan como vectores mecánicos

Fuente: *Proceedings of the Royal Society of London* 130:337-359, 1942.

[1]Conferencia Croonian, 17 de julio de 1941.

de parásitos, generalmente desde los excrementos hasta los comestibles; pero en estos casos proporcionan solo una entre las muchas posibles vías de infección. Incluso tomando el caso más simple, en el cual no hay ningún vector insecto, y en el cual, por lo que sabemos hasta ahora, solo un huésped, digamos el hombre, y un parásito, están implicados, descubrimos que nuestro universo no se compone de enfermos y del parásito que causa la enfermedad, sino que existen, entre los huéspedes infectados, todas las gradaciones desde los casos clínicamente típicos, pasando por infecciones leves y atípicas, hasta lo que se conoce como portadores sanos, personas que no manifiestan ningún indicio o síntoma de enfermedad, pero de cuyos tejidos o excrementos se puede aislar el parásito causativo.

Es evidente que ninguna acumulación de observaciones clínicas, por muy cuidadosa y aguda que sea, y ninguna correlación de tales observaciones con factores ambientales, por muy completos que sean los registros y análisis estadísticos, podrían haber resuelto problemas de tal tipo, ni habernos mostrado con cierto detalle cómo y cuándo podríamos intervenir eficazmente. Tales observaciones nos han suministrado datos que forman una parte esencial de nuestro campo de estudio; pero cuando, hoy, nos enfrentamos con correlaciones entre ciertas enfermedades y ciertas condiciones climatológicas, de vivienda, o de ocupación, no dejamos las cosas como están, sino que transponemos nuestra visión a los términos del efecto de estas condiciones ambientales en los huéspedes, vectores, o parásitos en cuestión. Pensamos, por ejemplo, no en términos de pantanos y malaria, sino en términos de lugares de reproducción de las larvas de mosquitos, y cómo estas se ven afectadas por la luz, sombra, salinidad, y un gran número de otros factores. Tratamos de descubrir qué mosquitos pican a qué huéspedes y bajo qué condiciones, a qué distancias vuelan, y dónde y cuándo hibernan. Examinamos el problema de la peste en términos de ratas y pulgas, el del tifus en términos de piojos, el de la difteria en términos de portadores así como de casos, y así sucesivamente. El epidemiólogo médico o veterinario se convierte en biólogo, tanto si lo quiere como si no. El biólogo puede estudiar muchos de los problemas de la epidemiología sin conocer más que ligeramente la medicina humana o veterinaria.

Es precisamente la gran complejidad de los sistemas naturales, que afronta el epidemiólogo, lo que frecuentemente hace difícil determinar cuáles son de las correlaciones observadas las que son biológicamente significativas. Esta dificultad no se reduce por el hecho de que sea muy fácil aventurar hipótesis que, si fueran correctas, encajarían de modo atractivo en nuestro rompecabezas. Es mucho más difícil determinar si son verdaderas o no; y este paso ha sido omitido con una frecuencia asombrosa.

Una manera de intentar resolver algunos de nuestros problemas es volver nuestras espaldas al mundo natural, y simplificar nuestras condiciones hasta que el número de factores variables alcance proporciones manejables, y entonces observar lo que sucede cuando mantenemos constantes algunos factores y variamos otros. Este es el método que el Profesor Greenwood y yo, junto con nuestros colegas la Dra. Joyce Wilson y el Dr. Bradford Hill, hemos estado explorando desde hace muchos años *(1)*. Hemos trabajado con ratones, y con tres enfermedades a las cuales los ratones son propensos naturalmente: la pasteurelosis, una enfermedad bacteriana del tracto respiratorio; la tifoidea del ratón, una enfermedad bacteriana intestinal; y una enfermedad vírica, la ectromelia. Todas estas enfermedades se propagan de ratón a ratón por contagio directo. Las diferentes precauciones que hemos tomado para controlar nuestras condiciones experimentales han sido descritas en otro lugar.

EL EFECTO DE VARIAR LA TASA DE ADICION DE RATONES SUSCEPTIBLES

En la mayoría de los experimentos, iniciamos una epidemia entre un grupo de ratones, y a continuación añadíamos diariamente un número constante de ratones durante muchos meses, o algunos años. El efecto de variar la tasa de adición de ratones susceptibles a grupos infectados, siendo el contacto continuo, puede resumirse brevemente como sigue.

Con bajas tasas de adición, de hasta uno o dos ratones diarios, la tasa de mortalidad manifestó fluctuaciones amplias e irregulares, con intermitencias esporádicas. A medida que subía la tasa de adición, la curva de mortalidad diaria asumía una forma ondulatoria, sin intermitencias, y sin ondas o picos claramente definidos después de las pocas fluctuaciones iniciales que siempre

señalan las primeras fases de la difusión epidémica en estas condiciones. La población total del grupo subía, al principio con una fuerte pendiente, y después de modo más lento. En los experimentos continuados durante muchos meses o años, tendía hacia un nivel relativamente constante. La Figura 1 muestra la experiencia de los primeros cinco meses en una epidemia de pasteurelosis, en la cual se añadieron diariamente seis ratones al grupo. La Figura 2 muestra períodos similares en dos epidemias de ectromelia, en cada una de las cuales se añadieron tres ratones al grupo.

Se puede notar que, en nuestra limitada experiencia, existe poca correlación entre la tasa media diaria de mortalidad y la tasa de adición de ratones susceptibles, siempre que la inmigración se mantenga con una tasa uniforme. Resulta que el efecto de añadir más ratones cada día es simplemente el de incrementar el nivel de la población en el cual se alcanza el equilibrio.

Todas nuestras evidencias sugieren que, con tasas de adición más altas que las que resultaron practicables en nuestros experimentos, deberíamos haber alcanzado una tasa constante de mortalidad y una población estable, debido a que las muertes diarias igualarían a las adiciones diarias. Esto significa solamente que tal sistema no tiene ninguna tendencia inherente a fluctuar, del modo que fluctúan las epidemias bajo condiciones naturales. No existe evidencia de que el parásito crezca o mengüe con respecto a sus propiedades biológicas pertinentes, a medida que pasa de huésped a huésped, o de que los huéspedes pasan por cualquier variación periódica en su resistencia. Tampoco desaparece ja-

Figura 1. Tasa de mortalidad secular y población en los primeros cinco meses de una epidemia de pasteurelosis de ratón; seis ratones se añadieron diariamente. - - - - población; . . . . . curva suavizada de las tasas de mortalidad diarias (todas las muertes); ——— curva suavizada de las tasas de mortalidad diarias (solo muertes específicas).

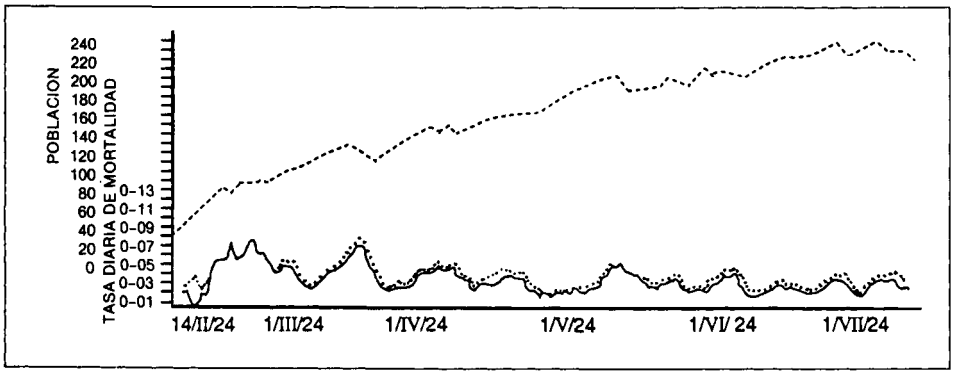
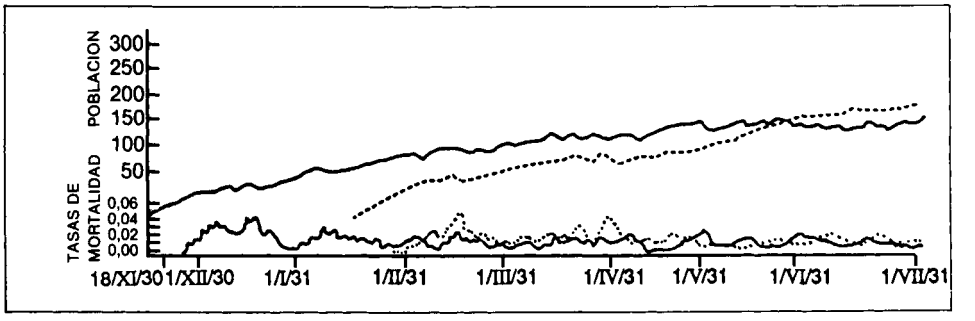


Figura 2. Dos epidemias de ectromelia. Tres ratones se añadieron diariamente.

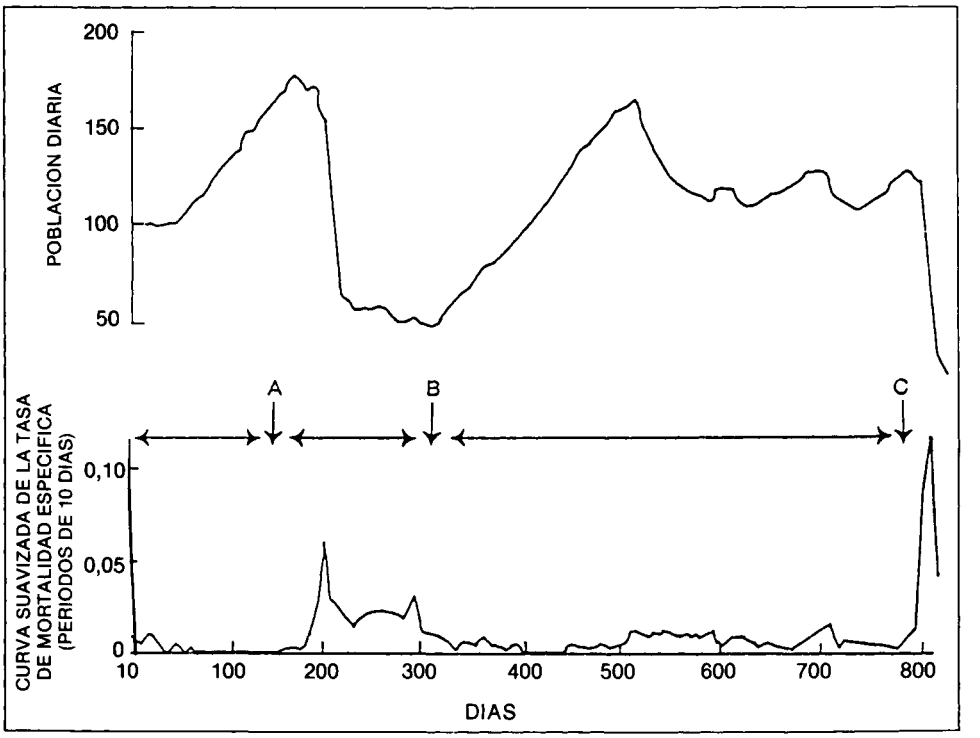


más la infección. Tenemos que buscar en otras direcciones los factores que determinan la subida y bajada de las oleadas epidémicas.

EL EFECTO DE CAMBIAR EL CONTACTO CONTINUO A CONTACTO DISCONTINUO

En un experimento que aún no se ha registrado con detalle, variamos el procedimiento descrito anteriormente, manteniendo los ratones que constituían el grupo infectado en jaulas separadas, un ratón en cada jaula. Comenzamos el experimento con 25 ratones infectados con tifoidea de ratón y 100 compañeros sanos. Cada lunes, miércoles y viernes los ratones fueron reunidos durante cuatro horas en una sola jaula, y por cada uno de estos días se añadieron dos ratones sanos al grupo. La marcha de los acontecimientos se muestra en la Figura 3. El grupo se reunió el 19 de abril de 1937. Comenzó una epidemia, pero pronto amainó su fuerza; y después de aproximadamente 70 días, las muertes por tifoidea de ratón dejaron de producirse. La población seguía creciendo, y en el día 149 había alcanzado 180. Ya que no se había producido ninguna muerte por tifoidea de ratón desde hacía unos 80 días, parecía que estas condiciones, aunque implicaban un contacto íntimo entre los ratones durante cuatro horas por cada uno de los tres días de la semana, no eran suficientes para asegurar una difusión efectiva de la infección. Por lo tanto, se cambiaron las condiciones, y en el día 149 los ratones fueron reunidos en la jaula grande. La respuesta fue casi inmediata. Al cabo de pocos días, se produjeron de nuevo muertes por tifoidea de ratón, y, al cabo de los 35 días de la agregación, una ola epidémica importante estaba en curso, alcanzando un pico 15 días más tarde. Después de que hubiera amainado esta ola, la mortalidad se mantuvo en un nivel relativamente alto, y el día 289 del experimento, la población total se había reducido de 180 a 44 ratones, a pesar de la adición de seis nuevos participantes cada semana. El día 200, se separó de nuevo el grupo en jaulas individua-

Figura 3. A, el contacto llega a ser continuo; B, el contacto llega a ser intermitente; C, el contacto llega a ser continuo.



les, y se les permitió mezclarse durante cuatro horas por cada uno de los tres días de cada semana. La respuesta fue tan inmediata como antes, pero en sentido contrario. La tasa de mortalidad disminuyó, y la población aumentó. Estas condiciones se mantuvieron desde el día 290 hasta el día 767, intervalo de más de un año y 3 meses. Durante este período, la tasa de mortalidad siguió un curso irregular. Parecía claro que un contacto intermitente de este grado, que había sido insuficiente para mantener la difusión epidémica inicial cuando solo unos pocos ratones estaban afectados, era adecuado para mantener una prevalencia endémica latente después de la infección masiva del grupo que siguió a la primera agregación. El día 767, se reunió de nuevo al grupo en una sola jaula por segunda vez. De nuevo hubo una rápida respuesta. Una importante ola epidémica se inició al cabo de 15 días, alcanzando un pico aproximadamente 20 días más tarde, y a continuación disminuyó abruptamente. Al cabo de 30 días, la población se redujo de 150 a 20 ratones. Poco después, se concluyó el experimento. Su interés se encuentra en la marcada respuesta a cambios simples en la continuidad del contacto sin la introducción de cualquier nueva fuente de infección.

EL EFECTO DE DISPERSION DE UN GRUPO INFECTADO

Llevamos a cabo unos experimentos para probar el efecto de dispersar a un grupo infectado en grupos de varios tamaños, sin hacer adiciones subsiguientes *(2, 3)*. Los resultados indican que la dispersión en grupos relativamente grandes, por ejemplo la dispersión de 100 ratones en cuatro grupos de 25 cada uno, tiene poco efecto, una vez que ha comenzado a propagarse una epidemia. Si los grupos son más pequeños, por ejemplo, si un grupo de 100 ratones se dispersa en 10 grupos de 10 ratones cada uno, la mortalidad específica subsiguiente es muy inferior a la de un grupo de control de 100 ratones, mantenido como una sola unidad, siempre que la dispersión se efectúe durante la fase inicial de una epidemia. Si, por otra parte, la dispersión se difiere hasta que una ola epidémica está en curso, tiene poco efecto, tanto si los grupos dispersados son numerosos como pequeños. La retirada de ratones de un grupo, en el cual la infección se está difundiendo continuamente, a un aislamiento en jaulas individuales, siempre reduce la mortalidad media posterior de estos ratones, comparada con la de sus contemporáneos dejados en el grupo, por muy larga que sea la duración de su exposición previa al riesgo *(4)*.

INFECCION DE GRUPO A GRUPO

En la misma categoría de experimentos que dependen de los movimientos controlados de ratones infectados y susceptibles con relación entre sí, podemos incluir una pequeña serie de ensayos diseñados para contestar a otra cuestión distinta *(5)*. En los muchos experimentos en los cuales añadimos ratones a un grupo infectado durante períodos de meses o años, la infección jamás tuvo indicios de desaparecer. Evidentemente era interesante ver durante cuánto tiempo una infección podría propagarse si un pequeño grupo de ratones infectados fuera puesto en contacto con un pequeño grupo de ratones sanos durante un período relativamente corto de exposición, después del cual, estos últimos ratones se sacaran y se pusieran en contacto con otro grupo de ratones normales, y este proceso se repitiera mientras la infección continuara pasando de grupo a grupo. Los resultados de estos ensayos contrastaron marcadamente con los obtenidos cuando se añadieron ratones sanos a un grupo en el cual la infección se propagaba continuamente. Mediante el método de contacto de grupo a grupo, variando el período de contacto entre grupos entre cuatro y 21 días, jamás fue posible conseguir el contagio de tifoidea de ratón o de pasteurelosis más allá del tercer grupo sucesivo. Aún no hemos realizado experimentos similares con ectromelia. Si los grupos hubieran sido mayores, o el período de contacto entre ellos más largo, probablemente se hubiera obtenido una propagación continua. Estos experimentos son meramente otra ilustración en el campo de la propagación de infecciones, del predominio de aquellos factores que determinan la probabilidad de contacto efectivo.

No existe ninguna dificultad para encontrar analogías con los acontecimientos de nuestras jaulas en el mundo natural fuera de ellas. Como ejemplos podemos tomar algunos de los datos recogidos por mi colega la Dra. Joyce Wilson, en nombre del Comité de Epidemias Escolares del Consejo de Investigaciones Médicas *(6)*. Estos datos se obtuvieron de 21 escuelas públicas

de niños, y 10 escuelas públicas de niñas. Durante el período de cinco años, de 1930 a 1934 ambos inclusive, se establecieron fichas completas sobre todos los tipos de enfermedades que implicaban una ausencia escolar de uno o más días.

Tomando el grupo de infecciones leves nasofaríngeas, resfriados, anginas, etc., las Figuras 4, 5 y 6 muestran las tasas de morbilidad de estas enfermedades por cada semana de los trimestres de primavera, otoño e invierno de cada año para las diez escuelas de niñas. Se observa que durante cada trimestre de cada año, había un pico primario de incidencia entre la segunda y cuarta semana de cada trimestre, y habitualmente entre la tercera y cuarta. Curvas similares para cualquiera de las enfermedades infecciosas comunes, tal como el sarampión, tienen una historia análoga.

Es indudable que esta distribución trimestral de enfermedades infecciosas es el resultado directo de la reagrupación de niños y niñas después de la dispersión de las vacaciones. No puede deberse a influencias estacionales, ya que lo mismo ocurre en cada uno de los tres trimestres, salvo que los picos son más altos en los trimestres de primavera para aquellas enfermedades que son más prevalentes al final del invierno y al principio de la primavera. Epidemias de este tipo son actualmente una parte del precio que tenemos que pagar por la educación.

Es interesante tracear el efecto en estas infecciones por contagio en la evacuación de niños de nuestras ciudades más grandes y más vulnerables que tuvo lugar en el comienzo de la guerra. La Figura 7 muestra la incidencia semanal de la escarlatina y de la difteria en Inglaterra y Gales durante los 10 años de 1931-1941. Las muertes semanales por sarampión y tos ferina, cuya declaración obligatoria es solo reciente, en las 150 grandes ciudades se han registrado durante el mismo período. Las líneas verticales se dibujan al 31 de diciembre de cada año.

Dando un vistazo, es evidente que los últimos tres meses de 1939 y la mayor parte de 1940 fueron períodos de incidencia extraordinariamente baja en lo que se refiere a estas enfermedades; y el cambio en la forma de las curvas

Figura 4. Tasas semanales de morbilidad (en porcentaje) de todas las infecciones nasofaríngeas (excluyendo la gripe) durante los cinco trimestres escolares de primavera de 1930–1934 (internados de niñas).

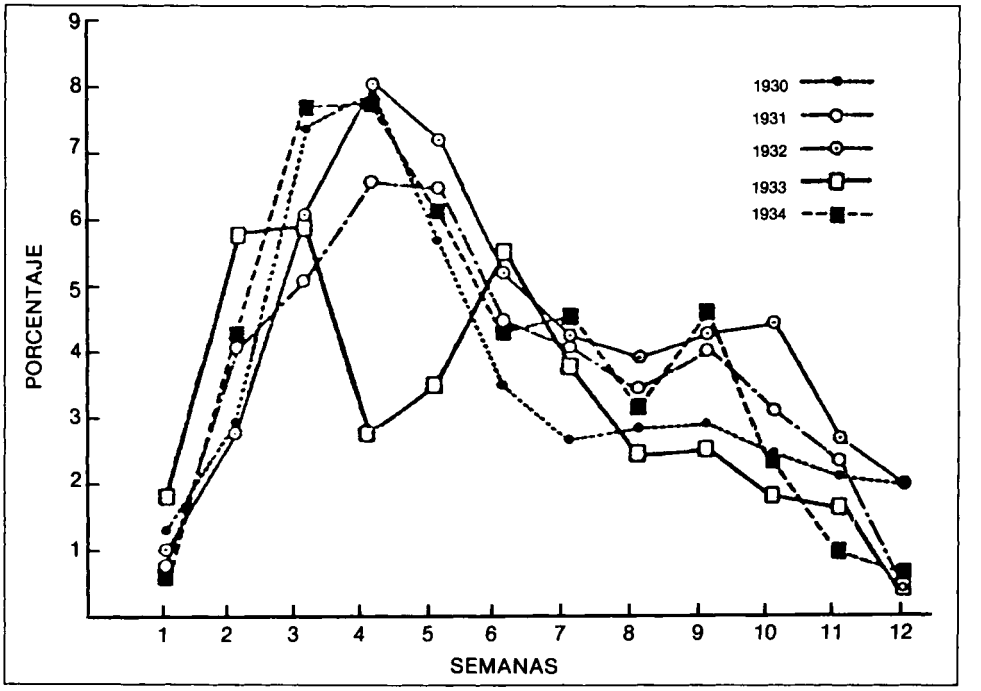


Figura 5. Tasas semanales de morbilidad (en porcentaje) de todas las infecciones nasofaríngeas (excluyendo la gripe) durante los cinco trimestres de verano de 1930-1934 (internados de niñas).

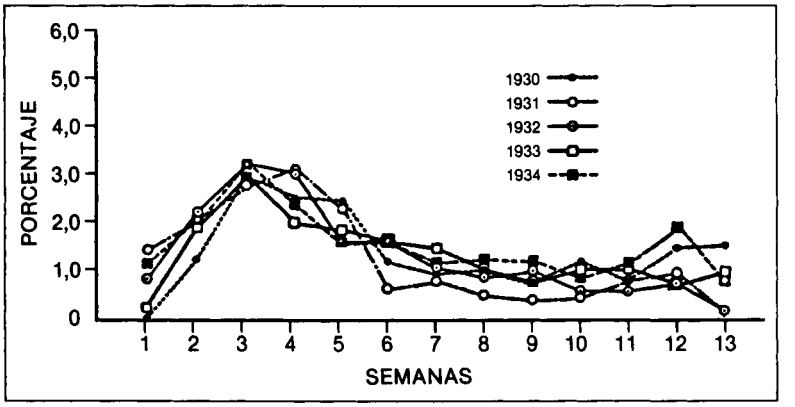
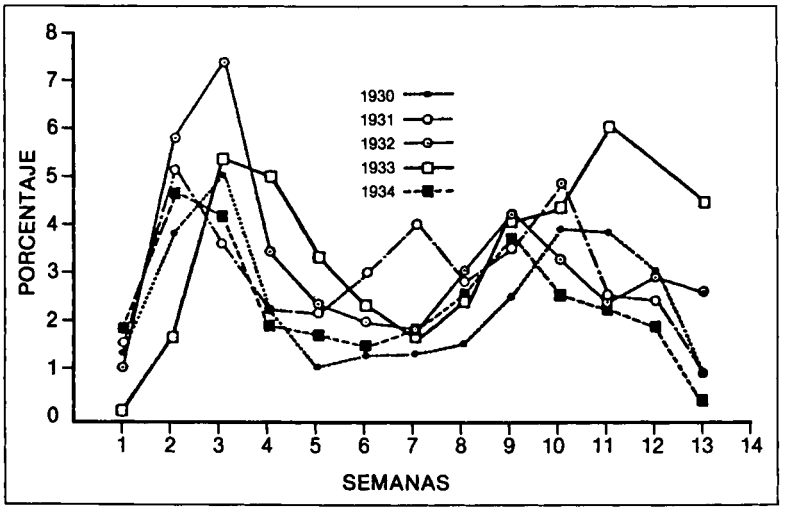
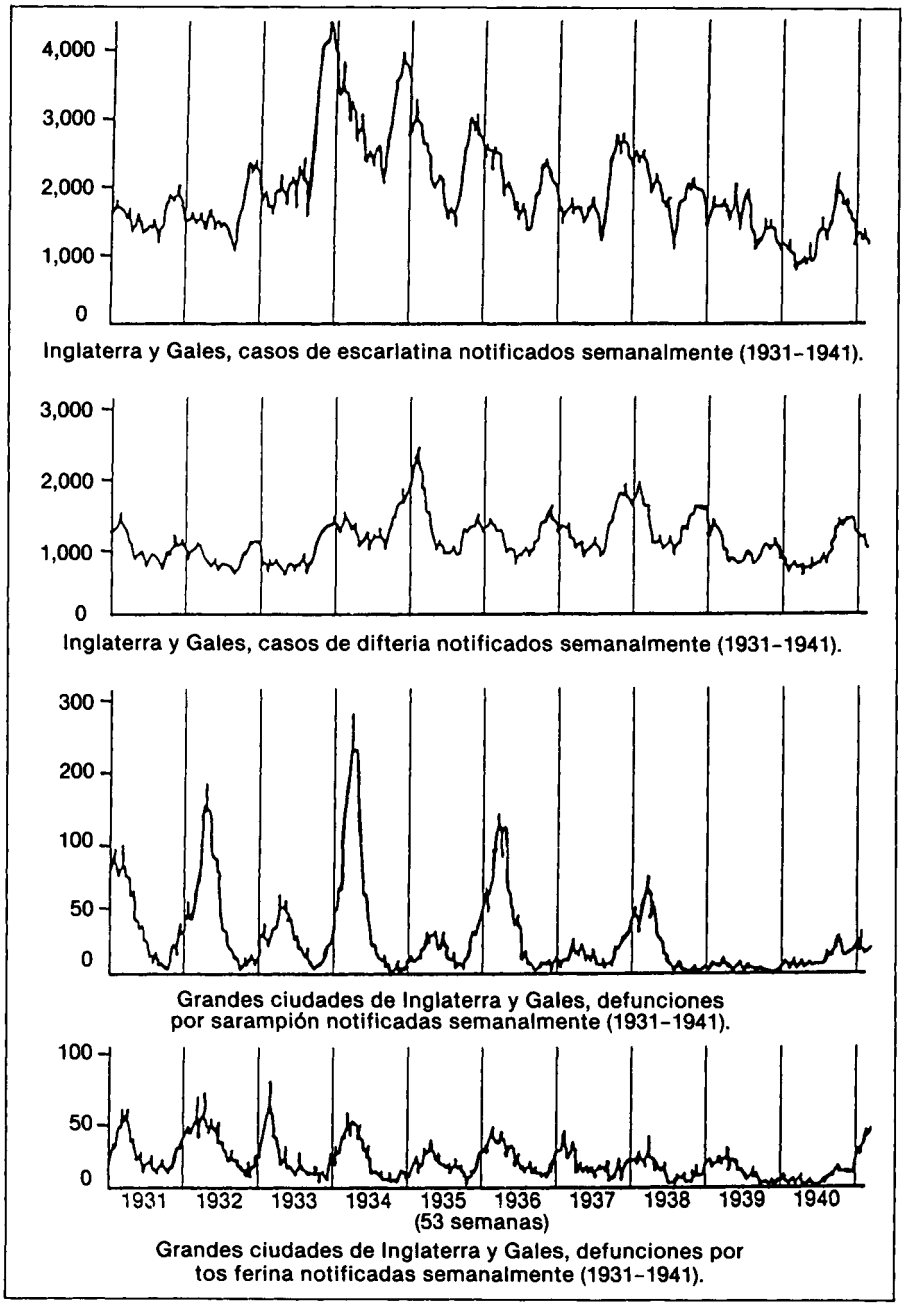


Figura 6. Tasas semanales de morbilidad (en porcentaje) de todas las infecciones nasofaríngeas (excluyendo la gripe) durante los cinco trimestres de invierno de 1930-1934 (internados de niñas).



anuales, con excepción de la de difteria, es tan marcado como la reducción total en los casos o muertes. En 1940, la escarlatina descendió a su nivel más bajo en la primera parte de la primavera, en lugar de a finales de verano. La subida esperada en la tasa de mortalidad por sarampión en el invierno de 1939-1940, así como en los principios de la primavera de este último año, brilla por su ausencia; y lo mismo es cierto en lo que se refiere a la tos ferina durante los primeros meses de 1940. Se pudiera argumentar que las curvas anormales de sarampión y tos ferina se deben a que las cifras para estas enfermedades se obtienen de las grandes ciudades. Cuando se dibujó la curva, las cifras de mortalidad mensual del país completo no estaban disponibles; pero el Dr. Stocks, del Registro General, me ha proporcionado amablemente las cifras trimestrales aplicables al período en cuestión, y estas muestran que el número de muertes en Inglaterra y Gales fue tan bajo que no podría haberse producido ninguna epidemia. No obs-

Figura 7. Casos de escarlatina y difteria notificados semanalmente en Inglaterra y Gales (1931-1941) y defunciones por sarampión y tos ferina notificadas en grandes ciudades de Inglaterra y Gales (1931-1941).



tante, existen muchas consideraciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de curvas seculares de este tipo; y es posible que la reducción en cualquiera de estas enfermedades hubiera tenido lugar independientemente de la guerra. Sin embargo, es cierto que la evidencia acumulativa sugiere que la asociación con la evacuación no era fortuita en cada caso. Suponiendo esto, parece al menos probable que el cierre de colegios en las ciudades, y la falta de acomodación escolar en las regiones de evacuación, contribuyeran más al resultado que la mudanza de la ciudad al campo en si misma.

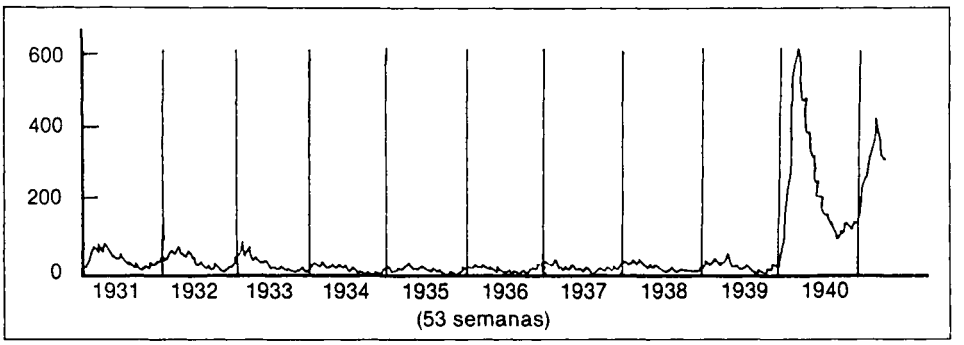
Al mismo tiempo que estuvimos evacuando a niños de nuestras ciudades más grandes, y reduciendo sus contactos colegiales, estuvimos agrupando una gran parte de nuestros jóvenes varones adultos en cuarteles y campamentos. Los jóvenes adultos son, en su mayor parte, resistentes a la escarlatina, difteria, sarampión y tos ferina; pero son susceptibles a otra enfermedad, la meningitis meningocócica, la cual también se propaga mediante infección por vía contagiosa del tracto respiratorio superior. Siempre que se moviliza un ejército, podemos esperar un brote de esta enfermedad durante el primer invierno o primavera, cuando los hombres pasan una gran parte de su tiempo en campamentos o cuarteles. A pesar de las bajas tasas de otras enfermedades en el ejército, se cumplió esta expectativa particular. La Figura 8 muestra que una epidemia mayor de meningitis meningocócica se produjo en los primeros meses de 1940. Durante el resto del año la incidencia permaneció más alta que en cualquier año de paz, y hubo otra ola epidémica, aunque a menor escala, en los primeros meses de 1941. Afortunadamente, las nuevas sulfonamidas nos habían proporcionado, por primera vez, un remedio efectivo; y aunque la morbilidad era alta, la mortalidad de casos fue baja.

La lección que se extrae de esto, pienso que es la siguiente. Es totalmente cierto que los movimientos de huéspedes susceptibles e infectados en relación entre sí, y las agregaciones o dispersiones de grupos humanos o animales, independientemente de cualquier introducción de nuevas infecciones, son suficientes para inducir importantes cambios en la incidencia de muchas enfermedades infecciosas. Considerando la relación de cualquier factor ambiental con la subida y bajada de las olas epidémicas, siempre será prudente determinar la manera con la cual afecta el movimiento y la distribución de los huéspedes bajo riesgo.

Igualmente, cuando tratamos de reducir la incidencia de una enfermedad infecciosa, sería prudente considerar cuidadosamente si cualquier cambio factible en los movimientos y distribución habituales de los huéspedes infectados y susceptibles reduciría la frecuencia de contacto entre ellos.

Lo mismo se aplica a la transferencia mecánica de parásitos, por el aire, polvo, objetos contaminados, personas o animales que pueden transferir los parásitos de huésped a huésped sin que ellos mismos lleguen a estar infectados, y así sucesivamente. El sistema llega a ser más complejo, los riesgos más numerosos, y las medidas necesarias de control más variadas, pero el principio no cambia. Cualquier medida que reduzca la probabilidad de contagio efectivo, directo o indirecto, es una medida plausible. Esto parece ser un tópico; y así debe ser. Pero existen mu-

Figura 8. Inglaterra y Gales, casos de meningitis meningocócica notificados semanalmente (1931–1941).



chos casos en los cuales las posibilidades de acción en este sentido no han sido completamente agotadas.

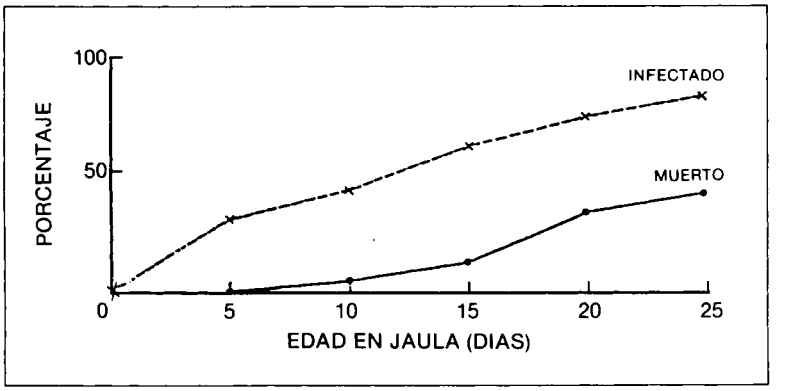
EL EFECTO DE LA INMUNIZACION NATURAL Y ARTIFICIAL

Resumiendo los resultados obtenidos con epidemias experimentales de larga observación, se notó que no existían evidencias de ningún cambio periódico en la resistencia de los huéspedes bajo riesgo del tipo que conduciría a fluctuaciones en la tasa de mortalidad. Por cierto, esto no significa que la resistencia de los ratones sea uniforme al entrar en el grupo, o que permanezca sin cambio a partir de ese momento. Los individuos de cualquier especie de huésped varían en su resistencia innata, y la resistencia media de los ratones que han vivido durante mucho tiempo en un grupo infectado será mayor que la resistencia media de partida, incluso aunque esto se deba exclusivamente a que los más susceptibles hayan sido eliminados por la muerte.

Aquellos que sobreviven no permanecen sin cambio. La gran mayoría de ellos reaccionan a una infección no mortal desarrollando una inmunidad de un tipo que depende de la producción, en los tejidos del huésped, de anticuerpos que reaccionan específicamente con ciertos componentes de los microorganismos infectivos.

Sería fácil dar cualquier número de ilustraciones de este tipo de inmunización del mundo de los acontecimientos naturales, pero los datos disponibles sobre grupos infectados de ratones son más completos, y por lo tanto más fácilmente representados de modo gráfico. La Figura 9 se dibujó partiendo de los resultados obtenidos de una epidemia particular de tifoidea de ratón en la cual se examinaron diariamente los excrementos de todos los ratones bajo riesgo, de modo que la infección se podía detectar con independencia de la muerte *(7)*. El eje de abscisas representa los días en jaula, y no los días de tiempo secular. Los ratones muertos por la enfermedad están incluidos entre los infectados, de modo que la diferencia entre la curva discontinua y la continua representa los ratones infectados pero vivos. Se puede observar que para el día 25 de residencia en un grupo infectado el 42% está muerto y el 41 está infectado pero vivo. Los datos de muchas otras epidemias indican que las tasas de infección de este orden valen para la mayoría de nuestros experimentos, aunque naturalmente haya algunas variaciones. Podemos, al menos, considerar como altamente probable que la mayoría de los supervivientes después de algunas semanas han adquirido la infección específica, y con ella el estímulo que esperaríamos que resultara en algún grado de inmunidad específica. Para una consideración de hasta qué punto se cumplen nuestras expectativas, será conveniente seleccionar experimentos en los cuales el destino de los participantes sanos sea comparado con el de los ratones inmunizados artificialmente con una vacuna apropiada, de modo que poda-

Figura 9. Porcentaje de infecciones y muertes entre 90 ratones expuestos a tifoidea del ratón, según diferentes edades en jaula.



mos valorar al mismo tiempo el grado con el cual podemos conseguir la ventaja de la inmunidad sin el riesgo de muerte.

La Figura 10 muestra los hallazgos pertinentes en el caso de tifoidea de ratón *(8)*. Las ordenadas representan la expectativa media de vida, limitada arbitrariamente a 60 días. De nuevo aquí, las abscisas son los días en jaula, no los días de tiempo secular. La curva superior muestra la expectativa limitada de vida según cada día de vida en jaula de 0 a 50 de los ratones sanos que vivían en un grupo no infectado, al cual se añadieron cada día tres ratones sanos. Tal como se esperaría, la expectativa de vida se aproxima estrechamente a su valor máximo desde el principio hasta el final, aunque es algo inferior durante los primeros días de vida en jaula, antes de que los antagonismos mutuos entre nuevos participantes y antiguos habitantes hayan cambiado a un grado razonable de tolerancia. Las curvas inferiores muestran el cambio en la expectativa de vida de acuerdo con la edad en jaula de los ratones que vivían, y morían, en un grupo infectado por tifoidea de ratón, al cual se añadieron a intervalos regulares grupos de ratones vacunados y de testigos no vacunados. Se observará que a los testigos les iba mal. A su ingreso, tenían menos de la mitad de la expectativa normal de vida, y su expectativa decreció hasta aproximadamente el día 25, cuando fue solo de 9,3 días de una posibilidad de 60. Esta reducción se debe al hecho de que la expectativa de vida sería mínima en el día de permanencia en jaula, en el cual, por término medio, los ratones se han infectado y están en las etapas finales de una enfermedad mortal. A continuación, la expectativa de vida sube, debido en parte a que los ratones más susceptibles han sido eliminados por muerte, y quizás en mayor parte, debido a que los supervivientes han sido inmunizados específicamente por una infección no mortal.

Las curvas designadas C, E, F y G se refieren a los ratones inmunizados artificialmente mediante la inyección de dos dosis de cuatro vacunas diferentes de bacterias no activas, todas las cuales contenían los componentes antigénicos esenciales del *Bacterium typhimurium*. Se observará que, en todas las edades en jaula, les va mejor que a los testigos no inmunizados; pero jamás alcanzan una expectativa de vida que se acerque a la normal. No obstante, se debe notar que los ratones de estos experimentos están expuestos a un riesgo continuo de infección por contacto que es mayor que el que se encontraría en cualquier población humana, excepto bajo circunstancias insólitas. La eficacia de la inoculación antitifoidea en el hombre ha sido comprobada ampliamente mediante la experiencia en nuestros ejércitos.

La Figura 11 muestra curvas similares para una epidemia de la enfermedad vírica, la ectromelia *(1)*. En este caso, los ratones inmunizados fueron inyectados con dos dosis de un virus ac-

Figura 10. Efecto de la vacunación en la tifoidea del ratón; expectativa de vida limitada a 60 días.

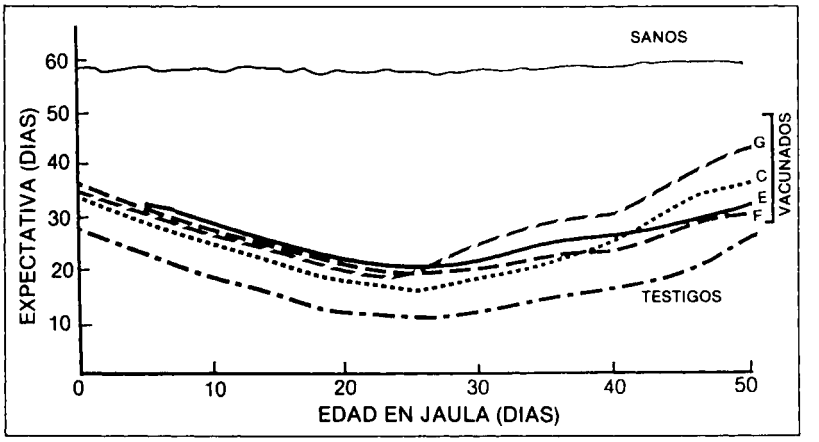
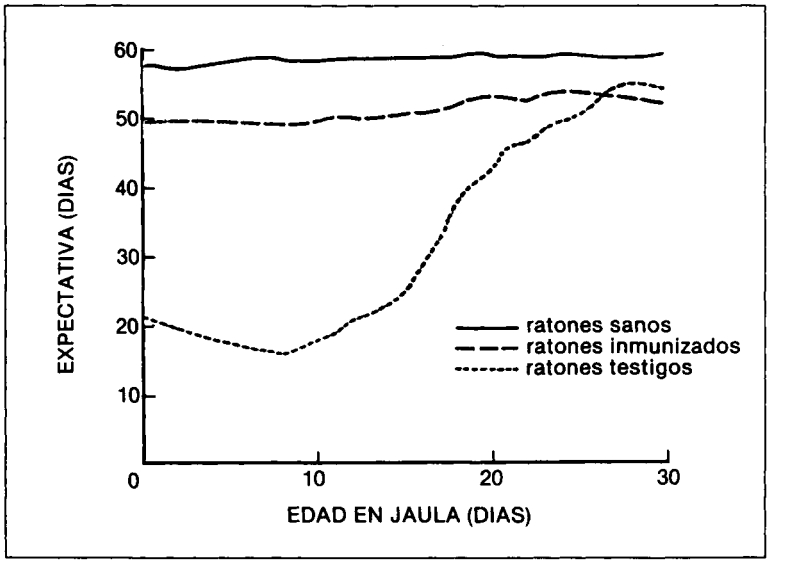


Figura 11. Efecto de la vacunación en la ectromelia; expectativa de vida limitada a 60 días.



tivo pero atenuado. Los resultados aquí difieren marcadamente de los obtenidos con la tifoidea de ratón. Al ingreso en la jaula, los ratones testigos tiene una expectativa de vida aún más baja que la de los ratones no inmunizados a su ingreso en el grupo infectado por tifoidea de ratón. Pero, después de un ligero descenso, que alcanzó su mínimo en el día 8 del enjaulamiento, la curva sube bruscamente, hasta que, en el día 30, alcanza un valor no muy inferior al normal. Evidentemente, la inmunización natural que sigue a un ataque de ectromelia no mortal es más eficaz que la inmunización natural que sigue a un ataque de tifoidea de ratón. De modo similar, nuestra vacunación ha sido mucho más eficaz. Los ratones inmunizados al ingreso en la jaula tienen una expectativa de vida de casi 50 días de los 60 posibles. La expectativa jamás desciende muy por debajo de esta cifra, y más tarde sube por encima de ella. Hemos colocado a nuestros inmigrantes inmunizados, desde el principio, en la misma posición alcanzada después de 26 días de vida en jaula por los testigos no inmunizados que sobrevivían, cuando habían pasado por una experiencia a la cual más de la mitad de los participantes sanos habían sucumbido. Se debe comentar que, en este experimento, la expectativa limitada de vida disminuyó entre el día 30 y el día 50 de vida en jaula; pero esta disminución se aplica igualmente a los ratones testigos y a los vacunados.

Queda claro que el proceso de inmunización natural provocará cambios en las proporciones de huéspedes resistentes y susceptibles entre cualquier comunidad expuesta al riesgo de infección por un parásito determinado. Después del amainamiento de una importante ola epidémica, la proporción de susceptibles se verá reducida a un nivel que depende del riesgo medio de infección al cual la comunidad en conjunto ha estado sometida. Si no llega ningún nuevo susceptible, puede persistir un equilibrio, en el cual una alta tasa de infección se compensa por un alto nivel de inmunidad del grupo. Si después de que tal equilibrio ha sido mantenido durante un período considerable, llega un número relativamente grande de susceptibles dentro de un corto intervalo de tiempo, puede producirse otro brote importante, en el cual los recién llegados sufren primero y con más severidad, pero en el cual algunos de los antiguos supervivientes también se verán afectados *(9)*. Esta secuencia de acontecimientos ha sido observada tanto en epidemias experimentales como en brotes naturales de enfermedades. Si, por otra parte, llegan pocos susceptibles, de

modo continuo o intermitente, la marcha de los acontecimientos dependerá principalmente del riesgo medio de infección al cual se ven sometidos los recién llegados. Si es muy alto el número de susceptibles, la tendencia será la de una prevalencia endémica persistente, con casos esporádicos de la enfermedad, pero sin brote importante. Si es bajo el número, la proporción de recién llegados bajo riesgo puede alcanzar un nivel relativamente alto antes de que una serie casual de infeccio nes haga erupcionar el material susceptible y precipite una nueva ola epidémica.

Es probable que los cambios en la distribución espacial de los huéspedes bajo riesgo, y los cambios en la proporción de huéspedes susceptibles y resistentes, originados por inmunización natural, expliquen conjuntamente muchas, quizás la mayoría, de las fluctuaciones periódicas o reiterativas de la prevalencia que se observan bajo condiciones naturales en aquellos sistemas epidémicos en los cuales la infección se propaga mediante contacto directo, y en los cuales ningún vector insecto o huésped alternativo tiene un papel que desempeñar.

Se debe comentar que la efectividad de la inmunización infectiva varía, tanto en su grado como en su duración, de una a otra enfermedad infectiva, y que, aparte de las variaciones de este tipo, la inmunidad en cuestión en cada caso no es específica a la enfermedad clínica en sí, sino a la constitución química del parásito que la causa, o de la toxina producida por el parásito. Los componentes químicos en cuestión son conocidos como antígenos, y ocurre que microorganismos con diferentes estructuras antigénicas pueden producir síntomas y lesiones indistinguibles en los huéspedes infectados, de modo que una inmunidad adquirida hacia una especie o tipo particular de parásito puede que no sea sinónima con la inmunidad a la enfermedad clínica de la cual es una entre varias causas. Por ejemplo, hay más de treinta tipos antigénicos diferentes de neumococos que provocan la neumonía en el hombre, algunos tipos del virus que provocan la fiebre aftosa en el ganado, y desgraciadamente, más de un tipo de virus que causa la gripe humana.

Ahora podemos dirigir nuestra atención a factores de tipo diferente, los cuales entran en juego en ciertos momentos, y en ciertos lugares, antes que como contribuyentes constantes de la marcha de los acontecimientos en cualquier prevalencia prolongada de una enfermedad infectiva.

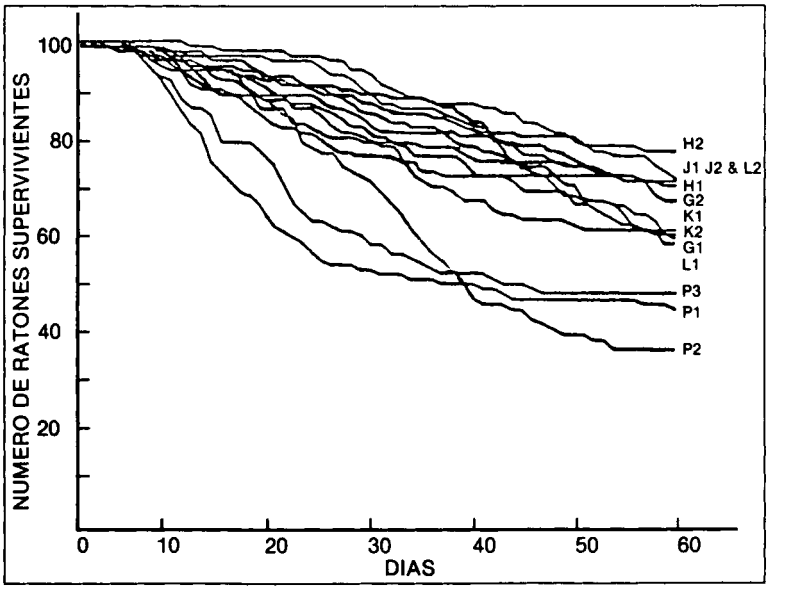
LA POTENCIA EPIDEMICA DE DIFERENTES CEPAS DE UNA SOLA ESPECIE DE PARASITO

Muchos epidemiólogos de campo, y particularmente el difunto Dr. Fred Griffith, ya estaban convencidos de que el comportamiento observado de ciertas infecciones humanas, tales como las debidas a estreptococos hemolíticos, exigen la hipótesis de la existencia de cepas epidémicas especiales de los parásitos implicados, con más potencia para producir la enfermedad mediante infección por contacto.

En una tentativa para comprobar esta hipótesis de modo experimental, llevamos a cabo un gran número de pruebas mediante un método que difiere del empleado en nuestras epidemias a largo plazo. Reunimos 100 ratones en una sola jaula, y añadimos a ellos 25 ratones infectados mediante la inyección de una dosis constante de la cepa del parásito bacteriano bajo ensayo. Observamos lo que sucedía durante 60 días, y a continuación exterminamos a todos los ratones supervivientes. No deberíamos esperar que experimentos de este tipo, aunque se realicen con una sola cepa de un parásito bacteriano en particular, nos den resultados consistentemente reproducibles, ni tampoco se trata de eso; pero las variaciones no son tan amplias como se pudiera sospechar.

La Figura 12 muestra la marcha de los acontecimientos en trece de tales epidemias, dibujando el número de supervivientes entre los 100 ratones bajo riesgo frente el tiempo *(10)*. Las 10 curvas superiores se obtuvieron de diez experimentos realizados con una cepa particular de *Bacterium typhimurium*. Se observará que esta cepa causó solo una mortalidad moderada entre los ratones expuestos al riesgo, aunque una larga serie de otras pruebas había mostrado que tenía una virulencia relativamente alta cuando se inyectaba directamente en los tejidos. Las tres curvas inferiores se obtuvieron de experimentos realizados con una cepa diferente del mismo organismo. Se observará que esta cepa ocasionó una mortalidad epidémica apreciablemente más alta. Las variaciones con cada cepa son considerables, pero no cabe duda acerca de la diferencia entre elllas. La cepa que no logró causar la

Figura 12. Marcha de los acontecimientos en 13 epidemias, dibujando el número de supervivientes entre 100 ratones en riesgo frente al tiempo.



muerte de muchos de los ratones no falló en propagarse más allá de los que murieron. En seis de los diez experimentos con esta cepa, la proporción de los ratones infectados entre los supervivientes, exterminados en el día 60, varía desde el 23 al 40%. Entre los supervivientes de las demás epidemias iniciadas con esta cepa, 100 ratones fueron seleccionados al azar. El mismo número fue seleccionado entre los supervivientes de las tres epidemias más severas iniciadas con la otra cepa. La resistencia de estos dos grupos fue comprobada por separado, añadiendo a cada grupo 25 ratones infectados con una tercera cepa de *Bacterium typhimurium*, conocida como productora de una alta mortalidad epidémica. Como control, se ensayó al mismo tiempo y de la misma forma a tres grupos de 100 ratones sanos cada uno. En el día 60, el 69% de los supervivientes de las epidemias leves permanecían vivos, frente al 66% de los supervivientes de las epidemias severas y al 36,7% de los ratones sanos que no habían sido expuestos previamente al riesgo.

El interés principal de este experimento reside en la demostración de que una cepa de un parásito bacteriano, a medida que se propaga por contacto, puede causar la muerte de más huéspedes de los que inmuniza, mientras que otra puede inmunizar más de los que mata. Por cierto, sabemos desde hace mucho tiempo que una inmunidad específica efectiva puede ser conferida por infecciones leves o latentes; y los estudios prolongados y detallados de Dudley en la Escuela de la Marina Real de Greenwich *(11, 12)* proporcionan una demostración convincente de la inmunización epidémica que acompaña a cualquier brote de difteria. Parece posible que las cepas infectivas, definidas como aquellas que tienen una potencia relativamente alta de dispersión por contagio, pueden subdividirse en aquellas con razones altas y bajas desde potencia letal a inmunizante.

Los experimentos con diferentes cepas de *Pasteurella (1)* han proporcionado una ilustración aún más clara de la independencia de la virulencia, tal como se ensaya según la potencia letal cuando se inyectan bacterias directamente en los tejidos, y de epidemicidad, tal como se ensaya según los números de ratones que sucumben a la infección por contagio. El Cuadro 1 muestra los resultados obtenidos con cinco cepas diferentes de *Pasteurella*, listadas en la primera columna en orden descendente de epidemicidad. Se observa que la cepa P.64 provocó la muerte de 73 ratones de un grupo de 100 por infección de contacto al cabo de 60 días, e infectó a otros 6

Cuadro 1.

Cepa	Infectividad		Virulencia				
	Muertes por contagio	Supervivientes infectados	Muertes entre 5 ratones por dosis 10^5	10^4	10^3	10^2	10
P.64	73/100	6/27	5	5	5	5	4
P.62	62/100	7/38	5	5	4	4	2
P.29	26/100	0/74	–	5	4	4	2
P.58	18/100	1/82	3	1	0	1	0
P.A.39	13/100	0/87	5	4	5	4	2

sin provocar la muerte. También era altamente virulenta; 10 inyecciones de *Pasteurella* provocaron la muerte de 4 ó 5 ratones, y con dosis mayores sucumbieron todos los ratones que las recibieron. La cepa P.62, dentro del margen de error de experimentos de este tipo, es del mismo orden de epidemicidad y virulencia que la cepa P.64; las cepas P.A.39 y P. 29 tienen la misma virulencia que la cepa P.62, pero con una baja epidemicidad, mostrando muy poca propagación por contacto. La cepa P.58 tiene la misma baja epidemicidad que la cepa P.A.39, pero también es de baja virulencia. Es evidente que las características biológicas, cualesquiera que sean, las que permiten a una bacteria multiplicarse dentro de los tejidos, de modo que provoca la muerte del huésped, son diferentes, y disociables, de aquellas que permiten que logre establecerse en un nuevo huésped, al cual se transmite por infección de contacto. La naturaleza de los factores implicados es actualmente muy oscura, y ofrece un fértil campo de estudio a los bacteriólogos y bioquímicos.

Se puede comentar que todas las evidencias actualmente disponibles están en contra de la opinión de que variaciones en la epidemicidad o virulencia del parásito infectivo desempeñan un papel en las fluctuaciones de la mortalidad que pueden producirse durante una epidemia de larga duración, o que siguen a cualquier cambio en la proximidad o continuidad del contacto entre los huéspedes infectados y no infectados. A este respecto, nuestra propia experiencia está de acuerdo con las opiniones expresadas por Webster y sus colegas *(13-23)*, cuyos estudios independientes en el Instituto Rockefeller comenzaron en este país poco después de los nuestros. De las observaciones de más de veinte años, solo dos veces hemos obtenido evidencias de que un cambio de este tipo tuviera lugar durante epidemias experimentales *(1-24)*. De acuerdo con nuestras evidencias actuales, parece probable que la evolución dentro de cualquier especie parásita de una cepa de alta epidemicidad es un suceso ocasional, antes que parte de un proceso normal o periódico.

EL EFECTO DE DIVERGENCIAS GENETICAS EN LA RESISTENCIA DENTRO DE UNA SOLA ESPECIE DE HUESPED

Del mismo modo que diferentes cepas dentro de una sola especie parásita difieren en su capacidad de infectar y matar a una especie particular de huésped, diferentes cepas, o razas, dentro de una sola especie de huésped, difieren en su resistencia al ataque; y la disociación de diferentes capacidades infectivas que pueden manifestarse en cepas seleccionadas de un parásito determinado tienen una analogía en la disociación resistencia hacia diferentes parásitos, o hacia diferentes actividades del mismo parásito, lo que puede demostrarse en cepas seleccionadas de huésped.

Algunos observadores han logrado producir, mediante la reproducción artificial, cepas de animales de laboratorio extraordinariamente resistentes, o extraordinariamente susceptibles, a parásitos bacterianos específicos *(25)*. En algunos casos, generaciones posteriores de estas cepas seleccionadas han sido ensayadas frente a otras bacterias, virus, o toxinas. De este modo, Gowen y Schott *(26)* ensayaron dos cepas Silver y S., ingénitas de ratones, frente a *Bacterium typhimurium* y frente al virus de la pseudorra-

bia. La cepa S. era aproximadamente cuatr veces más resistente que la Silver a la *Bacterium typhimurium,* pero Silver era aproximadamente dos veces más resistente que S. a la pseudorrabia. Webster *(27)* produjo cepas de ratones anormalmente resistentes, o anormalmente susceptibles, a la *Bacterium enteritidis,* mediante reproducción selectiva a través de algunas generaciones sucesivas de ratones que habían sobrevivido a la infección de este organismo. A continuación, ensayó estas cepas seleccionadas frente a otras tres bacterias patogénicas, *Pasteurella,* el bacilo de Friedländer, y los neumococos, y también frente al virus de la encefalomielitis ovina "louping ill". La cepa que era anormalmente resistente a la *Bacterium enteritidis* también era relativamente resistente a las otras tres bacterias, pero era menos resistente al virus de "louping ill" que la cepa que era anormalmente susceptible a la *Bacterium enteritidis.* Hill, Hatswell y Topley *(28)* produjeron una cepa de ratones anormalmente resistentes a la inyección de una toxina parcialmente purificada, aislada de *Bacterium typhimurium,* mediante la reproducción selectiva de generaciones sucesivas de ratones que habían sobrevivido a grandes dosis de esta sustancia. Generaciones posteriores de estos ratones resistentes a la toxina fueron ensayados frente a bacilos activos de la misma especie bacteriana, pero resultaron que no eran más resistentes que testigos no seleccionados. Por lo tanto, es evidente que la resistencia genética, aunque no es específica en el mismo sentido que la resistencia que depende de reacciones antígeno-anticuerpos, tiene un alcance limitado, y es una expresión del efecto de diferentes factores que pueden ser heredados de modo independiente.

Las diferencias raciales en cuanto a la resistencia que dependen de estos factores, en los hombres o en los animales, afectarán a la propagación natural de epidemias, aumentando su gravedad en algunas partes del mundo y reduciéndola en otras. También pueden conducir a una diferente incidencia o tasa de mortalidad en las regiones habitadas por una mezcla de razas. No obstante, se debe subrayar que habitualmente es un asunto de la máxima complejidad, al enfrentarse con observaciones registradas de este tipo, el desenredar los efectos de factores genéticos, inmunización por infección previa, e influencias ambientales.

Los biólogos y los estudiosos de la genética de las plantas han ido más lejos en este campo particular, y han obtenido resultados del máximo interés. Por ejemplo, en sus estudios sobre la roya de los tallos de trigo, han demostrado que la resistencia genética de cepas de huésped seleccionadas pueden tener una estrecha relación con las diferentes cepas del parásito *(29).* Una cepa seleccionada de trigo que sea altamente resistente a una cepa de roya puede ser altamente susceptible a otra; de modo que la posibilidad que se nos ofrece aquí de eliminar huéspedes susceptibles mediante la reproducción selectiva depende de nuestra capacidad para producir, mediante el cruce genético apropiado, cepas de trigo que sean resistentes a todas las cepas de roya que probablemente las ataque.

Aparte de las diferencias innatas en resistencia, y las diferencias adquiridas en inmunidad específica, la resistencia del huésped puede verse afectada por una variedad de otros factores, por ciertas deficiencias dietéticas, por exposición a cambios climáticos severos, y así sucesivamente. Nos llevaría demasiado lejos de nuestro tema comentar estos factores con detalle; solo hace falta comentar lo deseable que sería valorar su importancia relativa mediante experimentos u observaciones cuidadosamente controlados antes que intentar asignarles sus papeles respectivos en la marcha natural de los acontecimientos.

SISTEMAS MAS COMPLEJOS

Hasta ahora hemos limitado nuestra atención a la forma más simple de los sistemas epidemiológicos, en la cual una sola especie de parásito reacciona con una sola especie de huésped, aunque cada especie puede dividirse en razas o tipos biológicos que difieren de modo significativo en su comportamiento.

Por otra parte, en nuestras consideraciones de sistemas más complejos, no podemos hacer más que notar analogías. La modificación natural más importante en nuestro sistema simple quizás sea la intervención de un insecto vector; y entre todas las enfermedades humanas transmitidas por insectos vectores, la malaria ocupa el primer lugar.

En lo que se refiere a la prevención, nuestro problema principal sigue siendo la reducción del contacto efectivo entre una persona infectada con el parásito de la malaria y una persona

susceptible al mismo. Pero el contacto efectivo ya no significa solo la propincuidad. Es necesario que la persona infectada sea picada por un mosquito de la especie apropiada en el momento apropiado, cuando los parásitos, en el estadio correcto de su desarrollo, están presentes en el torrente circulatorio de la sangre, y a continuación, que este mismo mosquito pique a un huésped susceptible, no infectado, de nuevo en el momento apropiado, cuando el parásito ha pasado por su ciclo sexual en los tejidos del mosquito. En ausencia de mosquitos de la especie apropiada, y en una concentración adecuada, el parásito de la malaria no puede pasar con una frecuencia efectiva de huésped a huésped, por muy estrecha que sea la concentración de huéspedes; en efecto, la agregación o dispersión de los huéspedes infectados y susceptibles pierde ahora su significado, excepto en lo que está relacionado con la distribución de los insectos vectores, con su capacidad de vuelo, y con sus hábitos de alimentación.

No tengo ni los conocimientos ni el tiempo para comentar la fascinante historia de la prevención de la malaria mediante el control de los mosquitos. Sin embargo, hay dos puntos en la epidemiología de la malaria que se pueden señalar, puesto que tienen una relación directa con los principios generales que hemos considerado en relación con los sistemas más simples.

El primero afecta al propio parásito de la malaria, y a las reacciones al mismo del huésped. Hasta hace poco tiempo, existía la tendencia a presumir que el problema de la resistencia a los protozoos en general, y a la malaria en particular, se diferenciaba de alguna manera fundamental, del de la resistencia a las bacterias y a los virus. En particular, se prestó poca atención al posible efecto de los mecanismos que dependían de las reacciones antígeno-anticuerpos. Este descuido, aunque fuera un resultado natural de dificultades de la técnica, siempre fue biológicamente injustificable, aunque solo fuera porque la producción de anticuerpos específicos es un fenómeno general que sigue a la introducción en los tejidos animales de cualquier proteína extraña, o de cualquier complejo químico extraño del cual una proteína es una parte. Es posible que esta característica pueda ser compartida por otras mayores y más complejas moléculas que no tienen ningún componente proteínico. Recientes estudios sobre la malaria, particularmente la malaria en los monos, y sobre la infección artificial de sujetos humanos como método de curación de ciertas enfermedades mentales, han mostrado muy claramente que existe una inmunidad específica adquirida que depende no solamente de la especie del parásito malárico, sino también de diferentes cepas dentro de una especie, las cuales son claramente análogas a los diferentes tipos antigénicos de bacterias y virus. El papel de las reacciones antígeno-anticuerpos bien puede tener menos importancia en las infecciones por protozoos que en las bacterianas o víricas, pero quizás es igualmente probable que otros mecanismos diferentes de los que dependen de tales reacciones sean más importantes en la resistencia adquirida a las bacterias y virus de lo que generalmente se ha supuesto.

El segundo punto concierne al insecto vector. Del mismo modo que hemos observado que las diferentes razas biológicas dentro de una sola especie parásita, independientemente de las diferencias en el tipo antigénico, difieren de modo significativo en su comportamiento epidemiológico, y que diferentes cepas dentro de una especie huésped pueden manifestar amplias diferencias en resistencia genética, así encontramos que diferentes cepas, o razas, de una sola especie de insecto vector pueden diferir profundamente en su eficacia como agentes de infección, generalmente debido a diferentes predilecciones por la sangre del hombre y otros animales *(30)*.

El tiempo prohíbe una consideración más detenida de las otras complejidades que pueden introducirse en nuestros sistemas epidemiológicos mediante la intervención de huéspedes alternativos o de reservas, o de muchos otros factores que hemos dejado sin comentar; pero hay un último punto que debería destacarse. Siempre que procuramos reducir la frecuencia de una enfermedad infectiva, procuramos, de una u otra manera, y generalmente mediante ataques sincronizados en muchos frentes diferentes, reducir la probabilidad de que un parásito patogénico acceda a un huésped susceptible. Jamás necesitamos, por medio de nuestra propia acción, reducir la probabilidad a cero. El sistema biológico, del cual depende cualquier prevalencia endémica o epidémica, se encuentra en equilibrio inestable, ya sea cambiando en favor del parásito, o haciéndolo en favor del huésped. A medida que reducimos la frecuencia del contagio efectivo, reducimos la masa de material

infectivo del cual depende, en parte, la probabilidad de una mayor difusión. Si conseguimos inclinar suficientemente el equilibrio, el propio sistema hará lo demás, y la enfermedad disminuirá a proporciones imperceptibles e incluso desaparecerá.

Para terminar, quiero expresar mi agradecimiento a los Sres. W. T. Russell, W. J. Martin y E. Lewis Faning por su ayuda para obtener ciertos datos estadísticos, y en la preparación de algunas de las figuras.

Referencias

(1) Greenwood, M., A. B. Hill, W.W.C. Topley y J. Wilson. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond,* No. 75, 1936.

(2) Topley, W.W.C. *J Hyg Camb* 21:20, 1922.

(3) Topley, W.W.C. y J. Wilson. *J Hyg Camb* 24:295, 1925.

(4) Greenwood, M., A.B. Hill, W.W.C. Topley y J. Wilson. *J Hyg Camb* 39:109, 1939.

(5) Topley, W.W.C. y G. S. Wilson. *J Hyg Camb* 21:237, 1923.

(6) School Epidemics Committee, Med. Res. Count. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond.* No. 227, 1938.

(7) Topley, W.W.C., J. Ayrton y E. R. Lewis. *J Hyg Camb* 23:223, 1924.

(8) Greenwood, M., W.W.C. Topley y J. Wilson. *J Hyg Camb* 31:257, 403.

(9) Topley, W.W.C. *J Hyg Camb* 20:103, 1921.

(10) Topley, W.W.C., M. Greenwood y J. Wilson. *J Path Bact* 34:523, 1931.

(11) Dudley, S. F. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond.* No. 75, 1923.

(12) Dudley, S. F. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond. No. 111, 1926.*

(13) Webster, L. T. *J Exp Med* 37:231, 1923.

(14) Webster, L. T. *J Exp Med* 38:33, 45, 1923.

(15) Webster, L. T. *J Exp Med* 39:129, 837, 879, 1924.

(16) Webster, L. T. *J Exp Med* 40:109, 1924.

(17) Webster, L. T. *J Exp Med* 42:1, 1925.

(18) Webster, L. T. *J Exp Med* 43:573, 1926.

(19) Webster, L. T. *J Exp Med* 51:219, 1930.

(20) Webster, L. T. *J Exp Med* 52:901, 909, 931, 1930.

(21) Webster, L. T. y C. G. Burn. *J Exp Med* 44:343, 359, 1926.

(22) Webster, L. T. y C. G. Burn. *J Exp Med* 45:911, 1927.

(23) Webster, L. T. y C. G. Burn. *J Exp Med* 46:855, 871, 1927.

(24) Topley, W.W.C., M. Greenwood y J. Wilson. *J Path Bacteriol* 34:523, 1931.

(25) Hill, A. B. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond.* No. 196, 1934.

(26) Gowen, J. W. y R. G. Schott. *Am J Hyg* 18:674, 1933.

(27) Webster, L. T. *J Exp Med* 57:819, 1933.

(28) Hill, A. B., J. M. Hatswell y W.W.C. Topley. *J Hyg Camb* 40:538, 1940.

(29) Craigie, J. N. Publicación No. 666, Departamento de Agricultura, Canadá, 1940.

(30) Hackett, L. W. *Malaria in Europe.* Oxford University Press, 1937.

CONCLUSION DE UN ESTUDIO DE DIEZ AÑOS SOBRE LA FLUORURACION DEL AGUA[1]

David B. Ast[2] y Edward R. Schlesinger[3]

En los lugares donde el suministro de agua potable contiene iones de fluoruro en una concentración óptima en el origen, la experiencia de caries dental de niños que beben estas aguas fluoruradas durante los años del desarrollo de la dentadura es aproximadamente un 60% menor que entre los niños de zonas donde el suministro de agua es deficiente en fluoruro *(1)*. Los adultos que han utilizado continuamente tales abastecimientos de agua gozan para su dentadura de los beneficios obtenidos en la niñez *(2)*.

La fluoruración controlada del agua para la prevención de la caries dental, es decir, la adición de compuestos de fluoruros en concentración óptima a los suministros deficitarios en fluoruros se ha estudiado desde 1945 en tres zonas diferentes. Estos estudios demostraron que la caries dental puede prevenirse con efectividad por medio de la fluoruración controlada del agua en el mismo grado que en los lugares donde el agua contiene fluoruro en el origen. Una revisión reciente *(3)* presentó las tasas de CPE (dientes cariados, perdidos o empastados) de los niños de seis a 10 años, después de nueve años de experiencia con el uso de fluoruro en Grand Rapids, Michigan, Newburgh, Nueva York y Brantford, Ontario, y comparó estos datos con los de Aurora, Illinois, que utiliza un abastecimiento de agua con fluoruro de origen natural con una concentración de 1,2 ppm de F. Se encontró que las tasas para las edades de seis a nueve años eran altamente comparables en las cuatro comunidades, y las tasas a la edad de 10 años para las tres comunidades que fluoruraban sus abastecimientos de agua se aproximaban al nivel esperado según el que se encontró en Aurora.

Uno de los estudios más extensos, el estudio de Newburgh-Kingston sobre la relación de caries y flúor, ha presentado recientemente su informe final basado en 10 años de experiencias de fluoruración. El informe, que contiene tres documentos definitivos sobre la historia del estudio y sus aspectos pediátricos y dentales, y un cuarto documento que trata del metabolismo del fluoruro, se presentó al Instituto de Patología Clínica Oral de Nueva York el 12 de diciembre de 1955. Estos documentos aparecen en el número de marzo de 1956 del *Journal of the American Dental Association (4-7)*.

Antes del inicio en 1945 de programas de fluoruración controlada del agua, amplias investigaciones epidemiológicas *(8, 9)* habían demostrado: 1) la aparición de un defecto en el esmalte de los dientes, que se decoloraba y, en casos extremos, causaba picaduras en el esmalte; 2) el descubrimiento de que el esmalte manchado o moteado se originaba por la ingestión de aguas fluoruradas en el origen durante los años de calcificación del esmalte; 3) la relación directa entre el grado de moteado y el contenido de fluoruro del agua; 4) una relación inversa entre caries dental y dientes fluorados o moteados, y 5) que donde el abastecimiento de agua contenía aproximadamente 1,0 ppm de F, los habitantes gozaban de una considerable protección contra la caries dental sin el riesgo del afeamiento de esmalte moteado.

En 1939, Cox *et al. (10)* sugirieron que la adición de fluoruros a los alimentos y al agua, para elevar el contenido de fluoruro hasta el nivel óptimo, podría prevenir la caries dental si se ingería durante los años del desarrollo de la dentadura. En 1942, Ast *(11)* describió un plan para ensayar la hipótesis de una relación entre la caries y el fluoruro. Propuso un estudio de dos comunidades comparables con abastecimientos de agua deficientes en fluoruro, una de las cuales tendría su suministro de agua com-

Fuente: *American Journal of Public Health* 46(3):265-271, 1956.

[1]En forma condensada se resume el estudio realizado en Newburgh y Kingston durante una década acerca de la relación entre las caries y los fluoruros, con alguna información adicional sobre la seguridad de la fluoruración del agua.

[2]Director, Dirección de Salud Dental, Departamento de Salud del Estado de Nueva York, Albany, Nueva York, E.U.A.

[3]Director Adjunto, División de Servicios Médicos, Departamento de Salud del Estado de Nueva York.

plementado con fluoruro de sodio para elevar su contenido de flúor hasta 1,0 ppm, y la segunda serviría como testigo.

Este proyecto fue considerado por el Departamento de Salud del Estado de Nueva York. En 1944, se constituyó un Comité de Asesoramiento Técnico en la Fluoruración de los Abastecimientos de Agua para estudiar la propuesta. También se le pidió al Comité que recomendara los tipos de exámenes médicos y dentales que habría que efectuar para determinar la eficacia y seguridad de la fluoruración del agua. Después de una cuidadosa revisión de la literatura y de los objetivos del estudio, el comité recomendó que se emprendiera un estudio a largo plazo. Se pidió que participaran en un estudio de 10 años a las ciudades de Newburgh y Kingston, cada una de ellas con una población aproximada de 30.000 habitantes, alejadas entre si alrededor de 35 millas, situadas en la orilla oeste del río Hudson, y que utilizaban abastecimientos de agua deficientes en fluoruro. Newburgh dio su consentimiento para servir como área de estudio y complementar su abastecimiento de agua con fluoruro de sodio para elevar su contenido de flúor hasta 1,0 – 1,2 ppm. Kingston estuvo de acuerdo en servir como área testigo y continuar utilizando su suministro de agua con aproximadamente 0,1 ppm de F.

En junio de 1944 comenzaron los exámenes pediátricos y dentales iniciales y el 2 de mayo de 1945 se procedió a la fluoruración del abastecimiento de agua de Newburgh. Este proceso ha continuado en operación desde dicha fecha. Los datos iniciales muestran que los niños entre seis y 12 años de edad de ambas ciudades tenían una experiencia similar de caries dental. La tasa de Kingston era de 20,2 dientes CPE por 100 dientes permanentes, y la de Newburgh era de 20,6. Los informes periódicos de los progresos han demostrado una tendencia descendente en la experiencia de caries dental entre los niños de Newburgh. En Kingston las tasas de caries han permanecido sin cambio importante.

En junio de 1955, después de 10 años de fluoruración, se completaron los exámenes clínicos y radiológicos intraorales. En Newburgh, se examinaron 1.519 niños de seis a 14 años y 109 de 16 años, los cuales habían residido en forma continuada en la población a lo largo del período de fluoruración. En Kingston se examinaron 2.021 niños de seis a 14 años, y 119 de 16 años. En ambas ciudades el dentista principal del equipo realizó los exámenes clínicos, y el dentista principal y el higienista dental del equipo del estudio efectuaron los exámenes radiológicos. Las películas se procesaron y enviaron a la oficina de la Dirección de Salud Dental de Albany. Allí, los estadísticos distribuyeron aleatoriamente las series de películas de tal forma que las personas encargadas de interpretarlas no sabían si estaban examinando una película de Newburgh o de Kingston.

Los niños de seis a nueve años de Newburgh habían utilizado agua fluorurada durante todo el transcurso de su vida. Los niños de 10 a 12 años, que tenían menos de dos años de edad en 1945, habían usado el agua fluorurada durante la calcificación parcial de las coronas de los primeros molares permanentes, y durante todo el período de calcificación de las coronas de los segundos molares permanentes. Los niños de 13 a 14 años tenían de tres a cuatro años en 1945. Estos niños comenzaron a ingerir agua fluorurada después de la calcificación de las coronas de los primeros molares, pero antes de la erupción de estos dientes, y la bebieron durante todo el período de calcificación de las coronas de los segundos molares. Los jóvenes de 16 años tenían seis años cuando comenzó la fluoruración. En aquel momento, sus primeros molares permanentes comenzaban la erupción en la boca, y las coronas de sus segundos molares estaban casi completamente calcificadas.

La tasa de CPE para los niños de seis a nueve años de Newburgh era 58% más baja que para la de los niños de Kingston. Los niños de 10 a 12 años de Newburgh tenían una tasa de CPE de 53% menor. La tasa de CPE era 48% más baja que la de Kingston a la edad de 13 a 14 años, y 41% a la edad de 16 años (Cuadro 1).

Al primer molar definitivo frecuentemente se le denomina como la piedra angular del arco dental, y merece una consideración especial debido a su estratégica posición en la boca. Esta muela, debido a su morfología y la temprana edad en la cual se produce su erupción en la boca, a menudo sucumbe a la caries dental en los primeros años de vida. Por lo tanto es significativo observar que entre los niños de seis a nueve años de Newburgh, la tasa de CPE para los primeros molares permanentes era 53% más baja que entre los niños de Kingston en el mismo grupo de edad. La tasa de CPE en Newburgh a la edad de 10 a 12 años era 30% más baja, 14% a la edad de 13 a 14 años y 4% a la edad

Cuadro 1. Dientes CPE[a] por 100 niños de seis a 16 años de edad, basados en exámenes clínicos y radiológicos en Newburgh[b] y Kingston, Nueva York, 1954-1955.

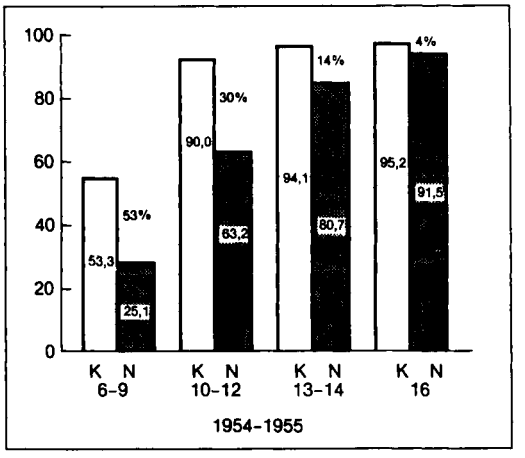
Edad[d]	Número de niños con dientes permanentes		Número de dientes CPE		Dientes CPE por 100 niños con dientes permanentes[c]		
	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Diferencia porcentual K-N
6- 9[e]	708	913	672	2.136	98,4	233,7	−57,9
10-12	521	640	1.711	4.471	328,1	698,6	−53,0
13-14	263	441	1.579	5.351	610,1	1.170,3	−47,9
16	109	119	1.063	1.962	975,2	1.648,7	−40,9

[a]CPE incluye dientes permanentes cariados, perdidos (posteriormente a su erupción), o empastados.
[b]La adición de fluoruro de sodio al suministro de agua de Newburgh comenzó el 2 de mayo de 1945.
[c]Edad en años cumplidos en el momento del examen.
[d]Ajustado a la distribución por edad de los niños examinados en Kingston que tenían dientes permanentes en el momento del examen de 1954-1955.
[e]Los niños de Newburgh de este grupo de edad estuvieron expuestos al agua fluorurada desde el nacimiento.

de 16 años, en comparación con los niños de Kingston (Figura 1).

De mayor significado es la observación de que los niños de Newburgh a la edad de seis a nueve años tenían 68% menos de primeros molares con caries sin tratar, y 88% menos de primeros molares perdidos que los niños de Kingston con la misma edad. Los niños de 10 a 12 años de Newburgh tenían una tasa 45% más baja de caries sin tratar, y 78% más baja de primeros molares perdidos. A la edad de 12 a 14 años las diferencias eran de 26% para caries sin tratar y de 42% para primeros molares perdidos, y a la edad de 16 años las diferencias eran de 41% para caries no tratadas y de 32% para primeros molares perdidos (Cuadro 2).

Figura 1. Primer molar CPE.



Otra observación significativa era que los fluoruros ingeridos con el agua proporcionan una protección selectiva a las superficies proximales (adyacentes) de los dientes, en comparación con las superficies oclusivas (utilizadas para masticar). Esto es de una gran importancia, debido a que las superficies proximales presentan dificultades tanto de detección como de corrección de las caries. Con frecuencia las caries en las superficies proximales de un diente requieren la eliminación de gran parte de la estructura sana del diente para poder colocar un empaste adecuado. En cada uno de los niveles de edad estudiados, el porcentaje de caries diferenciables en las superficies proximales era aproximadamente tres veces mayor entre los niños de Kingston que entre los de Newburgh.

A la edad de seis a nueve años, todos los caninos y molares deciduos normalmente se encuentran presentes en la boca. Si falta cualquiera de estos dientes, puede presumirse que se perdieron debido a caries. Entre los niños de seis a nueve años de Newburgh, el 25,5% tenían todos estos dientes presentes y sin caries, frente al 4,7% de los niños de Kingston (Cuadro 3).

Los estudios epidemiológicos de Dean *(12)* acerca de la fluorosis dental endémica demostraron que no había desfiguración por fluorosis dental a un nivel de aproximadamente 1,0 ppm de F. Desafortunadamente, el término de esmalte moteado o fluorosis dental se aplica a todos los grados de esta condición. En sus formas

Cuadro 2. Estado de los primeros molares permanentes que erupcionaron en niños de seis a 16 años de edad, basado en exámenes clínicos y radiológicos, Newburgh[a] y Kingston, Nueva York, 1954-1955.

	Porcentaje de primeros molares permanentes que erupcionaron[b]									
	Sin caries		CPE[d]		Empastados		Caries no tratadas		Perdidos	
Edad[c]	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston
6- 9[e]	74,9	46,7	25,1	53,3	14,2	17,8	10,6	33,2	0,3	2,4
10-12	36,8	10,0	63,2	90,0	40,2	41,3	20,5	37,1	2,5	11,6
12-14	19,3	5,9	90,7	94,1	43,9	40,5	27,0	36,7	9,8	16,9
16	8,5	4,8	91,5	95,2	55,0	36,6	20,9	35,5	15,6	23,1

[a]La adición de fluoruro de sodio al suministro de agua de Newburgh comenzó el 2 de mayo de 1945.
[b]Ajustado a la población de primeros molares permanentes en el examen de Kingston de 1954-1955.
[c]Edad en años cumplidos en el momento del examen.
[d]CPE incluye dientes permanentes cariados, perdidos (posteriormente a su erupción), o empastados.
[e]Los niños de Newburgh de este grupo de edad estuvieron expuestos al agua fluorurada desde el nacimiento.

Cuadro 3. Número y porcentaje de niños de seis a nueve años de edad, sin caries en los caninos deciduos y primeros y segundos molares deciduos, basado en exámenes clínicos y radiológicos, Kingston y Newburgh,[a] Nueva York, 1954-1955.

Edad[b]	Número de niños examinados		Número de niños con los 12 dientes presentes y sin caries		Porcentaje de niños con los 12 dientes presentes y sin caries	
	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh	Kingston	Newburgh
6	216	184	24	68	11,1	37,0
7	255	208	12	58	4,7	27,9
8	277	213	5	53	1,8	24,9
9	192	129	3	13	1,6	10,1
Total	940	734	44	192	4,7	26,2
Tasa ajustada[c]					4,7	25,5

[a]La adición de fluoruro de sodio al suministro de agua de Newburgh comenzó el 2 de mayo de 1945.
[b]Edad en años cumplidos en el momento del examen. Los niños de Newburgh de este grupo de edad estuvieron expuestos al agua fluorurada desde el nacimiento.
[c]Ajustado a la distribución por edad de los niños de Kingston en el examen de 1954-1955.

más graves, produce manchas de decolaración y posibles picaduras del esmalte. No obstante, en las formas más leves de fluorosis, el esmalte del diente tiene gran brillo, el cual realza la belleza del diente en lugar de desfigurarlo. Para la detección de los primeros síntomas de fluorosis dental se necesita un examinador con gran experiencia en áreas de fluorosis endémica. El dentista medio tiene todas las probabilidades de no detectar los primeros indicios del moteado.

Para determinar si los niños de Newburg mostraban cualquier indicio de fluorosis dental, se pidió que un médico especialmente capacitado del Servicio de Salud Pública, con larga experiencia en la detección de las lesiones más leves, hiciera los exámenes. Examinó a 621 niños de seis a 14 años en Newburgh, de los cuales 438 habían residido allí en forma continuada desde el comienzo de la fluoruración. En Kingston, examinó a 612 niños de la misma edad. Se hicieron exámenes para detectar, además de la fluorosis dental, opacidades del esmalte debidas a causas diferentes de la ingestión de fluoruros. Generalmente estas otras opacidades del esmalte son hipoplasias evolutivas. Por lo común aparecen como manchas circulares, blancas o coloreadas, y la mayoría de ellas son evidentes incluso para ojos inexpertos.

Entre los 438 niños con residencia continua en Newburgh, 46 tenían una fluorosis cuestionable, 26 la tenían muy leve y seis leve. No había casos de moteado moderado o grave, y en ningún caso había decoloración desfigurante. De los niños examinados en Newburgh, 36 tenían opacidades no debidas a la fluorosis. De los 612 niños examinados en Kingston, 115 tenían opacidades no debidas a la fluorosis. La frecuencia relativamente baja de opacidades del esmalte no debidas a la fluorosis en Newburgh, comparada con la de Kingston, tiende a confirmar un informe previo *(13)* acerca de que los fluoruros ingeridos con el agua, en la concentración recomendada, habrían reducido la aparición de puntos hipoplásticos en los dientes.

Los mismos grupos de niños examinados para detectar opacidades del esmalte también se examinaron para detectar evidencia de gingivitis. Se registró solo un resultado positivo para la gingivitis notoria, con lo cual fue posible hacer hincapié en la enfermedad avanzada y minimizar el sesgo del examinador. Ligeramente, pero de modo significativo, había más gingivitis entre los niños de Kingston que entre los de Newburgh.

El informe final sobre los descubrimientos pediátricos del estudio de Newburgh-Kingston puso de manifiesto que todas las evidencias científicas disponibles en el momento de la primera propuesta del estudio indicaban la seguridad de beber agua que contuviera aproximadamente 1,0 ppm de F en el origen. En aquel momento no había motivos para pensar que los fluoruros, al añadirse al agua potable como una parte del proceso de tratamiento del agua, actuarían de

forma diferente de los fluoruros que ya se encontraban presentes. No obstante, se consideró deseable ensayar esta posibilidad remota bajo condiciones cuidadosamente controladas que se establecieron para el estudio a largo plazo de Newburgh-Kingston.

Se estudiaron grupos estrechamente similares de niños en Newburgh y Kingston. En el año final del estudio, 500 de los niños inscritos en Newburgh y 405 en Kingston se examinaron en la clínica del estudio. Los puntos en los cuales se concentró el examen fueron los relacionados con los posibles efectos sistémicos de la ingestión de fluoruros, tal como se manifiestan por cambios en el crecimiento y desarrollo, o por resultados anormales en los exámenes físicos, radiológicos y de laboratorio. Un pediatra calificado practicó a cada niño una revisión médica general; se midió la estatura y el peso y se tomaron radiografías de la mano derecha, de ambas rodillas y de la espina dorsal. Observadores independientes que no tenían conocimientos de la ciudad de procedencia de las radiografías individuales estimaron la densidad y edad ósea (maduración del esqueleto). También se hicieron análisis de laboratorio que incluyeron nivel de hemoglobina, recuento total de leucocitos y análisis rutinario de orina. No se detectaron diferencias con significado médico entre los grupos de niños de las dos ciudades. Esto indicó la ausencia de cualquier indicio sugerente de efectos sistémicos debidos al hecho de beber agua fluorurada durante el período de más rápido crecimiento. Además, se realizaron estudios detallados especiales de los ojos y oídos de un pequeño grupo de niños; estos incluyeron la determinación de la agudeza y el campo visual y el nivel de audición. Los resultados de estos exámenes especiales estaban completamente dentro del margen de prevalencia esperada para las condiciones estudiadas.

Se hizo referencia a otro artículo recientemente publicado *(14)*, que presentaba otras pruebas de la ausencia de efectos sistémicos procedentes del agua fluorurada. El objetivo de este estudio fue determinar la existencia de efectos irritantes en los riñones como resultado del uso prolongado de agua fluorurada. En ambas ciudades se determinó la excreción cuantitativa de albúmina, de glóbulos rojos y de sedimentos en muestras de la orina de 12 horas, de muchachos de 12 años de edad, utilizando la técnica Addis modificada. Las diferencias en los resultados entre los grupos de las dos ciudades tendían a favorecer a los niños de Newburgh, pero no se podía atribuir significado médico a ninguna de las diferencias.

La revisión de los conocimientos actuales del metabolismo de los fluoruros, particularmente en el cuerpo humano, utilizó esta información para estimar los factores de seguridad en la fluoruración del agua. Los conocimientos de los niveles de fluoruros en sangre, de la tasa y el mecanismo de excreción urinaria de fluoruros, y de la magnitud y el mecanismo de la deposición en los huesos, aumentan nuestra comprensión de algunos efectos biológicos importantes de las dosis tóxicas de fluoruros, tales como envenenamiento agudo por fluoruros, fluorosis incapacitante, osteosclerosis y esmalte moteado.

El nivel de fluoruros en la sangre en animales experimentales que recibieron dosis letales de fluoruros sube hasta alcanzar un pico en un intervalo de media hora a una hora, desciende rápidamente dentro de las dos o tres horas, y vuelve a su nivel normal al cabo de 24 horas. La sangre no tiene tendencia a acumular fluoruros, aunque el nivel de fluoruros en la sangre de las personas que beben agua fluorurada es algo más alto que el de las personas que beben agua deficiente en fluoruros.

Cuando el hombre ingiere pequeñas cantidades de fluoruros excreta rápidamente en la orina una fracción significativa. Es probable que cuando el hombre ingiere pequeñas cantidades de fluoruros equivalentes a las del agua fluorurada durante un intervalo de años, la excreción urinaria diaria exceda de la mitad de la cantidad absorbida cada día. La extraordinariamente rápida y eficiente excreción de fluoruros por la orina se atribuye a una reabsorción algo más baja de fluoruros en los túbulos de los riñones que la característica de los cloruros.

El otro mecanismo de eliminación de fluoruros de la sangre es mediante la deposición en los huesos; es probable que la cantidad de fluoruros presentes en los músculos dependa directamente de la cantidad de fluoruros ingeridos por el cuerpo día tras día. El mecanismo de deposición de los fluoruros es muy simple; los iones de fluoruro reemplazan a los grupos hidroxilos de la superficie de los cristales óseos. No existen indicios de cualquier desventaja biológica notable como resultado de esto. La deposición de fluoruros en los huesos es un proceso reversible.

Con respecto al envenenamiento agudo por fluoruros, hay un factor de seguridad de al menos 2.500 veces en la fluoruración del agua. Los mecanismos de la fluoruración del agua son tales que es imposible producir un envenenamiento agudo tanto accidental como intencionado.

La fluorosis incapacitante, caracterizada por una rigidez de la espalda debida a la calcificación de los ligamentos anchos de la espalda, se produce por una ingestión diaria de 20 a 80 miligramos o más de fluoruros durante 10 a 20 años. Puesto que cinco galones de agua fluorurada con 1 ppm de F contienen 20 miligramos, es evidente que la fluorosis incapacitante jamás puede producirse bebiendo agua fluorurada. Los primeros indicios de osteosclerosis, una hipercalcificación detectable mediante examen radiográfico, no se producen por una ingestión de fluoruros que no supere de 8 a 10 veces el nivel del agua fluorurada.

También se han revisado las evidencias respecto a enfermedades del corazón, riñones, cáncer, y la posible influencia de los fluoruros en el tiroides. Existe una abundancia de estadísticas que indican la ausencia de influencias, en cualquiera de estas enfermedades, de la ingestión de fluoruros en los niveles encontrados en cualquier suministro de agua de los Estados Unidos. Estudios sobre el uso de fluoruro radiactivo en animales experimentales muestran que la glándula tiroides no concentra fluoruros como lo hace con los yoduros. La presencia de una deficiencia renal en los animales experimentales y los hombres que padecen una enfermedad renal de larga duración parece que no afecta a la excreción de fluoruros por los riñones.

Después de 10 años de experiencias, el extenso análisis del estudio de Newburgh-Kingston sobre la relación entre caries y fluoruros, añadido a la abundancia de pruebas presentadas previamente, demuestra de forma concluyente dos hechos importantes: que la fluoruración es efectiva para reducir la caries dental y que es una práctica segura de salud pública.

Referencias

(1) Dean, H. T., F. A. Arnold y E. Elvove. Domestic water and dental caries. *Public Health Rep* 57:1155, 1942.

(2) Russell, A. L. y E. Elvove. Domestic water and dental caries: VII. A study of the fluoride-dental caries relationship in an adult population. *Public Health Rep* 66:1389, 1951.

(3) Dean, H. T. Fluorine in the control of dental caries. *J Am Dent Assoc* 52:1, 1956.

(4) Hilleboe, H. E. History of the Newburgh-Kingston caries fluorine study. *J Am Dent Assoc* Vol. 57 (Mar.), 1956.

(5) Schlesinger, E. R. *et al.* The Newburgh-Kingston caries fluorine study: XIII. Pediatric findings after ten years. *J Am Dent Assoc* Vol. 57 (Mar.), 1956.

(6) Ast, D. B. *et al.* The Newburgh-Kingston caries fluorine study: XIV. Combined clinical and roentgenographic dental findings after ten years of fluoride experience. *J Am Dent Assoc* Vol. 57 (Mar.), 1956.

(7) Hodge, H. C. Fluoride metabolism: Its significance in water fluoridation. *J Am Dent Assoc* Vol. 57 (Mar.), 1956.

(8) Moulton, F. R. (ed.), *Fluorine and Dental Health.* Washington, D.C., American Association for the Advancement of Science, 1942.

(9) Moulton, F. R. (ed.), *Dental Caries and Fluorine.* Washington, D. C., American Association for the Advancement of Science, 1946.

(10) Cox, G. J., M. C. Matuschak, *et al.* Experimental dental caries IV. Fluorine and its relation to dental caries. *J Dent Res* 18:481, 1939.

(11) Ast, D. B. The caries-fluorine hypothesis and a suggested study to test its application. *Public Health Rep* 58:857, 1943.

(12) Dean, H. T. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. *Public Health Rep* 53:1413, 1938.

(13) Zimmerman, E. R. Fluoride and nonfluoride enamel opacities. *Public Health Rep* 69:1115, 1954.

(14) Schlesinger, E. R., D. E. Overton y H. C. Chase. Study of children drinking fluoridated and nonfluoridated water: Quantitative urinary excretion of albumin and formed elements. *JAMA* 160:21, 1956.

LA INFLUENCIA DEL SUPLEMENTO VITAMINICO EN LA DIETA DE MUJERES EMBARAZADAS Y EN LACTANCIA EN LA INTELIGENCIA DE SUS HIJOS[1]

Ruth F. Harrell,[2] Ella R. Woodyard[2] y Arthur I. Gates[2]

Este estudio intenta determinar si la inteligencia de los niños puede verse afectada de una forma medible por los suplementos vitamínicos ingeridos por mujeres embarazadas y en período de lactancia. Mientras examinaba a grupos de niños retrasados y registraba sus historias, uno de los autores (Harrell) notó la alta incidencia de nutrición defectuosa en la vida prenatal de estos deficientes mentales. Surgió la idea de que una dieta materna cualitativamente inadecuada durante el embarazo pudiera ser un factor que militaba contra el desarrollo óptimo del sistema nervioso del feto.

El efecto perjudicial de una deficiencia temprana del complejo de vitamina B en la capacidad de aprendizaje de ratas de 70 días de edad fue indicado por Maurer y Tsai *(1)*. Posteriormente, Maurer y otros estudiaron este problema en las ratas *(2-4)* y Balken y Maurer *(5)* hicieron una tentativa de extender sus observaciones a los seres humanos. Bernhardt y otros *(6-8)* presentaron resultados que sugerían que las ratas, alimentadas con una dieta normal, aprendieron de una manera mucho mejor al compararlas con animales sometidos a una dieta empobrecida; el peor aprendizaje se dio en los animales a los cuales se les empobreció la dieta más temprano. O'Neill *(9-11)* estudió los efectos de deficiencias y excesos de tiamina, y llegó a la conclusión de que criando ratas blancas con estos regímenes opuestos, se producían diferencias significativas en la capacidad de aprendizaje. Una cantidad inferior a 3 μg diarios disminuyó el rendimiento en el laberinto por debajo del normal, mientras que la ingestión de más de 100 μg diarios mejoró el rendimiento por encima del normal. En presencia de un exceso de tiamina, no se observó ninguna mejora tras la adición de riboflabina, piridoxina y pantotenato de calcio. Con anterioridad a muchos de los estudios citados, la investigación de Poole y otros *(12)* condujo a la conclusión, con respecto a la alimentación de bebés, de que "todos los datos disponibles sobre la vitamina B parecen indicar una estrecha interacción en el niño entre el metabolismo y el desarrollo del comportamiento externo". Por lo tanto, parece razonable que un suplemento vitamínico en la dieta de mujeres con dietas deficientes pudiera ocasionar una mejora en la inteligencia de sus hijos.

PROYECTO

Se proporcionaron tabletas de vitaminas como suplemento dietético diario a 2.400 mujeres, divididas igualmente entre una casa de maternidad de Norfolk, Virginia, y otra de Leslie County, Kentucky. El estudio fue realizado de modo simultáneo en ambos grupos desde octubre de 1945 hasta junio de 1948. Una técnica de "doble-ciego" evitó que los sujetos o investigadores conocieran la naturaleza de los suplementos. Se utilizaron cuatro tabletas,[3] con un patrón de distribución al azar cuidadosamente organizado:

Tableta A (grupo A) = 200 mg de ácido ascórbico; Tableta B (grupo B) = 2 mg de tiamina, 4 mg de riboflavina, 20 mg de niacinamida, 15 mg de hierro; Tableta C (grupo C) = placebo inerte; Tableta D (grupo D) = 2 mg de tiamina.

En Norfolk se entrevistó a las futuras madres

Fuente: *Metabolism* 5:555-562, 1956.

[1]Se publicará como una monografía por el Teachers College, Columbia University. Este resumen fue editado por Elmer L. Severinghaus, Vicepresidente para Investigaciones Clínicas, Hoffmann-La Roche, Inc.

Se deja constancia del agradecimiento al Williams-Waterman Fund, Research Corporation, de Nueva York, por el apoyo financiero de los estudios experimentales y estadísticos y a Hoffmann-La Roche, Inc., de Nutley, New Jersey, por su generosa donación de vitaminas y placebos.

[2]Departamento de Fisiología y Educación, College of William and Mary, Williamsburg, Virginia; Teachers College, Columbia University, Nueva York, E.U.A.

[3]Proporcionadas por Hoffmann-La Roche, Inc.

en el momento de su primera inscripción en la clínica gratuita de maternidad. Se les ofreció una tableta "tónico", para uso diario, con la explicación de que era cara, pero que se les proporcionaría gratis si continuaban en el proyecto, y si se comprometían a volver acompañadas de sus hijos a las edades de tres y de cuatro años, con el fin de efectuar unas mediciones. La selección de los cuatro tipos de suplemento se hizo por turno según el orden de registro de nuevas pacientes. Nadie que trató con las tabletas sabía qué tipo se le dió a cada paciente. Estas mujeres fueron examinadas dos veces al mes en la clínica, y además fueron visitadas cada 15 días en sus casas, por enfermeras del Servicio de Maternidad del "King's Daughters". El cumplimiento del programa de uso diario de los suplementos parece que fue satisfactorio, puesto que solo tres de las 1.200 mujeres fueron eliminadas por motivos de incumplimiento aparente, y otras dos debido a su declarada incapacidad para tragar las tabletas. Se entregó cada vez una dosis para dos semanas. Las enfermeras llevaron las tabletas de vitamina a las mujeres que no acudieron a las citas de la clínica.

En Leslie County, debido a los problemas de viaje, ocasionados por las malas carreteras o por falta de carreteras, malas condiciones meteorológicas y convencionalismos de la región, se hizo necesario contar con las visitas mensuales a la clínica y la distribución de los suplementos en cantidades adecuadas para un mes. Cuando las mujeres no acudieron a las citas mensuales de la clínica, se enviaron los suplementos mediante enfermeras y frecuentemente por correo. Por consiguiente, la cantidad total de suplemento vitamínico conseguido en el grupo de Kentucky es indudablemente menor que en el grupo de Norfolk.

Estas dos poblaciones fueron consideradas como razonablemente homogéneas con respecto a las costumbres y situaciones económicas dentro de cada grupo, pero se sabía que diferían al menos con respecto a las siguientes características:

Norfolk: 80% de raza negra; la mayoría de las madres tenían empleo fuera del hogar; urbano, superpoblado; dieta pobre, limitada por la economía. La muestra de población fue limitada a las familias del nivel económico más bajo de Norfolk, debido a las disposiciones de la clínica.

Kentucky: Todas de raza blanca, con ascendencia de Gran Bretaña; muy pocas madres tenían empleo; rural; dieta corriente, pero generalmente no muy inadecuada. La muestra de población era representativa de la región, puesto que casi todas las mujeres en las familias de Leslie County eran atendidas por este servicio de maternidad y obstetricia.

EXAMEN DE LOS NIÑOS

La prueba de inteligencia se efectuó mediante el uso de partes seleccionadas de la Escala Stanford-Binet revisada por Terman-Merrill, utilizando el impreso L para los niños de tres años y de cuatro años. Aunque estas pruebas no parecían estar perfectamente adaptadas para los niños de ninguno de los dos grupos, las dificultades fueron más evidentes en el grupo rural de Kentucky, donde algunos de los dibujos representaban objetos totalmente desconocidos para estos niños. En Kentucky, las dificultades prácticas limitaron el ensayo a los niños de tres años de edad.

En el momento de la inscripción en la clínica, cada mujer se había comprometido a volver acompañada del hijo esperado durante la semana de su tercer y cuarto cumpleaños, con el fin de medir su altura y peso, y para comprobar su inteligencia. Durante la semana que precedía a cada cumpleaños, se mandó por correo a cada madre una tarjeta, para recordarle que llevara al niño para que recibiera su "dinero de cumpleaños" (un dólar) y un bastón de caramelo. Si no se presentaba la madre con su hijo, las enfermeras visitantes hacían hasta tres tentativas para encontrarlos. Casi todos los casos en los cuales no se logró localizar a los niños para examinarlos se debían a mudanzas fuera de la comunidad. El alto grado de transitoriedad característico de Norfolk explica el número menor de niños allí examinados que en Kentucky.

Obstáculos físicos dificultaron la obtención de datos antropométricos en Kentucky, ya que no había posibilidad que las enfermeras llevaran básculas en sus visitas a las casas más remotas. También la actitud de esta gente de montaña hizo imposible obtener historiales médicos tan buenos como hubiera sido de desear. Esta actitud también hizo necesario que el examinador propiciara encuentros especiales para obtener la cooperación de la familia, además de la del niño, en la prueba de inteligencia. En ambas

regiones, las causas principales que redujeron los números de niños examinados en los grupos iniciales de 1.200 futuras madres fueron: mudanza a otra comunidad, muertes, o fallo de lograr a término el nacimiento del niño. El deseo de obtener alguna información sobre la dieta de cada mujer se vio frustrado por la tendencia manifestada de expresar burdas invenciones en el grupo de Norfolk, y por la extraordinaria reticencia individual de la gente de la región montañosa de Kentucky. Por lo tanto, se abandonaron las historias dietéticas tan pronto se inició el estudio.

RESULTADOS

En Norfolk, 612 mujeres completaron el programa de tomar suplementos y 518 niños estuvieron disponibles para los exámenes a la edad de tres años; 370 niños fueron examinados a los cuatro años de edad. El peso medio al nacimiento de estos niños no era significativamente diferente entre los cuatro grupos que recibieron las cuatro clases de tabletas. Para el grupo total, el peso medio al nacimiento fue de 7,42 libras, el más bajo registrado fue de 3,5 libras. La distribución de cocientes de inteligencia (CI) en los niños de tres a cuatro años se muestra en los Cuadros 1 y 2.

Los estudios estadísticos de estos datos[4] mediante el método de análisis de la variancia muestran diferencias muy significativas en los CI de los cuatro grupos. Las diferencias más evidentes se muestran al comparar los tres grupos que recibieron vitaminas con el grupo que recibió el placebo. Las diferencias entre los grupos con suplementos A, B y D no son significativas. Los CI medios de los tres grupos que recibieron vitaminas tienden uniformemente a favorecer al grupo B (vitaminas mixtas) sobre el grupo D (solo tiamina) o el grupo A (solo ácido ascórbico).

Los valores mostrados en el Cuadro 3 bajo $F_{.99}$ son números resumidos que indican la máxima variancia que ocurriría en un 99% de una distribución normal teórica (con los factores delimitados tal como se hizo en nuestra muestra). Ya que los valores de la razón de las variancias, calculados de nuestras observaciones, comparados con $F_{.99}$ (nivel de confianza del 1%), son claramente mayores de los que se esperaría obtener en una distribución normal, confiamos que las relaciones entre grupos tienen un significado real, y definitivamente no se deben a errores de muestreo o a la casualidad. Cuando $F_{.95}$ se utiliza para comparación con el F calculado, se observa que las diferencias están dentro de los límites de la casualidad y por lo tanto no tienen ningún significado independiente ($F_{.95}$ indica el nivel de seguridad del 5%).

La diferencia en el CI entre el grupo que recibió vitaminas B mixtas (grupo B) y el grupo que recibió placebo (grupo C), con referencia a los niños de cuatro años de Norfolk, es de 8,1 puntos (101,7-93,6), y en los niños de tres años, de 5,0 puntos (103,4-98,4). La mayoría de los psicólogos y educadores considerarían una diferencia de ocho puntos en el CI como clínica o educacionalmente significativa; una diferencia de cinco puntos podría considerarse como difícil de discernir, pero, sin embargo, significativa en relación con un período de tiempo, por ejemplo, en el período de educación escolar primaria.

Las tentativas de detectar diferencias clínicas significativas entre las madres de los grupos no tuvieron éxito. Estas incluyeron el análisis de datos sobre edad, paridad, dolores de cabeza, vómitos, hipertensión, estreñimiento, hemorragias, densidad de la orina y albúmina, y la incidencia de enfermedades venéreas. Los fallos en establecer diferencias significativas en estos aspectos aumentan la probabilidad de significado en las comparaciones de tests de inteligencia sin y con suplemento vitamínico.

En Leslie County, empezando con 1.200 mujeres durante el embarazo, 811 niños estaban disponibles para la prueba a la edad de tres años. El Cuadro 4 presenta la distribución de frecuencias de los CI. Las diferencias entre los cuatro grupos son claramente insignificantes. En este grupo, es evidente una inteligencia media más alta que en el grupo de Norfolk, a pesar de que las dificultades con la prueba fueron más desfavorables respecto al grupo de Kentucky. Los datos sobre el peso al nacer casi no difirieron de los del grupo de Norfolk, ni tampoco existía una diferencia aparente entre los grupos, correlacionada con los cuatro suplementos cuando estos fueron tomados por las madres. No se logró establecer ninguna correlación significativa mediante el análisis de la variancia o mediante un diagrama de dispersión para las diferentes

[4]Realizados por R. E. Wheeler, Howard College, Birmingham, Alabama.

Cuadro 1. Distribuciones de frecuencias de los cocientes de inteligencia (CI) de los niños de tres años de edad de Norfolk.

	Grupo				
CI	A	B	C	D	Total
57				1	1
60					
3		1			1
6		1	1	1	3
9		1			1
72	1		3	4	3
5		2	4		6
8	5	5	1	1	12
81	12	3	8	4	27
4	5	1	4	4	14
7	4	6	11	8	29
90	12	5	13	7	37
3	11	5	9	9	34
6	11	7	9	11	38
9	13	11	23	16	63
102	16	8	6	6	36
5	11	12	10	7	40
8	16	12	8	14	50
111	5	6	9	5	25
4	12	7	4	10	33
7	8	3	2	7	20
120	1	2	4	4	11
3	5	4	2	2	13
6		1		1	2
9	1	1	1		3
132		6		1	7
5		1	1		2
8					
141				1	1
4					
7					
150					
3					
6					
9					
162				1	1
Total	149	111	133	125	518
Promedio[a]	100,9	103,4	98,4	101,9	101,0

[a]Los promedios fueron computados de las puntuaciones listadas arriba, utilizando la puntuación media de cada escalón como el valor de todas las puntuaciones en el escalón.

Cuadro 2. Distribución de frecuencias de los cocientes de inteligencia (CI) de los niños de cuatro años de Norfolk.

	Grupo				
CI	A	B	C	D	Total
63				1	1
66			1		1
69	1		1	1	3
72	3		1	1	5
5	1	1	3		5
8	2	1	4	2	9
81	2	4	4	6	16
4	5	2	10	2	19
7	12	8	11	4	35
90	7	4	6	5	22
3	8	8	15	9	40
6	7	7	6	4	24
9	17	15	18	13	53
102	8	8	4	9	29
5	14	10	8	6	38
8	7	2	1	2	12
111	3	10	3	6	22
4	1	2	1	1	5
7	4	1	1	1	7
130		1		3	4
3	1	3		1	5
6	1	1			2
9		2			2
132					
5					
8					
141					
4					
7					
150		1			1
3					
Total	104	91	98	77	370
Promedio[a]	97,9	101,7	93,6	97,9	97,7

[a]Los promedios fueron computados de las puntuaciones listadas arriba, utilizando la puntuación media de cada escalón como el valor de todas las puntuaciones en el escalón.

características del estado de la madre durante el embarazo o el parto.

DISCUSION

El suplemento de las dietas de las madres en este estudio se inició en momentos que variaban del primero al noveno mes del embarazo. La duración media del suplemento antes del parto fue de 134 días en el grupo de Norfolk y de 114 días en el de Kentucky. Por lo tanto es evidente que cualquier beneficio del suplemento fue puesto a disposición en momentos muy variables y generalmente durante menos de la mitad del embarazo. Las tentativas para aplicar métodos estadísticos al significado de las diferencias de inteligencia, tal como se correlaciona con las diferentes duraciones del suplemento vitamínico, parecen injustificadas en vista de los reducidos números de casos disponibles para cualquier suplemento por sí solo—y cualquier fracción especial de tiempo de que se trate. En vista de los efectos conocidos de deficiencias nu-

tricionales en animales experimentales durante el primer trimestre del embarazo, es posible que se pudieran obtener resultados más definitivos si fuera posible implantar el uso del suplemento desde los primeros días del embarazo. Además, puesto que el desarrollo del sistema nervioso central continúa durante los primeros dos años de la infancia, los resultados óptimos de mejora nutricional implicarían un suplemento de la dieta durante toda la infancia. Los resultados de este estudio deben, por lo tanto, considerarse como indicativos, en lugar de mostrar lo que puede conseguirse mediante una mejora dietética.

Los CI medios significativamente más altos en los estudios de Kentucky frente a los de Norfolk han dado lugar a muchas especulaciones sobre las causas de estas diferencias. Se debe llamar la atención sobre las claras dificultades impuestas por estas pruebas en el grupo de Kentucky, las cuales deberían haber operado en dirección opuesta, de modo que la diferencia entre los grupos se hace más convincente. Ignorando cualquier otro factor de importancia, debemos subrayar la dieta obviamente más adecuada usada convencionalmente por las familias de Kentucky. Aunque no se pudieron incluir en este estudio encuestas dietéticas cuidadosas y detalladas, estamos seguros de que en Kentucky, el consumo diario de carne de cerdo o pollo, legumbres y frutas suculentas, tanto frescas como en conserva, proporcionó una ingestión significativamente más alta de vitaminas del complejo B solubles en agua y de ácido ascórbico, así como de vitamina A, que la permitida generalmente por el bajo nivel económico del grupo de Norfolk. En otras palabras, el punto de referencia desde el cual comenzó el suplemento era más bajo en Norfolk, y el descubrimiento de resultados significativos es, por tanto,

Cuadro 3. Razones de las variancias de las puntuaciones del cociente de inteligencia para los grupos que recibieron suplementos vitamínicos.

	Razón de las variancias		
Fuente de variación	F. calculado	$F_{.99}$	$F_{.95}$
Pruebas de CI en los niños de 4 años de Norfolk			
Grupos A, B, C, D, al total	7,78	3,84	
Grupos A, B, D, a C	16,6	6,71	
Grupos A a B a D	3,02		3,03
Pruebas de CI en los niños de 3 años de Norfolk			
Grupos A, B, C, D, al total	4,24	3,82	
Grupos A, B, D, a C	9,66	6,69	
Grupos A a B a D	1,00		3,02
Kentucky (grupos A, B, C, D al total)			
Puntuaciones del CI	1,36		2,61
Vocabulario pictórico	.5		2.61
Ensartado de cuentas	.8		2,61

Cuadro 4. Distribución de frecuencias de los cocientes de inteligencia (CI) de los niños de tres años en Kentucky.

	Grupo				
CI	A	B	C	D	Total
72,4	1				1
5,7			1		1
8	3		3	1	7
81	2	4	1	1	8
4	3	3	5	2	13
7	6	3	4	5	18
90	9	5	8	12	34
3	13	6	8	16	43
6	18	10	12	8	48
9	11	24	14	13	62
102	12	23	16	21	72
5	22	23	21	15	81
8	19	26	12	20	77
111	26	17	16	17	76
4	16	15	21	8	60
7	15	23	19	18	75
120	10	8	20	2	46
3	7	8	8	10	33
6	6	5	4	40	25
9	3	5	6	6	20
132	1	3	3		7
5		2	1		3
140					
141			1		1
Total	203	213	204	191	811
Promedio[a]	105,74	107,62	107,94	106,76	107,03

[a]Los promedios fueron computados de las puntuaciones listadas arriba, utilizando la puntuación media de cada escalón como el valor de todas las puntuaciones en el escalón.

más probable en este grupo. Se debería esperar que el efecto de mejora dietética de cualquier madre individual dependería del patrón dietético característico de esta madre. La insuficiencia de dieta puede ser determinada por dificultades económicas, costumbres dietéticas, gustos atípicos y numerosos otros factores que no necesitan ser mencionados aquí.

RESUMEN

La inteligencia media, determinada por pruebas convencionales a las edades de tres y de cuatro años, en niños nacidos de 612 mujeres de Norfolk, Virginia, era significativamente más alta en aquellos cuyas madres habían recibido suplementos vitamínicos durante la última parte del embarazo que en aquellos cuyas madres recibieron un placebo inerte. Los beneficios más evidentes se mostraron en el grupo que recibía un suplemento de tiamina, riboflavina, niacinamida, e hierro, y los menos evidentes, en el grupo que recibía solo tiamina, o solo ácido ascórbico. Las diferencias entre estos tres grupos que recibieron algún suplemento vitamínico no eran significativas al nivel de seguridad del 5%, mientras que las diferencias entre los grupos que recibieron suplementos y las testigos eran significativas al nivel de seguridad del 1%. No se demostraron diferencias significativas en un estudio similar entre las mujeres de la región montañosa de Kentucky, en cuyo caso la dieta habitual y sin suplemento resultó que estaba más próxima a una dieta adecuada que el de los hogares de Norfolk.

Referencias

(1) Maurer, S. y L. S. Tsai. Vitamin B deficiency in nursing young rats and learning ability. *Science* 70:456-458, 1929.

(2) Maurer, S. y L. S. Tsai. Vitamin B deficiency and learning ability. *J Comp Psychol* 11:51, 1930.

(3) Maurer, S. y L. S. Tsai. The effect of early partial depletion of vitamin B_1 upon learning in rats. *J Comp Psychol* 20:309-318, 1935.

(4) Maurer, S. y L. S. Tsai. The effect of early depletion of vitamin B_2 upon performance in rats. IV. *J Comp Psychol* 20:385-387, 1935.

(5) Balken, E. R. y S. Maurer. Variations of psychological measurements associated with increased vitamin B complex feeding in young children. *J Exper Psychol* 17:85-92, 1934.

(6) Beilly, J. S. e I. J. Kurland. Relationship of maternal weight gain and weight of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 50:202-206, 1945.

(7) Bernhardt, K. S. Protein deficiency and learning in rats. *J Comp Psychol* 22:269-272, 1936.

(8) Bernhardt, K. S. y R. J. Herbert. A further study of vitamin B deficiency and learning with rats. *J Comp Psychol* 24:263-267, 1937.

(9) O'Neill, P. H. The effects on subsequent maze learning ability of graded amounts of vitamin B_1 in the diet of very young rats. Tesis doctoral inédita. Nueva York, N.Y., Fordham University Library, 1946.

(10) O'Neill, P. H. The effect on subsequent maze learning ability of graded amounts of vitamin B_1 in the diet of very young rats. *J Genet Psychol* 74:85-95, 1949.

(11) O'Neill, P. H. If mother is short on B_1 child may not learn fast. *Science News Letter,* 13 de agosto de 1949.

(12) Poole, M. H., B. M. Hamill, T. B. Cooley e I. G. Macy. Stabilizing effect of increased vitamin B_1 intake on growth and nutrition of infants. Basic study. Research Laboratory. Children's Fund of Michigan for the Study of Growth. *Am J Dis Child* 54:726-749, 1937.

UN ESTUDIO CONTROLADO SOBRE TRES METODOS DE PROFILAXIS CONTRA LAS INFECCIONES ESTREPTOCOCICAS EN UNA POBLACION DE NIÑOS REUMATICOS[1]

II. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS TRES AÑOS DEL ESTUDIO, INCLUYENDO METODOS DE EVALUACION DEL MANTENIMIENTO DE LA PROFILAXIS ORAL

Alvan R. Feinstein,[2] Harrison F. Wood,[3] Jeanne A. Epstein,[4] Angelo Taranta,[5] Rita Simpson[6] y Esther Tursky[7]

en colaboración con Thomas Argyros, Julian Frieden, Raymond C. Haas, Ilse Hirschfeld, Arthur J. Lewis, Carlos Manso y Konrad Ulich

En la actualidad se están utilizando extensamente agentes orales e inyectables para evitar infecciones estreptocócicas en pacientes que han padecido fiebre reumática *(1, 2)*. La selección del tratamiento por lo general ha sido arbitraria, debido a que la eficacia comparativa de los agentes disponibles no había sido determinada de modo adecuado mediante ensayos clínicos. Para obtener resultados estadísticamente válidos, cualquier estudio de pruebas tendría que asegurarse de que los agentes profilácticos se administran a grupos de pacientes cuyo número fuera suficientemente grande para que fueran adecuadamente comparables en ciertos aspectos críticos de su historial reumático.

En un informe previo se presentaron los resultados de los primeros dos años de observación de 405 enfermos en una clínica para profilaxis que fue organizada con este propósito *(3)* y se describió cómo se realizó dicho estudio. Aquí solo se revisan los detalles brevemente. En la clínica hay 391 niños y adolescentes, todos los cuales ingresaron después de ataques francos de fiebre reumática. Los enfermos han sido observados a intervalos mensuales, mediante exámenes clínicos, bacteriológicos y serológicos regulares para detectar infecciones por estreptococos o actividad reumática. Al principio del estudio, los enfermos se dividieron en tres grupos mediante un método estadístico de selección aleatoria para asegurar que los de cada grupo serían comparables con respecto a los parámetros más críticos del estudio: edad, estado cardíaco y tiempo durante el cual estuvieron exentos de actividad reumática. A continuación se asignó cada grupo a uno de los tres regímenes profilácticos, como sigue: sulfadiazina,[8] 1 gm diario por vía oral en una sola dosis; solución amortiguada de penicilina potásica G,[9] 200.000 unidades diarias por vía oral en una sola dosis, media hora antes del desayuno; y penicilina G benzatina,[10] 1.200.000 unidades en 2 ml, en una inyección intramuscular cada cuatro semanas.

Durante los primeros dos años del estudio se produjeron infecciones por estreptococos en cada uno de los tres grupos, con las siguientes

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 260(14):697-702, 1959.

[1]Irvington House y Departamento de Medicina y Pediatría, New York University College of Medicine, E.U.A.

El Irvington House Prophylaxis Study recibe el apoyo de la American Heart Association, la New York Heart Association, la Westchester Heart Association, Sullivan County Heart Chapter, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y Wyeth Laboratories.

[2]Instructor de Medicina, New York University College of Medicine; Director Clínico, Irvington House.

[3]Profesor Auxiliar de Pediatría, New York University College of Medicine; Director Médico, Irvington House.

[4]Asociado de Investigaciones, Irvington House Prophylaxis Clinic.

[5]Profesor Auxiliar Adjunto de Microbiología, New York University College of Medicine; Asociado Principal de Investigaciones, Irvington House. (Trabajo realizado mientras disfrutó de una beca de investigaciones de la American Heart Association y con una subvención de investigaciones de la John Polachek Foundation for Medical Research.)

[6]Estadístico, Irvington House Prophylaxis Study.

[7]Enfermera Jefa, Irvington House Prophylaxis Study.

[8]Proporcionada por Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Company, Pearl River, Nueva York.

[9]Proporcionada como Pentids por E. R. Squibb and Sons, Nueva York.

[10]Proporcionada como bicilina por Wyeth Laboratories, Filadelfia.

tasas de morbilidad por enfermo y año: penicilina parenteralmente inyectada 7%; penicilina administrada oralmente 20%, y sulfadiazina 24%. Durante este período la fiebre reumática fue recurrente en los tres grupos, con las siguientes tasas de morbilidad por enfermo y año: penicilina parenteralmente inyectada ninguna; penicilina administrada oralmente 4,8%; y sulfadiazina 2,7%.

Según se indicó en el informe anterior, un importante problema en la evaluación de los datos fue la dificultad de decidir con qué exactitud los enfermos habían observado los regímenes profilácticos orales *(3)*. Como con frecuencia no se toman las pastillas o tabletas, es posible que la superioridad de la penicilina benzatina se debiera al hecho de que fuera inyectada, con lo cual se aseguraba la administración de la profilaxis. Durante el tercer año del estudio se empleó una técnica específica para determinar la respuesta a esta pregunta. Ahora se presentan esos datos, junto con otros adicionales obtenidos durante este intervalo, sobre las infecciones estreptocócicas y las recurrencias reumáticas.

METODOS

El tercer año de operatividad del estudio continuó de la manera descrita en el informe anterior *(3)*. Los enfermos se sometían a exámenes mensuales. Las infecciones por estreptococos se detectaron mediante cultivos de garganta mensuales, determinaciones rutinarias bimensuales del título de antiestreptolisina-O, y mediante mediciones en serie de títulos de antiestreptolisina-O, antihialuronidasa y antiestreptoquinasa en sueros de algunos meses sucesivos, cuando existía una sospecha clínica o bacteriológica de infección estreptocócica del Grupo A *(4-6)*. El diagnóstico de recurrencias de fiebre reumática se hizo de acuerdo con los criterios modificados de Jones *(7)*.

Se utilizaron dos procedimientos para determinar el rigor con el que los enfermos mantuvieron su profilaxis oral. El primer método consistía en una entrevista especial, de 10 a 15 minutos de duración, con cada niño. Siempre que fuera posible, la entrevista incluía a los padres del niño, y fue realizada siempre por el mismo médico (J.A.E.). Las preguntas trataron sobre la naturaleza de la supervisión, el lugar de la casa en el cual se guardaba el medicamento, y la costumbre seguida por el niño al tomarlo. Además, se preguntó cuántas veces cada mes el enfermo dejó de tomar el medicamento asignado, y si con el tiempo llegó a seguir el programa más o menos rigurosamente. Durante cada visita rutinaria, previamente realizada cada mes a la clínica, el médico examinador había interrogado al enfermo acerca del número de pastillas que dejó de tomar durante aquel mes, y estos resultados podían compararse con las respuestas dadas en la entrevista especial. El segundo procedimiento de este estudio especial aspiraba a obtener datos más objetivos. Cada mes se suministró al paciente un frasco que contenía un número conocido de pastillas (35 tabletas de penicilina o 70 de sulfadiazina). Cuando se devolvía el frasco al final del mes, se contaban las tabletas que quedaban. Entonces, la diferencia representaba el presunto número de pastillas que se habían tomado como profilaxis de la fiebre reumática.

Se reconoció que tanto la entrevista como el método de recuento de pastillas tenía claras desventajas. No obstante, ningún método más complejo prometía un resultado más exacto o más práctico para un examen colectivo de este tipo a gran escala.

Según las entrevistas del médico, la profilaxis fue clasificada de diferentes maneras. Se consideró como "buena", si se omitían menos de cinco dosis diarias (no seguidas) cada mes y si la historia era juzgada como fiable. Se consideró como "pobre", si el enfermo omitía el medicamento cinco o más días al mes. Era "cuestionable" si el enfermo lo omitía cuatro o menos días al mes, pero la fiabilidad de la historia era dudosa. Con el uso del método de recuento de pastillas, la profilaxis se consideró como "buena" si el promedio en tres meses de pastillas devueltas difería del número esperado en −3 a +4 pastillas de penicilina, y en −3 a +9 pastillas de sulfadiazina. Se consideró como "pobre" si este número difería en 5 o más pastillas de penicilina y en 10 o más de sulfadiazina. Algunos enfermos dejaron de devolver sus frascos de pastillas con regularidad, de modo que no se podían obtener los recuentos de pastillas. La designación "demasiado pocas pastillas" fue utilizada cuando el promedio en tres meses del número devuelto difería del número esperado en −4 o más. Según cabe presumir, esto se debía a la destrucción o pérdida del medicamento, o a su uso por otros miembros de la familia.

A continuación, se relacionó la aparición de infecciones estreptocócicas en cada niño con el rigor con el cual mantuvo la profilaxis oral. Para este fin, los niños cuyo mantenimiento de profilaxis había sido cuestionable o pobre fueron tabulados en una sola categoría como "no bueno" y comparados con aquellos cuyo mantenimiento había sido bueno.

RESULTADOS

Las infecciones estreptocócicas fueron clasificadas de tres maneras: infección clínica, infección subclínica e infección cuestionable o estado de portador. Los criterios utilizados para estas clasificaciones se describieron en el informe anterior *(3)*. El Cuadro 1 muestra el número total de cada tipo de infección debida a estreptococos del Grupo A para los enfermos de los tres grupos de profilaxis. Los datos siguen indicando las mismas tendencias anteriormente demostradas; aproximadamente las dos terceras partes del total de infecciones estreptocócicas no eran clínicamente manifiestas; había números aproximadamente iguales de infecciones en los grupos de penicilina y de sulfadiazina; el número de infecciones en el grupo que recibía inyecciones era más bajo que en cualquiera de los dos grupos que recibían profilaxis por vía oral.

El Cuadro 2 presenta las tasas de morbilidad de infecciones estreptocócicas durante los primeros tres años del estudio. Las tasas de morbilidad por cada enfermo y año en el período total en cada uno de los tres grupos fueron las siguientes: penicilina inyectada 7,3%; penicilina por vía oral 20,7% y sulfadiazina 21,1%.

El Cuadro 3 indica el grado de mantenimiento de la profilaxis oral, según se evaluó mediante el método de entrevistas. Una "buena" profilaxis fue conseguida por el 73% de los enfermos que recibían penicilina y por el 67% de los que recibían sulfadiazina. El Cuadro 4 indica las mismas medidas con el uso del método de evaluación del recuento de pastillas. Según estos estándares, una buena profilaxis fue mantenida por el 55% de los enfermos que recibían penicilina y por el 44% de los que tomaban sulfadiazina. El porcentaje de los primeros era más bajo según el método de recuento de pastillas que por el método de entrevistas, debido a la dificultad de evaluar a los enfermos que dejaron de devolver sus frascos o que devolvieron frascos que contenían muy pocas pastillas.

En el Cuadro 5 los enfermos se clasifican según el rigor del mantenimiento de la profilaxis oral, y se ha correlacionado simultaneamente la prevalencia de las infecciones estreptocócicas en estos enfermos durante el período de tres años. Se han incluido datos adicionales para comparar estos resultados en los enfermos que recibían penicilina inyectada, en cuyo caso se asegura el mantenimiento de una buena profilaxis. En los enfermos que mantuvieron una buena profilaxis, según la evaluación mediante entrevistas, se produjeron infecciones estreptocócicas en el 29% del grupo tratado con penicilina y en el 20% del tratado con sulfadiazina. En los enfer-

Cuadro 1. Número de infecciones estreptocócicas en los pacientes que recibían tres diferentes agentes profilácticos en los primeros tres años.

Año	Agente profiláctico	Infecciones clínicas	Infecciones subclínicas	Portadores	Totales
Totales para los primeros dos años	Penicilina G benzatina[a]	6	6	–	12
	Penicilina G potasio[b]	11	26	1	38
	Sulfadiazina	17	22	7	46
3°	Penicilina G benzatina	6	3	2	11
	Penicilina G potasio	5	15	4	24
	Sulfadiazina	5	9	8	22
Totales para los primeros tres años	Penicilina G benzatina	12	9	2	23
	Penicilina G potasio	16	41	5	62
	Sulfadiazina	22	31	15	68
Totales		50	81	22	153

[a]Por inyección intramuscular.
[b]Por vía oral.

Cuadro 2. Tasas de morbilidad de infecciones estreptocócicas Grupo A durante los primeros tres años.

Año[a]	Agente profiláctico	No. de enfermos –años	No. de infecciones estreptocócicas	Tasa por enfermo-año (%)
Totales para los primeros dos años[b]	Penicilina G benzatina	190	12	6,3
	Penicilina G potasio	183	38	20,8
	Sulfadiazina	191	46	24,1
3°	Penicilina G benzatina	124	11	8,9
	Penicilina G potasio	117	24	20,5
	Sulfadiazina	131	22	16,8
Totales para los primeros tres años	Penicilina G benzatina	314	23	7,3
	Penicilina G potasio	300	62	20,7
	Sulfadiazina	322	68	21,1
Totales		936	153	

[a]Durante los primeros tres años, dos pacientes que recibían inyecciones de penicilina tuvieron dos infecciones estreptocócicas; de aquellos que recibían pastillas de penicilina, nueve tuvieron dos infecciones, y uno tuvo tres; de aquellos tratados con sulfadiazina, 13 tuvieron dos infecciones, cinco tuvieron tres, y uno, cuatro.

[b]Información adicional obtenida después del informe previo *(3)* originaron modificaciones menores en los datos publicados originalmente.

Cuadro 3. Evaluación de la rigurosidad en el mantenimiento de la profilaxis oral, mediante el método de entrevistas.

	Grupo tratado con penicilina		Grupo tratado con sulfadiazina		Totales	
Rigurosidad en la profilaxis	No. de enfermos	%	No. de enfermos	%	No. de enfermos	%
Buena	82	73	84	67	166	69
Cuestionable	22	19	33	26	55	23
Pobre	9	8	9	7	18	8
Totales	113	100	126	100	239	100

mos que mantuvieron una buena profilaxis según la evaluación por el método de recuento de pastillas, las infecciones estreptocócicas aparecieron en el 27% del grupo tratado con penicilina y en el 21% de los que tomaban sulfadiazina. Se debe comentar que estos resultados se refieren al porcentaje de enfermos que padecieron infecciones estreptocócicas, y no están dados en términos de tasas de morbilidad por cada enfermo y año. La marcada similitud de estos datos sugiere que ambos métodos de evaluación utilizados en este estudio pueden ser considerados como fiables. En contraste, las infecciones estreptocócicas aparecieron en el 12% de los enfermos que recibían inyecciones de penicilina. Esto indica que, incluso cuando se mantuvo una buena profilaxis oral, los enfermos que recibían los fármacos por vía oral tuvieron un mayor número de infecciones estreptocócicas que los que recibían inyecciones. De los enfermos en los grupos que recibían los agentes por vía oral, aquellos que mantuvieron una buena profilaxis con sulfadiazina experimentaron menos infecciones estreptocócicas que aquellos que mantuvieron una buena profilaxis con penicilina.

El Cuadro 6 muestra el número de recurrencias de fiebre reumática que tuvieron lugar durante los primeros tres años de este estudio. Se

Cuadro 4. Evaluación de la rigurosidad en el mantenimiento de la profilaxis oral, mediante el método de recuento de pastillas.

	Grupo tratado con penicilina		Grupo tratado con sulfadiazina		Totales	
Rigurosidad en la profilaxis	No. de enfermos	%	No. de enfermos	%	No. de enfermos	%
Buena	60	55	53	44,0	113	49,0
Cuestionable						
a. Sin frasco	11	10	15	12,5	26	11,5
b. No se devolvieron suficientes pastillas	27	25	37	31,0	64	28,0
Pobre	11	10	15	12,5	26	11,5
Totales	109	100	120	100,0	229	100,0

Cuadro 5. Infecciones estreptocócicas en el período de tres años, de acuerdo con la rigurosidad en la profilaxis oral, evaluada mediante ambos métodos.

Método de evaluación	Rigurosidad de la profilaxis	Agente profiláctico	No. de enfermos	No. de enfermos que sufrieron una o más infecciones estreptocócicas	Porcentaje de enfermos que sufrieron una o más infecciones estreptocócicas
Entrevista por médico	Buena	Penicilina G potasio[a]	82	24	29
		Sulfadiazina	84	17	20
	No buena	Penicilina G potasio[a]	31	16	52
		Sulfadiazina	42	21	50
–	Buena	Penicilina G benzatina[b]	116	14	12
Recuento de pastillas	Buena	Penicilina G potasio[a]	60	16	27
		Sulfadiazina	53	11	21
	No buena	Penicilina G potasio[a]	49	22	45
		Sulfadiazina	67	25	37

[a]Por vía oral.
[b]Por inyección intramuscular.

produjo solo una recurrencia en el grupo tratado con bicilina, para una tasa de morbilidad del 0,3% por enfermo y año. En los 300 enfermos-año tratados con pastillas de penicilina se produjeron 15 recurrencias, para una tasa de morbilidad del 5,0%, y en los 322 enfermos-año con tratamiento de sulfadiazina, se han producido seis recurrencias, para una tasa de morbilidad del 1,9%. La tasa global de morbilidad para los 937 enfermos-año de observación ha sido del 2,3% por enfermo y año.

DISCUSION

Los datos obtenidos en los primeros tres años de este estudio indican que la administración de 1.200.000 unidades de penicilina G benzatina, mediante inyecciones intramusculares cada cuatro semanas, es más efectiva para la prevención tanto de infecciones estreptocócicas como de recurrencias reumáticas que cualquiera de los dos métodos de profilaxis oral. Los datos adicionales, obtenidos durante el tercer año, han permi-

Cuadro 6. Recurrencias de fiebre reumática en los primeros tres años del estudio.

Agente profiláctico	Enfermos-año	Recurrencias	Tasa por cada enfermo-año (%)
Penicilina G benzatina	315	1	0,3
Penicilina G potasio	300	15	5,0
Sulfadiazina	322	6	1,9
Totales	937	22	2,3
Promedio			2,3

tido clasificar a los enfermos en aquellos que mantienen una buena profilaxis oral, y aquellos que no lo hacen. Los datos indican que las inyecciones han proporcionado una prevención más efectiva contra las infecciones estreptocócicas que los medicamentos tomados por vía oral, incluso cuando estos últimos se toman rigurosamente. Esto indica que la superioridad de la penicilina G benzatina no resulta solamente porque las inyecciones mensuales aseguren un buen mantenimiento por parte del enfermo. No obstante, se debe señalar que cada inyección mensual proporcionó una dosis que es normalmente capaz de eliminar los estreptococos del Grupo A, característica que no estaba presente en el programa de dosificación utilizado para los otros dos fármacos.

Un hallazgo más sorprendente surge de la comparación de los dos medicamentos administrados por vía oral. Los datos de los primeros tres años indican que la sulfadiazina y la solución amortiguada con potasio y penicilina G han dado resultados casi iguales en la prevención de infecciones por estreptococos, y que la sulfadiazina ha sido superior a la penicilina en la prevención de recurrencias de fiebre reumática en los enfermos que mantenían una buena profilaxis. Los datos numéricos aún no son suficientemente grandes en cada categoría para dar un significado estadístico a estos resultados, que sugieren que la sulfadiazina es superior a la penicilina para la profilaxis oral de los enfermos reumáticos. No obstante, los datos son adecuados para indicar que, en los esquemas de dosificación utilizados, la sulfadiazina ha resultado al menos tan buena como la penicilina G para este propósito. En este estudio no se ha desarrollado ni introducido ninguna cepa de estreptococos que fuera resistente a la sulfadiazina.

Estos resultados son sorprendentes en vista de que la sulfadiazina es bacteriostática, mientras que la penicilina es bactericida. No se dispone de ninguna explicación inmediata de las observaciones clínicas. Es posible que la penicilina administrada oralmente se absorba mal o que la dosis utilizada fuera demasiado baja para conseguir niveles de sangre adecuados para una acción bactericida. Se debe señalar que en el presente estudio las tasas de morbilidad en enfermos que reciben 200.000 unidades de penicilina G *una vez* al día son muy parecidas a las observadas por Massell y otros *(8)* en un estudio algo similar en el que se utilizaron dos preparaciones diferentes de penicilina, ambas administradas por vía oral, con una dosis de 200.000 unidades *dos veces* al día.

El Comité para la Prevención de la Fiebre Reumática y la Endocarditis Bacteriana de la American Heart Association, en sus recomendaciones sobre la penicilina como un agente profiláctico oral en los enfermos reumáticos, lista los esquemas alternativos de 200.000 a 250.000 unidades una o dos veces al día *(9)*. Como se ha demostrado que, para este propósito, la sulfadiazina es igual a 200.000 unidades diarias de penicilina, y dadas las consecuencias potencialmente importantes de estos datos para la salud pública, se ha aumentado el protocolo del estudio para poder poner a prueba la sulfadiazina frente a una doble dosis diaria de penicilina. Por consiguiente, el presente estudio se extenderá más allá de los cinco años originalmente previstos, y se añadirán nuevos grupos de enfermos en los cuales pueda realizarse esta comparación. Con la acumulación de más datos se podrá llegar a otras conclusiones consecuentes con ellos.

RESUMEN

En un estudio clínico especial, diseñado para comparar la efectividad de tres regímenes de profilaxis en la prevención de infecciones estreptocócicas y recurrencias reumáticas, se siguió a 391 niños y adolescentes que habían padecido ataques previos de fiebre reumática. Al principio del estudio, mediante un método estadístico de selección al azar, se dividieron los en-

fermos en tres grupos comparables por edad, estado cardíaco y período de tiempo que estuvieron exentos de actividad reumática. Cada grupo fue asignado a uno de los tres fármacos bajo estudio: sulfadiazina, 1,0 gm diario por vía oral; solución amortiguada con potasio y penicilina G, 200.000 unidades diarias por vía oral; e inyecciones de penicilina G benzatina, 1.200.000 unidades mensuales. Desde el principio del estudio los sujetos fueron examinados mensualmente. Se detectaron infecciones estreptocócicas mediante cuidadosas técnicas bacteriológicas e inmunológicas (utilizando antiestreptoquinasa y antihialuronidasa, así como títulos de antiestreptolisina-O cuando fue necesario). Las recurrencias de fiebre reumática fueron diagnosticadas mediante los criterios modificados de Jones.

Los datos de los primeros tres años de este estudio muestran la siguiente incidencia de infecciones estreptocócicas por enfermo y año en cada grupo: sulfadiazina, 21,1%; penicilina por vía oral, 20,7%, y penicilina inyectada, 7,3%. Cuando se dividió el grupo de sujetos que recibían los medicamentos por vía oral en aquellos que mantenían una buena profilaxis y aquellos que no lo hacían, se descubrió que las inyecciones seguían siendo más eficaces que cualquier preparación administrada por vía oral para la prevención de infecciones estreptocócicas, y que la sulfadiazina había resultado más efectiva que la penicilina por vía oral en los sujetos que mantenían una buena profilaxis. La tasa de recurrencia de fiebre reumática por enfermo y año fue la siguiente: sulfadiazina, 1,9%; pastillas de penicilina, 5,0%; e inyecciones de penicilina, 0,3%.

Los datos muestran claramente que las inyecciones son más efectivas que la sulfadiazina o la penicilina por vía oral, con el esquema de dosificación utilizado, para la prevención de infecciones estreptocócicas y de la fiebre reumática. De los dos medicamentos administrados por vía oral, la sulfadiazina resultó tan buena como la penicilina, y posiblemente superior. Esta observación tiene muchas consecuencias para los programas profilácticos masivos contra la fiebre reumática ahora en marcha. La aparente superioridad de la sulfadiazina se está comprobando actualmente frente a una dosis doble de penicilina, en un nuevo grupo de enfermos que se han añadido a los del estudio original.

AGRADECIMIENTO

Los análisis estadísticos fueron realizados por Rita Simpson, con el asesoramiento de Marjorie Bellows, estadístico principal de la American Heart Association. Agradecemos al siguiente personal de enfermería del Estudio de Profilaxis de Irvington House por sus inestimables servicios: Martha Yoza, Nancy Campbell y Maureen Johnson, bajo la dirección de Esther Tursky. La ayuda técnica de laboratorio fue suministrada por Florence Girsch, Catherine Pszcola, Ina Smith, Edna Lindsey, Hanna Schramn y Kenji Nogaki.

Referencias

(1) Stollerman, G. H. Prevention of rheumatic fever by use of antibiotics. *Bull NY Acad Med* 31:165-180, 1955.

(2) Wood, H. F. Prevention of rheumatic fever. *Am J Cardiol* 1:436-463, 1958.

(3) Wood, H. F. *et al.* Controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in population of rheumatic children. I. Streptococcal infections and recurrences of acute rheumatic fever in first two years of study. *N Engl J Med* 257:394-396, 1957.

(4) Rantz, L. A. y E. Randall. Modification of technic for determination of antistreptolysin titer. *Proc Soc Exp Biol Med* 59:22-45, 1945.

(5) Harris, S. y T. N. Harris. Measurement of neutralizing antibodies to streptococcal hyaluronidase by turbidimetric method. *J Immunol* 63:233-247, 1949.

(6) Christensen, L. R. Methods for measuring activity of components of streptococcal fibrinolytic system, and streptococcal desoxyribonuclease. *J Clin Invest* 28:163-172, 1949.

(7) American Heart Association. Report of Committee on Standards and Criteria for Programs of Care of the Council on Rheumatic Fever: JONES criteria (modified) for guidance in diagnosis of rheumatic fever. *Med Concepts Cardiovas Dis* 24:291-293, 1955.

(8) Massell, B. F. Prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease: brief historical review and preliminary report of three controlled studies. *St Francis Sanitorium Hosp Bull* 14:1-26, 1957.

(9) American Heart Association, Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Med Concepts Cardiovas Dis* 25 (Supp. 12):365-369, 1956.

LA DINAMICA DE LA MALARIA

George Macdonald,[1] Caton B. Cuéllar[2] y Cecil V. Foll[3]

Estudios previos sobre los sistemas dinámicos de la transmisión de la malaria y de la erradicación de la infección que sigue a la interrupción de la transmisión han sido actualmente adaptados a las técnicas avanzadas que utilizan las ventajas que ofrecen las computadoras.

Se han diseñado programas de computadora de un modelo determinístico idóneo para grandes comunidades y también de un modelo estocástico aplicable a pequeñas poblaciones en las cuales las infecciones alcanzan números finitos muy bajos. En este modelo, nuevas infecciones y recuperaciones se valoran por medio de la tasa de inoculación diaria y están sujetas a las leyes de la probabilidad. Tal representación se aproxima más que los modelos previos a los acontecimientos naturales en el proceso de erradicación de la malaria. Refinamientos adicionales de esta nueva aproximación incluyen la transmisión estacional y la simulación de la quimioterapia masiva con la aspiración de obtener una curación de las infecciones por *P. falciparum*.

Estos programas presentan modelos en los cuales los resultados actuales o esperados de cambios debidos a varios factores se pueden estudiar mediante el análisis de situaciones específicas de malaria registradas sobre el terreno. La importancia de los métodos de control también puede comprobarse por medio del estudio de tales modelos epidemiológicos hipotéticos así como intentando varios procedimientos.

Dos situaciones específicas de malaria (una, un proyecto piloto en el norte de Nigeria, y la otra, una epidemia en Siria) se estudiaron por este método y proporcionaron algunos resultados interesantes con valor operativo. Las medidas de ataque en el proyecto piloto en el norte de Nigeria se realizaron de acuerdo con el modelo teórico que procedía de los datos básicos obtenidos sobre el terreno.

Este estudio se originó con el deseo de explorar la creencia de que, ampliando los estudios dinámicos mediante técnicas informáticas, se podría producir un potente instrumento para el diseño de programas de erradicación y control, así como para el análisis de sus dificultades. Anteriormente, uno de nosotros había desarrollado un sistema de dinámica de la malaria *(1-6)*. Este sistema ha sido satisfactorio por cuanto ha conducido a la pronunciación de ciertos principios básicos sobre la epidemiología de la malaria. No obstante, el desarrollo de dinámicas cuantitativas ha sido pobre; el autor original *(5)* mostró que el sistema podría ser utilizado bajo el aspecto cuantitativo para reconstituir un modelo de una epidemia real y de esta forma definir los factores determinantes, mientras que Macdonald y Göckel *(7)* han explorado algunas de las dinámicas de disminución de los índices de parasitismo durante el proceso de erradicación. No obstante, este desarrollo mediante el uso de métodos poco técnicos ha sido tan torpe y ha implicado tantos cálculos que solo sirve para fines especiales.

Sin embargo, la factibilidad de los estudios dinámicos cuantitativos ha cambiado mucho debido a la informática, con la cual se pueden manejar fácilmente aspectos que previamente eran difíciles de manipular. Parece lógico continuar con esta técnica los estudios anteriores, y parece ilógico no utilizarla para apoyar los conocimientos y experiencias técnicas obtenidos sobre el terreno con métodos de diseño que pueden presentar el resultado probable de cualquier línea de acción o de cualquier número de variantes a la misma. Al hacer esto, el epidemiólogo puede

Fuente: *Bulletin of the World Health Organization* 38(5):743-755, 1968.

[1]Hasta su muerte, el 10 de diciembre de 1967, Director del Ross Institute of Tropical Hygiene y Profesor de Higiene Tropical, Universidad de Londres, Reino Unido.

[2]Asistente de Investigación, Ross Institute of Tropical Hygiene, Londres.

[3]Organización Mundial de la Salud, Proyecto de Investigación de Campo, Kankiya, Nigeria.

clarificar sus ideas y tener un método guía para elegir entre diferentes alternativas de acción, y con ello, un criterio sobre los resultados esperados para controlar la evaluación mes a mes, de modo que se puedan identificar los primeros indicios de desviación. Por estos motivos, se han desarrollado una serie de programas informáticos.

PROGRAMAS INFORMATICOS

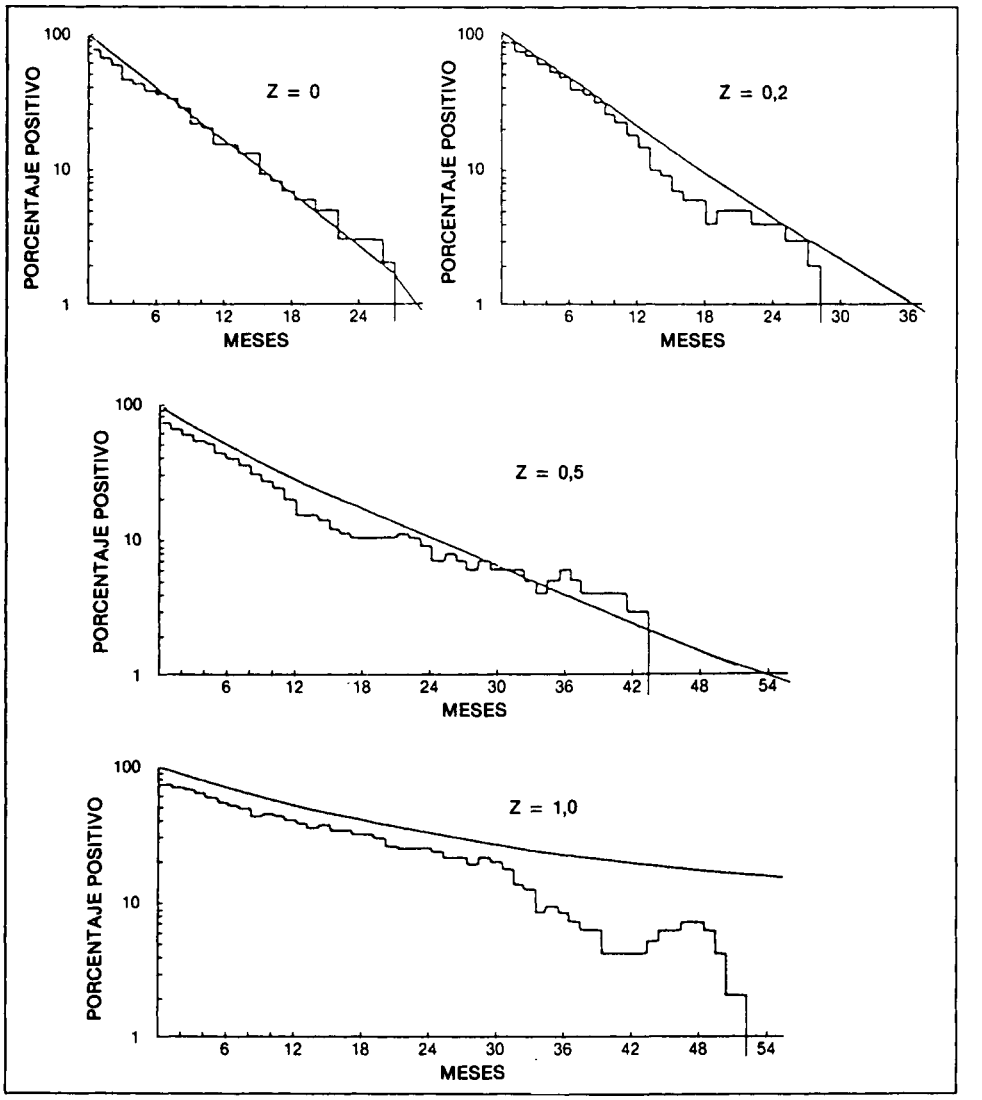
El modelo anterior del sistema dinámico de la malaria fue determinístico en cuanto que representaba los acontecimientos en una comunidad grande, en la cual ni las cifras de población ni las de casos jamás alcanzaron números finitos muy pequeños. Algunos de los elementos principales de este modelo primitivo se presentan en el Apéndice, ya que este modelo ha sido utilizado como base del desarrollo de los programas informáticos que han sido pasados en la computadora ATLAS del Instituto de Ciencias de la Informática de la Universidad de Londres. El programa más sencillo es una transferencia directa del modelo determinístico básico, y puede cumplir sus mismas funciones, pero es muchísimo más fácil de aplicar. Por ejemplo, en lugar de la simulación altamente laboriosa de una epidemia demostrada previamente por el autor *(5)*, sería muy fácil obtener una veintena de simulaciones con diferentes parámetros y ver a continuación cuál de ellas se adapta mejor a la curva observada. De la misma manera, los laboriosos cálculos de las tasas de disminución de los índices de parasitismo con diferentes tasas de baja reproducción durante el progreso de los intentos de erradicación *(7)* pueden ahora ser reproducidos o elaborados con el mínimo de trabas.

No obstante, se ha aprovechado la oportunidad de introducir un número de sofisticaciones a fin de adaptar mejor el modelo al estudio detallado de varias medidas preventivas así como al proceso de erradicación que no se puede manejar mediante un modelo determinístico que trata exclusivamente de números que nunca alcanzan niveles finitos muy bajos. Un intervalo de incubación ha sido incorporado a todos los programas, hasta cierto punto para introducir el factor tiempo que este ejerce en la naturaleza, pero sobre todo para separar las infecciones en dos grupos, manifiestas y ocultas, estas últimas de incubación en el mosquito o en el hombre. Con solo esta modificación es posible efectuar una representación realista del tratamiento con medicamentos que afecta a las infecciones manifiestas sin influir en otras.

Una segunda sofisticación ha sido el desarrollo de modelos estocásticos que representan acontecimientos en poblaciones finitas y en casos que se desarrollan en números pequeños. En estos modelos estocásticos se ha aplicado una tasa de inoculación, calculada diariamente, para cada miembro de la comunidad sin parásitos, usando una técnica de Monte Carlo y dando como resultado la conversión de un número integral de negativos en positivos. Un método similar ha sido usado en la aplicación de la tasa de recuperación a los casos positivos. Así pues, tanto nuevas infecciones como recuperaciones se presentan en números íntegros determinados por tasas de inoculación y recuperación sujetas a las leyes del cálculo de probabilidades. Esta ha sido la extensión de la modificación estocástica, ya que no se ha efectuado ningún otro ajuste, ni tampoco se ha considerado necesario. Algunas diferencias importantes entre los dos tipos de programas están representadas en la Figura 1, la cual indica la aplicación de ambos métodos en la predicción de la posible marcha de los acontecimientos en la desaparición de la malaria con tasas de reproducción entre 0 y 1,0. Las líneas determinísticas representan proporciones positivas; por lo tanto nunca alcanzan el cero, y son muy suaves. Los gráficos estocásticos representan números de positivos, los cuales en el final llegan a cero; estos son irregulares, siguiendo aproximadamente la línea determinística mientras los casos son numerosos, pero se desvían de forma marcada cuando son pocos, bajo la influencia del azar. Por lo tanto, los gráficos representan una sola serie posible de acontecimientos y necesitan estar bajo la influencia del azar, y deben hacerse varias réplicas antes de que pueda asumirse con certeza una visión de conjunto. No obstante, todos tienen una característica común, es decir el hecho de que el número de casos termina abruptamente, y antes de lo que se hubiera esperado por la curva determinante. Esta es la representación de la realidad estadística de "desvanecimiento" y puede considerarse como un acontecimiento natural en el proceso de erradicación.

Otra sofisticación ha sido la previsión para introducir tratamientos curativos o supresivos

Figura 1. Comparación de la expectativa estocástica y determinística de cambios en el índice de parasitismo que sigue a la reducción de una tasa previamente alta de reproducción (*z*).[a]



[a] Reducción a 0, 0,2, 0,5 ó 1,0. El tamaño de la comunidad estocástica es 100.

de eficacia variable y a intervalos variables. Aunque se han desarrollado programas en relación con los tratamientos curativos y supresivos, el principal uso ha sido en la simulación de quimioterapia masiva, dirigida a la curación de infecciones por *falciparum*. Otros refinamientos desarrollados para la simulación precisa de las condiciones de campo incluyen el desarrollo de programas estacionales en los cuales se pueden simular dos o tres estaciones controladas por diferentes parámetros epidemiológicos.

Estos programas han sido desarrollados en lenguaje EXCHLF de la computadora ATLAS; por lo tanto, no son ampliamente intercambiables, aunque los autores tendrían mucho gusto en proporcionar una copia a cualquier investigador que tenga acceso a este lenguaje y sistema. No obstante, se presenta en el Anexo un dia-

grama de flujo, el cual debe ser suficiente para desarrollar un programa en cualquier lenguaje. Este representa un modelo completo de malaria estacional, con intervalo de incubación, manipulación estocástica y tratamiento curativo masivo periódico. Partiendo de esta base, debería ser fácil desarrollar un modelo determinístico más o menos sencillo o sofisticado.

El modelo requiere para su funcionamiento cuatro parámetros epidemiológicos: el hábito del mosquito de picar al hombre, la probabilidad de supervivencia del mosquito durante un día, la tasa de recuperación de la malaria en el hombre, y la tasa de reproducción prevalente bajo las condiciones dadas. Si se introducen con la serie de datos los valores reales o postulados de estos cuatro parámetros, se puede formar una representación completa de la malaria. Si tres de ellos son conocidos por las observaciones sobre el terreno (los cuales son generalmente el hábito de picar al hombre, la longevidad del mosquito y la tasa de recuperación), entonces es posible utilizar el programa varias veces para incluir un amplio margen de valores del cuarto parámetro, es decir de la tasa de reproducción, dibujando las curvas correspondientes de la prevalencia de parasitemia. A continuación, cambios conocidos en la prevalencia de la parasitemia pueden compararse con estas muestras o "plantillas", y cuando se obtiene una coincidencia razonable, se puede asignar un valor apropiado de la tasa de reproducción a los acontecimientos naturales. Este método ha sido utilizado extensamente en base a los datos de campo, incluyendo los tres parámetros designados, y las medidas de dos índices de parásitos sucesivos con un intervalo de algunos meses durante la misma estación y en el mismo grupo de personas. Se ha comprobado que el método es fácilmente manejable, y con él se puede conseguir una reconstitución completa de las condiciones naturales para su uso posterior en el ensayo del efecto probable de las medidas preventivas.

Estos cuatro parámetros son necesarios porque cada uno de ellos entra en la expresión que representa la curva dinámica de parasitemia. La tasa de reproducción es en sí misma una expresión compuesta que incluye todos los factores directamente controlados, así como el número de mosquitos y el período de desarrollo extrínseco del parásito. No es necesario estimarlos individualmente; pueden incluirse en la representación general de una tasa de reproducción que se estime con mucho más precisión con los medios indirectos descritos anteriormente que por cualquier intento de medir directamente el número de mosquitos y todos los demás factores implicados.

Un modelo preciso requiere una introducción precisa de datos, la cual puede ser muy difícil de conseguir. En consecuencia, se han utilizado muchos programas para determinar el grado de error en el producto final como resultado de varias malinterpretaciones de los datos introducidos. El hábito de picar al hombre y la probabilidad de supervivencia del mosquito siempre suceden juntos en las expresiones, formando el índice de estabilidad.[4] Variaciones en este índice que sean inferiores al valor 1,0 tienen un efecto insignificante en el total del conjunto, y el efecto es muy pequeño cuando es de 2,0 o menos. De esto se puede sacar la regla práctica de que si conocemos que el hábito de picar al hombre es inferior a 0,1, o que la probabilidad de supervivencia del mosquito es inferior a 0,75, entonces el índice puede asumir el valor teórico de 1,0 y el análisis puede continuarse sin gran error consecuente, siempre que este valor asumido se mantenga durante toda la operación. Si estos requisitos no se cumplen, se necesitan más mediciones de ambos.

Ya que la tasa de recuperación de la malaria *falciparum* se ha estimado previamente en 0,005 y existe evidencia válida *(7)* de que no varía mucho según el lugar, el valor de este parámetro se puede introducir razonablemente. Se han postulado desviaciones de este valor, pero estas no pueden ser grandes: valores de 0,01 o 0,0025 producirían, por un lado, una rápida movilidad de los índices de parasitismo en las estaciones en las cuales no prevalece la malaria y, por otro lado, una fuerte resistencia al cambio, las cuales están fuera de nuestro estudio. Se ha estudiado el significado de las posibles diferencias, y se ha mostrado que en el proceso de análisis, la introducción de una tasa desviante de recuperación da lugar a la deducción de una tasa marcadamente desviante de reproducción, pero si entonces se introducen estos dos valores desviantes en un modelo que se utilizará para comprobar el efecto de las medidas preventivas, sus desvia-

[4] Indice de estabilidad $= a/(-\log_e p)$, representa la media del número de picaduras en el hombre de un mosquito promedio durante toda su vida, y determina la estabilidad de las condiciones epidemiológicas *(5)*. En el Anexo se definen a y p.

ciones son casi complementarias y se observará poca diferencia en el producto final. Por lo tanto es totalmente justificable utilizar un valor estándar de 0,005 para la tasa de recuperación.

APLICACIONES PRACTICAS

Estos programas han sido diseñados para construir modelos con los cuales se pueden simular y estudiar los resultados reales o anticipados de algún cambio en las circunstancias circundantes. Se pueden utilizar de varias maneras, y se ha ganado experiencia concreta en las siguientes áreas de aplicación.

1) La prueba del valor potencial del mecanismo de control, por medio de la creación de uno o más modelos epidemiológicos, hipotéticos pero realistas, y la prueba de la medida preventiva sugerida con algunas variaciones en la eficiencia medida del tiempo, etc.

2) El análisis de una situación específica de malaria con los datos observado sobre el terreno.

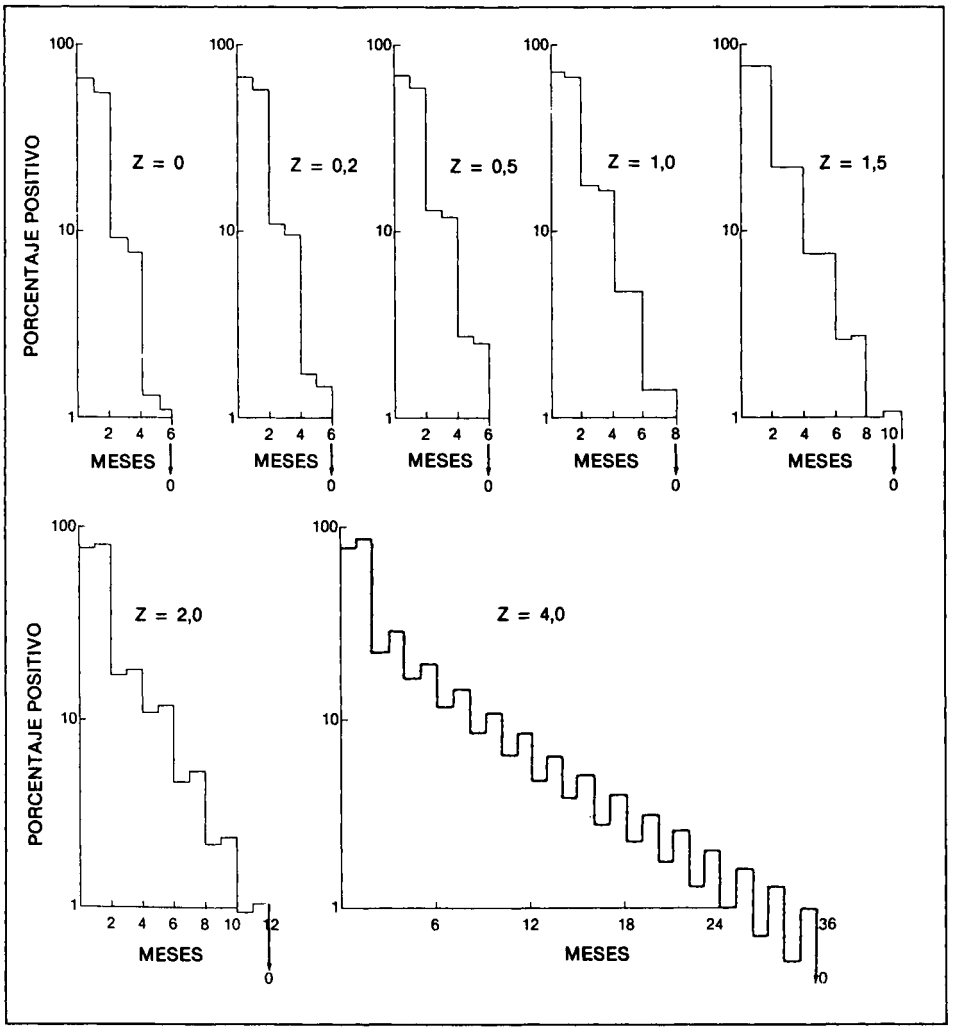
3) El diseño de programas específicos de control o de erradicación, efectuados por una combinación de los métodos señalados en 2) y 1) antes, y la creación de un modelo completo de la recolección de los datos de campo, con diferentes mecanismos de control superpuestos. De este modo, se puede comprobar una gran variedad de mecanismos potencialmente disponibles, y cuando se ha elegido el más apropiado, se puede preparar un criterio de progreso esperado para ser comparado cada mes con el progreso real.

4) El estudio de brotes de malaria. Los brotes que se producen en la actualidad se deben principalmente a programas de erradicación casi logrados que empiezan con índices de parasitismo muy bajos. Se diferencian de situaciones normales en que el tipo de datos disponibles para estudiar es por lo general diferente y se refieren solamente a la incidencia.

Estudio de la eficacia de las medidas preventivas: tratamiento masivo

Se ha efectuado un estudio del valor potencial del tratamiento masivo como coadyuvante o sustituto del ataque con insecticidas. Se ha previsto dar este tratamiento, aproximadamente al mismo tiempo, a una proporción alta de la población de una región, y por un período muy corto, probablemente de uno o dos días. Se ha buscado en la bibliografía para ver si los efectos de tales series breves de tratamiento curativo o supresivo pueden evaluarse debidamente. La conclusión ha sido que una sola dosis de 4-aminoquinolina puede ser curativa en una proporción muy alta de casos de malaria *falciparum* en personas previamente expuestas a esta infección *(8-15)*. La impresión es mucho menos convincente y coherente en el caso de los efectos de regímenes de tratamiento que pudieran ser aplicados como terapia masiva contra malaria *vivax* u otros tipos de malaria. Se han desarrollado programas aplicables a la curación o supresión de la malaria *vivax*, pero su operatividad no tiene mucho sentido hasta que se consiga formar un concepto de la razón de la aparición de ambas. Por lo tanto, los estudios relacionados con *falciparum* han continuado efectuándose, y son considerados realistas en este contexto. La eficiencia del tratamiento masivo ha sido calculada como el producto de la proporción de casos de *falciparum* curados por el régimen estudiado (típicamente 0,6 g de base de cloroquina como dosis para adultos) y la proporción de la población que lo recibe. Se han aplicado muchos programas con contextos epidemiológicos muy diferentes, con intervalos de tratamiento desde un mes y superiores, y con eficiencias que oscilan entre el 50% y el 90%. La representación general de los resultados se muestra en la Figura 2, la cual se refiere al efecto esperado de un tratamiento masivo cada dos meses con una eficacia del 80% contra la malaria *falciparum* de baja estabilidad (índice de estabilidad = 1,0), y donde la tasa de reproducción de la malaria, independientemente de este tratamiento masivo, es como se muestra en el gráfico. Los primeros cuatro gráficos muestran condiciones epidemiológicas que son idénticas a las presentadas en la Figura 1, y pueden compararse con ellas. Los otros tres amplían esta serie hasta algunas tasas más altas de reproducción. Se observara que en el último gráfico, en el cual la tasa de reproducción es 4,0, la prevalencia de parasitemia declina lentamente, y representa el límite aproximado de la tasa de reproducción dentro del cual la infección pudiera eliminarse mediante tratamiento con esta periodicidad. Es el usuario el que debe decidir sobre la frecuencia con la cual se podría aplicar el tratamiento masivo, pero es poco probable que pudiera aplicarse con esta eficiencia a intervalos mucho más cortos. Tasas de reproducción con tan bajo valor son escasas en la naturaleza y por lo tanto el tratamiento

Figura 2. Efecto esperado de un tratamiento masivo contra la malaria con eficiencia del 80%, administrado cada dos meses, y sujeto a tasas de reproducción (z) con un índice de estabilidad de 1,0.[a]



[a] Versión determinística.

masivo rara vez podría servir como sustituto al ataque con insecticidas, aunque pudiera ser un factor coadyuvante estimable. La Figura 2 muestra que se podría esperar que el tratamiento acelerara mucho la disminución de parasitemia, y por lo tanto reducir grandemente el tiempo desde el comienzo del ataque hasta alcanzar los niveles de vigilancia, mientras que los cuatro últimos gráficos, con tasas de reproducción de 1,0 y más, muestran que un ataque con insecticidas que de otra manera sería un fracaso total pudiera convertirse en un éxito completo y relativamente rápido. Las conclusiones de esta serie de estudios son las siguientes:

1) El tratamiento masivo podría tener un papel muy eficaz en la erradicación de la malaria *falciparum*, pero, en la mayoría de condiciones, solo sería un coadyuvante del ataque con insecticidas.

2) El valor no se limita a las condiciones en las cuales los insecticidas han fracasado o pueden fracasar; la rapidez que aporta constituye un factor importante en cualquier programa.

3) El momento más eficaz para la introduc-

ción del tratamiento masivo es durante el período de transmisión mínima. En regiones en las que la malaria depende de la estación, lo más ventajoso sería iniciar el tratamiento al principio de la estación en la cual no se produce ningún caso o relativamente pocos casos de malaria, y esto a pesar de la ausencia de transmisión o de muchos casos clínicos en aquel momento.

4) La quimioterapia masiva aplicada en un momento en el cual se está incrementando la incidencia de la malaria, tal como sucede en las primeras etapas de un brote, es relativamente ineficaz y tendría menos valor de lo indicado por estos ejemplos.

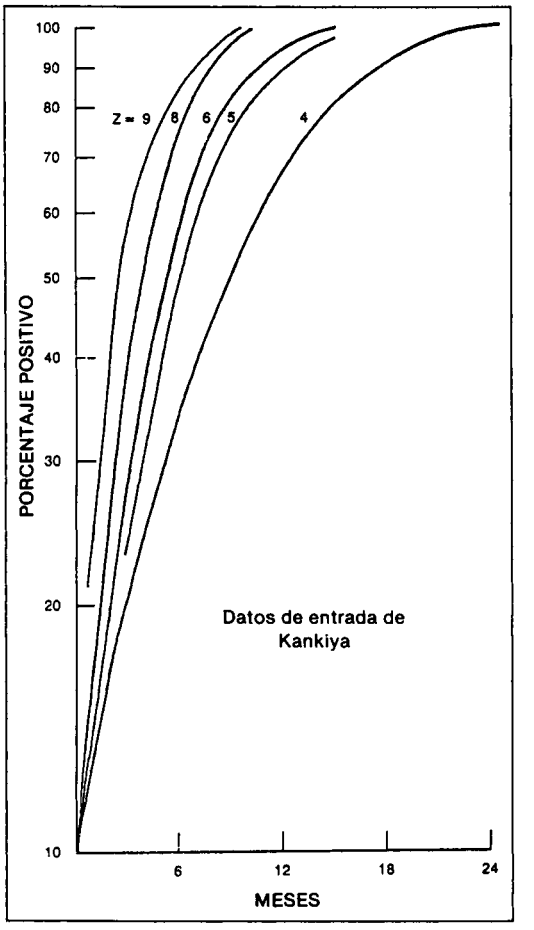
5) Es esencial un análisis preliminar de la situación de la malaria de acuerdo con lo anterior para predecir los resultados del tratamiento masivo. Para este propósito, los datos de campo necesarios son el hábito del vector de picar al hombre (a menos que este tenga un valor conocido inferior a 0,1), la expectativa de supervivencia del mosquito (a menos que se conozca que es inferior a 0,75), y la información sobre los cambios en la prevalencia de parasitemia durante cada estación; la cual podría expresarse por los sucesivos índices de parasitismo en comunidades seleccionadas.

Análisis de una situación particular de malaria

La prevalencia de la malaria y sus características epidemiológicas en Kankiya, en el norte de Nigeria, ha sido estudiada durante algunos años y descrita por Foll, Pant y Lietaert *(16)* y Foll y Pant *(17)*. La malaria es normalmente holoendémica; varía según la estación, la estación más malárica dura cuatro o cinco meses, la menos malárica, siete u ocho; la transmisión es por *Anopheles gambiae* y en gran parte al aire libre; el hábito de picar al hombre de este mosquito se aproxima al 0,5. Predomina la malaria *falciparum*. Se han efectuado algunos programas experimentales de control, pero estos no han logrado eliminar completamente la transmisión; se piensa que esto se debe al hábito del mosquito de posarse al aire libre y consecuentemente, de escapar a los insecticidas, con la transmisión asociada. Bajo la influencia de insecticidas, la probabilidad de supervivencia por un día del mosquito es aproximadamente de 0,8 y esta probabilidad no varía mucho entre estaciones cuando se aplican insecticidas. Dos índices de parasitismo consecutivos, tomados en niños de 4-9 años a intervalos de tres meses durante la estación de las lluvias eran del 82% y del 94%, y exámenes sucesivos de un grupo durante la estación seca a intervalos de seis meses produjeron tasas del 68% y del 42%. Estas tasas representan las máximas de la región estudiada, en la cual existen localidades con tasas mucho más bajas, pero parecía aconsejable crear programas con la finalidad de satisfacer las tasas más intensas de transmisión.

Se ha realizado el análisis de esta situación en base al hábito de picar al hombre y a la longevidad del mosquito; con estos factores, se ha preparado una larga serie de plantillas que representan los cambios esperados en parasitemia con un amplio margen de tasas de reproducción.

Figura 3. Serie abreviada de las "plantillas" introducidas como guía en el análisis de la situación de la malaria en Kankiya.

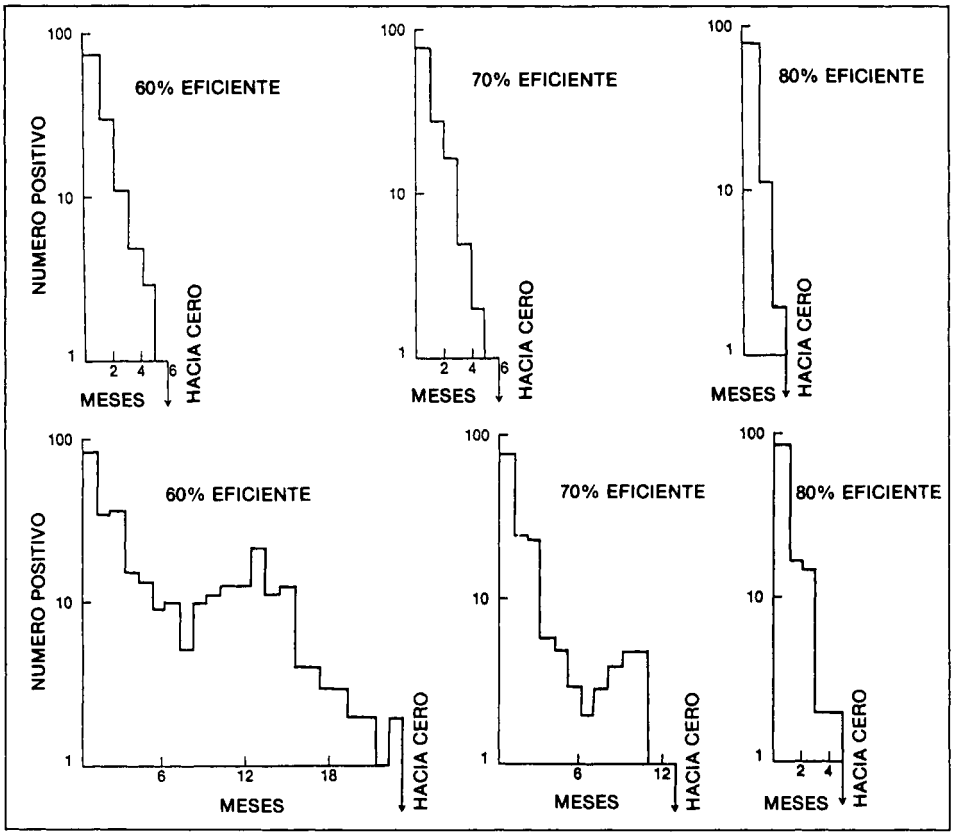


Una serie muy abreviada de estas se muestra en la Figura 3. La comparación con los cambios observados mostró que estos correspondieron en la estación de lluvias a una tasa de reproducción de 6,0 y en la estación seca, de 1,0. Estos valores se han introducido de nuevo en un modelo completo con diferentes duraciones de las estaciones seca y lluviosa, el cual ha mostrado que, con una estación seca de siete meses, estos parámetros reproducen casi exactamente la posición epidemiológica establecida con un índice de parasitismo entre el 48% y el 89%, y se ha aceptado que estas condiciones representan las condiciones en Kankiya.

Diseños de programas específicos

Se sugirió que el tratamiento masivo periódico como coadyuvante del ataque con insecticidas posibilitaría el éxito de la interrupción de la transmisión. Los resultados de una pequeña selección al pasar de programas preliminares se presentan en la Figura 4, que muestra el efecto esperado del tratamiento masivo con una eficiencia del 60, 70 y 80%, aplicado a intervalos de un mes y dos meses, a partir del principio de la estación seca. De estos intentos preliminares, parecía que un tratamiento con eficiencia del 70 u 80% cada mes, o bien un tratamiento con efi-

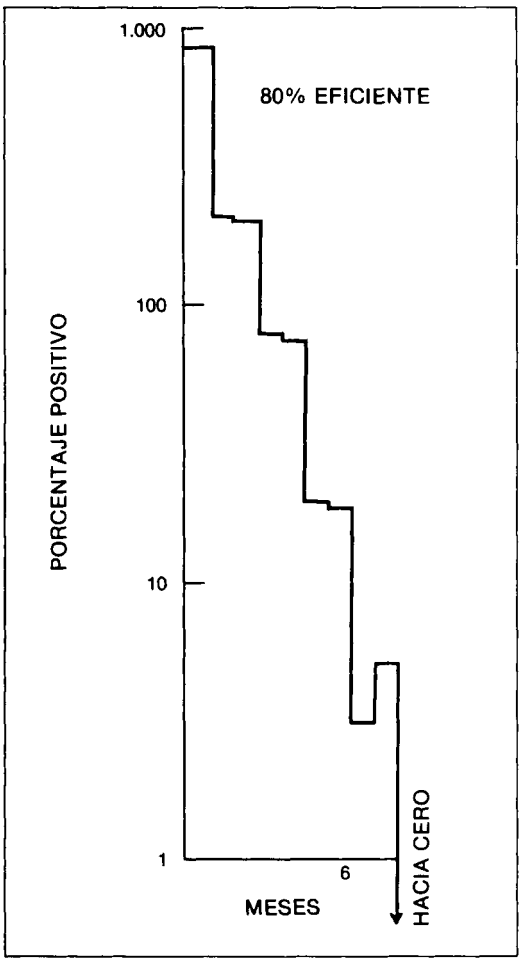
Figura 4. Efecto esperado del tratamiento masivo con eficiencia de 60, 70 y 80%, administrado una vez al mes[a] y una vez cada dos meses[b] como coadyuvante del ataque con insecticidas a las comunidades que vivían bajo las condiciones holoendémicas de Kankiya.



[a]Hilera superior.
[b]Hilera inferior.

ciencia del 80% cada dos meses pudiera ser adecuado, pero no se podía confiar en tratamientos de menor eficiencia o a intervalos más largos. Debido a consideraciones operativas, se consideró deseable concentrarse en el tratamiento administrado cada dos meses, del cual uno de nosotros (C.V.F.) estimó que pudiera asegurar una eficiencia del 80% o más. Este tratamiento fue explorado además en un número de pasos estocásticos y determinísticos; el resultado de uno de los primeros cubría una población de 1000 sujetos, y se muestra en la Figura 5. Sobre estos resultados subsiguientes parecía existir una cierta posibilidad de que el tratamiento iniciado al principio de la estación seca y repetido cada dos meses pudiera reducir el índice de parasitismo general a menos del 1% en seis meses, en cuyo momento pudiera ser que la infección hubiera desaparecido ya en algunas localidades. Se extrajo la conclusión de que, si a continuación se aplicara un tratamiento enérgico de insecticidas, entonces esta situación se podría mantener o mejorar durante la estación lluviosa y mejorarse mucho más durante la primera parte de la siguiente estación seca.

Figura 5. Efecto esperado de un tratamiento masivo con eficiencia del 80%, aplicado como coadyuvante del ataque con insecticidas en una población de 1.000 personas que vivían bajo las condiciones holoendémicas de Kankiya.



El régimen propuesto, de tratamiento terapéutico e insecticidas, fue llevado a cabo por la OMS con la aprobación y muy activo apoyo del Ministerio de Salud del Norte de Nigeria. Un aspecto especialmente grato del trabajo en Nigeria fue la asistencia y el aliento recibido por el equipo del Emir de Katsina, su Wambai (Jefe del Distrito) y los líderes de las aldeas. Se inició como un proyecto experimental en una región de unas 300 millas cuadradas (777 km^2) con una población de 52.000 personas, en la cual se realizó un extenso reconocimiento geográfico, junto con un censo de puerta en puerta de todos los habitantes. La intención fue administrar una dosis curativa a toda la población de una combinación de cloroquina y pirimetamina administrada cada dos meses hasta llegar a un total de siete dosis, y de pulverizar con una dosis de 2 g/m^2 de DDT técnico tres veces al año. Este programa se inició en noviembre de 1966, y se consiguió una cobertura de 87,2, 84,4, 77,7 y 82,8% en las cuatro primeras sesiones de administración masiva del medicamento. Después de la tercera sesión, el índice de parasitismo en la zona indicadora central se había reducido del 24,2 al 1,0%, el cual es comparable con una reducción pronosticada del 0,5%. Fue durante esta etapa cuando sobrevinieron las lluvias y el DDT debiera aplicarse; desgraciadamente, debido a fallos operativos fuera de la zona experimental, esto no fue posible. La transmisión activa, bajo el tiempo lluvioso, se reanudó durante dos meses, con el incremento del índice de parasitismo que se había pronosticado para este caso. Por lo tanto, el experimento quedó incompleto, pero tanto la estrecha coincidencia de la tasa de disminución del índice de parasitismo como su incremento subsiguiente según el modelo pronosticado justifica el diseño del sistema.

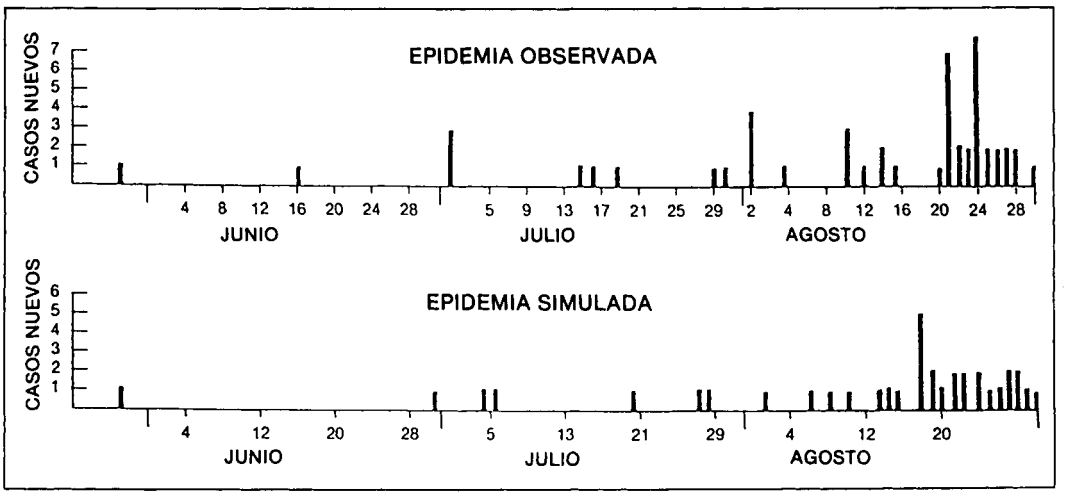
Estudios de los brotes de malaria

Se han producido algunos brotes de malaria durante la fase de consolidación, y se hizo aconsejable estudiarlos para determinar los métodos por los cuales hubieran podido detectarse en una fase menos avanzada o remediarse con más rapidez. En los ejemplos estudiados, se disponía de un informe de la incidencia de nuevos casos para un período de algunos meses, sin una relación completa de la población bajo riesgo, de modo que no fue posible calcular la proporción infectada. No obstante, si se conoce que los casos son poco numerosos en relación con la población total y la proporción infectada es pequeña, esto no es un obstáculo importante para el análisis. Se ha adaptado un programa para producir, a partir de la introducción de cualquier serie de parámetros epidemiológicos, un listado diario del número de casos resultantes. Este programa tiene necesariamente una base estocástica, sometida a las leyes de probabilidades, como lo es la epidemia natural, de modo que se puede esperar una semejanza general más que una conformidad precisa entre los acontecimientos simulados y los observados.

Se nos notificó un brote de este tipo cerca de Damasco, Siria, por el Dr. K. El Shami. Dentro de la zona estudiada, Zakieh, el brote se originó por un caso conocido de recaída, que se manifestó el 23 de mayo de 1965, y continuó sin control serio hasta el fin de agosto, durante cuyo período se detectaron 52 casos secundarios. El vector era el *Anopheles sacharovi*, una especie altamente antropófila y de gran longevidad. Se analizó la epidemia por el método ya descrito, excepto que se comparó la incidencia diaria de casos en una larga serie de modelos simulados con la de la serie observada, en lugar de los cambios en la prevalencia de parasitismo. Se sacó la conclusión, después de pasar varias veces el programa, de que una tasa de reproducción de 22 en el modelo simulado presentaba una aproximación muy estrecha con el número real de casos nuevos observados; los resultados de este paso se muestran en la Figura 6, junto con los acontecimientos observados. El análisis estadístico, en base al número de casos durante cada intervalo de incubación sucesivo, salvo el primero en el cual no había posibilidad de incubación, da una probabilidad que excede 0,5 en la que la diferencia se debe únicamente a la casualidad; un análisis comparable en base a los casos por semana da una probabilidad que excede 0,35.

Un número de simulaciones de actividades periódicas de detección de casos, que representan la curación del 60, 70 u 80% de casos manifiestos a intervalos discretos desde 14 días en adelante, proporcionó resultados extremadamente decepcionantes, y se dedujo que ninguno de estos regímenes hubiera podido acabar con

Figura 6. Incidencia diaria de casos nuevos de malaria que se originan a partir de un caso recidivo que se presentó el 23 de mayo en una epidemia observada cerca de Damasco y en una epidemia simulada con los parámetros definidos en el texto.



el brote sin el apoyo de medidas especiales. El único mecanismo de detección de casos con tratamiento que hubiera podido tener este resultado hubiera sido la operación continua, diaria, por un período de un intervalo de incubación como mínimo, tras el descubrimiento de un caso manifiesto. Finalmente se detectó que esta insuficiencia inesperada de detección y tratamiento periódico se debía a las proporciones relativas de casos manifiestos y ocultos. La situación al 21 de agosto, en el momento álgido de la epidemia, era de 21 infecciones manifiestas y 34 en incubación en el mosquito o en el hombre, estas últimas aún sin manifestarse. La conclusión fue que, en tales casos, la función de detección activa y periódica de casos debería ser la de detectar casos, pero que una vez que un caso ha sido detectado, se realza la importancia de la detección pasiva de casos, que podía ser realizada de forma continua.

Otros problemas similares relacionados con los brotes de malaria se han enfocado, de modo parecido, durante la fase de consolidación en las plantaciones de té de Assam.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las facilidades encontradas para utilizar la computadora ATLAS del Instituto de Ciencias de la Informática de la Universidad de Londres.

Referencias

(1) Macdonald, G. *Trop Dis Bull* 47:907, 1950.
(2) Macdonald, G. *Trop Dis Bull* 47:915, 1950.
(3) Macdonald, G. *Trop Dis Bull* 49:569, 1952.
(4) Macdonald, G. *Trop Dis Bull* 49:813, 1952.
(5) Macdonald, G. *Trop Dis Bull* 50:871, 1953.
(6) Macdonald, G. *The Epidemiology and Control of Malaria.* Londres, Oxford University Press, 1957.
(7) Macdonald, G. y C. Göckel. *Bull WHO* 31:365, 1964.
(8) Butts, D.C.A. *J Nat Malar Soc* 9:44, 1950.
(9) Villarejos, V. M. *Am J Trop Med Hyg* 31:703, 1951.
(10) Hoekenga, M. T. *JAMA* 149:1369, 1952.
(11) Covell, G., G. R. Coatney, J. W. Field y Jaswant Singh. *Quimioterapia del paludismo.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Serie de Monografías No. 27, 1955.
(12) Clyde, D. F. *Br Med J* 2:1238, 1958.
(13) Clyde, D. F. *Am J Trop Med Hyg* 10:1, 1961.
(14) Clyde, D. F. *Malaria in Tanzania.* Londres, Oxford University Press, 1967.
(15) Pringle, G. y S. Avery-Jones. *Bull WHO* 34:269, 1966.
(16) Foll, C. V., C. P. Pant y P. E. Lietaert. *Bull WHO* 32:531, 1965.
(17) Foll, C. V. y C. P. Pant. *Bull WHO* 34:395, 1966.

ANEXO

EL MODELO MATEMATICO

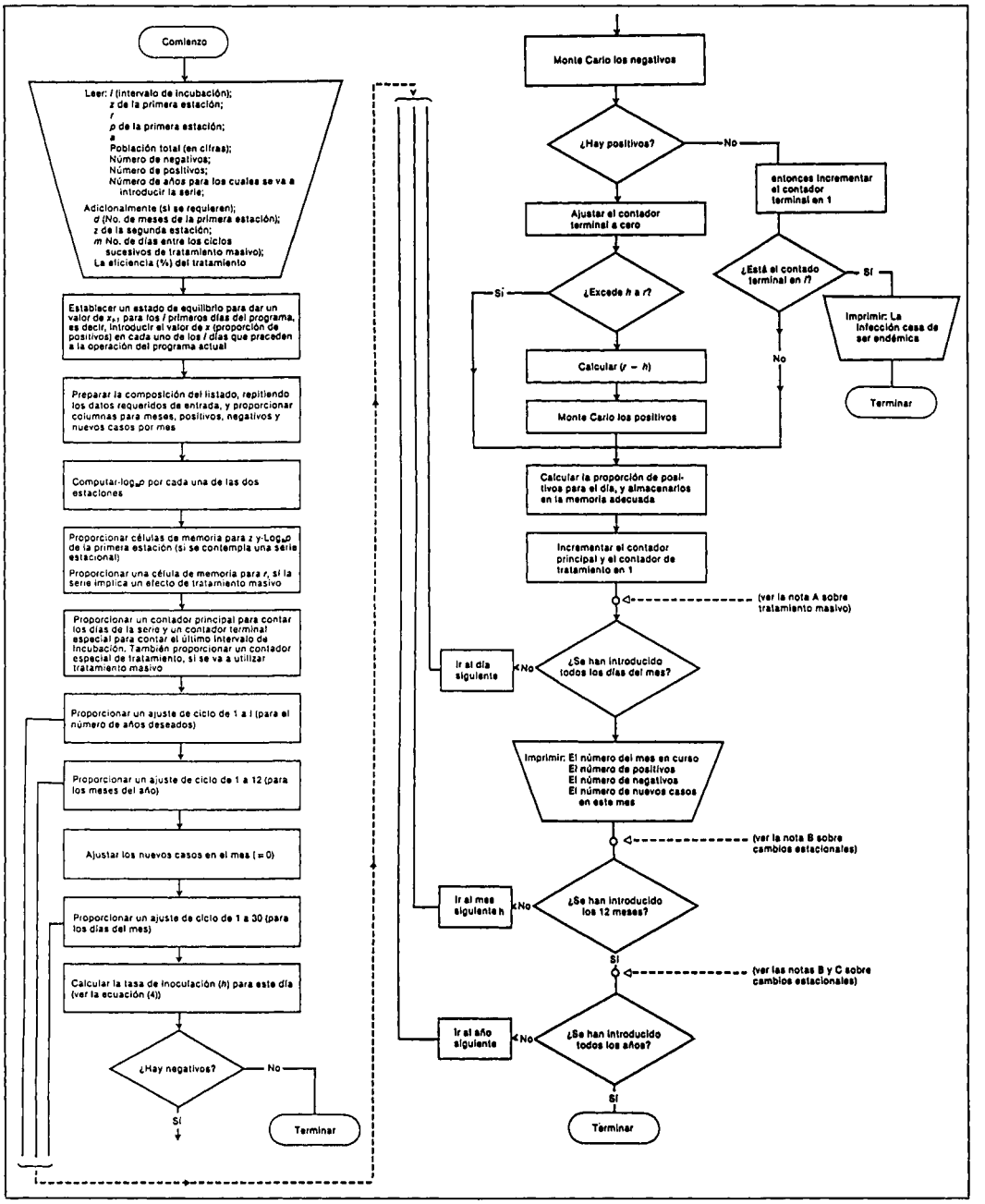
El modelo determinístico ha sido descrito y resumido anteriormente por Macdonald *(6)* y es conveniente repetirlo aquí en parte. Los símbolos utilizados son los siguientes:

- m = densidad de anofelinos en relación con el hombre;
- a = número medio de personas picadas por 1 mosquito en 1 día;
- b = proporción de esos anofelinos con esporozoitos en sus glándulas que son realmente contagiosos;
- p = probabilidad de que un mosquito sobreviva durante 1 día completo;
- n = tiempo necesario para completar el ciclo extrínseco;
- h = proporción de la población que recibe inoculación infectiva en 1 día;
- x = proporción de personas afectadas (es decir, que manifiestan parasitemia);
- L = valor límite de la proporción de personas infectadas cuando se alcanza el estado de equilíbrio;
- r = proporción de personas afectadas, que han recibido una sola inoculación infectiva y que vuelven al estado no afectado en 1 día;
- t = tiempo en días;
- z_0 = tasa básica de reproducción, o bien el número de infecciones distribuidas en una comunidad como resultado directo de la presencia de un solo caso primario, no inmune.

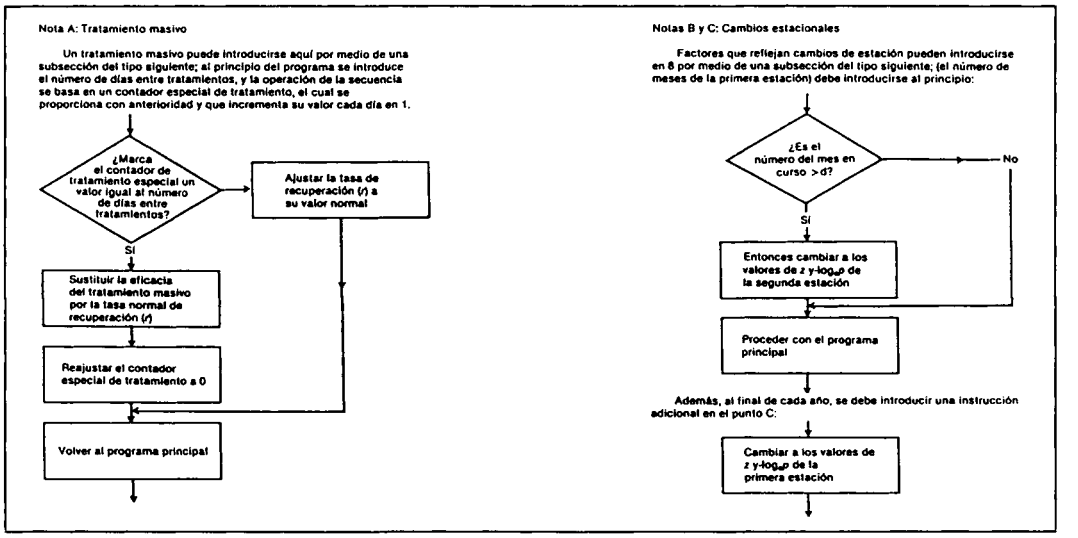
El sistema se basa en la definición de una tasa general de reproducción, Z_0 (arriba), y su elemento diario $Z_0 r$ que representa el número de infecciones distribuidas por un solo caso en 1 día. No obstante, en un sistema completamente independiente, la tasa de reproducción por sí misma se convierte en una función de x, la proporción de la población afectada debido a la intervención del vector mosquito en la cual las infecciones pueden solaparse cuando son comunes, y por lo tanto limita el número neto distribuido.

La tasa básica, utilizable solamente para condiciones estáticas, y definida en relación con infecciones

Figura 7. Diagrama de flujo para el programa principal de la computadora.[a]



[a]Las notas correspondientes a la figura aparecen en la pág. 845.



próximas a desaparecer, está dada por la siguiente ecuación:

$$z_o = \frac{ma^2bp^n}{r(-\log_e p)^n} \qquad (1)$$

y la tasa neta, aplicable en todas las circunstancias, está dada por:

$$h = \frac{z_o(-\log_e p)}{ax - \log_e p} \qquad (2)$$

La tasa de inoculación, que se desarrolla en gran parte a partir de lo anterior, es:

$$h = \frac{z_o rx(-\log_e p)}{ax - \log_e p}. \qquad (3)$$

No obstante, es esencial conocer que, para estudios de aparición de nuevos casos, estos son el producto de una tasa de inoculación que depende de los valores de x en un momento anterior. Las nuevas infecciones manifiestas son el producto de una reserva de casos, separados en el tiempo por el período de incubación tanto en el mosquito como en el hombre, por el intervalo total de incubación *(i)*. Si se va a tomar en cuenta el intervalo de incubación, hay que incluirlo, y para este propósito el valor efectivo de la tasa de inoculación es:

$$h = \frac{z_o rx_{t-i}(-\log_e p)}{ax_{t-i} - \log_e p}, \qquad (4)$$

y es este valor de h el que se utiliza en todos los programas aquí descritos. En los ejemplos prácticos, el valor de i para las infecciones *falciparum* se ha establecido en 30, para permitir también demoras en la capacidad infectiva. Para las infecciones *vivax* se estimó un valor típico de 20 *(5)*. En un ejemplo recientemente dado, se postuló un valor de 16, pero un estudio más profundo sugiere que 17 ó 18 hubiera sido más apropiado.

El diferencial básico tiene dos formas aplicables; cuando $h<r$, y cuando $h>r$; las dos formas se igualan cuando $h=r$. Para los fines de los programas, lo mejor es representarlas en formas incompletas simplificadas que facilitan un cambio de una a otra en el punto apropiado, y es aconsejable destacar la diferente escala de tiempo del índice de parasitismo.

cuando $h<r$,

$$\frac{dx}{dt} = h(1-x_t\quad) - (r-h)x_t, \qquad (5)$$

y cuando $h>r$,

$$\frac{dx}{dt} = h(1-x_t), \qquad (6)$$

la expresión usada para h está dada siempre por la ecuación (4).

El valor límite de (5) es:

$$L_x = (-\log_e p)/a.(z_o - 1), \qquad (7)$$

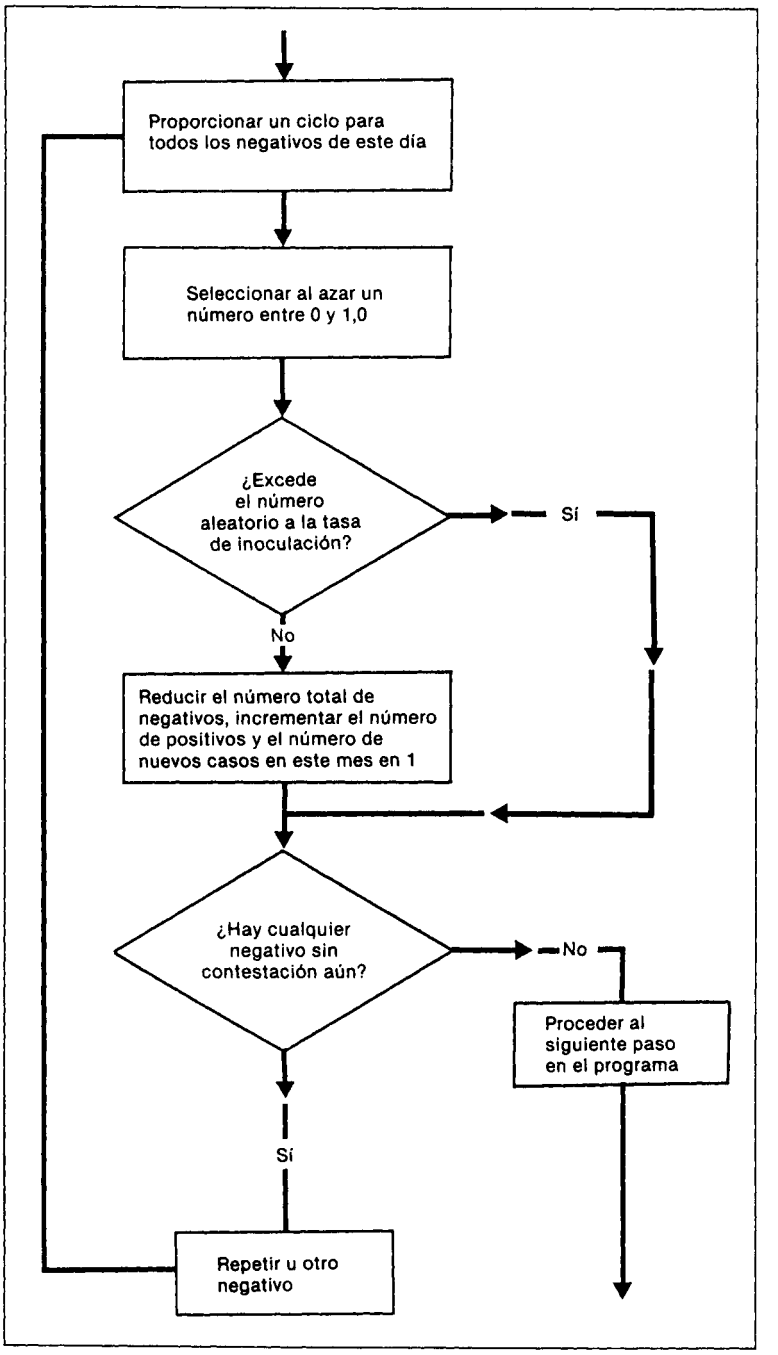
y el de la ecuación (6) es 1,0. En la práctica, cualquier equilibrio observado se representa por la ecuación (7).

El índice de estabilidad *(4)* es:

$$a/(-\log_e p), \qquad (8)$$

que representa el número medio de picadas en personas de un vector típico durante su vida total; es una característica que determina la estabilidad porque representa el funcionamiento de un mecanismo que depende de la densidad. Los dos elementos a y $-\log_e p$, ocurren siempre en expresiones de tal forma que pueden expresarse como esta razón, o su inversa, y

Figura 8. Diagrama de flujo del sistema de Monte Carlo.



frecuentemente es conveniente referirse a ambas en conjunto.

Programa de computadora: principios generales

El diagrama de flujo (Figura 7) es un intento de describir la composición de un programa de tal modo que se pueda traducir con una facilidad razonable en cualquier lenguaje informático. Se ha dividido en algunas subsecciones para evitar la confusión inevitablemente asociada con un largo diagrama de flujo que contiene muchos lazos. El diagrama describe las dinámicas de un modelo estocástico de la malaria, el cual se puede modificar para preveer la inclusión del tratamiento masivo periódico o de cambios estacionales en la epidemiología, o de ambos factores.

El elemento estocástico, usando una técnica de "Monte Carlo", está descrito separadamente y antes del programa principal (Figura 8). Esta descripción es entonces asumida, y la operación completa se describe en el programa principal con las palabras "Monte Carlo los negativos" o bien "Monte Carlo los positivos".

El programa incluye una parada después de que el número de casos alcanza el cero, lo cual proporciona una ligera complicación, debido a la necesidad de continuarlo para un intervalo completo adicional de incubación, para comprobar la ausencia de infecciones ocultas. La necesidad de dos escalas de tiempo, t y $(t\text{-}1)$, ha sido resuelta por la computadoda ATLAS mediante la reserva de espacio principal variable, suficientemente amplio para cubrir todos los días en los cuales se podría operar el programa, siendo el caso típico de 1.899 células que representan cinco años. Esto ha sido fácil con la computadora ATLAS, que es muy potente, pero para el uso de computadoras más pequeñas probablemente necesitaría alguna modificación.

El sistema de Monte Carlo

Este sistema se utiliza para aplicar la probabilidad, en lugar de la certidumbre, de una proporción a la conversión de negativos en positivos, o viceversa. Primero se decide esta probabilidad, la tasa de inoculacióm en un caso, y de $(r\text{-}h)$ en el otro. A continuación la computadora recibe la orden de seleccionar al azar un número entre 0 y 1,0; si este número aleatorio es igual o inferior a la probabilidad anteriormente determinada, se considera que la conversión ha tenido lugar. Si excede la probabilidad, el caso permanece sin cambio.

Se puede notar que los números aleatorios de la computadora son, en efecto, pseudoaleatorios, y la repetición de este proceso pudiera dar lugar a la selección del mismo número "aleatorio". Para la operación de programas múltiples, se ha superado esta dificultad mediante la inserción de un número verdaderamente aleatorio entre los datos introducidos, con la instrucción dada a la computadora de pasar por la serie de números pseudoaleatorios antes de comenzar la selección.

INCIDENCIA DEL CANCER EN HOMBRES CON UNA DIETA ALTA EN GRASAS POLIINSATURADAS

Morton Lee Pearce y Seymour Dayton[1]

En una prueba clínica controlada durante ocho años de una dieta alta en aceites vegetales poliinsaturados y baja en grasas saturadas y colesterol para prevenir las complicaciones de aterosclerosis, 846 hombres fueron asignados al azar para seguir una dieta convencional o una similar en todos los aspectos excepto en la sustitución de los aceites vegetales por grasas saturadas. Las defunciones por aterosclerosis fueron más frecuentes en el grupo de testigos (70 frente a 48; $p<0,05$). No obstante, la mortalidad total fue similar en ambos grupos; 178 del grupo de testigos frente a 174 del grupo de estudio, lo que demostraba un exceso de defunciones no atribuidas a aterosclerosis en el grupo de estudio. Esto se explicó por una mayor incidencia de carcinomas mortales en el grupo de estudio. De 174 defunciones en el grupo de estudio, 31 se debieron al cáncer, frente a 17 de 178 en el grupo de testigos ($p=0,06$).

INTRODUCCION

En 1969 presentamos los resultados de un ensayo clínico de ocho años, diseñado para determinar si una dieta que disminuye los niveles de colesterol en suero puede también reducir las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis *(1)*. Las defunciones por aterosclerosis aguda fueron significativamente más frecuentes entre los testigos que entre los sujetos del estudio. A pesar de esta diferencia, la mortalidad apenas se vio afectada, lo que indicaba un exceso de defunciones no atribuidas a ateroma en el grupo de estudio. Anticipamos que estas defunciones en estos hombres de edad se deberían a una variedad de causas en competencia. Al principio, intentamos clarificar este problema examinando las defunciones no atribuidas a ateroma en los dos últimos años del estudio. Nuestros resultados no fueron concluyentes, y cuando los publicamos dejamos pendiente la cuestión de la toxicidad asociada con una alimentación con cantidades mayores de grasas poliinsaturadas que la que consumía la mayoría de la población. Posteriormente revisamos todos nuestros datos en relación con las defunciones cuyas causas fueron otras que las complicaciones ateroscleróticas, especialmente cuando leímos acerca de los experimentos que asocian la alimentación con grasas no saturadas con un incremento de la incidencia de neoplasias espontáneas e inducidas en animales *(2)*. Cuando encontramos una incidencia mayor de la esperada de defunciones por carcinomas en el grupo de estudio, hicimos una detallada búsqueda retrospectiva de los registros para identificar todas las enfermedades malignas mortales y no mortales en la población del estudio. También hemos añadido la experiencia de los dos años que siguieron a la vuelta a la dieta institucional estándar de los grupos de sujetos del estudio y de testigos.

METODOS

El diseño del estudio y los métodos se explican con detalle en nuestro informe de 1969 *(1)*. En 1959 comenzamos una prueba controlada de una dieta alta en grasas poliinsaturadas y baja en grasas saturadas y colesterol. Los participantes, hombres que vivían en una residencia para veteranos, fueron asignados de forma aleatoria al grupo de testigos (422 hombres) o al grupo de estudio (424 hombres). La eficacia de la selección aleatoria se demostró por la comparabilidad de los dos grupos con respecto a casi todas las observaciones básicas *(2)*. La eficacia de la selección aleatoria con respecto al consumo de cigarrillos ha sido analizada con más detalle en

Fuente: *The Lancet*, 6 de marzo de 1971, págs. 464-467.

[1]Servicio de Investigación, Servicio Médico del Hospital Wadsworth y Servicio Médico Domiciliario del Centro de la Administración de Veteranos de los Angeles, y Departamento de Medicina, Universidad de California, Escuela de Medicina de Los Angeles, Los Angeles, California 90024, E.U.A.

otro lugar *(3)*. El estudio se realizó con el método del "doble ciego", de forma que ambos grupos recibían dietas que diferían de la dieta institucional normal pero que simulaban la comida convencional, y los médicos que evaluaban los sucesos clínicos o las defunciones no conocían qué dieta era la asignada. Las comidas se sirvieron al estilo de las cafeterías y el cumplimiento de la dieta fue controlado por medio de registros individuales de asistencia.

Durante el estudio muestras de las dietas fueron analizadas periódicamente. Los valores medios se encuentran en el Cuadro 1. La dieta experimental simulaba una dieta convencional de los Estados Unidos y contenía casi cuatro veces la cantidad de grasas poliinsaturadas a expensas de las grasas saturadas. El consumo de colesterol se redujo aproximadamente en la mitad. El contenido de betasitosterol de la dieta experimental fue alto, con una media diaria de 215 mg según diferentes análisis.

Las definiciones de defunciones y casos de ateromas se presentan con detalle en nuestro informe original *(1)*. Las neoplasias se diagnosticaron en base a los informes de tejidos, biopsias o necropsias. Se recuperó información acerca de las neoplasias, revisando los registros clínicos así como los informes de citología, patología quirúrgica y necropsia. La recuperación de los registros dentro de esta institución fue casi completa. Aunque los datos de la morbilidad de cáncer fueron indudablemente incompletos, la probabilidad de fallar en la identificación de una enfermedad maligna no mortal fue igual en los dos grupos. Los datos de mortalidad están completos en aproximadamente el 99% *(1)*. Los diagnósticos fueron revisados y registrados por el método "ciego" por M. L. P. y revisados posteriormente por S. D. No se aceptaron los diagnósticos de los certificados de defunción. (Solo había un caso donde se encontró un diagnóstico de cáncer no verificado en el certificado de defunción; se trataba de un hombre del grupo de estudio con un diagnóstico de carcinoma de laringe en el certificado de defunción.) Las diferentes categorías de neoplasias se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Composición de las dietas.

Componente	Grupo testigo	Grupo de estudio
Total de calorías/día	2.496	2.496
Proteínas (g/día)	96,3	97,4
Calorías de las grasas (% del total)	40,1	38,9
Valor en yodo de las grasas	53,5	102,4
Colesterol (mg/día)	653	365
Poliinsaturados (% del total de ácidos grasos)	10	39,5

El estudio se dividió en dos fases: los ocho años y medio durante los cuales los hombres se alimentaron con la dieta experimental o la de control (fase de dieta) y el período después de que los hombres volvieron a la dieta institucional estándar (fase posdieta).

RESULTADOS

El cumplimiento sin restricción de las dos dietas no tuvo un efecto significativo en el peso corporal medio. Los niveles de colesterol en suero disminuyeron inmediatamente en el grupo de estudio y la media se mantuvo en un 12,7% por debajo de la del grupo de testigos. Durante la fase de dieta los casos mortales de aterosclerosis aguda fueron más numerosos en el grupo de testigos (70) que en el grupo de estudio (48), y lo mismo sucedió en el conjunto de los casos clínicos definidos *(1)*. No obstante, la mortalidad total durante la fase de dieta no fue significativamente diferente—178/422 testigos comparados con 174/424 sujetos de estudio.

Durante la fase de dieta (Figura 1) se produjeron 31 fallecimientos por carcinoma en el grupo de estudio y 17 en el grupo de control ($\chi^2 = 3{,}668$, $p = 0{,}06$). Las defunciones por carcinomas están señaladas desde el momento de la selección aleatoria hasta el momento del fallecimiento. En la fase de posdieta el exceso continuó durante un año (3 sujetos y 0 testigos), pero en el segundo año los testigos excedieron a los sujetos (4 sujetos y 10 testigos). El Cuadro 2 resume los cánceres tanto mortales como no mortales contados desde el momento del muestreo hasta el momento del diagnóstico. En el grupo de estudio había una mayor incidencia de los carcinomas viscerales que aparecen con más frecuencia. La observación contraria con respecto a los cánceres de la piel basales y de células escamosas (ninguno de los cuales era mortal) se debe principalmente a dos testigos que tenían lesiones múltiples de este tipo.

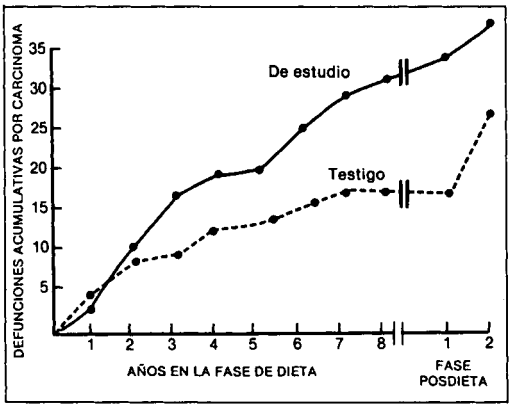
Hemos examinado la relación de defunciones

Cuadro 2. Números y localizaciones de los carcinomas mortales y no mortales y otras neoplasias diagnosticadas durante la fase de dieta y el período de dos años después de terminar la dieta.

Localización	Fase de dieta		Fase posdieta	
	Grupo testigo	Grupo de estudio	Grupo testigo	Grupo de estudio
Bucales y faríngeos	6	10	1	0
Aparato digestivo y peritoneo:	6	12	6	3
Estómago	1	6	2	0
Otras	5	6	4	3
Aparato respiratorio:	13	18	3	1
Pulmones y bronquios	12	16	2	1
Otras	1	2	1	0
Aparato genitourinario:	10	16	2	3
Próstata	8	11	2	1
Otras	2	5	0	2
Otros carcinomas	0	1	0	0
Carcinomas totales, excluyendo los de la piel	35	57	12	7
Carcinomas de la piel	21	10	4	2
Otras enfermedades malignas[a]	3	3	1	1
Tumor benigno mortal	0	0	0	1
Total	59	70	17	11

[a]Estas incluyen linfosarcomas, reticulosarcomas, rabdomiosarcomas, angiosarcomas, leucemia linfocítica y astrocitomas.

Figura 1. Defunciones acumulativas por carcinoma en el grupo de estudio y el testigo desde el momento del muestreo hasta el momento de la muerte.



por carcinoma con diversas variables (Cuadro 3). El porcentaje de infartos cerebrales claros preexistentes era mayor, y los valores de punto de partida de colesterol en suero menores que en los hombres que no murieron de carcinoma, pero ninguna diferencia era estadísticamente significativa. El consumo de cigarrillos se analiza con detalle en el Cuadro 4. No existe una explicación no dietética aparente de la mayor frecuencia de defunciones por carcinoma en el grupo de estudio.

Había un cumplimiento más bajo de la dieta en el grupo de estudio por parte de los hombres con carcinomas mortales que en el grupo de testigos (Cuadro 5). Esta distribución no es significativa por chi cuadrado, pero el número en cada caso es pequeño. El número de hombres del grupo de estudio que padecían carcinomas mortales y cuyo cumplimiento de la dieta era bajo es (al menos en parte) un reflejo de la forma en que la cumplía el total del grupo de estudio, y es significativamente más bajo que entre los testigos (Cuadro 6). También hemos analizado por regresión los datos de este cuadro por chi cuadrado, para tener en cuenta la índole ordenada del porcentaje de cumplimiento. La diferencia permanece significativa al nivel del 1%.

DISCUSION

Las experiencias de otros investigadores utilizando dietas similares no han dado los mismos

Cuadro 3. Incidencia de las variables básicas seleccionadas en pacientes que murieron de carcinoma durante la fase de dieta.

	Grupo testigo (17 defunciones por carcinoma)	Grupo de estudio (31 defunciones por carcinoma)
Infarto de miocardio claro	2	5
Descompensación cardíaca	2	5
Historial de angina de pecho	5	6
Infarto cerebral claro	3	6
Edad (años)	68,4	65,5
Colesterol sérico (mg/100 ml)	224,5	221,2

Cuadro 4. Defunciones por carcinoma durante la fase de dieta, ajustadas por el consumo de cigarrillos.

	Grupo testigo			Grupo de estudio		
Consumo de cigarrillos	No. de hombres	Carcinomas observados	Ajuste por carcinomas	No. de hombres	Carcinomas observados	Ajuste por carcinomas
Desconocido	57	2	1,74	42	1	1,15
>2 paquetes/día	13	0	0	7	0	0
1-2 paquetes/día	57	2	1,66	38	4	5,00
1/2-1 paquete/día	129	6	7,02	173	19	16,53
<1/2 paquete/día	62	3	2,61	46	4	4,68
Ocasional	18	1	1,03	19	0	0
Ninguno	86	3	3,24	99	3	2,79
	422	17	17,30	424	31	30,15

Las defunciones están ajustadas en el grupo testigo multiplicando el número de hombres afectados en un estrato dado de consumo de cigarrillos por (C + E)/2C, en donde C = número de testigos en el estrato y E = número de sujetos experimentales. Se efectúa un cálculo correspondiente para el grupo experimental *(2)*.

resultados. En un informe de 11 años sobre la investigación de dieta-corazón en Oslo, Leren registró siete defunciones por cáncer en su grupo de estudio y cinco en el grupo de testigos *(4)*. No se dan sus criterios para el diagnóstico de cáncer y las dietas no se supervisaron después del quinto año. En la prueba de seis años en Londres con una dieta alta en aceite de semilla de soja, se informó de seis defunciones por cáncer en el grupo de testigos y de una en el grupo de estudio. De nuevo, no se presentan criterios de cáncer *(5)*. El grupo de Helsinki no ha publicado aún sus datos sobre cáncer *(6)*. Estas diferencias en la experiencia de cáncer pueden deberse a diferencias en la población de pacientes y en el diseño del ensayo. Nuestro estudio abarca el período más largo de control de dieta de todos los estudios citados. La alta incidencia de neoplasias que registramos tanto entre los sujetos del estudio como entre los testigos se debe a factores no operativos en los otros estudios; nuestros sujetos eran mucho mayores que los de las otras series, y obtuvimos una alta tasa de necropsias (el 80% de los hombres que murieron en el Centro y el 65% de todas las muertes del estudio durante la fase de dieta).

Muchas de las defunciones por cáncer en el grupo de estudio sucedieron entre aquellos que no habían seguido estrictamente la dieta. Esto reduce la posibilidad de que la alimentación con aceites poliinsaturados fuera la responsable del exceso registrado de mortalidad por carcinomas en el grupo experimental. No obstante, había un número significativamente más alto de hom-

Cuadro 5. Cumplimiento de la dieta por pacientes con carcinomas mortales durante la fase de dieta.[a]

Cumplimiento %	Grupo testigo	Grupo de estudio
0-10	2	10
10-20	1	2
20-30	1	3
30-40	0	0
40-50	3	3
50-60	3	3
60-70	0	4
70-80	2	2
80-90	4	1
90-100	1	3
	17	31

[a]Cumplimiento, calculado a partir de los registros de asistencia, está expresado como un porcentaje del número máximo de comidas que se podían consumir en el comedor del estudio.

Cuadro 6. Cumplimiento de la dieta por la población total del estudio.

Cumplimiento %	Grupo testigo	Grupo de estudio
0-10	82	120
10-20	47	46
20-30	31	42
30-40	21	30
40-50	42	23
50-60	40	33
60-70	32	32
70-80	42	37
80-90	50	31
90-100	35	30
	422	424

$\chi^2 = 21{,}78$; $p<0{,}01$.

bres del grupo de estudio completo que no observaban estrictamente la dieta, que en el grupo de testigos (véase el Cuadro 6). En ambos grupos, el número de defunciones por cáncer entre los varios estratos de observación de la dieta es compatible con una distribución aleatoria (véase el Cuadro 5). Se hubiera esperado una alta incidencia entre los que seguían estrictamente la dieta si alguno de los constituyentes de la dieta experimental contribuyera a la mortalidad por cáncer.

Estas observaciones plantean un dilema. Por un lado, se tiene la tentación de ignorar el segmento de la población del estudio con bajo cumplimiento de la dieta. Por otro lado, conclusiones basadas en el estrato con mayor cumplimiento de la dieta pueden llevarnos a deducciones erróneas, debidas al sesgo. No podemos resolver este dilema, y creemos que los resultados deben ser examinados en ambos sentidos.

Otros estudios sobre los efectos de dietas con grasas poliinsaturadas en la incidencia de complicaciones ateroscleróticas han sido negativos en relación con un incremento de la incidencia de cánceres mortales, y nuestros propios resultados son de dudoso significado. No obstante, nuestros resultados deben considerarse a la luz de experimentos con animales que sugieren que la ingestión de grasas (especialmente de grasas insaturadas) afecta a la incidencia de ciertos tipos de neoplasias.

El exceso de peso se ha asociado con una incidencia de cáncer mayor que la incidencia observada en las personas con peso normal o por debajo del normal *(7, 8)*, y el consumo de grasas está fuertemente relacionado con defunciones por neoplasias de mama, ovarios y recto, y por leucemia *(9)*. Los primeros trabajos sugerían que los animales con dietas ricas en grasas tenían una mayor incidencia de carcinomas espontáneos e inducidos por carcinógenos *(10, 11)*. Carroll y otros han investigado el carcinoma de mama por inducción con carcinógeno en las ratas *(2, 12)*, y descubrieron que incrementando el nivel de grasas en la dieta se intensificaba la producción de estas neoplasias. Las dietas con un 20% de aceite de maíz tenían un efecto mayor que un 0,5% de aceite de maíz y mayor que un 20% de aceite de coco, que es un aceite saturado en su mayor parte. En otro experimento, alimentaron con un 20% de aceite de maíz después de administrar carcinógeno a la mitad de los animales y a la otra mitad hasta el momento de la administración del carcinógeno. Había una mayor incidencia en los animales a los cuales se les había dado la dieta de aceite de maíz después de la administración del carcinógeno que en el grupo al cual se le había cambiado la dieta de aceite de maíz a una dieta baja en grasas cuando se les administró el carcinógeno. Estas observaciones sugieren más bien un proceso de facilitación que un proceso de iniciación. Su significado metabólico permite aún la especulación.

Se considera que las aflatoxinas que contaminan la harina de semilla de algodón son las responsables de los carcinomas hepáticos de las tru-

chas *(13)*. Es muy improbable que estuvieran presentes en nuestra dieta experimental, puesto que estas sustancias se eliminan en la producción comercial de aceites comestibles en los Estados Unidos *(14)*.

Se deberían considerar otras explicaciones de nuestros datos. Si los hombres de más edad están protegidos contra las complicaciones ateroscleróticas, morirán por otras causas y en esta población el cáncer es la causa más frecuente de defunción después de aquellas. También es concebible teóricamente que una dieta alta en grasas saturadas proteja contra el cáncer, pero tanto los datos epidemiológicos como los experimentos con animales sugieren lo contrario. De todas maneras, si la dieta experimental es carcinogénica, continúa siendo necesario identificar al componente responsable.

Nuestros resultados y los de la literatura son inciertos y confusos con respecto al papel de las grasas poliinsaturadas en el aumento de la incidencia de las enfermedades malignas. La alta incidencia de carcinomas mortales en nuestro grupo de estudio tiene un significado dudoso. Una revisión retrospectiva de cualquier colección numerosa de datos sugerirá relaciones causales que son sucesos fortuitos. Los ensayos de significado tales como chi cuadrado han sido formulados para evaluar hipótesis prefijadas, y su aplicación a las hipótesis formuladas después del escrutinio de datos tenderá a sobreestimar el significado de las diferencias observadas. Además, es importante recordar que ninguna población bajo estudio ha estado consumiendo una dieta alta en grasas poliinsaturadas durante largos períodos de tiempo.

¿Cuál es la aplicación práctica de nuestros datos? Es cierto que deberían ser considerados en el diseño y realización de cualquier nueva prueba de dieta. Una dieta similar a nuestra dieta experimental, pero ligeramente menos rica en el contenido total de grasas y con los poliinsaturados sustituidos en su mayor parte por monoinsaturados, tendría un efecto similar de reducir el nivel de colesterol sérico. Consideramos prematuro ofrecer una prescripción general de una dieta alta en grasas poliinsaturadas para la población total. No obstante, los riesgos implicados parecen pequeños comparados con la alta incidencia de complicaciones ateroscleróticas en los enfermos con ciertas hiperlipidemias *(15)*, y el uso de dietas altas en grasas poliinsaturadas es seguramente justificable en pacientes seleccionados. El estudio de una dieta baja en grasas y muy baja en grasas insaturadas sería de interés en relación con ciertos carcinomas en el ser humano, especialmente el cáncer de mama.

* * *

La Srta. Nancy Chin ayudó con la gestión de documentos y datos. La Sra. Dolores Adams y el Prof. Wilfred J. Dixon prestaron su ayuda en el procesamiento de los datos. Este trabajo estuvo subsidiado por la Administración de Veteranos, y por subvenciones de la Fundación Arthur Dodd Fuller. El cómputo se hizo en las Instalaciones Informáticas de Ciencias de la Salud, de UCLA, mediante la subvención FR-3 de los Institutos Nacionales de Salud.

Referencias

(1) Dayton, S., M. L. Pearce, S. Hashimoto, W. J. Dixon y U. Tomiyasu. *Circulation* 40 (Suppl. No. II), 1969.

(2) Gammal, E. B., K. K. Carroll y E. R. Plunkett. *Cancer Res* 27:1737, 1967.

(3) Dayton, S. y M. L. Pearce. *Lancet* 1:473, 1970.

(4) Leren, P. *Circulation* 42:935, 1970.

(5) Research Committee to the Medical Research Council. *Lancet,* ii: 693, 1968.

(6) Turpeinen, O., N. Miettinen, M. J. Karvonen, P. Roine, M. Pekkarinen, E. J. Lehtosuo y P. Alivirta. *Am J Clin Nutr* 21:255, 1968.

(7) Tannenbaum, A. *Arch Pathol* 30:509, 1940.

(8) Tannenbaum, A. y H. Silverstone. En: Raven, R. W. (ed.), *Cancer,* Vol. I. Londres, 1957, pág. 306.

(9) Lea, A. J. *Lancet* ii:332, 1966.

(10) Tannenbaum, A. *Cancer Res* 2:468, 1942.

(11) Watson, A. F. y E. Mellanby. *Br J Exp Pathol* 11: 311, 1930.

(12) Carroll, K. K. y H. T. Khor. *Cancer Res* 30:2260, 1970.

(13) Sinnhuber, R. O., D. V. Lee, J. H. Wales y J. L. Ayres. *J Natl Cancer Inst* 41:1293, 1968.

(14) Parker, W. A. y D. Melnick. *J Am Oil Chem Soc* 43:635, 1966.

(15) Slack, J. *Lancet* ii:1380, 1969.

RESULTADOS DEL ESTUDIO SOBRE LA PREVENCION PRIMARIA DE LAS ENFERMEDADES CORONARIAS REALIZADO POR LAS CLINICAS DE INVESTIGACION DE LOS LIPIDOS:

1. REDUCCION EN LA INCIDENCIA DE LA CARDIOPATIA CORONARIA[1]

Programa de Clínicas de Investigación de los Lípidos

El Estudio de las Clínicas de Investigación de los Lípidos para la Prevención Primaria de las Enfermedades Coronarias (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [LRC-CPPT]), un estudio, al azar, de doble ciego, que realizan varios centros, puso a prueba la eficacia de la reducción del colesterol en la disminución del riesgo de cardiopatía coronaria en 3.806 hombres asintomáticos de edad media con hipercolesterolemia primaria (hiperlipoproteinemia del tipo II). El grupo bajo tratamiento recibió resina colestiramina, que absorbe los ácidos biliares, y el grupo de control recibió un placebo durante un intervalo medio de 7,4 años. Ambos grupos siguieron una dieta moderadamente baja en colesterol. El grupo tratado con colestiramina experimentó reducciones medias de 13,4 y 20,3%, respectivamente, en el nivel total de colesterol en plasma y en el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LBD-C), reducciones que fueron 8,5 y 12,6% mayores que las obtenidas en el grupo que recibió el placebo. El grupo tratado con colestiramina experimentó una reducción del 19% en el riesgo ($P<0,05$) de los resultados fundamentales—muerte debida a la cardiopatía coronaria definitiva o infarto del miocardio no letal definitivo—lo cual refleja una reducción del 24% en las defunciones por cardiopatía coronaria definitiva y una reducción del 19% en el infarto del miocardio no letal. La incidencia acumulada de siete años del punto terminal primario fue del 7% en el grupo tratado con colestiramina frente al 8,6% en el grupo que recibió el placebo. Además, las tasas de incidencia de resultados positivos de nuevas pruebas de sobrecarga, de angina, y de cirugía de derivación coronaria se redujeron en un 25, 20 y 21%, respectivamente, en el grupo tratado con colestiramina. El riesgo de muerte por todas las causas se redujo solo ligeramente y de forma no significativa en el grupo tratado con colestiramina. La magnitud de esta disminución (7%) era menor que la de las muertes por cardiopatía coronaria debido a un mayor número de muertes violentas y accidentales en el grupo tratado con colestiramina. Los resultados del LRC-CPPT muestran que reduciendo el colesterol total mediante la disminución de los niveles de LBD-C, se puede disminuir la incidencia de morbilidad y mortalidad por cardiopatía coronaria en los hombres en alto riesgo de cardiopatía coronaria debido a los elevados niveles de LBD-C. Este estudio clínico proporciona pruebas evidentes del papel causal de estos lípidos en la patogénesis de la cardiopatía coronaria.

Fuente: *Journal of the American Medical Association* 251(3): 351-364, 1984.

[1]De la Oficina de Lípidos, Metabolismo-Aterogénesis del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre, Bethesda, Maryland, E.U.A. La subvención para este estudio procedió de los siguientes contratos y acuerdos interinstitucionales del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre: N01-HV1-2156-L, N01-HV1-2160-L, N01-HV2-2914-L, N01-HV3-2931-L, Y01-HV3-0010-L, N01-HV2-2913-L, N01-HV1-2158-L, N01-HV1-2161-L, N01-HV2-2915-L, N01-HV2-2932-L, N01-HV2-2917-L, N01-HV2-2916-L, N01-HV1-2157-L, N01-HV1-2243-L, N01-HV1-2159-L, N01-HV3-2961-L, y N01-HV6-2941-L. El Programa de Clínicas de Investigación de los Lípidos reconoce la larga dedicación de los voluntarios que participan en este estudio clínico. Al final de este trabajo se enumeran los lugares y el personal principal de las Clínicas de Investigación de los Lípidos para la Prevención de las Enfermedades Coronarias.

La cardiopatía coronaria sigue siendo la causa principal de mortalidad y discapacitación en los Estados Unidos y en otros países industrializados, a pesar de los descensos recientes en las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria. Anualmente es la causa que provoca más defunciones que cualquier otra enfermedad, incluidos todos los tipos de cáncer combinados *(1)*. En los Estados Unidos ocurren cada año más de un millón de ataques cardíacos y más de medio millón de personas mueren como resultado de ellos. La cardiopatía coronaria ocupa el pri-

mer lugar en términos de discapacidad de los pensionados por la seguridad social, aparece en segundo lugar después de todas las formas de artritis limitativas de actividades, y después de todos los tipos combinados de cáncer en el total de camas hospitalarias ocupadas por día. En costos directos por atención de salud, pérdida de salarios, y productividad, la cardiopatía coronaria cuesta a los Estados Unidos más de 60.000 millones de dólares por año.

Este enorme costo ha centrado la atención en la posible prevención de la cardiopatía coronaria por varios medios, especialmente mediante la disminución del nivel del colesterol en plasma. Estudios epidemiológicos de observación han establecido que cuanto más altos son los niveles en plasma de colesterol total o ligado a lipoproteínas de baja densidad (LBD-C), tanto más alto es el riesgo de que se desarrolle la cardiopatía coronaria *(2)*. La opinión de que el nivel de LBD-C está íntimamente relacionado con la aterogénesis, el proceso patofisiológico básico responsable de la mayoría de las cardiopatías coronarias, está basada en los informes de muchos otros estudios epidemiológicos, así como apoyada por muchos experimentos con animales, investigaciones clínicas, y estudios metabólicos hospitalarios *(3)*.

Los niveles en plasma de colesterol total y de LBD-C pueden reducirse mediante dietas y fármacos. No obstante, antes de que se pueda recomendar con confianza tal tratamiento, y antes de que se pueda determinar que el colesterol desempeña un papel causal en la patogénesis de la cardiopatía coronaria, es aconsejable demostrar que mediante la disminución de los niveles de colesterol se puede disminuir sin daño el riesgo de cardiopatía coronaria en el hombre. Se han realizado muchas pruebas clínicas para reducir el colesterol, pero sus resultados, aunque con frecuencia han sido prometedores, no han sido concluyentes.

La prueba clínica más adecuada de la eficacia de bajar el colesterol sería un estudio dietético, debido a las asociaciones entre dietas altas en grasas saturadas y el colesterol típicas de la mayoría de las poblaciones industrializadas, niveles altos en plasma de colesterol total y de LBD-C, y una alta incidencia de cardiopatías coronarias. No obstante, el Grupo de Estudio sobre la Arteriosclerosis del Instituto Nacional del Corazón y el Pulmón recomendó en 1971 no realizar una prueba nacional dietético-cardíaca a gran escala en la población general, debido a la preocupación con respecto a la fiabilidad de tal estudio, el gran tamaño de la muestra, y su costo prohibitivo, el cual se estimó entonces entre 500 millones y más de 1.000 millones de dólares *(4)*. Así pues, el Estudio de las Clínicas de Investigación de los Lípidos para la Prevención Primaria de las Enfermedades Coronarias (LRC-CPPT) se inició en 1973 como una prueba alternativa de la eficacia de reducir los niveles de colesterol. La selección de hombres hipercolesterolémicos con alto riesgo de desarrollar episodios de cardiopatía coronaria redujo el tamaño necesario de la muestra a un nivel manejable; a este respecto, las mujeres no fueron inscritas debido a su menor riesgo de cardiopatía coronaria.

El uso del fármaco resina colestiramina permitió un diseño de doble-ciego. Este fármaco, aprobado previamente por la Administración de Alimentos y Drogas para uso general, fue seleccionado debido a su conocida efectividad en la reducción de los niveles de colesterol total y de LBD-C *(5)*, a la disponibilidad de un placebo idóneo, al hecho de que no se absorbía por el tracto gastrointestinal (GI), a sus pocos efectos sistémicos, y a su bajo nivel de toxicidad significativa.

En este trabajo se presenta el desenlace del estudio con respecto a sus principales variables de respuesta, defunciones debidas a la cardiopatía coronaria definitiva y/o infarto del miocardio no letal definitivo, y datos afines.

PARTICIPANTES Y METODOS

El diseño del LRC-CPPT ha sido descrito en detalle *(6)*. En pocas palabras, se trataba de un estudio clínico de doble ciego, controlado con placebos, que puso a prueba la eficacia de reducir los niveles de colesterol para la prevención primaria de la cardiopatía coronaria. Doce Clínicas de Investigación de los Lípidos (LRC) inscribieron a 3.806 hombres de edad media, con hipercolesterolemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo II), que estaban libres de la enfermedad, pero con alto riesgo de cardiopatía coronaria debido a niveles elevados de LBD-C. Los hombres fueron divididos al azar en dos grupos similares con respecto a sus características fundamentales. El grupo bajo tratamiento recibió resina colestiramina, y el grupo de control recibió un placebo; ambos grupos siguieron una

dieta moderadamente baja en colesterol. Para asegurar la comparabilidad de todos los datos a través de las 12 clínicas durante un período de 10 años, el personal clínico cumplió estrictamente con un protocolo común que documentaba en detalle todos los procedimientos, y se formó y certificó a dicho personal en procedimientos estandarizados *(7)*. Todos los aspectos del estudio fueron controlados cuidadosamente por la Oficina Central de Registro y Coordinación de Pacientes y por la Oficina del Programa. Los progresos de la prueba y la posibilidad de efectos secundarios graves fueron revisados dos veces al año por un Comité de Seguridad y Control de Datos. Cualquier violación identificada del protocolo se sometió a la atención de este Comité; se consideró que ninguno había puesto en peligro la prueba.

Selección de los participantes

Las Clínicas de Investigación de los Lípidos inscribieron a hombres de 35 a 59 años de edad con un nivel de colesterol en plasma de 265 mg/dl o más (el 95° percentil para 1.364 hombres de 40 a 49 años de edad, que participaron en un estudio piloto previo de las LRC) y con un nivel de LBD-C de 190 mg/dl o más. Se excluyó a los hombres con niveles de triglicéridos que excedían por término medio 300 mg/dl o con hiperlipoproteinemia del tipo III.

Ya se han descrito las numerosas fuentes de las que se escogió a los participantes voluntarios y las técnicas de su reclutamiento *(8, 9)*. De aproximadamente 480.000 hombres elegibles por edad, revisados entre julio de 1973 y julio de 1976, 3.810 fueron finalmente inscritos en la prueba *(10)*. Posteriormente, se eliminaron cuatro, dos de cada grupo de tratamiento, al descubrirse que tenían hiperlipoproteinemia del tipo III, y los resultados presentados se refieren a los 3.806 participantes del tipo II. De modo predominante, los participantes eran hombres de raza blanca, con educación secundaria o superior. La edad media era de 47,8 años. Para el estudio se obtuvo el consentimiento explícito de cada participante escogido al azar.

También se excluyeron aquellos sujetos que manifestaban cualquiera de los siguientes indicios clínicos de cardiopatía coronaria: 1) historial de infarto del miocardio confirmado o sospechado; 2) angina de pecho, según se determinó mediante el Cuestionario de Rose; 3) angina de pecho durante la electrocardiografía de sobrecarga; 4) varias anormalidades en el electrocardiograma, de acuerdo con el código de Minnesota—bloqueo de rama izquierda, bloqueo cardíaco terciario o secundario, dos o más latidos ventriculares prematuros consecutivos, hipertrofia ventricular izquierda, latidos ventriculares prematuros del tipo onda R sobre T, o fibrilación auricular; o 5) insuficiencia cardíaca congestiva. No se excluyeron los hombres con un resultado positivo de prueba de sobrecarga en ausencia de otras manifestaciones de cardiopatía coronaria. Se seleccionaron solo los hombres con buena salud y sin condiciones asociadas con la hiperlipoproteinemia secundaria, tales como diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, enfermedad hepática, hiperuricemia, y obesidad notable. Fueron excluidos los hombres que tenían hipertensión o recibían tratamiento con medicamentos antihipertensivos, o que padecían condiciones concomitantes o que limitaban la vida, tales como cáncer o enfermedad cardiovascular no aterosclerótica. Se excluyeron también los hombres que necesitaban el uso a largo plazo de algunos otros medicamentos.

Tamizaje antes de la selección al azar

La fase de acumulación consistió en cuatro visitas de revisión a intervalos de un mes. Se efectuaron exámenes físicos, determinaciones de niveles de lípidos y lipoproteínas, medidas bioquímicas, averiguación del historial médico, y los ECG en reposo y con diferentes grados de sobrecarga. En la segunda visita se prescribió a todos los posibles participantes una dieta moderadamente baja en colesterol, dirigida a proporcionar 400 mg de colesterol diariamente, y una razón de grasas poliinsaturadas o saturadas de 0,8 aproximadamente y que fue diseñada para reducir entre un 3 y un 5% los niveles de colesterol.

Se ofreció a los posibles participantes una dieta de reducción de colesterol debido a que, cuando comenzó el LRC-CPPT, era costumbre de muchos médicos recomendar tal dieta a los pacientes hipercolesterolémicos. Aunque la reducción del colesterol esperada de la dieta suministrada a ambos grupos del estudio podría disminuir la fuerza estadística de la prueba, reduciendo la incidencia subsiguiente de cardiopatía coronaria, se esperaba que tal dieta,

junto con un programa de asesoramiento nutricional, facilitaría el reclutamiento de participantes. Además, como se introdujo la dieta antes de la selección al azar, fue posible excluir a los hombres cuyos niveles de colesterol en plasma eran muy sensibles a la dieta. De este modo, se excluyó a los hombres cuyos niveles de LBD-C habían descendido a menos de 175 mg/dl para la tercera o cuarta visita. El mantener a ambos grupos de tratamiento en la dieta después de la selección al azar minimizó la oportunidad de sesgo en el estudio que pudiera deberse a ingestiones dietéticas diferentes. La ingestión dietética fue valorada dos veces al año mediante una encuesta dietética de las últimas 24 horas *(11)*.

Selección al azar

En la quinta visita a la clínica, los participantes elegibles fueron divididos aleatoriamente mediante el método de permutación de bloques en dos grupos de tratamiento dentro de ocho estratos de pronóstico en cada una de las 12 clínicas. Los estratos se basaban en alto y bajo riesgo de cardiopatía coronaria con respecto al nivel de LBD-C ($\geq$ ó $<$ 215 mg/dl), depresión del segmento ST durante la prueba de sobrecarga, y una función de riesgo logístico según la edad, consumo de cigarrillos, y presión arterial diastólica.

Solo cinco de las 83 variables comparadas en el punto de partida mostraron diferencias estadísticamente significativas (estatura, peso y glucosa dos horas después de pruebas de sobrecarga, transaminasa glutamicooxalacética, y niveles de albúmina) *(10)*. Dado que las diferencias observadas fueron pequeñas y el número de diferencias estadísticamente significativas está de acuerdo con lo esperado debido al azar en comparaciones que constan de un gran número de variables, el resultado es que el proceso de selección al azar y estratificación produjo dos grupos casi idénticos.

Medicación durante el estudio

A los participantes se les prescribió 24 gm diarios de resina colestiramina que absorbe los ácidos biliares (seis sobres diarios, divididos en dos o cuatro dosis iguales), o una cantidad equivalente de placebo, administrado en idénticos sobres sellados. Aquellos que no podían tolerar seis paquetes diarios recibieron una dosificación más pequeña. Se tomaron medidas rigurosas, tales como el marcado único de sobres y cajas individuales, y la revisión externa continua de las medicaciones, para asegurar la debida asignación en el reparto de los fármacos. La observación de la medicación fue controlada mediante un recuento de sobres (sobres repartidos menos sobres devueltos, dividido entre el número de días transcurridos desde la distribución de los sobres).

Visitas después de la selección al azar

Los participantes asistieron a las clínicas cada dos meses, en cuyo momento se administraba la medicación del estudio, se dieron consejos sobre la dieta y los fármacos, y se evaluaron los resultados y los posibles efectos secundarios de los fármacos, así como las posibles variables de confusión, tales como la presión arterial y el peso. La intervención por el personal del LRC-CPPT se limitó a la prescripción de la medicación del estudio y a la dieta. En las visitas anuales o semestrales, se obtuvieron resultados de los ECG en reposo y de sobrecarga gradual, encuestas dietéticas de 24 horas, y exámenes físicos e historiales médicos completos. Todos los participantes inicialmente inscritos fueron seguidos hasta la conclusión del estudio, independientemente de sus niveles de adhesión y de la frecuencia de sus visitas.

Medición de los lípidos

Se determinaron los niveles de lípidos con gran precisión y exactitud. Se aseguró la comparabilidad de las medidas de los 12 laboratorios de las Clínicas de Investigación de los Lípidos mediante un riguroso programa de control de calidad, diseñado especialmente para el Programa de las Clínicas de Investigación de los Lípidos y mantenido por el Laboratorio de Estandarización de los Lípidos. Los niveles de lípidos en el momento del segundo tamizaje (pre-dieta) fueron utilizados como el punto de referencia para calcular los cambios en los niveles de colesterol total, de LBD-C, y de triglicéridos observados en visitas posteriores. Ya que la medida de los niveles de LAD-colesterol (LAD-C) en el segundo tamizaje no se efectuó de acuerdo con el protocolo en algunas clínicas, se utilizaron los niveles de la primera visita como

punto de referencia para el cálculo de los cambios en los niveles de LAD-C.

Puntos terminales

El punto terminal primario para la evaluación del tratamiento era la combinación de muerte debida a cardiopatía coronaria definitiva o infarto del miocardio definitivo no letal. El Apéndice A da las definiciones detalladas de estos acontecimientos así como la definición de sospecha de muerte por cardiopatía coronaria y sospecha de infarto del miocardio no letal. Otros puntos terminales comprendieron la mortalidad por todas las causas, el desarrollo de una respuesta isquémica al ECG de sobrecarga (resultado positivo del ensayo de sobrecarga), angina de pecho, determinada por el Cuestionario de Rose, infarto cerebral aterotrombótico, enfermedad vascular arterial periférica (claudicación intermitente, según se determina por el Cuestionario de Rose), y episodios de isquemia cerebral transitoria. Las definiciones detalladas de estos puntos terminales no primarios han sido publicadas en otro lugar *(6)*.

La clasificación de la causa de defunción se basó en el examen de los certificados de defunción, registros hospitalarios, y entrevistas con médicos, testigos de la muerte, y parientes más próximos. El diagnóstico de infarto del miocardio no se basó en los ECG, niveles enzimáticos sanguíneos, e historial de dolor de pecho en el momento del episodio clínico. Un médico de la clínica en la cual sucedió el punto terminal potencial clasificó el punto terminal. Además, cada punto terminal potencial fue clasificado de modo separado por dos miembros de un jurado de verificación a ciegas. Si los tres clasificadores estaban de acuerdo, el diagnóstico era aceptado. Si había desacuerdo, el caso era sometido para clasificación definitiva al Comité de Puntos Terminales Cardiovasculares del LRC-CPPT *(6)*. La clasificación de defunciones no causadas por cardiopatía coronaria también fue realizada por un jurado a ciegas.

Un episodio intraoperatorio era clasificado en base a los cambios del ECG producidos durante la cirugía de derivación coronaria u otra cirugía cardíaca, o durante el período de recuperación que se extendía desde el momento de la cirugía hasta el alta hospitalaria.

Métodos estadísticos

La hipótesis del LRC-CPPT era que la reducción de los niveles de colesterol (o de LBD-C) reduciría la incidencia de los puntos terminales, y, por lo tanto, se utilizó un ensayo a una cola para la hipótesis principal. La estadística presentada es una estadística de graduación logarítmica (Mantel-Haenszel) estratificada (utilizando los ocho estratos del punto de partida) *(12)*. Esta estadística compara las curvas de supervivencia (o fracaso) según las tablas de vida en los dos grupos, en lugar de la proporción de fracasos. En vista de la necesidad de revisiones periódicas, los datos fueron analizados muchas veces, y los métodos convencionales de calcular la significación estadística ya no eran aplicables. Se emplearon varios métodos estadísticos para controlar la prueba. Estos métodos incluían una modificación del método de O'Brien y Fleming *(13)*, la estadística de rango bidimensional de Majundar y Sen *(14)*, y una modificación del método de Breslow y Haug *(15)*. Todos estos métodos dieron esencialmente el mismo resultado y, en vista de su fácil presentación, el método modificado de O'Brien y Fleming ha sido utilizado en este artículo. Según formularon O'Brien y Fleming, los datos son analizados k veces después de un número igual de puntos terminales. En la práctica, los datos para esta prueba fueron analizados en 15 intervalos iguales de tiempo, y, en rigor, el método de determinar el valor crítico propuesto por O'Brien y Fleming, no es válido. La distribución de la estadística teniendo en cuenta los momentos reales en los cuales se realizaron los análisis se determinó mediante simulación, y el valor crítico z para una prueba a una cola con $\alpha = 0{,}05$ resultó ser de 1,87, frente al valor de O'Brien y Fleming de 1,83. El valor crítico simulado de 1,87 se utiliza en este informe.

Este método de determinar la significación fue utilizado para el punto terminal primario del estudio. Otras pruebas estadísticas presentadas utilizan el nivel nominal de significación. Se avisa al lector que la interpretación de estos valores nominales de P debería incluir la posibilidad de que algunos puedan ser significativos debido al azar por las muchas comparaciones efectuadas.

El método Kaplan-Meier se utilizó para la construcción de las figuras de las tablas de vida

(12). La reducción porcentual de puntos terminales se notifica como (1-*RR*)x100, en donde *RR* es el riesgo relativo estimado de un episodio en el grupo tratado con colestiramina, comparado con el grupo placebo. Para los puntos terminales cuyo momento de producción se podía obtener con precisión, el riesgo relativo fue estimado a partir de las tablas de vida. En los casos en los cuales el momento actual de producción (por ejemplo, el inicio de la angina) no se podía determinar con precisión, el riesgo relativo fue estimado de la tabla 2x2 definida por tratamiento y la producción de un punto terminal. Todos los riesgos relativos fueron estimados, teniendo en cuenta los estratos de riesgo de punto de partida, a menos que se especificara lo contrario.

Para concordar con la prueba a una cola de la hipótesis principal, se relatan intervalos de confianza del 90% para la reducción estimada en el riesgo. El modelo de riesgos proporcionales de Cox *(12)* fue empleado para ajustar las comparaciones de tratamiento con otras variables, tales como la presión arterial. Se realizaron pruebas de interacción en el modelo de riesgos proporcionales mediante la inclusión en el modelo de términos de producto cruzado.

La homogeneidad del efecto de tratamiento sobre los estratos de riesgo fue valorada mediante una prueba de puntuaciones eficaces basada en el modelo de riesgos proporcionales, e incluyó parámetros para el tratamiento y los estratos *(16)*. La homogeneidad del efecto sobre la clínica fue valorada de modo similar.

RESULTADOS

Seguimiento

Todos los hombres fueron observados durante un mínimo de siete años y un máximo de 10. El período medio de seguimiento fue de 7,4 años. Entre el 15 de mayo y el 27 de agosto de 1983, se entró en contacto con todos los hombres que permanecían vivos, incluidos aquellos que habían dejado de acudir a las visitas durante el curso de la prueba. De este modo, se ha conocido el estado vital de todos los hombres originalmente inscritos en el estudio. Además, se interrogó a cada hombre o a un pariente suyo cercano antes y al final del estudio sobre hospitalizaciones previas por cardiopatía coronaria o por otros motivos.

Cumplimiento del tratamiento

Durante el primer año, el recuento medio diario de sobres para los participantes que asistieron a las clínicas era de 4,2 en el grupo tratado con colestiramina y de 4,9 en el grupo placebo, lo cual disminuyó hasta 3,8 y 4,6, respectivamente, en el séptimo año. La observación de la dieta, según se determinó por la encuesta dietética de 24 horas realizada a intervalos de seis meses, no mostró ninguna diferencia importante entre los dos grupos de tratamiento (Cuadro 1). Un aumento de 2 kg en el peso corporal se produjo en cada grupo durante los siete años del estudio.

Mantenimiento del doble-ciego

Ningún caso de emergencia médica necesitó descubrir el doble-ciego de los participantes o del personal, y nadie pidió que se le informara el tratamiento asignado.

Lípidos y lipoproteínas

Cuando se introdujo la dieta LRC-CPPT, los niveles de colesterol total disminuyeron en un 11,1 ± 0,65 (media ± error estándar) mg/dl en el grupo tratado con colestiramina y en un 12,6 ± 0,67 mg/dl en el grupo placebo (Cuadro 2). Se produjeron descensos correspondientes de 10,3 ± 0,61 y de 11,7 ± 0,63 mg/dl en los niveles de LBD-C. Durante el primer año del seguimiento, hubo descensos adicionales de 41,8 ± 0,81 mg/dl y de 45,9 ± 0,82 mg/dl en los niveles totales y de LBD-C en el grupo tratado con colestiramina y de 3,8 ± 0,51 mg/dl y de 5,7 ± 0,48 mg/dl en el grupo placebo. Después de siete años, los niveles totales y de LBD-C habían disminuido, de los niveles de la posdieta antes de la entrada en el estudio, en un 23,3 ± 0,99 mg/dl y en un 30,4 ± 0,99 mg/dl en el grupo tratado con colestiramina, y en un 1,9 ± 0,75 mg/dl y un 6,9 ± 0,70 mg/dl en el grupo placebo. Casi todo el cambio en el colesterol total fue en la fracción de LBD-C. Durante el tratamiento, el grupo tratado con colestiramina experimentó reducciones medias de colesterol total en plasma y de LBD-C del 13,4% y del 20,3%, respectivamente, las cuales eran un 8,5% y un 12,6% mayores ($P<0,001$) que las obtenidas

Cuadro 1. Dieta media diaria.

	Placebo				Resina colestiramina			
	Pre-entrada		Pos-entrada		Pre-entrada		Pos-entrada	
Variable dietética	Predieta	A dieta	Año 1	Año 7	Predieta	A dieta	Año 1	Año 7
Total de calorías	2.264	2.023	2.056	2.060	2.278	2.027	2.058	2.086
Colesterol, mg	309	248	255	264	308	243	251	288
Total de grasa, g	95	79	83	87	97	80	82	89
Grasas saturadas, g	33	24	26	26	34	24	26	29
Razónn P/S[a]	0,48	0,73	0,69	0,67	0,47	0,72	0,67	0,66

[a]Razón de grasas poliinsaturadas a grasas saturadas.

Cuadro 2. Concentraciones medias de lípidos en plasma y de lipoproteínas en colesterol.

	Placebo				Resina colestiramina			
	Pre-entrada		Pos-entrada		Pre-entrada		Pos-entrada	
Variable dietética	Predieta	A dieta	Año 1	Año 7	Predieta	A dieta	Año 1	Año 7
Colesterol total, mg/dl	291,8	279,2	275,4	277,3	291,5	280,4	238,6	257,1
LBD[a] colesterol, mg/dl	216,2	204,5	198,8	197,6	215,6	205,3	159,4	174,9
LAD[a] colesterol, mg/dl	45,1	44,4	44,5	45,5	45,0	44,4	45,6	46,6
LAD colesterol/total colesterol	0,16	0,16	0,16	0,17	0,16	0,16	0,20	0,19
Triglicéridos, mg/dl	158,4	153,2	182,0	173,5	159,8	156,3	172,2	182,9

[a]LBD indica lipoproteínas de baja densidad; LAD indica lipoproteínas de alta densidad.

en el grupo placebo. (Se debe observar que estos cambios porcentuales fueron calculados para cada individuo, y a continuación se calculó la media.) Hubo un aumento de 1,6 ± 0,19 mg/dl en los niveles de LAD-C y un mayor aumento en los niveles de triglicéridos atribuible a la terapia con colestiramina. También hubo un incremento en los niveles de triglicéridos en el grupo placebo, aunque no fue tan grande como en el grupo tratado con colestiramina. Se proporcionan detalles adicionales en el artículo complementario *(17)*.

Punto terminal primario

El grupo tratado con colestiramina sufrió 155 muertes debidas a cardiopatía coronaria definitiva o infartos del miocardio definitivos no letales, mientras que el grupo placebo tuvo 187 de tales episodios (Cuadro 3). Cuando el ensayo de graduación logarítmica estratificada se utilizó para tener en cuenta la estratificación de participantes a la entrada y sus diferentes duraciones de seguimiento, la tasa de incidencia de cardiopatía coronaria se estimó que era más baja en un 19% en el grupo tratado con colestiramina que en el grupo placebo. El valor de z para esta diferencia era de 1,92 con $P<0,05$, después de ajustar por las observaciones múltiples de los datos. Tanto las categorías letales como las no letales de los puntos terminales primarios mostraban reducciones correspondientes. Se produjeron 30 defunciones por cardiopatía coronaria en el grupo tratado con colestiramina frente a 38 por cardiopatía coronaria en el grupo placebo, lo cual representa una reducción en el riesgo del 24%. El grupo tratado con colestiramina experimentó 130 infartos del miocardio definitivos no letales, frente a 158 en el grupo placebo, con una reducción en el riesgo del 19%. La inclusión de las categorías de muertes sospechadas por cardiopatía coronaria e infartos del miocar-

Cuadro 3. Puntos terminales primarios, definitivos o sospechosos, y mortalidad por todas las causas.

Punto terminal	Placebo (N = 1.900)		Resina colestiramina (N = 1.906)		% Reducción del riesgo[a]	Intervalo de confianza del 90% para el % de reducción del riesgo		Puntuación de z
	No.	%	No.	%				
Muerte debida a cardiopatía coronaria definitiva y/o infarto del miocardio definitivo no letal	187[b]	9,8	155[b]	8,1	19	+3	+32	1,92[c]
Muerte debida a cardiopatía coronaria definitiva	38	2,0	30	1,6	24	...	...	...
Infarto del miocardio definitivo no letal[b]	158	8,3	130	6,8	19	...	...	...
Muerte debida a cardiopatía coronaria definitiva o sospechosa o infarto del miocardio no letal	256[b]	13,5	222[b]	11,6	15	+1	+27	1,80
Muerte debida a cardiopatía coronaria definitiva o sospechosa	44	2,3	32	1,7	30	...	...	...
Infarto del miocardio no letal, definitivo o sospechoso	225	11,8	195	10,2	15	...	...	...
Mortalidad por todas las causas	71	3,7	68	3,6	7	−23	+30	0,42

[a]El porcentaje de reducción del riesgo se define como (1-*RR*)x100%, en donde *RR* es la razón de tasa de incidencia de un episodio en el grupo tratado con colestiramina, comparada con el grupo placebo. El porcentaje de reducción del riesgo y la puntuación de z están ajustados por tiempo de seguimiento y estratificación.

[b]Un sujeto que sufrió un infarto del miocardio y murió de cardiopatía coronaria se cuenta una vez en esta categoría. Por lo tanto, esta línea no es la suma de las dos líneas siguientes.

[c]El nivel de 0,05, valor crítico a una cola de la puntuación de z, ajustado por múltiples observaciones de los datos, es de 1,87.

dio sospechados no letales dio como resultado una reducción total en el riesgo del 15%, con una reducción del 30% para los episodios letales y una reducción del 15% para los no letales. El valor de z por esta comparación excedió el umbral nominal del 5% (1,65) para la significación estadística, y se aproximaba al umbral de O'Brien y Fleming modificado de 1,87 (ver el apartado "Participantes y métodos"). Así pues, la conclusión de que el tratamiento era beneficioso no se ve esencialmente alterada por la inclusión de episodios sospechosos. La categoría separada de infarto del miocardio intraoperatorio (Cuadro 4) también mostró más casos en el grupo placebo (7 frente a 5), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. (Uno de los cuatro participantes de tipo III, excluido después de la selección al azar, experimentó un infarto del miocardio no letal; formaba parte del grupo placebo.)

Las tasas de fracaso de las tablas de vida en ambos grupos se trazan en la Figura 1. Muy al principio del período de seguimiento, el número de episodios de cardiopatía coronaria era más alto en el grupo tratado con colestiramina, pero al cabo de dos años, ambas curvas eran idénticas. De ahí en adelante, se produjo una divergencia constante de las tasas de ambas series de episodios, y a los siete años de seguimiento la tasa de episodios era del 8,6% en el grupo placebo y del 7,0% en el grupo tratado con colestiramina, o sea, una reducción del 19%.

Los puntos terminales primarios fueron examinados dentro de los estratos de riesgo definidos en el momento de la selección al azar. La hipótesis de homogeneidad del efecto a través de estos estratos no fue rechazada. De este modo, aunque se observaron diferencias en el riesgo relativo estimado entre los estratos, no había suficiente evidencia estadística para afirmar que el tratamiento era más beneficioso en un estrato que en otro. El grupo tratado con colestiramina en siete clínicas tuvo como mínimo un 18% menos de puntos terminales primarios que el de los hombres tratados con placebo. En cuatro clínicas no existía ninguna diferencia

Cuadro 4. Otros episodios cardiovasculares[a].

Punto terminal	Placebo (N = 1.900) No.	Placebo (N = 1.900) %	Resina colestiramina (N = 1.906) No.	Resina colestiramina (N = 1.906) %	% Reducción del riesgo
Cardiopatía coronaria					
Resultado positivo de prueba de sobrecarga	345	19,8[b]	280	14,9[b]	25[c]
Angina (Cuestionario de Rose)	287	15,1[b]	235	12,4[b]	20[c]
Operación de desviación coronaria	112	5,9	93	4,9	21[c]
Insuficiencia cardíaca congestiva	11	0,8	8	0,4	28
Infarto del miocardio intraoperativo	7	0,4	5	0,3	29
Reanimado de un colapso coronario	5	0,3	3	0,2	40
Enfermedades cerebrovasculares					
Ataque isquémico cerebral transitorio, definitivo o sospechoso	22	1,2	18	0,9	18
Infarto cerebral aterotrombótico definitivo o sospechoso	14	0,7	17	0,9	–21
Enfermedad vascular periférica					
Claudicación intermitente (Cuestionario de Rose)	84	4,4[b]	72	3,8[b]	15[c]

[a]Comprende todos los episodios de cada individuo, incluidos los episodios producidos después de un infarto del miocardio no letal.
[b]Porcentaje de aquellos que no tenían la condición del punto de partida.
[c]El porcentaje de reducción del riesgo está ajustado por estratificación.

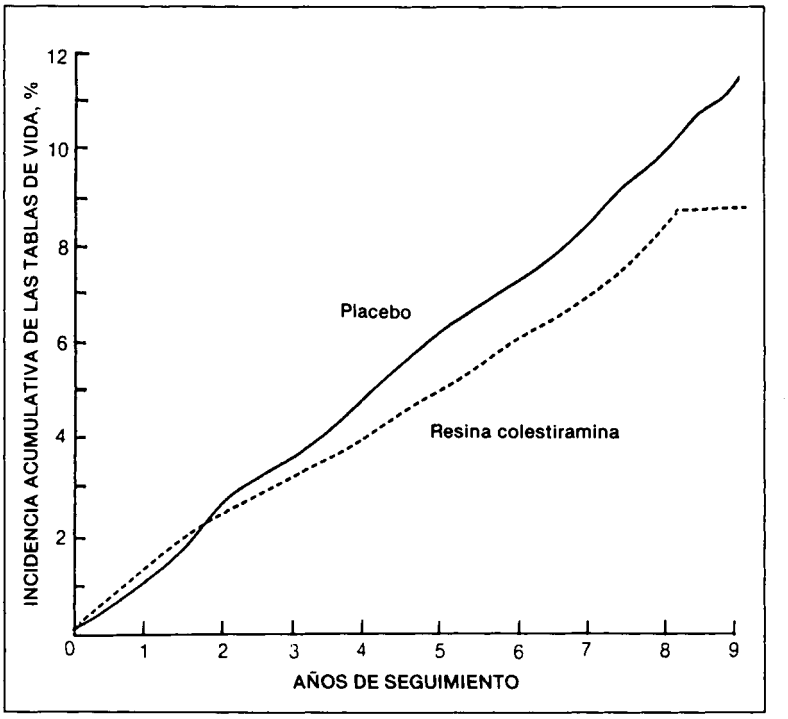
esencial entre los grupos de tratamiento; solo una clínica mostró un exceso de episodios en el grupo tratado con medicamento. La hipótesis estadística de homogeneidad del efecto entre las clínicas tampoco fue rechazada; de modo que el beneficio de la colestiramina no puede atribuirse a efectos en solo un número pequeño de clínicas.

Este análisis estratificado proporcionó una estimación del beneficio del tratamiento, ajustada por los estratos del punto de partida, de lo que se consideró que eran los factores más importantes de riesgo de cardiopatía coronaria cuando comenzó el estudio. Empleando el análisis de riesgos proporcionales de Cox, se efectuó un ajuste mediante una lista más extensa de características de referencia, incluyendo LBD-C, LAD-C, triglicéridos, edad, consumo de cigarrillos, y tensión arterial sistólica, cada una de las cuales fue considerada como una variable continua, así como los resultados de la prueba de sobrecarga. Las estimaciones ajustadas del efecto del tratamiento (reducción de riesgo del 20,0%) y el valor de z (2,05) fueron ligeramente más altas que las obtenidas en el análisis estratificado. No había ninguna interacción significativa del efecto del tratamiento con cualquiera de las siete características del punto de referencia. Por lo tanto, tanto los análisis estratificados como los de riesgos proporcionales indican que es altamente improbable que el beneficio del tratamiento pudiera haber resultado de una falta de igualdad de los dos grupos de tratamiento con respecto al riesgo de cardiopatía coronaria al punto de partida o por un subgrupo particular de participantes en el LRC-CPPT.

Otros puntos terminales cardiovasculares

La frecuencia de otros puntos terminales cardiovasculares en ambos grupos de tratamiento se presenta en el Cuadro 4. Cada una de las

Figura 1. Incidencia acumulativa de las tablas de vida del punto terminal primario (muerte por cardiopatía coronaria definitiva y/o infarto del miocardio definitivo no letal) en los grupos de tratamiento, computada por el método de Kaplan-Meier. N es igual al número total de participantes en el LRC-CPPT bajo riesgo para su primer punto terminal primario, seguidos en cada intervalo de tiempo. N = 3806, 3753, 3701, 3659, 3615, 3564, 3520, 3466, 1816, 302.



categorías de cardiopatía coronaria con un gran número de episodios mostró una reducción en la incidencia similar a la reducción del 19% en el punto terminal primario. Así, el grupo tratado con colestiramina mostró reducciones del 20% ($P<0,01$) en la incidencia del desarrollo de angina, comprobada por el Cuestionario de Rose, del 25% ($P<0,001$) en el desarrollo de un nuevo resultado positivo de la prueba de sobrecarga, y del 21% ($P=0,06$) en la incidencia de cirugía de derivación coronaria. Las dos categorías de enfermedades cerebrovasculares no suministraron un modelo consistente o significativo de beneficio, pero las cifras eran pequeñas. Para la enfermedad cardiovascular periférica, hubo una reducción del 15% ($P>0,1$) en una nueva claudicación intermitente en el grupo tratado con colestiramina. Ninguna de las demás diferencias en el Cuadro 4 era estadísticamente significativa, posiblemente debido a lo reducido de las cifras.

Mortalidad por todas las causas

Aunque la incidencia de muerte debida a cardiopatía coronaria definitivas, y definitivas más sospechadas, se redujo en un 24% y un 30%, respectivamente, en el grupo tratado con colestiramina, la tasa de mortalidad por todas las causas se redujo solo en un 7% (Cuadro 3), lo que refleja un aumento en las muertes no debidas a la cardiopatía coronaria. El Cuadro 5, modelado sobre un cuadro similar presentado en el Estudio del Clofibrato realizado por la Organización Mundial de la Salud *(18)*, clasifica la mortalidad por todas las causas en categorías principales. Ninguna de las diferencias es estadísticamente significativa. Se proporcionan más detalles en el Apéndice B. La única diferencia notable ($P=0,08$) fueron 11 defunciones por accidentes y violencias en el grupo tratado con colestiramina, comparadas con cuatro en el grupo placebo. De estas, cinco en el grupo tra-

Cuadro 5. Mortalidad en el LRC-CPPT.

Causa de muerte	Placebo	Resina colestiramina
Cardiopatía coronaria	44	32
Otra enfermedad vascular	3	5
Neoplasia maligna	15	16
Otras causas médicas	5	4
Accidentes y violencias	4	11
Total de todas las causas diferentes a la cardiopatía coronaria	27	36
Todas las causas diferentes a la cardiopatía coronaria, otras enfermedades vasculares, accidentes y violencias	20	20
Total por todas las causas	71	68

tado con colestiramina y dos en el grupo placebo fueron homicidios o suicidios, y seis en el grupo tratado con colestiramina y dos en el grupo placebo fueron accidentes, principalmente de automóvil. Cada una de las demás categorías, incluidas las neoplasias malignas, difería solo en uno o dos casos.

Se examinó la posibilidad de que un episodio de cardiopatía coronaria pudiera haber sido la causa básica de una muerte violenta o accidental. Todas estas muertes habían sido evaluadas por el Comité de Puntos Terminales Cardiovasculares, sin conocimiento del grupo de tratamiento, y ninguna había llenado los criterios del estudio para considerarlas como muerte por cardiopatía coronaria. Además, ninguna tenía evidencia clínica que sugiriera isquemia del miocardio. Después de concluido el estudio todas estas defunciones fueron examinadas cuidadosamente para detectar posibles episodios de cardiopatía coronaria. Siete se debieron a homicidio o suicidio, y en ninguna de estas existía un motivo para dudar del diagnóstico. Se disponía de información de la autopsia en siete de los ocho casos de muertes accidentales; siete de estas muertes se debieron a accidentes de automóvil o de motocicleta. Ninguna mostró evidencia de reciente trombosis coronaria o de infarto agudo del miocardio. La mitad tenía altos niveles de alcohol en la sangre. En cuatro casos, esta información y las circunstancias de la muerte hicieron virtualmente seguro que la cardiopatía coronaria no fue una causa fundamental de la muerte. En los cuatro casos restantes, aunque las circunstancias de la muerte no eliminaron completamente la posibilidad, se consideró el episodio de cardiopatía coronaria como muy improbable.

Posibles factores de confusión

Los resultados previamente descritos muestran que el grupo tratado con colestiramina tenía una tasa reducida de cardiopatía coronaria. Si durante el curso del LRC-CPPT se produjeron cambios en los factores de riesgo de cardiopatía coronaria diferentes a los niveles de colesterol total o de LBD-C, que no fueran los mismos en ambos grupos, esto podría plantear una explicación alternativa del beneficio del tratamiento. El Cuadro 6 presenta los valores medios en los momentos de preentrada, primer año, y séptimo año, de las variables seleccionadas que incluyen los principales factores conocidos de riesgo de cardiopatía coronaria. Para todos estos factores principales de riesgo, el cambio desde el punto de referencia era similar en ambos grupos, y, por lo tanto, no explican el beneficio del tratamiento. Además, porcentajes muy similares de participantes de ambos grupos (por ejemplo, placebo, 37%, frente a colestiramina, 38% en el séptimo año) notificaron haber tomado al menos una aspirina durante la semana anterior. Un número ligeramente mayor de participantes tratados con placebo que con colestiramina informaron sobre el uso de betabloqueadores al final del estudio.

Efectos secundarios y toxicidad

Se controlaron muchos de los posibles efectos secundarios del tratamiento durante toda la prueba. No existía ninguna diferencia notable en los efectos secundarios no gastrointestinales (GI) entre los grupos. Con frecuencia se produjeron efectos secundarios gastrointestinales en los participantes tratados con placebo y con colestiramina, especialmente en estos últimos (Cuadro 7). Durante el primer año, el 68% del grupo tratado con colestiramina experimentó al menos un efecto secundario GI, comparado con el 43% del grupo placebo. Estos efectos disminuyeron en frecuencia, de modo que, en el séptimo año, se vieron afectados porcentajes aproximadamente iguales de participantes tratados con colestiramina y con placebo (29% frente a 26%). El estreñimiento y la pirosis, especialmente,

Cuadro 6. Variables seleccionadas antes y durante el tratamiento.

Variable	Placebo			Resina colestiramina		
	Pre-entrada	Año 1	Año 7	Pre-entrada	Año 1	Año 7
Presión arterial sistólica media, mm Hg	121	120	122	121	120	122
Presión arterial diastólica media, mm Hg	80	79	78	80	78	78
Indice medio de Quetelet, g/cm^2	2,6	2,6	2,7	2,6	2,6	2,7
Peso medio, kg	81	81	83	80	80	82
% de fumadores actuales	37	35	26	38	36	27
Número medio de cigarrillos diarios consumidos por los fumadores actuales	25	24	25	26	25	26
% que hacen ejercicios regulares	30	...[a]	27	31	...[a]	28
Consumo medio de alcohol, g/semana	61	58	51	64	57	53

[a]No se valoró el ejercicio en el primer año.

Cuadro 7. Porcentaje de participantes que notificaron efectos secundarios de moderados a graves.

Efecto secundario	Placebo			Resina colestiramina		
	Pre-entrada	Año 1	Año 7	Pre-entrada	Año 1	Año 7
Dolor abdominal	5	11	7	5	15	7
Flatulencia o sensación de llenura	10	16	6	10	27	9
Estreñimiento	3	10	4	4	39	8
Diarreas	6	11	8	5	10	4
Gases	22	26	12	22	32	12
Pirosis	10	10	7	10	27	12
Náuseas	4	8	4	3	16	3
Vómitos	2	5	3	2	6	2
Al menos un efecto secundario gastrointestinal	34	43	26	34	68	29

eran más frecuentes en el grupo tratado con colestiramina, el cual notificó también más dolor abdominal, flatulencia y sensación de llenura, gases, y náuseas. Los efectos secundarios generalmente no eran graves y podían tratarse por medios clínicos normales.

Se observó poca o ninguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento en la mayoría de las pruebas bioquímicas vigiladas durante el estudio (Apéndice C). Durante el primer año, los niveles de fosfatasa alcalina sérica, capacidad de fijación del hierro, niveles de transaminasa glutamicooxalacética, y el recuento de leucocitos fueron más altos en el grupo tratado con colestiramina, en tanto que los niveles de caroteno y de ácido úrico fueron más bajos (Cuadro 8). Estas diferencias fueron generalmente menos evidentes al llegar al séptimo año; ninguna estaba asociada con una enfermedad clínicamente evidente.

Se controló el número de participantes hospitalizados debido a condiciones diferentes a la cardiopatía coronaria. Se clasificaron las hospitalizaciones, utilizando el código H de la CIE-A,

Cuadro 8. Valores medios de laboratorio, influidos por la resina colestiramina.

Valor de laboratorio	Placebo			Resina colestiramina		
	Pre-entrada	Año 1	Año 7	Pre-entrada	Año 1	Año 7
Fosfatasa alcalina, UI/L de suero	71	70	71	71	82	74
Caroteno, ug/dl, de suero	150	146	149	149	111	132
Capacidad de fijación de hierro, µg/dl de suero	355	355	324	357	371	334
Transaminasa glutamico-oxalacética, unidades/L de suero	30	31	35	30	34	36
Acido úrico, mg/dl de suero	6,3	6,1	6,3	6,2	5,8	6,1
Recuento de leucocitos, por mm^3	6.205	6.178	6.043	6.327	6.443	6.299

octava revisión *(19)* de acuerdo con el diagnóstico primario en el formulario de alta hospitalaria. En particular, se controlaron las hospitalizaciones por enfermedad del tracto gastrointestinal (Apéndice D). De las muchas categorías, la única diferencia con significado estadístico nominal, utilizando una prueba de comparación de proporciones, consistió en el diagnóstico primario de desviación del tabique nasal, con más casos (16 frente a 6) en el grupo tratado con colestiramina. Se realizó una vigilancia similar de todas las operaciones o procedimientos no cardíacos. La única diferencia significativa consistió en un número mayor de operaciones o procedimientos que implicaban al sistema nervioso en el grupo tratado con colestiramina (40 frente a 23). Este exceso reflejó principalmente más operaciones o procedimientos en el grupo tratado con colestiramina de enfermedades de la médula espinal (23 frente a 10), especialmente lumbares (19 frente a 9), y por decompresión del túnel carpiano (7 frente a 1).

Se examinaron detalladamente los diagnósticos y procedimientos relacionados con la vesícula biliar, dada la capacidad de ciertos fármacos de reducir los lípidos y producir cálculos y enfermedades de la vesícula biliar. Ligeramente más participantes hospitalizados en el grupo tratado con colestiramina tuvieron, como diagnóstico principal, cálculos biliares (16 frente a 11), y más participantes tratados con colestiramina sufrieron una operación que implicaba a la vesícula biliar (36 frente a 25), pero las diferencias no eran significativas. Se notificaron con ligeramente más frecuencia cálculos biliares, no forzosamente como diagnóstico principal, en el grupo tratado con colestiramina que en el grupo placebo (31 frente a 30), del mismo modo que otras enfermedades de la vesícula y del tracto biliar (28 frente a 23). No se registró ninguna muerte atribuible a enfermedad de la vesícula biliar.

El Apéndice E indica que los números de casos incidentes y letales de neoplasias malignas eran similares en los dos grupos: 57 casos incidentes en el grupo placebo, de los cuales 15 fueron letales; y 57 casos incidentes en el grupo tratado con colestiramina, de los cuales 16 fueron letales. El grupo tratado con colestiramina presentó más neoplasias malignas en algunas categorías (por ejemplo, cavidad bucal y faríngea) y menos en otras (por ejemplo, aparato respiratorio) que el grupo placebo, pero las cantidades eran pequeñas. Cuando se consideraron juntas las diversas categorías de cáncer del tracto gastrointestinal (cavidad buco-faríngea, esófago, estómago, colon, recto y páncreas), había 11 casos incidentes y un caso mortal en el grupo de placebo y 21 incidentes y ocho mortales en el grupo tratado con colestiramina. El número total de cánceres de colon incidentes era idéntico.

COMENTARIO

Pruebas previas de reducción de colesterol

El LRC-CPPT demostró que el tratamiento con resina colestiramina redujo la incidencia de

cardiopatía coronaria. Este resultado concuerda con los de pruebas clínicas previas sobre la reducción de colesterol, las cuales han mostrado una tendencia general de eficacia para puntos terminales seleccionados de cardiopatía coronaria. No obstante, las pruebas anteriores no han sido consideradas como concluyentes, debido a factores tales como un tamaño inadecuado de la muestra, ausencia de doble-ciego, fallo de conseguir grupos de tratamiento idénticos, reducción de colesterol inadecuada, o procedimientos estadísticos cuestionables *(20, 21)*.

Algunas pruebas dietéticas importantes de prevención primaria han notificado reducciones prometedoras, aunque no siempre significativas, en la incidencia de la cardiopatía coronaria. Estas incluyen el "New York Anti-Coronary Club Study" *(22)*, el "Los Angeles Veterans Administration Study" *(23)* y el "Finnish Mental Hospital Study" *(24)*. La interpretación de los resultados de estos estudios, así como los estudios de prevención secundaria que emplean una dieta, se ve empañada por el sesgo de confirmación que puede resultar de un diseño no efectuado a ciegas. Debido a esto y a otras deficiencias, también estas pruebas han sido consideradas como no concluyentes *(21)*. La prevención primaria de la cardiopatía coronaria mediante dieta ha sido evaluada durante la reducción concurrente de otros factores de riesgo de la cardiopatía coronaria. Una incidencia de cardiopatía coronaria más baja de un 47% fue observada en los participantes hipercolesterolémicos del Estudio de Oslo que fueron tratados con una dieta de reducción de colesterol y a quienes se aconsejó reducir el consumo de cigarrillos *(25)*. Los investigadores atribuyeron la mayor parte de la disminución de la incidencia de la cardiopatía coronaria a la reducción de colesterol. La "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT) logró una diferencia global demasiado pequeña (2%) entre los niveles de colesterol de sus dos grupos de tratamiento para poder valorar el efecto de reducción de colesterol *(26)*.

Se ha notificado una importante prueba de prevención primaria con un fármaco de reducción de lípidos: el Estudio del Clofibrato, de la OMS, obtuvo una reducción del 9% en los niveles de colesterol sérico y una reducción significativa del 20% en la incidencia global de episodios mayores de cardiopatía isquémica, similar en su magnitud a los descubrimientos del LRC-CPPT *(18)*. No obstante, a diferencia del LRC-CPPT, esta disminución se vio limitada al infarto del miocardio no letal, mientras que la incidencia de ataque cardíaco letal era similar en los grupos de tratamiento y de control. De importancia en este estudio fue el aumento en la incidencia de la mortalidad por todas las causas en el grupo de clofibrato, la cual llegó a ser más significativa durante un seguimiento de cuatro años después de la prueba *(18, 27)*.

El "Coronary Drug Project" (CDP) fue una importante prueba de prevención secundaria de algunos fármacos de reducción de lípidos. Tres de sus grupos (estrógenos de alta dosis, estrógenos de baja dosis, y d-tiroxina) tuvieron que ser suspendidos prematuramente debido a evidencia de toxicidad *(28-30)*. El grupo de tratamiento con ácido nicotínico, en el cual se produjo un descenso del 9,9% en los niveles de colesterol, mostró una incidencia más baja en el 27% de infarto del miocardio no letal, pero poca diferencia en la cardiopatía coronaria letal *(31)*. El grupo tratado con clofibrato, en el cual se produjo una reducción del 6,5% en los niveles de colesterol, tuvo una incidencia más baja en un 9% de cardiopatía coronaria letal y no letal, pero no se obtuvo un significado estadístico *(31)*. Dos pruebas con clofibrato, el "Newcastle Study" *(32)* y el "Scottish Society of Physicians Study" *(33)*, habían notificado previamente una sugerencia de beneficio, especialmente en los sujetos con angina pre-existente, pero el uso *post hoc* de subgrupos y la discordancia en los episodios del grupo placebo ha llevado a cuestionar las conclusiones de estos dos estudios *(34)*.

Los resultados de estos diferentes estudios sobre los fármacos que reducen los lípidos para la prevención de la cardiopatía coronaria indican que a pesar de que su uso ha indicado alguna evidencia de reducción de cardiopatía coronaria, cada fármaco ha producido una toxicidad notable y a veces grave.

Efectos secundarios y análisis bioquímicos

El uso de la resina colestiramina produjo algunos efectos secundarios gastrointestinales, aunque estos fueron también frecuentes en el grupo placebo. Se manifestaron más en las fases iniciales del estudio, y generalmente podían tratarse mediante tratamiento específico para los síntomas, pero a veces eran el motivo para el cese, o la reducción, de la dosis del fármaco. Estos efec-

tos secundarios, que han sido notados previamente sobre la resina colestiramina, reflejan las características de un fármaco que no se metaboliza en, o se absorbe por, el tracto gastrointestinal. El control de hospitalizaciones mostró que los dos grupos de tratamiento eran similares con respecto a casi todos los numerosos diagnósticos y procedimientos primarios. Especialmente interesante es la ausencia de un aumento significativo de cálculos biliares o colecistectomía. Esto contrasta con el clofibrato, el cual, a diferencia de la resina colestiramina, se sabe que puede alterar la litogenicidad de la bilis y ha estado asociado en las pruebas de la OMS y CDP con una incidencia aumentada de colecistopatía *(18, 31)*. Los resultados de un estudio radiológico sistemático sobre cálculos biliares en participantes de dos LRC antes y después del LRC-CPPT serán publicados próximamente.

Una incidencia mayor de hospitalizaciones debido al aparato respiratorio, y de operaciones y procedimientos sobre el sistema nervioso fue observada en el grupo tratado con colestiramina. No obstante, el examen de los diagnósticos o procedimientos individuales dentro de estas categorías no logró revelar ningún trastorno para el cual existiera una explicación verosímil de un efecto que pudiera atribuirse a la resina colestiramina. En vista de que se valoraron más de 60 diagnósticos y procedimientos, las dos categorías en las cuales se encontraron diferencias significativas pueden representar sucesos debidos al azar.

El tratamiento con colestiramina cambió los resultados de algunas pruebas bioquímicas, especialmente la fosfatasa alcalina, la transaminasa glutamicooxalacética y el caroteno. Tales cambios han sido notificados previamente para el uso de colestiramina, y, tal como en el presente estudio, no han estado asociados con enfermedades clínicas *(5)*.

Neoplasias malignas

La incidencia total de neoplasias malignas letales y no letales era similar en ambos grupos de tratamiento. Cuando se examinan las diferentes categorías, varios cánceres del tracto gastrointestinal fueron algo más prevalentes en el grupo tratado con colestiramina. Otros cánceres (por ejemplo, el pulmonar y de próstata) fueron más frecuentes en el grupo placebo. Las bajas cifras y las múltiples categorías impiden extraer conclusiones. No obstante, en vista del hecho de que la resina colestiramina se restringe al tracto gastrointestinal y no es absorbida, y en vista de los experimentos con animales en los cuales se ha descubierto que la resina colestiramina es un promotor del cáncer de colon cuando un agente que induce el cáncer también se administra por vía oral *(35)*, se proyecta un seguimiento adicional de los participantes en el LRC-CPPT para verificar la mortalidad específica por causa y la morbilidad por cáncer.

Puntos terminales de cardiopatía coronaria

El LRC-CPPT muestra que el tratamiento con resina colestiramina resulta en una incidencia significativamente más baja de cardiopatía coronaria, según se mide por el punto terminal primario del estudio. El beneficio del tratamiento no se vió concentrado en ningún subgrupo o en solo unas clínicas, sino que fue general. La observación de las curvas de las tablas de vida muestra que el beneficio se hizo evidente dos años después del tratamiento inicial. Este beneficio se vió reflejado en ambas categorías de puntos terminales primarios. Los hallazgos no se vieron esencialmente alterados cuando los hombres clasificados como que habían tenido un episodio primario "sospechoso" fueron añadidos a la categoría de cardiopatía coronaria definitiva, ni tampoco se vieron alterados por la inclusión del pequeño número de episodios intraoperatorios en la categoría de puntos terminales primarios. Se consideró la posibilidad de que algunas muertes atribuibles a la violencia o a los accidentes fueron precipitadas por un episodio de cardiopatía coronaria, especialmente porque se produjeron más en el grupo tratado con colestiramina. Tal como se ha descrito, una revisión extensa de evidencias clínicas y de autopsias nos convenció de que era extremadamente improbable que un episodio fundamental de cardiopatía coronaria se hubiera producido en cualquiera de las muertes accidentales o violentas.

La evidencia de una reducción de la incidencia de cardiopatía coronaria tiene un fuerte apoyo adicional por el análisis de otros puntos terminales de cardiopatía coronaria, de los cuales hubo un número suficiente. Otros estudios han notificado que la angina y un resultado positivo de prueba de sobrecarga identifican a los sujetos bajo riesgo elevado de cardiopatía coronaria. En el LRC-CPPT, la angina a la entrada fue

motivo de exclusión. Un resultado positivo de la prueba de sobrecarga a la entrada, en ausencia de dolor de pecho, era un pronosticador independiente y significativo de un subsiguiente punto terminal primario, utilizando el análisis de riesgos (de próxima publicación). Así, el desarrollo de angina o nuevos resultados positivos de prueba de sobrecarga, aunque no son puntos terminales primarios del estudio, parecen ser indicadores válidos del estado de riesgo de cardiopatía coronaria. Los casos incidentes del desarrollo de angina o de un nuevo resultado positivo de prueba de sobrecarga fueron sustancialmente más bajos en un 20% y un 25%, respectivamente, en el grupo tratado con colestiramina. Una reducción correspondiente del 21% se observó en el número de participantes que derivaron hacia la cirugía de derivación coronaria. También es interesante la reducción del 15% en la claudicación intermitente.

Mortalidad por todas las causas

Hubo solamente una reducción del 7% en la mortalidad por todas las causas en el grupo tratado con colestiramina, lo cual refleja un mayor número de muertes accidentales y violentas. Algunas otras pruebas de prevención primaria han notificado una mortalidad más alta no cardiovascular en sus grupos de tratamiento activo, resultado de una variedad de causas médicas *(36)*. El exceso de mortalidad en el LRC-CPPT se limitó a las muertes accidentales y violentas. Ya que no se pudo establecer ninguna conexión verosímil entre el tratamiento con colestiramina y la muerte violenta o accidental, es difícil deducir que esto pudiera no ser debido al azar.

Factores de confusión

La incidencia más baja de episodios de cardiopatía coronaria observada en el grupo tratado con colestiramina no parece ser atribuible a cambios en los factores de riesgo de cardiopatía coronaria diferentes al colesterol. El uso de procedimientos aleatorios y de estratificación produjo dos grupos de tratamiento que, a la entrada, fueron similares con respecto a todos los principales factores de riesgo de cardiopatía coronaria, otros factores de riesgo, posibles o de menor importancia, y para otras diversas medidas. Los niveles de los factores de riesgo de cardiopatía coronaria, tales como el consumo de cigarrillos, la presión arterial sistólica y diastólica, el peso corporal, y los niveles declarados de actividad física siguieron siendo similares durante todo el estudio. Ambos grupos informaron sobre similares ingestiones alimenticias y consumo de alcohol.

Mantenimiento del "doble-ciego"

Se tomaron muchas medidas para asegurar que ni los participantes ni el personal clínico supieran a qué grupo de tratamiento se habían asignado los participantes *(7)*. No se planteó la necesidad durante el estudio de identificar el grupo de tratamiento de ningún paciente a él mismo o al personal. La mayor incidencia de efectos gastrointestinales en el grupo tratado con colestiramina, principalmente durante el primer año, hizo posible que pudiera haber tenido lugar alguna pérdida del doble-ciego, aunque la alta prevalencia de tales efectos secundarios en el grupo placebo hace que esto sea menos probable. Una encuesta al final del estudio mostró que un número aproximadamente igual de participantes (el grupo de colestiramina, 56,0% frente al grupo placebo, 54,6%) o de personal clínico (el grupo de colestiramina, 55,2%, frente al grupo placebo, 52,9%) lograron identificar correctamente las asignaciones del tratamiento.

Ejecución del diseño del estudio

Es notable hasta qué punto el LRC-CPPT fue capaz de ejecutar los objetivos del diseño original (Cuadro 9). El estudio excedió su objetivo original de un tamaño de muestra de 3.550, y dividió al azar con éxito a 3.806 participantes en dos grupos de tratamiento similares. Los participantes fueron seguidos durante un promedio de 7,4 años. De modo consistente con los parámetros iniciales del estudio, una reducción del 4,8% en el colesterol total en plasma atribuida a la dieta fue obtenida en el grupo placebo. En el séptimo año, los hombres que tomaban resina colestiramina mantuvieron una reducción media en el nivel de colesterol total en plasma de 13,9%, atribuible a la combinación del fármaco y de la dieta. Así, la reducción adicional en los niveles de colesterol atribuible a la resina colestiramina fue solo de 9,1%, muy por debajo del 24% deseado. Aunque el 27% de los participantes que no tomaban fármacos era in-

Cuadro 9. Comparación de los objetivos del diseño y experiencia real del LRC/CPPT.[a]

Característica del diseño	Objetivo	Experiencia
Tamaño de la muestra	3.550	3.806[b]
Duración del seguimiento, años	7	7,10
Pérdidas en el seguimiento	0	0
Reducción de niveles de colesterol total en plasma en el grupo placebo	4%	4,8%
No cumplieron el tratamiento en el año 7	35%	27%
Reducción de niveles de colesterol total en plasma en los hombres que cumplieron el tratamiento con resina colestiramina[c]	28%	13,9%[d]
Incidencia durante 7 años del punto terminal primario en el grupo placebo	8,7%	8,6%
Reducción en el punto terminal primario	36%	19%

[a]LRC-CPPT indica Estudio de las Clínicas de Investigación de los Lípidos para la Prevención Primaria de las Enfermedades Coronarias.
[b]Después de eliminar a cuatro participantes del tipo III.
[c]Un no adherente es alguién que ingirió menos de medio sobre de resina colestiramina al día.
[d]Computado para el séptimo año.

ferior en el séptimo año al 35% previsto, un número de participantes no tomaban la dosis completa de seis sobres. Las dificultades en cumplir estrictamente la dosis, relacionadas con el volumen, textura, y efectos secundarios del fármaco parecen explicar una gran parte del déficit en la reducción de colesterol. Se puede argumentar, en efecto, que impedimentos adicionales para tomar el fármaco fueron la falta de conocimiento de los participantes, durante siete a diez años, sobre el grupo de tratamiento al cual pertenecían, así como sobre sus niveles de colesterol durante el tratamiento. Una mejor reducción de colesterol con resina colestiramina podría esperarse cuando ésta se utilice en un contexto clínico rutinario. Además, se puede esperar un mejor seguimiento del tratamiento motivado por el conocimiento de que el tratamiento con resina colestiramina evita la cardiopatía coronaria.

La incidencia durante siete años de los puntos terminales primarios combinados en el grupo placebo del LRC-CPPT, del 8,6%, era casi idéntica al 8,7% pronosticado en el diseño original del estudio, basado en los datos derivados del Estudio de Framingham *(37)*. No obstante, la incidencia real de defunciones debidas a la cardiopatía coronaria definitiva fue muy por debajo de la tasa pronosticada, mientras que la tasa de infartos del miocardio definitivos no letales aumentó por encima de la tasa pronosticada. Una tasa más baja de la pronosticada de mortalidad por cardiopatía coronaria ha sido una característica de varias pruebas clínicas, incluido el reciente estudio MRFIT *(26)*. Las posibles explicaciones incluyen los procesos de selección estrictos empleados, dando como resultado una población de estudio atípicamente más sana, un mejor control y cuidado de la salud durante el curso del estudio, y el descenso nacional concurrente en la mortalidad por cardiopatía coronaria.

Implicaciones del LRC-CPPT

Se debe ser prudente antes de extrapolar los descubrimientos de la CPPT a otros fármacos que bajan el colesterol diferentes a los secuestradores de los ácidos biliares. Se ha mostrado que los fármacos secuestradores de ácidos biliares conducen a una reducción sustancial en los niveles en plasma de colesterol total y de LBD-C, aumentando la eliminación de LBD de la sangre mediante una actividad elevada de receptores específicos de LBD de la superficie celular *(38)*. Este mecanismo de acción es conceptualmente atractivo en cuanto a que representa la intensificación de un mecanismo fisiológico para el control de niveles de LBD. El mecanismo de acción—el potencial de reducir el colesterol—y la posible toxicidad de otros fármacos de reducción del colesterol deben tenerse en cuenta antes de que se recomiende su uso para la prevención de la cardiopatía coronaria.

El LRC-CPPT no fue diseñado para valorar directamente si la reducción del colesterol mediante dieta evita la cardiopatía coronaria. Sin embargo, sus hallazgos, tomados en conjunto con el gran volumen de evidencias relacionadas con la dieta, niveles de colesterol en plasma, y cardiopatía coronaria, apoyan la opinión de que la reducción de colesterol mediante la dieta también sería beneficiosa. Los hallazgos del LRC-CPPT adquieren un significado adicional si se reconoce que es improbable que un estudio concluyente sobre la reducción de colesterol, inducida por la dieta, para la prevención de la

cardiopatía coronaria pueda ser diseñado o ejecutado.

La consistencia de las reducciones en las manifestaciones de cardiopatía coronaria observadas con resina colestiramina en esta prueba controlada, las cuales se extienden desde los puntos terminales de menor importancia (menos graves) de angina, un resultado positivo de prueba de sobrecarga, y cirugía de derivación coronaria, hasta los puntos terminales graves de infarto del miocardio no letal y muerte por cardiopatía coronaria, deja poca duda sobre el beneficio de la terapia con colestiramina. Estos resultados podrían interpretarse estrechamente para aplicar solamente al uso de los fármacos secuestradores de los ácidos biliares en hombres de mediana edad con niveles de colesterol superiores a 265 mg/dl (quizás 1 a 2 millones de norteamericanos). No obstante, las implicaciones del estudio podrían y deberían extenderse a otros grupos de edad y a las mujeres, y, puesto que los niveles de colesterol y el riesgo de cardiopatía coronaria son variables continuas, a otros con niveles de exceso de colesterol superiores en menor grado. Los beneficios que se podrían esperar del tratamiento con colestiramina son considerables. En el LRC-CPPT, el tratamiento estuvo asociado con un descenso medio de colesterol del 8,5% más allá de la dieta, y una reducción media del 19% en el riesgo de cardiopatía coronaria. Además, un artículo complementario *(17)* que trata más detenidamente sobre la reducción del colesterol y la cardiopatía coronaria indica que se pronostica una reducción del 49% en la incidencia de cardiopatía coronaria para los sujetos que obtuvieran un descenso del 25% en los niveles de colesterol en plasma o un descenso del 35% en los niveles de LBD-C, que son respuestas típicas a la ingestión de 24 g diarios de resina colestiramina.

* * *

CLINICAS DE INVESTIGACION DE LOS LIPIDOS

Baylor College of Medicine, Houston.
Investigador principal: William Insull; director asociado (ex investigador principal): Antonio M. Gotto; director: Jeffrey Probstfield; ex directores CPPT: O. David Taunton, Ellison Wittels; personal principal: Susan Andrews, Mohammed Attar, Katherine Canizares, Janice Henske, Tsai-Lien Lin, Wolfgang Patsch, Georgia White.

University of Cincinnati Medical Center.
Investigador principal: Charles J. Glueck; director CPPT: Jane Third; ex directores CPPT: Ronald Fallat, Moti Kashyap, Evan Stein; personal principal: Robert Adolph, W. Fraser Bremner, Jack Friedel, Rhea Larsen, Susan McNeeley, Paula Steiner.

George Washington University Medical Center, Washington, DC.
Investigador principal: John C. LaRosa; director CPPT: Valery Miller; ex directora de estudios clínicos: Marilyn Bassford-McKeown; personal principal: Donna Embersit, Agnes Gordon Fry, Richard Muesing, Diane Stoy.

University of Iowa Hospitals, Iowa City.
Coinvestigadores principales: Francois Abboud, Helmut Schrott; ex investigador principal: William E. Connor; director CPPT: Helmut Schrott; personal principal: Erling Anderson, Paul King, Nancy Merideth, Karen Smith, Linda Snetselaar, Marlys Svare, Lori Ziegenhorn.

Johns Hopkins Hospital, Baltimore.
Investigador principal: Peter O. Kwiterovich; director CPPT: Angeliki Georgopoulos; ex directores CPPT: William Benedict, Michael Ezekowitz, Lindsay Wyndham; personal principal: Stephen Achuff, Paul Bachorik, Frank A. Franklin, Katherine Salz, Thomas Weber.

University of Minnesota, Minneapolis.
Coinvestigadores principales: Ivan D. Frantz, Jr., Donald B. Hunninghake; director CPPT: Donald B. Hunninghake; personal principal: Elizabeth Brewer, Florine Campbell, Kanta Kuba, Monica LaDouceur, Lynn Lau, Arthur Leon.

Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City.
Investigador principal: Reagan H. Bradford; ex director CPPT: Thomas F. Whayne; personal principal: Betty Edge, Gerald First, Hans Kloer, Arlene Meier, Katherine Moore, Carl Rubenstein.

Washington University School of Medicine, St. Louis.
Investigador principal: Gustave Schonfeld; director CPPT: Anne Goldberg; ex directores CPPT: Boas Gonen, Joseph Witztum; personal principal: Thomas Cole, Wolfgang Patsch, Joseph Ruwitch, Stuart Weidman.

University of California at San Diego, La Jolla.
Investigador principal: Fred H. Mattson; ex investigadores principales: W. Virgil Brown, Daniel Steinberg; codirectores CPPT: Joseph Witztum, Richard C. Gross; personal princi-

pal: Joe Juliano, Jackie Sooter-Bochenek, Helen Stalmer, Eileen Taylor, Edward Wade, Magdalen Wong.

University of Washington, Seattle.
Investigador principal: Robert H. Knopp; ex investigadores principales: William R. Hazzard, Edwin L. Bierman; director CPPT: James T. Ogilvie; ex director CPPT: Robert H. Knopp; personal principal: John J. Albers, Elizabeth R. Burrows, Margaret R. Poole, Gene B. Trobaugh, G. Russell Warnick.

Stanford University, Stanford, California.
Investigador principal: John W. Farquhar; director CPPT: Daniel E. Feldman; ex directores CPPT: Thomas Maneatis, Michael Stern; personal principal: Denise Desmond, Judy Halloran, William L. Haskell, Lillian O'Toole, Anne Schlagenhaft, Stephen Sidney, H. Robert Superko, Phyllis Ullman, Sharon Vanden Bossche, Peter D. Wood.

University of Toronto, Toronto; McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.
Investigador principal: J. Alick Little; coordinador CPPT: Josephine Bird; directores CPPT: Randolph Lee, David Stinson, Maurice Mishkel; ex director CPPT: George Steiner; personal principal: Carl Breckenridge, Gary Kakis, Norma Mishkel, Valerie McGuire, Joan McLaughlin, J. K. Wilson.

Central Patient Registry and Coordinating Center, University of North Carolina, Chapel Hill.
Investigador principal: O. Dale Williams; ex investigador principal: James E. Grizzle; director división CPPT: C. E. Davis; director asistente división CPPT: Melvin Jackson; personal principal: Bruce Allen, Carol Bittinger, Lars-Goran Ekelund, Karen Graves, Carol Hazard, James Hosking, Sandra Irving, John Karon, James Knoke, Kenneth Kral, Joanne Kucharski, Robert McMahan, J. J. Nelson, Patricia Scott, Ratna Thomas, Mary Williams.

Central Electrocardiographic Laboratory, University of Alabama, Birmingham.
Investigador principal: L. Thomas Sheffield; codirector: David Roitman; personal principal: Carol Troxell.

Lipid Standardization Laboratory, Centers for Disease Control, Atlanta.
Director: Gerald R. Cooper; codirector: Adrian Hainline; personal principal: Barbara L. Botero, Myron Kuchmak, Linnard Taylor, Carole Winn.

Central Clinical Chemistry Laboratory, BioScience Laboratory, Van Nuys, California.
Investigador principal: James Demetriou; ex investigador principal: Frank Ibbott.

Nutrition Coding Center, University of Minnesota, Minneapolis.
Investigador principal: Marilyn Buzzard; director asociado: Joyce Wenz; ex investigador principal: Victor Grambsch.

Drug Supply and Distribution Center, Mead-Johnson, Evansville, Indiana.
Personal principal: John Boegnik.

Recruitment and Adherence Consultants, Stanford University, California.
Director: Stewart Agras; ex directores: Albert Stunkard, Steven M. Zifferblatt; subdirector: Jacqueline Dunbar; personal principal: Melbourne Hovell, Gary Marshall, Barbara Newman, Mary Southam.

Program Office: Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch. Division of Heart and Vascular Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland.
Jefe: Basil M. Rifkind; ex jefe: Robert I. Levy; coordinador CPPT: Ronald S. Goor; ex coordinador CPPT: Richard Havlik; oficial médico: David Gordon; personal principal: Conrad Blum, Virginia Keating, Kenneth Lippel, Gail Morrison, Marjorie Myrianthopoulos, Beverly Neal, Gary J. Nelson, Beth Schucker, Alan Seplowitz.

Safety and Data Monitoring Board.
Presidente: Basil M. Rifkind; ex presidente: Robert I. Levy; miembros: James Dalen, Harold Fallon, William Friedewald, James Grizzle, Proctor Harvey, Robert I. Levy, Caroline S. Lurie, Henry McGill, Jr., William F. Taylor, Herman A. Tyroler; ex miembro: Steven M. Zifferblatt.

Cardiovascular Endpoints Committee.
Stephen Achuff, Robert Adolph, Edward Atwood, Fraser Bremner, Dennis Costello, Robert DeBusk, Brian Gaffney, David Gordon, Patrick Gorman, Richard Miller, Jeffrey Probstfield, Barbara Roberts, Donald Romhilt, Douglas Rosing, Carl Rubenstein (presidente), Joseph Ruwitch, Leonard Schwartz, Brian Sealey, Abid Sha, L. Thomas Sheffield, Gene Trobaugh, John Wilson.

De las computaciones para este artículo se encargaron: David Christiansen, Ronald Parker, Cynthia Nash, Hope Bryan, Dawn Stewart, Gail Olson, Douglas Baber, Judi Connor, Doyle Hawkins y Joanne Kucharski. Janet Bungay proporcionó ayuda editorial. La mecanografía estuvo a cargo de Edna Wilkerson y Ernestine Bland.

Referencias

(1) Levy, R. I. Review. Declining mortality in coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1:312-325, 1981.

(2) Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland *et al.* The prediction of coronary heart disease by high-density and other lipoproteins. An historical perspective. En: Rifkind, B. y R. Levy (eds.), *Hyperlipidemia—Diagnosis and Therapy.* Nueva York, N.Y., Grune and Stratton Inc, 1977, pp. 71-78.

(3) Stamler, J. Populations studies. En: Levy, R. I, B. M. Rifkind, B. H. Dennis, *et al.* (eds.), *Nutrition Lipids, and Coronary Heart Disease.* Nueva York, N.Y., Raven Press, 1979, pp. 25-88.

(4) Arteriosclerosis. A Report by the National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis. Secretaría de Salud, Educación y Bienestar. Publicación (NIH) 72-137. Washington, DC, Institutos Nacionales de Salud, Vol. 1, 1971.

(5) Levy, R. I., D. S. Fredrickson, N. J. Stone *et al.* Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia: A double-blind trial. *Ann Intern Med* 79:51-58, 1973.

(6) The Lipid Research Clinics Program: The coronary primary prevention trial. Design and implementation. *J Chronic Dis* 32:609-631, 1979.

(7) Protocol for the Lipid Research Clinics Type II Coronary Primary Prevention Trial. Chapel Hill, N.C., University of North Carolina Department of Biostatistics, 1980.

(8) The Lipid Research Clinics Program. Participant recruitment to the coronary primary prevention trial. *J Chronic Dis* 36:451-465, 1983.

(9) The Lipid Research Clinics Program: Recruitment for clinical trials. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial experience. *Circulation* 66 (suppl 4):1-78, 1982.

(10) The Lipid Research Clinics Program: Preentry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 36:467-479, 1983.

(11) Dennis, B., N. Ernst, M. Hjortland *et al.* The NHLBI nutrition data system. *J Am Diet Assoc* 77:641-647, 1980.

(12) Kalbfleish, J. D. y R. I. Prentice. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* Nueva York, N. Y., John Wiley and Sons, 1980.

(13) O'Brien, P. C. y T. R. Fleming. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35:549-556, 1979.

(14) Majundar, H. y P. K. Sen. Nonparametric testing for simple linear regression under progressive censoring with staggering entry and random withdrawal. *Communication in Statistics—Theory and Methods* A7:349-371, 1978.

(15) Breslow, N. y C. Haug. Sequential comparison of exponential survival curves. *J Am Stat Assoc* 67:691-697, 1972.

(16) Tsiatis, A. A. The asymptomatic joint distributions of efficient scores test for the proportional hazards model over time. *Biometrika* 68:311-315, 1981.

(17) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251:365-374, 1984.

(18) Committee of Principal Investigators, WHO Clofibrate Trial: A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate, report. *Br Heart J* 40:1069-1118, 1978.

(19) H-ICDA: Hospital Adaptation of ICDA, 2ª ed., octava revisión. Ann Arbor, Mich, Commission on Professional and Hospital Activities. Vol 1, 1973.

(20) Cornfield, J. y S. Mitchell. Selected risk factors in coronary disease. Possible intervention effects. *Arch Environ Health* 19:382-391, 1969.

(21) Davis, C. E. y R. Havlik. Clinical trials of lipid lowering and coronary artery disease prevention. En: Rifkind B.M. y R. I. Levy (eds.). *Hyperlipidemia—Diagnosis and Therapy.* Nueva York, N.Y., Grune and Straton Inc. pp. 72-92, 1977.

(22) Rinzler, S. H. Primary prevention of coronary heart disease by diet. *Bull NY Acad Med* 44:936-949, 1968.

(23) Dayton, S., M. L. Pearce, S. Hashimoto *et al.* A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 39-40 (suppl 2):1-63, 1969.

(24) Turpeinen, O., M. J. Karvonen, M. Pekkarinen *et al.* Dietary prevention of coronary heart disease. The Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 8:99-118, 1979.

(25) Hjermann, I., K. Velve Byre, I. Holme *et al.* Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 2:1303-1310, 1981.

(26) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1465-1477, 1982.

(27) Committee of Principal Investigators, WHO Clofibrate Trial: WHO Cooperative Trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up report. *Lancet* 2:379-385, 1980.

(28) Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Initial findings leading to modification of its research protocol. *JAMA* 214:1303-1313, 1970.

(29) Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Findings leading to discontinuation of the 2,5 mg/day estrogen group. *JAMA* 226:652-657, 1973.

(30) Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. *JAMA* 220-996, 1972.

(31) Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231:360-381, 1975.

(32) Group of Physicians of the Newcastle Upon Tyne Region: Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease: Five-year study. *Br Med J* 4:767-775, 1971.

(33) Research Committee of the Scottish Society of Physicians: Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate. *Br Med J* 4:775-784, 1971.

(34) Friedewald, W. T. y M. Halperin. Clofibrate in ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 76:821-823, 1972.

(35) Asano, T., M. Pollard y D. C. Madsen. Effects of cholestyramine on 1,2-dimethylhydrazine-induced enteric carcinoma in germfree rats. *Proc Soc Exp Biol*

Med 150:780-785, 1975.

(36) Oliver, M. F. Serum cholesterol: The knave of hearts and the joker. *Lancet* 2:1090-1095, 1981.

(37) Kannel, W. B., W. P. Castelli, T. Gordon, *et al.* Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 74:1-12, 1971.

(38) Goldstein, J. L., T. Kita y M. S. Brown. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 309:288-296, 1983.

(39) Blackburn, H., A. Keys, E. Simonson *et al.* The electrocardiogram in population study. *Circulation* 21:1160-1175, 1960.

Apéndice A. Definición de los puntos terminales primarios.

Puntos terminales primarios

I. Muerte debida a cardiopatía coronaria aterosclerótica definitiva—una o ambas de las siguientes categorías:
   A. Certificado de defunción con causa fundamental o inmediata consistente, más una de las siguientes:
      1. Hospitalización preterminal por infarto del miocardio definitivo o sospechado (ver abajo).
      2. Angina previa definitiva, o infarto del miocardio definitivo o sospechado, cuando ninguna causa diferente a la cardiopatía coronaria aterosclerótica pudo ser designada como causa de muerte.
   B. Muerte súbita y no anticipada (requiere las tres características):
      1. Muertes que se producen dentro de una hora después del inicio de síntomas graves, o después de la última revisión sin síntomas.
      2. Ningún proceso o episodio no aterosclerótico agudo o crónico que pudiera haber sido potencialmente letal.
      3. Una muerte "inesperada" se produce solo en una persona que no está confinada por enfermedad en su casa, hospital, u otra institución hasta 24 horas antes de la muerte.

II. Criterios para infarto del miocardio definitivo no letal—una o más de las siguientes categorías utilizando las definiciones listadas:
   A. ECG diagnóstico en el momento del episodio.
   B. Dolor cardíaco isquémico y enzimas diagnósticas.
   C. Dolor cardíaco isquémico y enzimas equívocas o ECG equívoco.
   D. Un ECG rutinario de las LRC es diagnóstico de infarto del miocardio, mientras que el previo no lo era.

III. Muerte sospechada debida a cardiopatía coronaria aterosclerótica—una o ambas de las siguientes categorías:
   A. Certificado de defunción con causa fundamental o inmediata consistente, pero sin documentación preterminal adecuada del episodio ni diagnóstico previo de cardiopatía coronaria aterosclerótica.
   B. Muerte súbita e inesperada (requiere las tres características):
      1. Muerte producida entre 1 y 24 horas después del inicio de síntomas graves, o después de la última revisión sin síntomas.
      2. Ningún proceso o episodio conocido no aterosclerótico agudo o crónico, que pudiera haber sido potencialmente letal.
      3. Una muerte "inesperada" se produce solo en una persona que no está confinada por enfermedad en su casa, hospital, u otra institución hasta 24 horas antes de la muerte.

IV. Infarto del miocardio sospechado—una o más de las siguientes categorías, utilizando las definiciones listadas:
   A. Dolor cardíaco isquémico.
   B. Enzimas diagnósticas.
   C. ECG equívoco y enzimas equívocas.
   D. Solo ECG equívoco, siempre que no esté basado solo en cambios de ondas ST o T.

Glosario

I. Dolor cardíaco isquémico—dolor subesternal grave con una calidad profunda o visceral y con una duración de media hora o más.

II. ECG (clasificado por el código de Minnesota) *(39)*.

A. Diagnóstico—uno de los siguientes debe estar presente:
1. Modelo inequívoco Q ó QS (código 1-1).
2. Modelo Q ó QS (códigos 1-2-1 a 1-2-7), más cualquier indicio de onda T (códigos 5-1 a 5-3). Solo se aplica el primer criterio en presencia de defectos de conducción ventricular.

B. Equívoco—uno de los siguientes debe estar presente:
1. Modelo Q ó QS (códigos 1-2-1 a 1-2-7).
2. Depresión de la unión del segmento ST (códigos 4-1 a 4-3).
3. Indicación de onda T (códigos 5-1 a 5-2).
4. Bloqueo de rama izquierda (código 7-1).

III. Enzimas.

A. Enzimas diagnósticas-todas las condiciones siguientes:
1. Valores determinados de creatin cinasa, transaminasa glutamicooxalacética, o dehidrogenasa láctica que coexisten con el episodio.
2. Se registra el límite superior del valor normal por el laboratorio local.
3. El valor determinado para una o más enzimas es al menos dos veces el límite superior del determinado por el laboratorio local, pero no excede 15 veces este valor.

B. Enzimas equívocas-todas las siguientes condiciones:
1. Valores determinados de creatín cinasa, transaminasa glutamicooxalacética, o dehidrogenasa láctica que coexisten con el episodio.
2. Se registra el límite superior del valor normal por el laboratorio local.
3. El valor determinado para una o más enzimas es elevado, pero no satisface los criterios para las enzimas diagnósticas.

Apéndice B. Defunciones no atribuidas a la cardiopatía coronaria.

Causa de defunción	Placebo		Resina colestiramina	
Cardiovascular (no cardiopatía coronaria)	3		5	
Cerebrovascular		2		2
Vascular periférica con gangrena		0		1
Complicaciones quirúrgicas[a]		1		2
Neoplasia maligna[b]	15		16	
Otras enfermedades	5		4	
Enfermedades infecciosas[c]		3		2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		1		1
Alcoholismo		1		1
Traumas	4		11	
Accidentes		2		6
Homicidio		0		1
Suicidio		2		4
Total	27		36	

[a]Un participante del grupo placebo murió mientras sufría una cateterización cardíaca. Dos participantes del grupo tratado con resina colestiramina murieron por complicaciones tras la sustitución de la válvula mitral y de una endarterectomía carótida.

[b]Listadas según la localización en el Apéndice E.

[c]Tres muertes (en el grupo placebo) ocasionadas por neumonía, una muerte en el grupo placebo debida a septicemia estafilocócica, y una muerte en el grupo tratado con resina colestiramina debida a una causa infecciosa no determinada.

Apéndice C. Valores medios de laboratorio, no influidos por la resina colestiramina.

Valor de laboratorio	Placebo			Resina colestiramina		
	Pre-entrada	Año 1	Año 7	Pre-entrada	Año 1	Año 7
Albúmina, g/dl de suero	4,3	4,2	4,2	4,3	4,2	4,2
Bilirrubina, directa, mg/dl de suero	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04
Bilirrubina, total, mg/dl de suero	0,52	0,52	0,61	0,52	0,54	0,62
Calcio, mEq/l de suero	4,8	4,8	4,7	4,9	4,8	4,6
Cloro, mEq/l de suero	103	104	103	103	105	103
Creatina, mg/dl de suero	1,03	1,02	0,98	1,03	1,01	0,98
Globulina, g/dl de suero	2,9	3,0	3,0	2,9	3,0	3,0
Glucosa, mg/dl de suero	98	96	101	98	94	100
Hematocrito, %	46	45	45	46	45	45
Hierro, μg/dl de suero	114	113	103	113	114	103
Fósforo, mg/dl de suero	3,1	3,0	3,0	3,1	3,0	3,0
Potasio, mEq/l de suero	4,5	4,5	4,4	4,5	4,5	4,4
Sodio, mEq/l de suero	140	141	141	140	140	141
Tiroxina, μg de T_4 4/dl de suero	4,1	4,0	4,3	4,1	4,1	4,3
Proteína total, g/dl de suero	7,2	7,2	7,3	7,2	7,2	7,3
Vitamina A, IU/dl de suero	228	234	267	229	236	270

Apéndice D. Hospitalizaciones con un diagnóstico primario[a] de enfermedad del tracto gastrointestinal.

Diagnóstico primario[b]	Placebo	Resina colestiramina
Enfermedades intestinales infecciosas	13	9
Neoplasia		
Benigna	11	12
Maligna	11	15
No especificada	0	1
Enfermedades del esófago	5	6
Ulcera	20	30
Gastritis	5	12
Trastornos funcionales y otros del estómago	3	0
Apendicitis	4	11
Hernia	100	97
Obstrucción intestinal	5	4
Enteritis y colitis	2	1
Enfermedad diverticular del intestino	9	10
Fisura y fístula anal	9	5
Absceso de la región anal y rectal	5	5
Peritonitis	0	1
Enfermedades funcionales y otras del intestino	3	6
Enfermedades del hígado	2	3
Cálculos biliares	11	16
Otras enfermedades de la vesícula y tracto biliar	19	22
Páncreas	0	3
Hemorroides	27	29
Indicios, síntomas, y condiciones mal definidas	23	16

[a]Los participantes se cuentan solo una vez dentro de cada categoría.
[b]Según el código H-CIE, octava revisión, 1973.

Apéndice E. Neoplasias malignas incidentes.

Localización primaria	Placebo (N = 1.900)		Resina colestiramina (N = 1.906)	
	Todos los casos	Defunciones[a]	Todos los casos	Defunciones[a]
Cavidad bucal/faringe	0	0	6	0
Esófago	1	0	2	2
Estómago	2	1	0	0
Colon	6	0	6	2
Recto	2	0	4	1
Páncreas	0	0	3	3
Laringe	3	0	1	0
Pulmón	10	8	6	3
Leiomiosarcoma	1	1	0	0
Melanoma	5	1	0	0
Otras cutáneas	5	0	3	0
Próstata	11	1	7	1
Vejiga de la orina	3	0	7	0
Riñón	1	0	2	0
Cerebro	1	1	3	3
Tiroides	1	1	0	0
Timus	0	0	1	0
Tejido linfático	1	0	4	1
Tejido hematopoyético	3	1	2	0
Desconocida	1	0	1	0
Total	57	15	57[b]	16

[a]Cuatro hombres con neoplasias malignas (dos de cada grupo de tratamiento) murieron de causas no neoplásicas. Se cuentan entre los casos incidentes, pero no entre las defunciones de este apéndice.

[b]Un participante del grupo tratado con colestiramina, que sobrevivió hasta el final del estudio, tenía un carcinoma de próstata y un linfoma; se cuenta solo una vez en el total.

PARTE IV

SERVICIOS DE SALUD Y POLITICA DE SALUD

DISCUSION

BUCK: A veces nos olvidamos de que el término "etiológico" se refiere no solo a las causas de la enfermedad, sino también a la causalidad en general, y que una investigación bien hecha de los factores que afectan al resultado de la enfermedad o a la prevención de esta utiliza las mismas normas de inferencia que un estudio etiológico de la causalidad de la enfermedad. Me doy cuenta de que esto es un tanto difícil, porque para la mayoría de las personas la etiología nada más significa causalidad de la enfermedad, pura y simple. Pero en términos de la ciencia creo que debemos proceder con propiedad en la forma en que clasificamos las cosas.

TERRIS: Estoy de acuerdo, pero también creo que reviste una importancia enorme el diferenciar entre la evaluación de los servicios de salud y los estudios etiológicos. Toda la historia de la epidemiología ha sido una crónica de los estudios etiológicos. Eso es lo que se ha realzado sobre todo. Ahora estamos entrando en una era en que la gente quiere saber de verdad qué es lo que estamos haciendo. Hemos llegado al punto en que en la actualidad utilizamos estudios de observación y experimentos tanto para los estudios etiológicos como para evaluar los servicios de salud. En América Latina, por ejemplo, quieren utilizar la epidemiología con objeto de evaluar los servicios de salud disponibles, incluidos los de atención médica.

LLOPIS: El problema estriba en que la palabra "evaluación" pudiera interpretarse de forma demasiado amplia. Debemos distinguir entre la evaluación del impacto de los servicios de salud y la evaluación de cómo los servicios de salud proporcionan atención médica. La evaluación epidemiológica debe limitarse a la evaluación del impacto.

TERRIS: Exacto, a nosotros no nos interesa saber si la gente está satisfecha o no con los servicios de salud. Ese es un tipo diferente de evaluación, no es la evaluación del resultado.

NAJERA: Pero incluso el proceso de prestación de los servicios de salud, o la satisfacción con estos, se podría evaluar epidemiológicamente, y la metodología sería básicamente la misma de todos modos. Para describir esto se viene utilizando en grado creciente la expresión "investigación de los servicios de salud". En nuestra calidad de científicos deberíamos hacer hincapié en que la epidemiología es la ciencia principal en la investigación de los servicios de salud.

TERRIS: En mi opinión, la epidemiología debe atenerse a la evaluación de los resultados, al *efecto* que los servicios de salud ejercen en la salud. El resto es investigación tradicional de los servicios de salud, de sus aspectos sociológicos, políticos o económicos. Los responsables de los servicios de atención médica se han apropiado del campo de

la investigación de los servicios de salud y, como resultado, tenemos toda clase de estudios de recursos, médicos, número de camas y asuntos financieros. Eso es lo que todo el mundo estudia ahora: los costos. Enfatizar eso es equivocado. Lo que necesitamos tener como piedra angular de la investigación de los servicios de salud son estudios epidemiológicos de resultados. Debemos ser muy claros aquí y decir justamente eso.

NAJERA: La epidemiología tiene tres usos principales: la planificación de los servicios de salud, la organización y administración de esos servicios, y la investigación sobre causalidad y sobre nuevos métodos de estudio. Desde los decenios de 1950 ó 1960 todo el mundo ha convenido en que la epidemiología es la ciencia básica para planificar, organizar y evaluar los servicios de salud, pero, con excepción de la evaluación de los programas verticales o de determinado tipo de atención médica, la epidemiología nunca se ha utilizado en realidad para eso. En consecuencia, los servicios de salud han cambiado, en su mayor parte, de manera muy anárquica: los cambios han sido resultado más de las necesidades, demandas y deseos de los médicos y de otro personal, que de la planificación guiada por la evaluación de los problemas de salud o de los resultados en materia de salud. Ni siquiera en los países socialistas se han utilizado los conocimientos epidemiológicos del estado de salud para planificar los servicios en ese campo. Es probable que esto sea debido a la dificultad que entraña el cambiar servicios que ya están funcionando. Esto quiere decir que uno de los objetivos para los epidemiólogos consiste en encontrar cómo se puede utilizar la epidemiología para mejorar los servicios existentes. En otras palabras, ¿podemos restringir de pronto un tipo de servicio para crear otro cuando los recursos —los hospitales, el personal— ya están ahí? Creo que esta es una limitación de importancia que nunca se ha abordado, y mientras no lo hagamos perderemos una gran parte de los limitados recursos financieros disponibles. Tenemos que percatarnos de los costos. La epidemiología que no enfoca los costos de manera científica no es epidemiología. Esta, por lo tanto, debe tener en cuenta la causalidad y también los servicios de salud. Todo ello en realidad actúa en un continuum: la investigación de las causas en un extremo y la investigación de los resultados en el otro. Si no consideramos los resultados de las acciones en salud, no podemos realmente modificar los servicios.

TERRIS: Ya se ha iniciado el proceso de tomar en consideración los resultados de dichas acciones. Tenemos, por ejemplo, el Informe Lalonde en el Canadá y el estudio del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, *Objectives for the Nation* (Objetivos para la nación). Ambos documentos son revolucionarios. Y está teniendo lugar una revolución, una revolución simbolizada por un documento preparado por Pineault, Contandriopoulos y Lessard, y publicado en el *Journal of Public Health Policy* con el título "The Quebec Health

System: Medical Care Objectives or Health Objectives?" (El sistema de salud de Quebec: ¿Objetivos de atención médica u objetivos de salud?) En este documento se presenta un examen brillante acerca de los objetivos, de cuáles son en realidad los problemas. Permítanme que les lea su lista de objetivos de atención médica y objetivos de salud. Entre los primeros incluyen: asegurar la disponibilidad suficiente de recursos, facilitar a la población servicios de salud, asegurar la calidad de los componentes de la atención de salud (normas profesionales), lograr universalidad, mantener la continuidad, incrementar el nivel de productividad. En lo que respecta a los objetivos de salud señalan: reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, reducir la mortalidad y morbilidad debidas a accidentes, reducir la incidencia de las enfermedades infecciosas en la infancia, aumentar la proporción de personas ancianas que conservan un grado suficiente de autonomía, reducir la incidencia de las enfermedades transmitidas sexualmente. Ese es el problema. En la misma revista, Tulchinsky escribía un artículo sobre Israel e insistía en el mismo punto: "Medical Care Objectives or Health Objectives?"

Permítanme ofrecerles un ejemplo de lo que ese enfoque puede significar. Cuando estuvimos en La Habana en misión de la OPS, examinamos los datos recopilados por los epidemiólogos cubanos del Instituto de Cardiología. Esos datos indicaban que en La Habana solo alrededor del 25% de la población de 40 años de edad y mayores tenía niveles de colesterol sérico inferiores a 200, lo que quería decir que el 75% tenía niveles anormales de colesterol. Eso era lo que esperábamos, ya que en Cuba tienen una tasa elevada de enfermedades coronarias. Pero lo interesante fue observar que esos niveles de colesterol eran más altos en las mujeres que en los hombres. Esto, como ustedes saben, es muy poco común. Luego examinamos los datos de mortalidad y, en efecto, mientras en los Estados Unidos la relación de mortalidad entre hombres y mujeres debida a enfermedades isquémicas del corazón es de 2 a 1, en Cuba es de 1,3 a 1. Ahora sabemos que la mortalidad en Cuba no es tan diferente entre los hombres y las mujeres. Este tipo de estudio hecho por epidemiólogos es de una importancia enorme. Para Cuba esto significa que cuando tratan de hacer algo acerca de las enfermedades del corazón tienen que prestar especial atención a las mujeres; también saben que tres cuartas partes de la población de 40 años de edad y mayores tienen niveles anormales de colesterol. Si ustedes van a la India, sin embargo, no encuentran eso. Otro buen ejemplo son los estudios efectuados en la Unión Soviética en los que se muestra que si verifican los niveles de colesterol en las repúblicas del Asia Central se observa que no hay mucha gente con un nivel elevado de colesterol. Pero si se hace eso mismo en la Rusia europea, en la República Socialista Federativa Soviética de Rusia, es como en Europa; los niveles de colesterol son elevados. Esta es la clase de estudio en que la epidemiología puede desempeñar una función importante. Es la epidemiología aplicada.

El problema real radica en que, al tratar de llevar adelante una revolución de esa índole, tropezamos con la profesión médica y esta se halla entregada de lleno a la terapia. Sus miembros no pueden ver la prevención. No importa que el país sea subdesarrollado, socialista o capitalista; esto ocurre en todos los países del mundo.

Los epidemiólogos deben participar en estudios para determinar los mejores medios de abordar el problema de la investigación de los servicios de salud. Pero no va a ser fácil.

NAJERA: La investigación de los servicios de salud ha adquirido cada vez más importancia en la organización de los mismos. Pero sin epidemiología, la investigación de los servicios de salud es simplemente de tipo administrativo. Se concentra en que haya mejor administración, mejores técnicas de gestión.

TERRIS: Debemos reclamar un papel para la epidemiología en la investigación de los servicios de salud y hacer que ese papel sea prioritario. Los economistas se han apoderado del campo y tenemos que recuperarlo de ellos.

BUCK: A mí me gustaría que se utilizaran las estadísticas de salud para sugerir la investigación epidemiológica. ¿No sería agradable que mediante la utilización de estadísticas de salud pudiéramos demostrar que los principales problemas de salud de un país no son necesariamente aquellos en los que se gasta la mayor parte del dinero, en sofisticados centros de atención terciaria?

TERRIS: Tengo otra experiencia reciente relacionada con ese uso de la investigación con objeto de establecer prioridades. No hace mucho tiempo pasé una semana en un país latinoamericano visitando a los viceministros de salud. Todos ellos eran clínicos jóvenes sin adiestramiento en salud pública. Poseían un gran entusiasmo juvenil pero escasa formación sólida. Yo no hacía más que preguntar por las principales causas de defunción y sostenían que no lo sabían, solo podían decirme lo que veían en los hospitales. Ya desesperado les pedí estadísticas de mortalidad y me trajeron listados de computadora. Examiné los datos correspondientes a la capital del país, toda vez que allí, a diferencia de las zonas rurales donde tienen muy pocos médicos, el diagnóstico sería razonablemente preciso. Tenían datos excelentes tanto correspondientes a hombres como a mujeres; todo estaba expuesto en los listados de computadora. Ya que sabíamos la magnitud de la población, me pasé la tarde calculando las tasas de mortalidad con una calculadora de mano que me prestaron. Ellos no lo habían hecho porque no se les había adiestrado para este tipo de cosa. Después presenté los datos en una charla que tuve con el personal del Ministerio de Salud. Me quedé sorprendido al descubrir que, joven y todo como era la población del país, la causa principal de defunción eran las enfermedades del corazón. Mi auditorio no lo podía creer. La tercera causa de fallecimiento, a un nivel superior al de las enfermedades

infecciosas y parasitarias, eran las lesiones. Tampoco podían creer eso. Resultaba difícil para ellos aceptar el concepto de que las lesiones son importantes. Son médicos y para los médicos las lesiones no son enfermedades; son otro tipo de problema. No les pude convencer. El funcionario de salud en el que recaía la responsabilidad de la región de la capital dijo que la atención principal de todos modos tenía que dedicarse a las enfermedades infecciosas. Bueno, desde luego deben ser prioritarias, pero igualmente se debe prestar atención a las lesiones que matan más gente que las enfermedades infecciosas. Y no olvidemos que las enfermedades del corazón constituyen la causa principal de defunción en la mayoría de los países de América Latina.

BUCK: Deberíamos subrayar la importancia de evaluar los servicios de salud en términos de resultados específicos en materia de salud. Cuando resulta muy difícil observar un resultado final, podemos examinar por lo menos un resultado intermedio.

TERRIS: Uno de los medios de evaluar los servicios de salud es ver quién obtiene qué cosas, cómo se satisfacen las necesidades, incluso en casos en que se tiene acceso total a la atención, en que todo el mundo tiene ese acceso. Si se examina, por ejemplo, la forma en que los maestros utilizan los servicios de salud en comparación con los trabajadores manuales, se aprecia una diferencia tremenda. Es una diferencia educacional y cultural.

BUCK: Bueno, me imagino que la ilustración más vívida de eso procede de los estudios de las diferencias de clase social en el tratamiento psiquiátrico: las clases superiores obtienen psicoterapia, las clases inferiores reciben medicamentos debido a que no existe la relación apropiada entre el médico y el paciente para hacer que la psicoterapia sea agradable o factible.

TERRIS: Esa es la razón por la que necesitamos enfermeras para que trabajen con los pacientes. Y esa es la razón por la que los pacientes prefieren las enfermeras especialistas a los médicos. Las enfermeras tienen más los pies en el suelo y muchos médicos son arrogantes.

NAJERA: También hubo un estudio muy bonito hecho en los Estados Unidos en el que se mostraba cómo los estudiantes de las facultades de medicina pierden su conciencia social. Según ese estudio, en el primer año de la carrera de medicina hasta el 80% de los estudiantes tenían intereses sociales muy intensos. Esa era la razón, en primer lugar, por la que habían optado por estudiar medicina. Pero para cuando se graduaban ese porcentaje había descendido al 20%.

TERRIS: Me gustaría plantear un tema que los clínicos tienen que comprender: la salud debe abordarse en términos de un "continuum", no en términos de categorías estrictas. Este es un concepto muy importante. Sin embargo los clínicos no comprenden esto debido a que su formación médica siempre es un tanto rígida, utiliza una

lógica de sí o no en la que no hay margen para establecer gradaciones.

La hipertensión es una buena manera de ilustrar esto. Mi cardiólogo, por ejemplo, se queda satisfecho con lograr que mi presión sanguínea se mantenga justo por debajo de 140/90. No obstante, todos los estudios muestran que cuanto más baja es la presión sanguínea más tiempo se vive. No hay una línea divisoria nítida entre lo normal y lo anormal. Lo mismo cabe decir del colesterol sérico. En los primeros días del estudio de Framingham parecía que estaban diciendo que 260 miligramos por ciento o más es malo, todo lo demás está bien. Sin embargo ahora subrayan que se trata de un "continuum": que cuanto más consigue uno bajar, mejor. Situarse por debajo de 200 no parece importar gran cosa, pero en el momento en que uno comienza a subir por encima de 200 ya está en riesgo.

Otra manera de ilustrar la rigidez de la formación médica la tenemos con la diferencia que se establece entre la normalidad estadística y la normalidad fisiológica. En el caso de los niveles de colesterol sérico, por ejemplo, la normalidad estadística para los hombres estadounidenses de 40 años de edad es de alrededor de 230, con dos desviaciones estándares a cada lado; la normalidad fisiológica es de menos de 200. Las dos son muy diferentes, pero esto no se comprende. En uno de nuestros ejercicios de epidemiología reproducimos la tarjeta de informe de laboratorio de mi hospital, el que, al igual que muchos otros lugares, da la cifra normal para el colesterol sérico entre 220 y 260, cuando en realidad es inferior a 200. Los hospitales proceden así porque se atienen a la normalidad estadística en lugar de la normalidad fisiológica. Al abordar las enfermedades cardiovasculares es muy claro que estamos tratando con un "continuum" y no con definiciones rígidas. Sin embargo nadie ha examinado nunca estas cuestiones como si fuesen de índole filosófica, que en realidad es lo que son. Son conceptos básicos.

BUCK: Creo que estos temas se han tratado en el curso del pasado decenio, pero no han logrado aparecer en las revistas médicas hasta hace muy poco tiempo.

TERRIS: Desde luego no se han tratado en las escuelas de medicina, en particular no se han tratado por los clínicos. Si uno pregunta a los clínicos qué es la hipertensión le responden: "Tener más de 140/90". No hay concepto que indique que, comparado con 100/70, todo lo que esté por encima de 120/80 es realmente hipertensión.

BUCK: Pero cuidado. Sabemos que los clínicos tienen razón en parte. Para hacer que la presión sanguínea descienda muy por debajo de 140/90, o lograr que el nivel de colesterol de un estadounidense sea inferior a 200 pueden requerirse medidas tan drásticas que pueden provocar más perjuicios que beneficios.

TERRIS: No estoy de acuerdo. Cuando mi presión sanguínea se situaba en 140/90, mi médico me recetó un nuevo medicamento y la presión descendió a 130/80. No fue tan difícil, nada más aplicó un medicamento diferente. Había estado tratando de decirle que por favor hiciera algo como eso, y en lo que se refiere al colesterol sérico no hace falta adoptar medidas drásticas. Yo solía tener 245 miligramos. Me sometí a un régimen alimentario prudente, bajó hasta 200 y ahí ha permanecido desde entonces. La dieta es de una importancia crítica cuando se trata de los niveles de colesterol. Tomemos el caso de Viet Nam, en donde viven a base de una dieta de arroz, y como no comen carne ni grasas, no tienen muchas enfermedades del corazón. Europa Oriental es otro buen ejemplo. En otros tiempos no tenían carne, leche ni huevos. Trabajaron con empeño por conseguir estos alimentos y su tasa de enfermedades coronarias se elevó en grado acentuado. Claro está que hay diferencias genéticas individuales, pero es muy difícil tener un nivel elevado de colesterol cuando uno sigue una dieta de arroz.

Creo que estas son cosas que los médicos y los clínicos deberían comprender, pero es difícil, porque la enseñanza en las facultades de medicina es toda entre "blanco y negro". ¿Saben ustedes cuál es el comentario de los estudiantes de medicina cuando les presento mi ejercicio de dos horas sobre el fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón? Dicen que les estoy haciendo perder su tiempo. Que no quieren aprender esa tontería; que es demasiado metodológica. Nada más quieren saber si el fumar cigarrillos causa cáncer de pulmón, sí o no. De ese modo pueden dar respuesta a la pregunta que se les haga en el examen. Puedo hablar a título de experto en esta materia, porque he pasado la mayor parte de mi vida enseñando a estudiantes de medicina. Les aseguro que me merezco una medalla por esto.

Nunca he conocido a un profesor de medicina preventiva en una facultad de medicina que esté contento. En una ocasión una profesora me dijo lo encantada que estaba enseñando epidemiología en su universidad y lo maravilloso que resultaba porque los estudiantes estaban fascinados. Pocos meses más tarde se produjo una huelga de estudiantes contra su programa de enseñanza. Cuando fui a la facultad de medicina de Costa Rica y les hice este cuento, explicándoles mis propios problemas, se pusieron muy contentos de saber que no eran los únicos que tenían dificultades. Cuando visité la famosa escuela de medicina de Nueva Delhi, India, encontré por todo el edificio carteles en que se atacaba en términos insultantes a la medicina comunitaria. El gobierno federal había decidido que los estudiantes de medicina deberían pasar seis meses en lugar de tres ejerciendo la medicina comunitaria en el servicio de salud pública rural. Deberían haber visto ustedes aquellos carteles. Los estudiantes se declararon en huelga y ganaron. El plazo se redujo a cuatro meses en lugar de seis.

NAJERA: No se puede cambiar la mentalidad de los estudiantes de medicina. Para entonces ya es demasiado tarde. El cambio debe tener lugar antes.

TERRIS: Es cierto. Yo daba clases a estudiantes de medicina de primero y segundo año y para entonces ya era demasiado tarde. Tenían que estudiar microbiología, anatomía, asignaturas de importancia; ¿por qué molestarse con esta tontería? piensan. Esa es su actitud. ¿Y no es el prestigio parte del problema para el futuro de la epidemiología? El asistir a una escuela de salud pública no tiene el prestigio que da asistir a una escuela de medicina.

NAJERA: Bueno, por lo menos en España, el problema es financiero. En primer lugar, las facultades de medicina son las que tienen dinero y la mayoría de los que se dedican al trabajo clínico lo hacen porque esperan ganar más dinero en la práctica privada. Los que asisten a las facultades de salud pública llegan a ser empleados del gobierno que ganan menos dinero.

BUCK: Ese es el problema, ¿no es cierto? Poco prestigio significa menos dinero. Somos tan materialistas.

TERRIS: Vi algo diferente en un país europeo donde hablé con personas jóvenes en el departamento de medicina social. Esas personas se pasan la mitad de su tiempo haciendo trabajo clínico. Les pregunté cómo podían dedicarse a la salud pública cuando se pasan la mitad de su tiempo haciendo trabajo clínico, y me respondieron que la teoría y la práctica se tenían que combinar. Les indiqué que esa era la práctica errónea para su teoría. ¿Cómo se puede hacer trabajo de epidemiología o de investigación de atención médica cuando la mitad del tiempo la pasa uno atendiendo a los pacientes? No se dan cuenta de que están destruyendo la salud pública cuando hacen eso. Apostaría a que esto también ocurre en América Latina.

LLOPIS: Sí. Ese es uno de los problemas creados por la expansión de los sistemas de seguridad social. Estos sistemas ampliaron la cobertura de la atención médica. Es un enfoque médico. Todas las actividades tienen que ver con la atención de los pacientes porque la gente acude allí a recibir tratamiento. Como resultado los médicos acaban por ser administradores de salud pública. Se convierten en jefes o directores de centros de salud y de hospitales sin la preparación necesaria y lo que resulta es similar a lo que solían decir los británicos acerca del sistema de seguridad social francés: nueve médicos para supervisar a uno.

BUCK: ¿Todavía tienen honorarios por servicio?

LLOPIS: El problema principal con la seguridad social en América Latina es precisamente el de los honorarios por servicio. Algunos de los profesionales son empleados asalariados, pero muchos convienen en un contrato de honorarios por servicio con los organismos de

seguridad social. El sistema de honorarios por servicio ha creado la utilización excesiva de los servicios médicos así como un cierto número de exámenes y otros procedimientos innecesarios.

NAJERA: Como casi todos los sistemas de seguridad social se han originado en sistemas de seguros o bien son esencialmente eso, muchos de estos problemas tienen sus raíces en el sistema de seguros. Desde un punto de vista administrativo, los sistemas de seguridad social ven los problemas de salud nada más que como riesgos que deben atenderse. Si los usuarios están sanos de todos modos pagan, pero no obtienen servicio alguno. Si se encuentran enfermos, el sistema presta un servicio al riesgo cubierto por el seguro. Los problemas de salud no son motivo de discusión. Se trata solo de enfermedades.

BUCK: Después de que esto persiste durante algún tiempo, los costos que lleva consigo hacen que la prevención parezca muy atractiva. Hasta ahora, sin embargo, la prevención se ha dirigido casi por entero a cambiar las malas costumbres de las personas, en lugar de cambiar el ambiente que fomenta esas costumbres. Todo esto muestra poca visión.

TERRIS: Lo que supongo es que en América Latina hay intranquilidad sociopolítica entre muchos epidemiólogos sin que exista la suficiente estructura epidemiológica para respaldarla. Esa es la razón por la que se leen documentos llenos de retórica sociológica que yo he tendido a ridiculizar considerándola charla nada más. Pero no es charla nada más. Creo que estamos presenciando el comienzo de un movimiento. Todo el interés se pone ahora, lo que resulta muy interesante, en llevar a cabo labor de investigación real. Creo que en todos esos países donde la gente habla tanto acerca de la epidemiología social, lo que está ocurriendo en realidad es que en verdad no tienen una idea clara de cuál es el camino que quieren seguir. Alguien tiene que asumir la tarea de proporcionarles una base adecuada de conocimientos epidemiológicos.

NAJERA: No estoy de acuerdo con su declaración de que la gente está trabajando en epidemiología social simplemente porque no saben qué otra cosa hacer, o porque se encuentran en las etapas iniciales de un proceso. Aunque no la llamemos socioepidemiología, debemos reconocer que los factores sociales son de una importancia tan enorme para el desarrollo de enfermedades que deben analizarse y estudiarse. No me cabe duda de que los factores sociales siempre han sido los más importantes en el desarrollo de la mayoría de las enfermedades. La diferencia con que se manifiesta una enfermedad en distintos grupos sociales es evidente, sin embargo es mucho más fácil cuantificar otros factores. El problema puede que estribe en que todavía no disponemos de los instrumentos apropiados ni de la metodología correcta para estudiar de manera científica los factores sociales. A pesar de todo, esas limitaciones no deben impedirnos intentarlo. Debemos intensificar nuestros esfuerzos y

capacidad para analizar la función que desempeñan factores sociales como la nutrición, el trabajo, el sueldo, la vivienda y otros.

BUCK: Lo que sabemos es que la aplicación satisfactoria de algunos resultados de la investigación epidemiológica a la atención en cuidados de salud requiere de un cambio en la educación médica, básicamente un cambio en las personas seleccionadas para las profesiones relacionadas con la salud.

TERRIS: Eso es semejante a decir que se precisa cambiar la profesión médica y yo he renunciado a cambiarla. Los médicos van a tener una orientación terapéutica, independientemente de lo que uno haga. Perderán ustedes mucho tiempo y esfuerzo tratando de cambiar eso. En su lugar, creo que deberíamos seguir la guía que nos ofrece el tremendo cambio que tuvo lugar en el Canadá y los Estados Unidos con respecto a la enfermedad del corazón y a la apoplejía sin cambiar la educación médica.

BUCK: Pero no sabemos porqué ocurrió todo esto.

TERRIS: Conozco la razón. No tuvo nada que ver con la educación médica. Sí estuvo relacionado con la prevención primaria. No estamos hablando acerca de la prevención secundaria, aunque es cierto que la profesión médica está muy involucrada en el control de la hipertensión como prevención primaria de la apoplejía. En el Canadá y los Estados Unidos han trabajado muy bien, aunque están orientados terapéuticamente. Hay que concederles ese mérito. Pero, en general, lo que ocurrió en esos dos países tuvo muy poco que ver con la profesión médica. Sí tuvo que ver con el hecho de que los epidemiólogos descubrieron cosas acerca del colesterol sérico, la hipertensión y el hábito de fumar, y los periódicos y revistas difundieron esa información de un extremo a otro de ambos países. Las personas ricas y las bien instruidas que leen y son muy conscientes de la salud, exclamaron, "¡Caramba, vamos a consumir grasas no saturadas!" Ahora se van al supermercado y compran aceite de girasol y margarina de aceite de maíz, se mantienen alejadas de los alimentos grasosos, hacen ejercicio, han dejado de fumar y cuidan de que se les examine la presión sanguínea. Casi todo ello lo ha hecho la propia gente, sin demasiada ayuda de los servicios de salud pública ni de la profesión médica. Todo fue prevención primaria. Antes de esto todo el mundo decía que la educación en salud nunca podría hacer nada. Sin embargo ahora sabemos que, incluso sin un programa organizado de educación en salud, se produjo una revolución. En solo 10 años se registró una baja del 25% en las enfermedades coronarias y un descenso del 38% en la apoplejía en los Estados Unidos. No creo, por lo tanto, que tengamos que preocuparnos tanto acerca de cambiar la educación médica. Lo que sí necesitamos es que haya una dedicación firme, por parte del gobierno y de los organismos no gubernamentales, como los de lucha contra el cáncer y las enfermedades del corazón,

a la tarea de instruir al público y de obtener dinero para los programas de prevención primaria. Olvídense de tratar de educar a los médicos; ya se incorporarán. Esa es mi opinión.

NAJERA: Y sin embargo, todos estos son ejemplos de cambios que no llegan a toda la población; únicamente benefician a la clase alta. Va a resultar muy difícil que estos tipos de educación en salud y de prevención lleguen a todo el mundo, si no cambia la estructura de la población. La de usted no es la única solución. Es claro que necesitamos prevención, que necesitamos prevención primaria, esto es lo más importante, pero también necesitamos algo más.

TERRIS: ¿Qué otra cosa necesita usted?

NAJERA: ¡Oh!, varias cosas. Una de ellas es cambiar a los médicos.

TERRIS: No pierda su tiempo.

NAJERA: Tenemos que tratar de lograr un médico que a más de preocuparse por el tratamiento piense también en función de la comunidad, y no solo en los individuos. También tenemos que cambiar la organización de los servicios de salud. En España estamos poniendo todo nuestro empeño en hacer eso porque estimamos que esto pudiera ser el comienzo de algo nuevo.

TERRIS: ¿Quiere usted decir que si tienen un servicio nacional de salud van a conseguir eso? ¿Sabe usted lo que ocurre en los servicios nacionales de salud? He conocido a directores de salud que eran los directores médicos de hospitales; no sabían nada acerca de la salud pública, y sin embargo ocupaban cargos clave en los ministerios de salud. Y he estado en países donde los cargos principales en el servicio de salud pública eran todos ocupados por médicos. Y estaban muy orgullosos de que cada uno de ellos, incluido el propio ministro, hacían trabajo clínico una tarde o un día por semana. De verdad creían que eso era buena "teoría y práctica". Conozco a un ministro de salud que era cirujano cardiovascular, ¿y se imagina usted a lo que daba preferencia en su servicio nacional de salud? A la cirugía cardíaca y a las unidades de cuidado intensivo, todo atención terciaria. Contra eso es con lo que tropezamos en todas partes.

NAJERA: No solo estoy abogando con firmeza en favor de un servicio nacional de salud, sino que también estoy hablando acerca de una reorganización de los servicios de salud basada en un enfoque de orientación comunitaria.

TERRIS: ¿Qué quiere decir con eso de orientación comunitaria?

NAJERA: Que beneficie a la mayoría de la gente, que tenga un enfoque positivo con respecto a la salud y se oriente hacia la prevención, que asegure que los servicios de salud presten beneficio a toda la comunidad. Para mí existe una gran diferencia entre lo que está

orientado hacia la comunidad y lo que está orientado únicamente hacia la prevención.

TERRIS: ¿Cuál es la diferencia?

NAJERA: Que lo que está orientado nada más hacia la prevención no está dirigido necesariamente hacia todo el mundo. El objetivo pueden ser las enfermedades que afectan a los ricos. Estas se pueden prevenir con toda rapidez, pero esos cambios no llegan a toda la comunidad. De manera análoga, la evaluación de un programa para combatir la tuberculosis o la poliomielitis es solo una evaluación parcial: no está dirigida hacia los servicios de salud como un todo. Pero la comunidad siempre se interesará por la prevención y esa es la razón por la que prefiero decir de orientación comunitaria. A mi juicio, el gran cambio con respecto al futuro consistirá en tener epidemiólogos que utilicen sus conocimientos para llevar a cabo evaluaciones más integrales de la importancia de las enfermedades y de sus causas en las diferentes clases sociales, grupos ocupacionales, grupos de edad y otros. De otro modo puede ocurrir lo que usted ha descrito: una reducción de la mortalidad por diabetes o enfermedades coronarias, o lo que sea, que en realidad no habrá reducido la mortalidad ni la morbilidad en todos los grupos de población.

TERRIS: En una conferencia que di en fecha reciente acerca de la salud en el Canadá se dan respuestas directas a sus comentarios sobre la comunidad y la prevención. Manifesté entonces que para prevenir las causas principales de enfermedad, discapacidad y muerte, se necesitaba una campaña bien financiada encabezada por los departamentos de salud locales, provinciales y nacionales canadienses. Bien financiada, en este caso, quiere decir que se requiere solo una pequeña fracción de los muchos miles de millones de dólares que el Canadá gasta ahora en el tratamiento de esas enfermedades evitables. El poner en práctica ese programa —y este es el punto clave— significaría no solo alcanzar un nivel más elevado de salud para los canadienses, sino también lograr equidad en materia de salud. De igual modo que el Programa Nacional del Seguro de Salud del Canadá se estableció para asegurar que hubiera equidad en la atención médica —eso es lo que usted quiere hacer con un servicio nacional de salud en España— nosotros debemos tratar de alcanzar la meta fundamental de mejorar la situación de salud. Las pruebas disponibles indican que tanto en los Estados Unidos como en el Canadá la modificación de los estilos de vida ha sido más eficaz en los grupos de nivel más elevado de instrucción, en los que han asistido a la universidad. Por eso es importante que despleguemos toda clase de esfuerzos —ahí es donde se necesitan el dinero y los programas— con objeto de llegar a los grupos menos instruidos para que haya equidad en salud. Y no estoy hablando nada más acerca de los pobres, sino de la mayoría de la gente que tiene un nivel limitado de instrucción; en otras palabras, me refiero al

80% de la población canadiense. Pero eso no se orienta únicamente a la comunidad, sino a toda la población.

NAJERA: Cuando utilizo el término comunidad quiero dar a entender que incluye a toda la población. En lo que se refiere a la equidad en salud, debo decir que el éxito de ustedes con las modificaciones en los estilos de vida de los grupos de nivel más elevado de instrucción no ha sido desde luego debido a la equidad del sistema de educación en salud.

TERRIS: No ha habido un sistema de educación en salud. Ese es el problema.

NAJERA: Aquí tienen ustedes algo que ha sido exitoso con un grupo pero que ha fracasado con otros. Dice usted que necesitamos gastar más dinero, que es esencial desplegar toda clase de esfuerzos para llegar a los menos instruidos. Pero la pregunta es *¿cómo?* Esa gente tiene otros problemas que dependen de otros factores. Aun en el caso de que dejaran de fumar, ¿qué pasa entonces con las fábricas, con toda la economía que depende del tabaco? Hasta ahora el efecto del cese del hábito de fumar ha sido mínimo, hasta el punto de que la industria tabacalera no se inquieta.

TERRIS: No es así en los Estados Unidos. Eso no es cierto. Las compañías tabacaleras están en dificultades.

NAJERA: Bueno, todavía siguen vendiendo cigarrillos fuera de los Estados Unidos, en el Tercer Mundo. Y lo mismo cabe decir de otros productos, como los lácteos, por ejemplo.

TERRIS: ¿Sabe usted cuál es mi propuesta? Que valdría la pena destinar una buena cantidad de dinero —y los Estados Unidos son lo bastante ricos para hacerlo— para subvencionar a los agricultores a fin de que abandonen el cultivo de tabaco y puedan dedicarse a otros cultivos.

NAJERA: Ahora estamos llegando a los cambios a que me refería. Tenemos que dejar de cultivar tabaco, puede que tengamos que reducir la elaboración de productos lácteos, o cambiar la agricultura, pero también tenemos que cambiar la vivienda y los riesgos ocupacionales. Hay que introducir muchos cambios de esa índole, y no creo que todos ellos se puedan lograr a través de la educación en salud.

TERRIS: Estoy de acuerdo con usted.

NAJERA: Para alcanzar ese grado de cambio creo que necesitamos conseguir que la comunidad, la gente, participe en la gestión de los servicios de salud a nivel de la formulación de decisiones. Por lo tanto, el gran cambio radica en poner en práctica un enfoque orientado hacia la comunidad. Queremos que la propia gente piense por sí misma en cuáles son los servicios de salud que necesita. Solo a ese nivel podremos aventurarnos a cambiar la economía, a entrar en el campo del desarrollo intersectorial.

LLOPIS: ¿Pero no necesita usted recurrir a la educación en salud a fin de tener la cooperación de la comunidad?

NAJERA: No me gusta la expresión educación en salud porque significa indirectamente algo que se impone a alguien. El maestro que sabe y el niño que ignora. Creo que la expresión falla porque esto puede ser bueno para los niños, pero no para los adultos. Estos no quieren que se les eduque en ese sentido. Les gusta discutir las cosas. Esa es la razón por la que no uso la expresión educación en salud; prefiero utilizar participación de la comunidad porque subraya que hay que tener gente involucrada en la discusión.

TERRIS: El error que usted comete es considerar la educación en salud de manera muy simplista al decir que la función de esa educación es hacer que la gente cambie de comportamiento. Esa no es la función de esa educación, es solo la mitad de esa función. La función principal de la educación en salud es obtener apoyo político de la gente. Si en los Estados Unidos hubiéramos dicho en otros tiempos que se restringiría el fumar en los restaurantes, la gente se hubiera reído de nosotros. Ha tomado 25 años informar a la gente acerca de los peligros de fumar y no fue el personal de salud el que demandó que se estableciera la restricción, la misma gente lo hizo. Fue la gente la que dijo que no quería sentarse al lado de alguien que fumaba. Así, pues, la educación en salud es un recurso de organización. No es lo que usted cree que es, porque usted no puede obtener participación de la comunidad a menos que la comunidad comprenda las cuestiones que están en juego.

NAJERA: La comunidad las comprenderá.

TERRIS: Las comprenderá únicamente por medio de la educación en salud.

NAJERA: Las comprenderá inmediatamente si participa en el proceso, si sus intereses constituyen la prioridad.

BUCK: Creo que tenemos que avanzar en la discusión. Estoy de acuerdo con los mecanismos para la difusión del cambio, porque creo que es el único camino. Pero ustedes también hicieron referencia a factores como la vivienda y recuerden que en nuestra sección sobre la evolución histórica hablamos bastante acerca de los estudios relacionados con la salud y las clases sociales. No es solo histórico. Al parecer casi todos los estudios que se realizan hoy día de cualquier tipo que sean, y de cualquier tipo de morbilidad y mortalidad, indican que sigue vigente el gradiente inverso a la clase social. Hay causas ambientales importantes para que esto se produzca, y no todas se relacionan con los estilos de vida. Estoy completamente a favor de que se cambien los estilos de vida en un sentido saludable. Pero al hacerlo no se pueden descuidar las demás causas: la vivienda, la educación y el trabajo; las condiciones en que la gente vive, aprende y trabaja hoy en día. Puede que ya no existan las infernales plantas textiles de la Revolución Industrial, pero sí hay todavía

muchísimos empleos en los que no hay creatividad, en que el trabajo es aburrido y en que se tiene miedo al despido si uno pone reparos a alguna cosa. Se ha demostrado que algunos de los problemas de los estilos de vida son generados por problemas ambientales, en particular de índole ocupacional. Esa puede que sea una de las razones por la que es menos probable que la gente de menos instrucción deje de fumar o haga otras cosas que a nosotros nos agradaría que hicieran. En estudios efectuados por el Instituto de Investigación Social de Michigan se ha encontrado que la gente que trabaja a destajo, o en turnos, en especial el tipo de trabajo que va en contra de los ritmos naturales del cuerpo humano, fuma más. Por lo tanto creo que tenemos que ir más allá de la manera de vivir. Tenemos que considerar cómo vive la gente, y esto nos lleva a lo que estaban diciendo ustedes acerca de hacer que participe la propia gente. Tiene que estimularse a la gente para que asocie algunos problemas ambientales con su salud. El movimiento sindical ha sido más bien lento en hacer esto; sus intereses apenas en fecha reciente están comenzando a dirigirse en ese sentido.

NAJERA: Lo que usted dijo acerca del trabajo es muy interesante. En mi opinión, eso es lo más importante ahora mismo. Eso es lo que quiero decir cuando hablo de involucrar a la gente en lugar de nada más darle educación en salud. Esto implica instruir a esa gente acerca de otras maneras de vivir, como si los educadores estuvieran imponiendo responsabilidades a los individuos. Al proceder de ese modo se descuida lo que es más importante para la gente, sus condiciones de empleo. Esta es la cuestión más importante para ellos, y también debe serlo para nosotros. A mi juicio, el enfoque del estilo de vida (fumar, nivel de colesterol, etc.) desplaza la atención hacia cosas menos importantes. En general, todos los esfuerzos realizados desde el decenio de 1950 en el campo de las enfermedades crónicas han desviado la atención de los grandes problemas ocupacionales, cuya existencia data de antes de la Segunda Guerra Mundial. Las condiciones de trabajo mejoraron más entre las dos guerras que en el lapso transcurrido después de la Segunda Guerra Mundial. Parece como si nos hubiéramos desacelerado en esto. Hablamos acerca del riesgo de fumar cigarrillos y todas esas cosas, lo cual sería estupendo si alguien también estuviera prestando atención a los problemas de trabajo, sueldos bajos, etc.

TERRIS: Quiero disentir muy seriamente de su manera de razonar. Creo que conduce a un callejón sin salida. Se trata de un abandono del deber por parte de los intelectuales, si me perdonan por decir esto. He estado en varios países socialistas en los que se hace hincapié en la participación de la comunidad, y en esos países los trabajadores desempeñan una función importante en lo que se refiere a abordar problemas. Lamento decir que también están atrasados en cuanto al control de las enfermedades no infecciosas. Hablo con conocimiento: he estado allí y sé que es cierto. La razón

por la que están atrasados es que todavía confieren importancia especial a la atención médica; aún no han desarrollado un servicio de salud pública. No han trabajado de verdad en estas cosas. Tienen toda la participación que ustedes quieran, pero de todos modos no tienen la guía en salud pública o en educación en salud del público acerca de cuáles son en realidad las cuestiones que entran en juego.

NAJERA: Pero esta no es participación real de la comunidad. Participación de la comunidad significa que la comunidad toma decisiones y establece prioridades con respecto al desarrollo general en el cual la salud es un campo importante. Es fácil hablar de esto, pero muy difícil lograrlo.

BUCK: Permítanme nada más unas pocas palabras antes de que me olvide adónde nos está conduciendo usted, Terris. Simplemente está dando un gran salto para llegar a la conclusión de que en esos países las condiciones ocupacionales y ambientales están bien. Todo lo que usted ha dicho en realidad es que el socialismo no asegura un ambiente propicio para la salud. Estoy de acuerdo. Pero eso no prueba nada en contra de la importancia del ambiente.

TERRIS: Ustedes dos dan a entender que las causas principales de defunción y enfermedad están relacionadas con el trabajo. Eso no me convence en absoluto.

BUCK: La ocupación y otros factores ambientales.

TERRIS: Las causas principales de enfermedad y defunción en los países industriales, y en grado creciente en los países en desarrollo, son las enfermedades del corazón, en las que sabemos cuáles son los factores de riesgo, y el trabajo no entra en juego.

BUCK: Usted no puede demostrar eso; no puede probarlo.

TERRIS: Sí, claro que puedo. Los factores de riesgo son el fumar cigarrillos, las grasas saturadas, la hipertensión y la falta de ejercicio.

BUCK: Mire, solo podemos predecir aproximadamente la mitad de los casos de enfermedades coronarias. Todavía tenemos que explicar la otra mitad. No podemos probar que se deben al trabajo. Tampoco puede usted negar que esa pudiera ser la causa.

TERRIS: Pudiera ser genética.

NAJERA: Además, tampoco sabemos qué factores en el trabajo son importantes ni podemos cuantificar su influencia. Como estábamos comentando, ¿qué cabe decir del trabajo que no es agradable?

LLOPIS: Me imagino que esta es la función de la epidemiología: explicar el papel que desempeña cada factor en la causalidad de la enfermedad. Esto es lo que, en parte, se señalaba en documentos como el Informe Lalonde. Esos documentos tratan de encontrar el mejor

medio de aplicar la epidemiología, de definir los principales campos que entran en la causalidad de las enfermedades y de evaluar la promoción, la prevención y las medidas de rehabilitación relacionadas con la salud.

BUCK: Considero que este punto nos lleva de nuevo a algunos de los artículos clásicos que hemos seleccionado. La función de los epidemiólogos, que proceden como tales en lugar de como ciudadanos que tratan de cambiar la política (debido a que hay una disputa en cuanto a la línea divisoria que separa la función del profesional y la del ciudadano), será más importante si estudian lo que denominaré de manera vaga las "cosas apropiadas". Los epidemiólogos no deberían mantener constantemente sus estudios en el marco de los atributos personales y estilos de vida, sino que deberían volver a los tipos de cosas que hicieron que el trabajo de Cassel resultara tan influyente. El y su grupo señalaron el camino hacia los estudios epidemiológicos de los fenómenos ambientales y culturales, no simplemente de las cosas físicas existentes en el ambiente. A mi juicio este campo se ha descuidado mucho en la epidemiología, debido en parte a que la corriente de fondos se encauza ahora con fuerza hacia el estudio de los factores específicos de riesgo. Pero yo digo que si los epidemiólogos quieren hacer que las cosas cambien deberían diversificar sus estudios, si bien actuando dentro de su profesión. En particular, deberían estar dispuestos a dedicarse a los estudios más poderosos y sutiles de las causas ambientales de la mala salud.

NAJERA: La función de la epidemiología es comprender, de manera amplia, lo que está ocurriendo con la salud. Esta es mi principal crítica general del enfoque del estilo de vida. Es un enfoque parcial porque únicamente analiza, por ejemplo, las enfermedades coronarias, sin tener en cuenta la red de causalidad.

TERRIS: ¿Qué quiere dar a entender cuando dice amplia? Habría que explicarlo. Tenemos muchos datos que podemos utilizar para reducir en escala espectacular la morbilidad y la mortalidad, y debemos avanzar sobre esa base. Esa es la tarea principal de la salud pública en la presente coyuntura, no solo la tarea de la epidemiología.

NAJERA: Pero ese enfoque le llevará a usted solamente hasta cierto punto. No tiene más que mirarnos a nosotros, gente supuestamente de alto nivel de instrucción; no podemos avanzar más porque intereses especiales no permitirán el cierre de las fábricas de tabaco, ni la eliminación de los campos de cultivo de tabaco, ni de las industrias lecheras, y así sucesivamente. Además, la mayoría de la población no puede elegir estilos de vida. La palabra estilo implica la posibilidad de elección, y la elección no es una opción para más del 80% de la población mundial.

TERRIS: Si obtenemos el suficiente apoyo público podremos tener éxito contra los intereses especiales.

BUCK: Nada más voy a interponer un ejemplo del lugar que corresponde a estas cosas, que no son tan intangibles como ustedes alegan. Veamos el caso de la presión sanguínea. Ninguno de nosotros está en desacuerdo en cuanto a su importancia como un factor de riesgo. Pero hay algunas observaciones de índole ocupacional que sugieren que no solo la tarea del trabajador sino también el medio ambiente ocupacional pueden influir en la presión sanguínea y en otras funciones fisiológicas. Estos son estudios muy pequeños y necesitamos un número mayor de ellos. No se les estimula tanto como se debiera, en mi opinión, en parte como consecuencia de esta visión desequilibrada de causalidad que ustedes están discutiendo.

TERRIS: No tenemos buenas hipótesis acerca de las causas de la hipertensión. No las tenemos en realidad. Todos los estudios de las clases sociales han sido muy poco productivos. Hay diferencias muy pequeñas por clase social. La diferencia grande existe entre blancos y negros y no hay buenas hipótesis en cuanto al porqué sucede así. Usted dice que la causa es ocupacional, pero no tiene ninguna base para decir eso. No tiene nada que muestre eso.

BUCK: La razón por la que no tenemos base sólida alguna es que la investigación no es lo bastante detallada en términos de clasificación ocupacional.

NAJERA: Me preguntaban antes porqué utilizaba la palabra amplia. Los estudios epidemiológicos comprensivos tienen en cuenta todos los factores imaginables. Considérense todos los servicios de salud. Damos por sentado que nuestros servicios de salud son buenos y no los examinamos como posiblemente yatrógenos, como factores que pueden causar enfermedades. Luego comenzamos a estudiar por ejemplo las enfermedades coronarias, sin tomar en consideración lo que están haciendo los servicios de salud en cuanto a esas enfermedades. También tenemos que revisar muchos de nuestros diagnósticos. ¿Qué es la hipertensión? ¿Es un factor de riesgo? ¿Es una enfermedad? ¿Qué quiere decir realmente hipertensión? Tenemos que examinar y revisar esos diagnósticos. No podemos adoptar un enfoque parcial; no podemos estudiar la hipertensión sin estudiar las enfermedades coronarias, las apoplejías o incluso la diabetes. Debemos considerar la interrelación de esos factores para que podamos comprender la red; de nuevo la red.

TERRIS: Lo que estoy proponiendo es un programa muy específico, ya que ahora los epidemiólogos nos han proporcionado instrumentos muy poderosos para atacar algunas de las peores pestes de la humanidad, como la enfermedad del corazón, el cáncer, las apoplejías, las lesiones, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cirrosis hepática. Estas figuran entre las principales causas de defunción y ahora disponemos de armas para reducir en gran escala muchas de ellas. Mantenerse como espectador pasivo y negarse

a poner el mayor interés en eso me parece que es no cumplir un deber. Eso no quiere decir que no debamos estudiar y actuar con respecto a los demás problemas como las enfermedades ocupacionales, la eliminación de los desechos tóxicos y la protección del ambiente. Debemos hacerlo. Esa es otra función que debemos cumplir. Pero no atacar, en este punto, a las causas principales de enfermedad y muerte para beneficio de la humanidad es un abandono del deber.

BUCK: En realidad, el momento oportuno para actuar es cuando los conocimientos son lo bastante sólidos como para que puedan tener efecto en la opinión pública. Mientras tanto debemos actuar en el aspecto de la investigación hacia campos de menor certeza pero mayor potencial.

TERRIS: Eso lo debemos hacer siempre. No pongo reparos a eso. Lo que digo es que la tarea principal de la salud pública en la actualidad es combatir las enfermedades no infecciosas con las herramientas muy poderosas que tenemos. Considero la educación en salud parte de la política. Ahora tenemos toda clase de leyes en los Estados Unidos que nunca se hubiera creído que eran posibles. Es notable en realidad que se hayan aprobado leyes que obligan a abrocharse los cinturones de seguridad en los autos, a llevar casco a los que conducen motocicletas, leyes que infringen las libertades personales. Vamos a tener el rotulado obligatorio de las grasas saturadas, y más tarde o más temprano tendremos subsidios para las grasas no saturadas e impuestos a las grasas saturadas. Habrá toda clase de técnicas que idearemos para afrontar esos problemas.

NAJERA: Me parece que eso es importante, pero usted está hablando de la función de la salud pública. Estoy de acuerdo en que esto es parte de su función, pero deberíamos estar hablando de la función de la epidemiología. Epidemiología es siempre investigación, epidemiología es lo que está por venir, epidemiología es fundamental.

TERRIS: ¿No es usted un hombre de salud pública?

NAJERA: Sí, lo soy, pero estamos hablando de la función de la epidemiología, adónde debemos de ir, cómo debemos estudiar los problemas una y otra vez. La aplicación es la salud pública. Y será en verdad salud pública si es el resultado de la epidemiología, si se llega a ella a través del método epidemiológico.

TERRIS: La función de la epidemiología en los servicios de salud es estudiar los mejores métodos para obtener el mayor impacto. Dicho de otro modo, la epidemiología debe avanzar para convertirse en el aspecto central de la investigación de los servicios de salud. De ahora en adelante no debemos pensar en la investigación de los servicios de salud en términos de investigación de la atención médica, sino en términos de investigación de la salud pública.

INDIVIDUOS ENFERMOS Y POBLACIONES ENFERMAS

Geoffrey Rose[1]

FACTORES DETERMINANTES DE CASOS INDIVIDUALES

En mis clases de epidemiología para estudiantes de medicina, con frecuencia les he sugerido que se planteen la pregunta que por primera vez le oí enunciar a Roy Acheson: "¿Por qué *este* paciente contrajo *esta* enfermedad en *esta* oportunidad?" Este es un excelente punto de partida, porque tanto los estudiantes como los médicos sienten un interés natural por los problemas del individuo. De hecho, se considera que el carácter distintivo de la medicina es el asumir una responsabilidad por individuos enfermos.

Un elemento integral de una buena atención médica es preguntar no solo "¿cuál es el diagnóstico y cuál es el tratamiento?, sino también "¿por qué sucedió esto? y ¿podría haberse evitado?" Este tipo de razonamiento determina el enfoque utilizado en casi todas las investigaciones clínicas y de laboratorio sobre las causas y los mecanismos de las enfermedades. Por ejemplo, las investigaciones sobre hipertensión se ocupan casi exclusivamente de las características distintivas de los individuos que se encuentran en los extremos de la distribución de los valores de la presión arterial. En las investigaciones sobre diabetes se procura descubrir las razones genéticas, nutricionales y metabólicas por las cuales algunas personas sufren de diabetes y otras no. El objetivo constante de dicha labor es responder a la pregunta planteada por Acheson: "¿Por qué *este* paciente contrajo *esta* enfermedad en *esta* oportunidad?"

La misma inquietud ha seguido moldeando el pensamiento de todos los que ingresamos al campo de la epidemiología a partir de la experiencia en medicina clínica. Toda la base del método de estudio de casos y testigos consiste en descubrir cómo difieren los individuos sanos de los enfermos. Asimismo, la base de muchos estudios de cohortes es la búsqueda de los "factores de riesgo" que identifican a determinados individuos como personas más susceptibles a contraer la enfermedad, y, a partir de eso, procedemos a examinar si dichos factores de riesgo son también causas que puedan explicar por qué algunos individuos se enferman mientras otros siguen sanos, y que se pueden utilizar como guía para las actividades de prevención.

El limitar la atención de este modo a las comparaciones intrapoblacionales ha dado origen a mucha confusión (especialmente en el medio clínico), con respecto a la definición de normalidad. Los "límites de normalidad" empleados en los laboratorios se basan en lo que es común en la población local. Las personas con "presión arterial normal" son aquellas que no se diferencian de sus contemporáneos de la misma localidad y así sucesivamente. Suponemos que lo que es común está bien.

Cuando se aplica a la etiología, el enfoque centrado en el individuo nos lleva a usar el concepto de riesgo relativo como la representación básica de la fuerza etiológica, es decir, "el riesgo de los individuos expuestos en relación al riesgo de los individuos no expuestos". En efecto, el concepto de riesgo relativo prácticamente ha desplazado a cualquier otro método de cuantificación de la importancia causal. En general puede ser la medida más apropiada de la fuerza etiológica, pero no mide en absoluto el resultado etiológico o la importancia para la salud pública.

Desafortunadamente, este enfoque de la búsqueda de las causas y la medición de su fuerza tiene que asumir una heterogeneidad en relación a la exposición en el grupo bajo estudio. Si todas las personas fumaran 20 cigarrillos al día, los estudios clínicos de casos y testigos así como los de cohortes nos llevarían a concluir que el cáncer del pulmón es una enfermedad genética; y en cierto sentido eso sería verdad, dado que si todos están expuestos al agente necesario, la

Fuente: OPS, Boletín Epidemiológico 6(3):1-8, 1985. El artículo fue reproducido con permiso del autor. Apareció originalmente en el *International Journal of Epidemiology* 14:32-38, 1985.

[1]Departamento de Epidemiología, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido.

distribución de casos depende totalmente de la susceptibilidad individual.

En Escocia y en otras regiones montañosas de Gran Bretaña (Figura 1, izquierda) *(1)*, no existe una relación perceptible entre las tasas de mortalidad cardiovascular locales y la falta de dureza del agua potable suministrada a través de la red pública. La razón de esto es obvia si la investigación se hace extensiva a todo el Reino Unido. En Escocia, el agua que toma todo el mundo es blanda y su posible efecto negativo solo se puede reconocer si el estudio abarca otras regiones que tengan una amplitud mucho mayor de exposición ($r = -0,67$). Aun más claramente, un estudio de casos y testigos de esta materia en Escocia habría sido inútil. Todo el mundo está expuesto y son otros los factores que determinan las diferencias en el riesgo.

La epidemiología se define con frecuencia en términos del estudio de los factores determinantes de la distribución de las enfermedades, pero no deberíamos olvidar que mientras más común es una determinada causa tanto menos explica la distribución de los casos. La causa más difícil de identificar es la de presencia universal, porque no ejerce ninguna influencia en la distribución de la enfermedad.

FACTORES DETERMINANTES DE LA TASA DE INCIDENCIA EN LA POBLACION

Considero cada vez más útil hacer una distinción entre dos tipos de preguntas etiológicas. Las primeras buscan las causas de los casos y las segundas las causas de la incidencia. "¿Por qué algunos individuos sufren de hipertensión?" es una pregunta que difiere bastante de "¿por qué en algunas poblaciones es tan frecuente la hipertensión mientras que en otras es rara?" Estas preguntas exigen diferentes tipos de estudios y tienen distintas respuestas.

En la Figura 2 se presenta la distribución de la presión arterial sistólica en varones de edad mediana de dos poblaciones: nómades de Kenya *(2)* y funcionarios públicos de Londres *(3)*. La

Figura 1. Relación entre la calidad del agua y la mortalidad cardiovascular en ciudades del Reino Unido *(1)*.

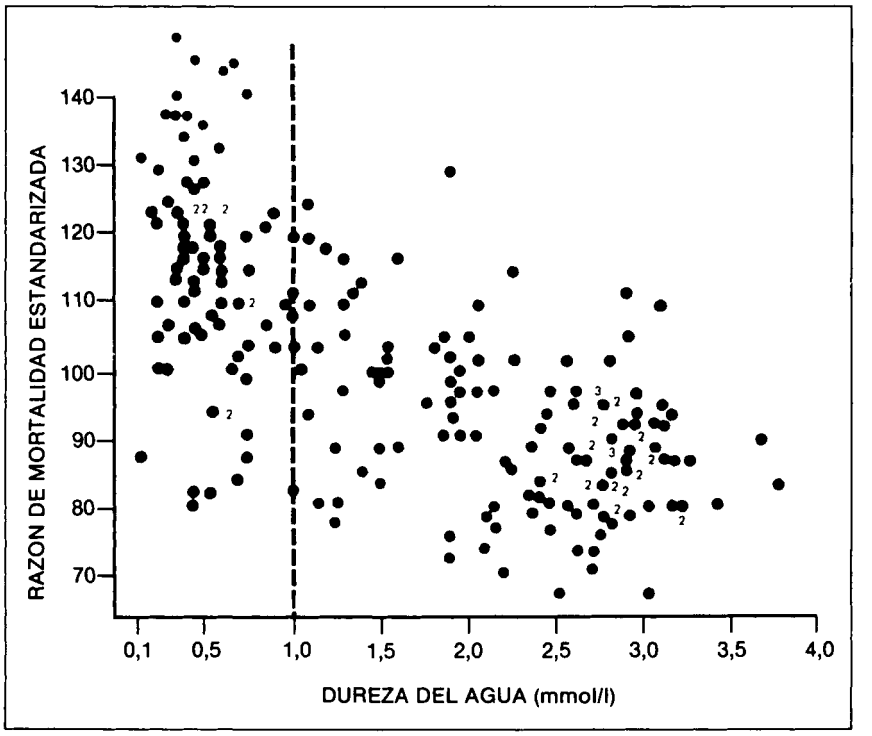
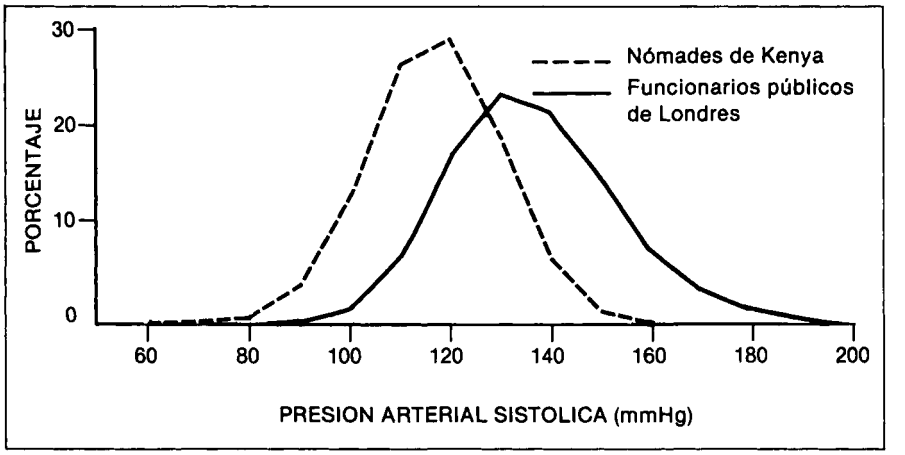


Figura 2. Distribución de la presión arterial sistólica en varones de edad mediana de dos poblaciones *(2, 3)*.



pregunta habitual "¿por qué algunos individuos tienen presión arterial más alta que otros?" podría plantearse con igual propiedad en los dos medios, dado que en ambos la presión arterial de los individuos varía aproximadamente en la misma medida (proporcionalmente); y las respuestas bien podrían ser muy similares en los dos casos (es decir, principalmente por variabilidad genética, y en menor grado por diferencias ambientales y del comportamiento). Podríamos llegar a comprender plenamente la causa de las diferencias entre los individuos y, no obstante, pasar completamente por alto la pregunta más importante para la salud pública: "¿Por qué la hipertensión no existe en Kenya y es común en Londres?" La respuesta a esta pregunta se vincula con los factores determinantes de la media de la población, puesto que lo que distingue a los dos grupos no depende en absoluto de las características de los individuos sino que es más bien un desplazamiento de la distribución en su conjunto; una influencia masiva que actúa sobre toda la población. Para encontrar los factores determinantes de las tasas de prevalencia e incidencia tenemos que estudiar las características de las poblaciones, no las de los individuos.

Un ejemplo más extremo es el que ofrece la distribución de los niveles de colesterol sérico *(4)* en el este de Finlandia, donde la enfermedad coronaria es muy común, y en Japón, donde la tasa de incidencia es baja; las dos distribuciones apenas se superponen. En los dos países hay varones con hipercolesterolemia relativa (aunque las definiciones de los límites de "normalidad" probablemente no coincidirían) y se podrían investigar las causas genéticas y de otro tipo en estos casos extremos; pero si queremos saber el motivo por el cual la incidencia de enfermedad coronaria es tan alta en Finlandia, tenemos que identificar las características del régimen alimentario nacional que han incrementado de tal manera la distribución del colesterol en su conjunto. Dentro de las poblaciones ha sido prácticamente imposible demostrar que existe una relación entre la alimentación de un individuo y su nivel de colesterol sérico, y lo mismo ocurre con la relación entre el régimen alimentario del individuo, y la presión arterial y la obesidad. Sin embargo, a nivel poblacional la situación es diferente: ha sido fácil demostrar la existencia de una estrecha relación entre los valores poblacionales promedio correspondientes a la ingesta de grasas saturadas y al nivel de colesterol sérico y la incidencia de enfermedad coronaria; la ingesta de sodio y la presión arterial, y la ingesta de alimentos energéticos y la obesidad. Los factores determinantes de la incidencia no son necesariamente los mismos que las causas de los casos.

¿QUE RELACION EXISTE ENTRE LAS CAUSAS DE LOS CASOS Y LAS CAUSAS DE LA INCIDENCIA?

En gran medida esto depende de que la exposición varíe o no en forma similar dentro de

una población y entre poblaciones (o a lo largo de un período dentro de la misma población). La falta de dureza del agua potable puede ser un factor determinante de la mortalidad cardiovascular, pero es poco probable que pueda ser identificada como un factor de riesgo de los individuos, dado que la exposición tiende a ser uniforme en una misma localidad. A mi juicio las grasas del régimen alimentario son el principal factor determinante de la tasa de incidencia de enfermedad coronaria en una población, pero prácticamente no permiten identificar a los individuos de alto riesgo.

En el caso del consumo de cigarrillos y el cáncer del pulmón ocurrió que en las poblaciones sometidas a estudio existía un número aproximadamente igual de fumadores y no fumadores, y en esa situación tanto con los estudios de casos y testigos como con los de cohortes se pudo identificar lo que también constituía el principal factor determinante de las diferencias poblacionales y las tendencias a lo largo del tiempo.

En general los factores genéticos tienden a tener gran influencia sobre la susceptibilidad individual, pero no explican muy bien las diferencias poblacionales de la incidencia. La heterogeneidad genética parecería ser mucho mayor dentro de las poblaciones que entre ellas. Lo opuesto puede observarse respecto de los factores ambientales. Por ese motivo los emigrantes, cualquiera que sea el color de su piel, tienden a adquirir las tasas de morbilidad de su país adoptivo.

La causa de la mayoría de las enfermedades no infecciosas continúa siendo desconocida en gran medida. Si se toma un texto de medicina y se mira el índice, se encontrará que la etiología de la mayor parte sigue siendo desconocida a pesar de toda nuestra investigación etiológica. Sabemos bastante acerca de las características personales de los individuos susceptibles a dichas enfermedades, pero todavía no sabemos cuáles son los factores determinantes de la tasa de incidencia de un número considerable de las principales enfermedades no infecciosas.

A lo largo del tiempo observamos que la mayoría de las enfermedades se encuentra en estado de flujo. Por ejemplo, a comienzos de siglo en Gran Bretaña la úlcera del duodeno era una dolencia poco común que afectaba principalmente a las mujeres jóvenes. Durante la primera mitad del siglo, su tasa de incidencia aumentó en forma constante y se convirtió en una enfermedad muy común, pero ahora la enfermedad parece estar desapareciendo, y sin embargo aún no tenemos indicios de los factores que determinaron estos impresionantes cambios en las tasas de incidencia. Lo mismo puede decirse de muchas otras dolencias.

Casi no existe enfermedad cuya tasa de incidencia no varíe ampliamente, ya sea a lo largo del tiempo o entre diversas poblaciones en la misma época. Lo anterior significa que estas causas de la tasa de incidencia, aunque desconocidas, no son inevitables. Es posible vivir sin ellas y, si supiéramos cuáles son, es posible que pudiésemos controlarlas. Pero no se podrá identificar el agente causal aplicando los métodos tradicionales de casos y testigos y de cohortes si durante la investigación no existen suficientes diferencias de exposición dentro de la población bajo estudio. En tales circunstancias lo único que permiten estos métodos tradicionales es encontrar indicadores de la susceptibilidad individual. Los indicios deben buscarse en las diferencias entre poblaciones o en los cambios registrados dentro de una población a lo largo del tiempo.

PREVENCION

Estos dos enfoques que se aplican a la etiología—el individual y el poblacional—tienen su contrapartida en la prevención. En el primer caso, la estrategia de prevención procura identificar a los individuos susceptibles de alto riesgo y ofrecerles cierta protección individual. Por el contrario, la "estrategia poblacional" procura controlar los factores determinantes de la incidencia de la población como un todo.

La estrategia de "alto riesgo"

Este es el enfoque médico tradicional y natural aplicado a la prevención. Si un médico asume la responsabilidad por un individuo enfermo en la actualidad, está muy cerca de asumir también la responsabilidad por el individuo que puede estarlo mañana. Así, el tamizaje se utiliza para detectar a ciertos individuos que hasta el presente han pensado que estaban sanos pero que ahora deben comprender que en realidad son pacientes. Este es el proceso que se da, por ejemplo, en el caso de la detección y el tratamiento de la hipertensión asintomática, en el cual la transición de persona sana a la condición de

paciente se confirma por el hecho de que se dan y reciben tabletas. (Cualquier persona que tome medicamentos es por definición un paciente.)

Lo que procura lograr la estrategia de "alto riesgo" es algo similar al truncamiento de la distribución del riesgo. Este concepto general se aplica a todas las acciones preventivas especiales para individuos en alto riesgo: embarazos de alto riesgo, bebés pequeños o cualquier otro grupo particularmente susceptible. Es una estrategia que tiene algunas ventajas claras e importantes (Cuadro 1).

La primera ventaja de esta estrategia es que conduce a la adopción de medidas apropiadas para el individuo. Un fumador que tiene tos o al cual se le descubre un deterioro de la función de ventilación tiene motivos especiales para dejar de fumar. Un médico considerará apropiado aconsejarle a una persona hipertensa que reduzca el consumo de sal. En tales casos la medida que se adopta es adecuada porque el individuo ya tiene un problema que dicha medida particular podría solucionar. Si consideramos la posibilidad de hacer un tamizaje de la población para descubrir cuáles de sus integrantes tienen alto nivel de colesterol sérico y aconsejarles que modifiquen su régimen alimentario, dicha medida será apropiada para esas personas en particular puesto que tienen un problema metabólico relacionado con sus alimentación.

La estrategia de "alto riesgo" da lugar a la adopción de medidas apropiadas para los individuos a los cuales se les aconsejan. Por consiguiente, tiene la ventaja de incrementar la motivación del sujeto. En la prueba controlada al azar que realizamos en relación con el abandono del hábito de fumar en los funcionarios públicos londinenses, primero examinamos a unos 20.000 varones y luego seleccionamos aproximadamente a 1.500 que eran fumadores y que, además, tenían indicadores de riesgo especialmente alto para enfermedades cardiorrespiratorias. Se los volvió a llamar y la mitad de ellos, seleccionada al azar, recibió orientación contra el hábito de fumar. En términos del abandono del hábito, los resultados fueron excelentes porque esos individuos sabían que tenían una razón especial para dejar de fumar. Se les había seleccionado entre otros compañeros de trabajo porque, aunque todo el mundo sabe que el fumar es dañino, ellos tenían una razón especial por la cual el hacerlo era particularmente imprudente.

Cuadro 1. Prevención mediante la "estrategia de alto riesgo": ventajas.

1. Intervención apropiada para el individuo
2. Motivación del sujeto
3. Motivación del médico
4. Costo-efecto favorable para el uso de los recursos
5. Razón de beneficio-riesgo favorable

Evidentemente hay otra razón, menos respetable, para que los exámenes selectivos incrementen la motivación del sujeto y ella es la mística de una investigación científica. Un examen de la función de ventilación es un motivador importante para dejar de fumar; un instrumento que el sujeto no comprende del todo, y de aspecto bastante impresionante, ha demostrado que él es una persona especial con un problema especial. El electrocardiograma es un motivador aun más poderoso si uno es lo suficientemente inescrupuloso como para usarlo con fines preventivos. Un hombre se puede sentir perfectamente bien, pero si esos pequeños garabatos en el papel le indican al médico que tiene un problema, entonces debe aceptar que ahora es un paciente. Este es un poderoso elemento de persuasión. (Sospecho que también es un poderoso motivo para quedarse despierto de noche y pensar al respecto.)

Por razones bastante similares, el enfoque de "alto riesgo" también motiva a los médicos. Con mucha razón, a los médicos les molesta intervenir cuando no se les ha pedido ayuda. Antes de imponerle sus consejos a alguien que estaba muy bien sin ellos, prefieren sentir que hay una justificación apropiada y especial en el caso particular.

El enfoque de "alto riesgo" permite una mejor relación de costo-efecto en el uso de los recursos limitados. Una de las cosas que hemos aprendido en la educación para la salud a nivel individual es que dar consejo una sola vez es una pérdida de tiempo. El logro de resultados posiblemente requiera una inversión considerable de tiempo para la orientación y el seguimiento de los casos. Esto es costoso en términos de tiempo, esfuerzos y recursos y, por lo tanto, es más eficaz concentrar el tiempo y los servicios médicos limitados donde las necesidades—y, por consiguiente, también los beneficios—tengan la probabilidad de ser mayores.

Una última ventaja del enfoque de "alto riesgo" es el hecho de tener una relación más favorable entre beneficios y riesgos. Si las medidas que se adopten suponen ciertos efectos o costos adversos, y si el riesgo y el costo son prácticamente iguales para todos, la relación entre costos y beneficios será más favorable cuando los beneficios sean mayores.

Desafortunadamente, la estrategia de prevención de "alto riesgo" también tiene serias desventajas y limitaciones (Cuadro 2).

La primera desventaja se vincula con las dificultades y el costo del tamizaje. Supongamos que fuéramos a aplicar, como se ha sugerido, un programa de tamizaje para detectar niveles altos de colesterol y dar consejos alimentarios a los individuos especialmente en riesgo. El proceso de la enfermedad que estamos tratando de prevenir (arteriosclerosis y sus complicaciones) se inicia a edades tempranas, por lo que probablemente tendríamos que comenzar a hacer el tamizaje a los 10 años de edad. Sin embargo, la anormalidad que pretendemos detectar no es una característica estable a lo largo de la vida y, por consiguiente, tendríamos que recomendar tamizajes repetidos a intervalos adecuados.

En todos los exámenes de tamizado uno se enfrenta al problema de la captación y a la propensión de obtener mayor respuesta de aquellos segmentos de la población que a menudo están menos expuestos al riesgo de contraer la enfermedad. Frecuentemente se plantea un problema aun mayor: el tamizaje identifica a ciertos individuos a los cuales se les darán consejos especiales, pero a la vez no puede dejar de contribuir a descubrir un número mucho mayor de casos "dudosos", es decir, personas cuyos resultados indican que están expuestas a un mayor riesgo ara las cuales no contamos con un tratamiento apropiado que reduzca dicho riesgo.

Cuadro 2. Prevención mediante la "estrategia de alto riesgo": desventajas.

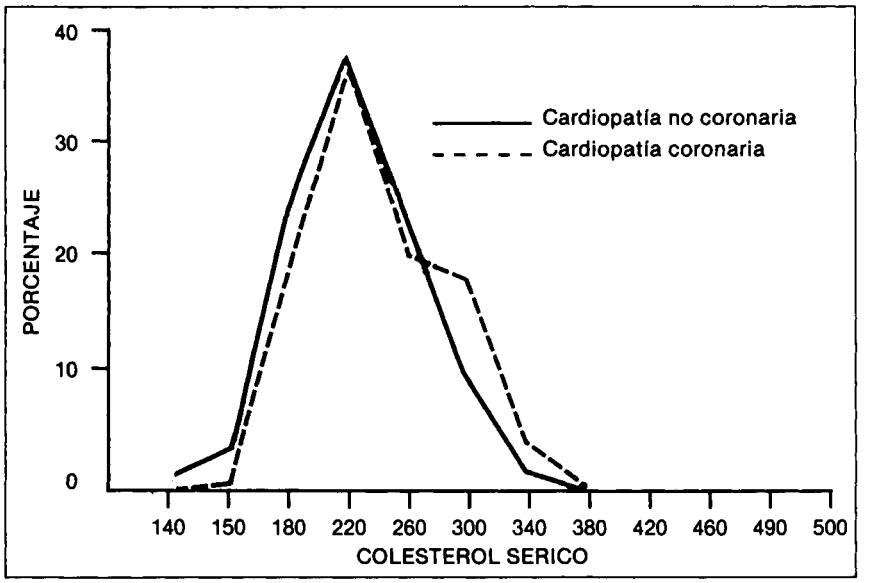
1. Dificultades y costo del tamizaje
2. Paliativa y provisoria, no radical
3. Potencial limitado para (a) el individuo
   (b) la población
4. Inadecuada en relación al comportamiento

La segunda desventaja de la estrategia de "alto riesgo" es su carácter paliativo y provisorio, no radical. Esta estrategia no procura modificar las causas subyacentes de la enfermedad, sino identificar a los individuos que son particularmente susceptibles a dichas causas. Presumiblemente, en cada generación existen esos individuos susceptibles, y si los esfuerzos preventivos y de control se limitaran a ellos, este enfoque debería ser mantenido año tras año y generación tras generación. Esta estrategia no va a la raíz del problema, sino que se procura proteger a las personas vulnerables a él, y estas siempre existirán.

El potencial de este enfoque es limitado—a veces más de lo que podríamos haber esperado—tanto para el individuo como para la población en general. Esto se debe a dos razones. La primera es que por lo general nuestra capacidad para predecir enfermedad futura es muy escasa. La mayoría de los individuos que presentan factores de riesgo seguirá gozando de buena salud, por lo menos durante algunos años; por otra parte, una persona que después de un examen de tamizado acaba de recibir un informe de que "todo está bien", puede enfermarse inesperadamente. Una de las limitaciones de la medida estadística del riesgo relativo es que no da una idea sobre el nivel absoluto de peligro. Así, el Estudio de Framingham nos ha impresionado a todos por su poder de discriminación entre los grupos con alto y bajo riesgo, pero cuando observamos (Figura 3) *(5)* el grado de superposición en el nivel de colesterol sérico entre los futuros casos y los que siguieron sanos, no resulta sorprendente que el futuro de un individuo sea determinado erróneamente con tanta frecuencia.

A menudo el mejor pronosticador de una futura enfermedad de importancia es la existencia de una enfermedad leve. Una función de ventilación reducida es el mejor pronosticador de su velocidad de disminución futura. La presión arterial elevada es el mejor pronosticador de un futuro índice de aumento. Las primeras etapas de la enfermedad coronaria son mejores que todos los factores de riesgo convencionales para predecir una futura enfermedad mortal. Sin embargo, aun cuando las pruebas de tamizado incluyen exámenes para detectar las manifestaciones precoces de enfermedad cardíaca, nuestra experiencia en el Proyecto de Prevención de Enfermedades Cardíacas (Cuadro 3) *(6)* sugiere

Figura 3. Distribución porcentual de los niveles de colesterol sérico (mg/dl) en varones de 50 a 62 años que posteriormente sufrieron o no sufrieron cardiopatía coronaria (Estudio de Framingham) *(5)*.



Cuadro 3. Incidencia de infarto del miocardio (IM) durante cinco años registrada en el Proyecto de Prevención de Enfermedades Cardíacas en el Reino Unido.

Características iniciales	Porcentaje de varones	Porcentaje de casos de IM	Tasa de incidencia (%) de IM
Factores de riesgo exclusivamente	15	32	7
"Isquemia"	16	41	11
"Isquemia" + factores de riesgo	2	12	22
Todos los varones	100	100	4

una muy escasa capacidad para predecir el futuro de un individuo en particular.

Me di cuenta de esto solo recientemente. Durante mucho tiempo me he felicitado por mi bajo nivel de factores de riesgo coronarios y les decía en broma a mis amigos que el morir repentinamente me sorprendería mucho. Incluso especulaba sobre qué otra enfermedad—posiblemente cáncer del colon—podría ser la causa de muerte más común para un hombre que pertenece al grupo inferior en cuanto a riesgo cardiovascular. La dura verdad es que para ese tipo de individuo en una población occidental la causa de mortalidad más común es, con mucho, ¡la cardiopatía coronaria! De hecho, todo el mundo es un individuo de alto riesgo con respecto a esta singular enfermedad de masas.

Existe otra razón conexa de por qué es débil la base para la predicción de la estrategia preventiva de "alto riesgo". Un buen ejemplo de esto son los datos recopilados por Alberman *(7)*, que vinculan la ocurrencia de nacimientos de niños que sufren del síndrome de Down, con la edad de la madre (Cuadro 4). Las madres meno-

Cuadro 4. Incidencia del síndrome de Down según edad de la madre *(7)*.

Edad de la madre (años)	Riesgo de síndrome de Down por 1.000 nacimientos	Total de nacimientos en el grupo de edad (% de todas las edades)	Porcentaje del total de casos del síndrome de Down en el grupo de edad
Menos de 30	0,7	78	51
30-34	1,3	16	20
35-39	3,7	5	16
40-44	13,1	0,95	11
45 y más	34,6	0,05	2
Todas las edades	1,5	100	100

res de 30 años tienen riesgo individual mínimo pero, por ser tan numerosas, generan la mitad de los casos. Las mujeres de alto riesgo que tienen 40 años o más solo generan el 13% de los casos.

La lección que se deduce de este ejemplo es que *un gran número de personas de bajo riesgo puede originar más casos de una enfermedad que el reducido número que tiene riesgo elevado.* Esta situación parece ser común y limita la utilidad que para la prevención tiene el enfoque de "alto riesgo".

Otra desventaja de la estrategia de "alto riesgo" es el hecho de ser inadecuada desde el punto de vista del comportamiento. El comer, el fumar, el hacer ejercicios y todas las demás características de nuestro estilo de vida están restringidas por las normas sociales. Si tratamos de comer de una forma distinta a la de nuestros amigos, esto no solo será inconveniente sino que además corremos el riesgo de que se nos considere maniáticos o hipocondríacos. Si en el medio laboral de un individuo se fomenta tomar mucho alcohol, el decirle que esto es nocivo para su hígado probablemente no tenga ningún efecto. Cualquiera que haya intentado algún tipo de educación sanitaria a nivel individual, sabe lo difícil que le resulta a un individuo el no dejarse llevar por la corriente. Y esto es precisamente lo que la estrategia preventiva de "alto riesgo" le exige.

La estrategia poblacional

Con esta estrategia se procura controlar los factores determinantes de la incidencia, reducir el nivel promedio de los factores de riesgo y desplazar en una dirección favorable toda la distribución de la exposición. Bajo su forma tradicional de "salud pública" ha comprendido métodos masivos de control ambiental; en su forma moderna está intentando (con menos éxito) modificar algunas de las normas sociales de comportamiento.

Sus ventajas son notorias (Cuadro 5). La primera de ellas es ser radical. Esta estrategia intenta eliminar las causas subyacentes que hacen que una enfermedad sea común. Tiene un gran potencial—a menudo mayor que el esperado—para la población en su totalidad. Utilizando los datos de Framingham, se puede calcular que una reducción de 10 mmHg en la distribución global de la presión arterial correspondería a una reducción de la mortalidad atribuible total de aproximadamente un 30%.

Este enfoque es apropiado en términos del comportamiento. Si el no fumar a la larga se convierte en algo "normal", será mucho menos necesario proseguir persuadiendo a los individuos. Una vez que una norma social ha sido adoptada y (como en el caso del régimen alimentario) una vez que las industrias proveedoras se han adaptado al nuevo modelo, el mantenimiento de esa situación ya no requiere esfuerzos de los individuos. Nuestra esperanza es que la fase de la educación para la salud orientada a hacer cambiar a los individuos sea solamente una necesidad temporal, que desaparezca cuando varíen las normas de lo que es socialmente aceptable.

Desafortunadamente, la estrategia poblacio-

Cuadro 5. Prevención mediante la "estrategia poblacional": ventajas.

1. Radical
2. Gran potencial para la población
3. Apropiada en relación al comportamiento

nal de prevención también tiene algunos inconvenientes de importancia (Cuadro 6). Ofrece solamente un beneficio limitado para cada individuo, dado que la mayoría de ellos se mantendrán sanos de todas maneras, al menos por muchos años *(8)*. Esto se traduce en la paradoja preventiva: "una medida de prevención que da mucho beneficio a la población ofrece poco a cada individuo participante". Esta ha sido la historia de la salud pública en cuanto a la inmunización, el uso de cinturones de seguridad y, actualmente, el intento de modificar diversas características del estilo de vida. Aunque tienen una enorme importancia potencial para la población como un todo, estas medidas ofrecen muy poco a cada individuo—especialmente en el corto plazo; por consiguiente, la motivación del sujeto es deficiente. No debería sorprendernos que la educación para la salud tienda a ser relativamente ineficaz a nivel individual y en el corto plazo. La mayor parte de las personas actúa en función de recompensas sustanciales e inmediatas, y la motivación médica de la educación para la salud es débil de por sí. La salud de los individuos probablemente no sea mucho mejor el próximo año, no importa si aceptan nuestros consejos o si los rechazan. Las recompensas sociales de una mayor autoestima y aprobación social son elementos motivadores mucho más poderosos en relación con la educación para la salud.

El enfoque poblacional también se caracteriza por la escasa motivación de los médicos. Muchos médicos clínicos que con entusiasmo han iniciado actividades educativas contra el hábito de fumar se han desilusionado porque su índice de éxito no fue superior al 5 o al 10%; en la práctica clínica la expectativa de obtener resultados es mayor. En el campo de la medicina preventiva, en el cual el éxito consiste en que un hecho no se produzca, hay pocos pacientes agradecidos. Las habilidades que se requieren para dar consejos sobre comportamiento son diferentes y poco conocidas, y la estima profesional se ve reducida por la falta de habilidad. Sin embargo, aun más difíciles de superar que cualquiera de las anteriores son las enormes dificultades que existen para que el personal médico considere la salud como un problema poblacional y no solamente como un problema individual.

Cuadro 6. Prevención mediante la "estrategia poblacional": desventajas.

1. Escaso beneficio para el individuo ("paradoja preventiva")
2. Poca motivación del sujeto
3. Poca motivación del médico
4. Razón de beneficio-riesgo poco favorable

En la prevención de masas el individuo habitualmente tiene solo una expectativa mínima de recibir beneficios y este pequeño beneficio fácilmente puede ser contrarrestado por un pequeño riesgo. Esto ocurrió en la prueba de clofibrato realizada por la Organización Mundial de la Salud *(9)*, en la cual un medicamento para reducir el colesterol aparentemente produjo más muertes que las que previno, aunque la tasa de complicaciones fatales fue solo de aproximadamente 1/1.000/año. Un nivel de riesgo tan bajo, aunque puede ser de vital importancia para el balance de los planes de prevención masiva, puede resultar difícil o imposible de detectar. Por ese motivo es importante distinguir entre dos enfoques. El primero se basa en la recuperación de la normalidad biológica mediante la eliminación de una exposición anormal (por ejemplo, dejar de fumar, controlar la contaminación del aire, reducir algunas de las desviaciones alimentarias de reciente desarrollo); en este caso puede existir cierta presunción de inocuidad. Esto no ocurre con la aplicación del otro enfoque preventivo que deja intactas las causas subyacentes de la incidencia y, en cambio, procura interponer ciertas medidas nuevas y supuestamente protectoras (por ejemplo, inmunización, medicamentos, el hábito de correr). En este caso la responsabilidad de presentar evidencia adecuada de inocuidad recae sobre los promotores de la medida.

CONCLUSIONES

La epidemiología que se concentra en casos identifica la susceptibilidad individual, pero

puede ser incapaz de identificar las causas subyacentes de la incidencia. La estrategia preventiva de "alto riesgo" es un recurso provisional necesario para proteger a los individuos susceptibles, pero solo mientras continúen siendo desconocidas o incontrolables las causas subyacentes de la incidencia; si se pueden eliminar las causas, la susceptibilidad dejará de ser importante.

En términos realistas, un gran número de enfermedades requerirán por mucho tiempo la aplicación de las dos estrategias y, por fortuna, es habitualmente innecesario que ellas compitan entre sí. No obstante, la inquietud prioritaria siempre debería dirigirse a descubrir y controlar las causas de la incidencia.

Referencias

(1) Pocock, S. J., A. G. Shaper, D. G. Cook *et al.* British regional heart study: Geographic variations in cardiovascular mortality and the role of water quality. *Br Med J* 283:1243-1249, 1980.

(2) Shaper, A. G. Blood pressure studies in East Africa. En: Stamler J., R. Stamler, T. N. Pullman (eds.), *The Epidemiology of Hypertension.* Nueva York, Grune y Stratten, 1967, págs. 139-145.

(3) Reid, D. D., G. Z. Brett, P.J.S. Hamilton *et al.* Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male civil servants. *Lancet* 1:469-473, 1974.

(4) Keys, A. Coronary heart disease in seven countries. Nueva York, American Heart Association, 1970. (Monografía No. 29.)

(5) Kannel, W. B., M. J. García, P. M. McNamara *et al.* Serum lipid precursors of coronary heart disease. *Human Pathol* 2:129-151, 1971.

(6) Heller, R. F., S. Chinn, H. D. Tunstall Pedoe *et al.* How well can we predict coronary heart disease? Conclusiones del Proyecto de Prevención de Enfermedades Cardíacas en el Reino Unido. *Br Med J* 288:1409-1411, 1984.

(7) Alberman, E. y C. Berry. Prenatal diagnosis and the specialist in community medicine. *Community Med* 1:89-96, 1979.

(8) Rose, G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 282:1847-1851, 1981.

(9) Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease. *Br Heart J* 40:1069-1118, 1978.

EVALUACION DE LOS ESTUDIOS DE CAMPO DE 1954 DE LA VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS

T. Francis, Jr, J. A. Napier, R. B. Voight, F. M. Hemphill, H. A. Wenner, R. F. Korns, M. Boisen, E. Tolchinsky y E. L. Diamond

PLAN DE ESTUDIO

Establecimiento de la población del estudio y de los participantes

Selección de las áreas de los estudios de campo

Se intentó que la selección de las áreas en las cuales se iban a efectuar los estudios de campo satisficieran las peculiaridades geográficas de la poliomielitis y anticipar las zonas en las cuales la prevalencia de la enfermedad sería más alta. Por medio de un estudio extenso, la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil (FNPI) había proporcionado las bases para concluir que, en conjunto, los condados que presentaban tasas de ataque de poliomielitis constantemente altas durante los cinco años anteriores probablemente tendrían tasas que excederían la media nacional durante el período del estudio. Los 100 condados que tenían entre 50.000 y 200.000 habitantes y que, según los registros, presentaban la incidencia más alta de poliomielitis durante los años 1946-1950, tenían una tasa de ataque de 31 por 100.000 habitantes en 1951, en comparación con una tasa de 20 por 100.000 en otros condados de población similar. En 1952, estos mismos condados registraron una tasa de ataque de poliomielitis de 58 por 100.000, comparada con 38 de los otros condados. Además, en 1952 los condados tuvieron una tasa media de 42 casos de parálisis por 100.000 en el grupo de edad de 6 a 9 años, la cual era muy superior a la del resto del país. Este factor, junto con la consideración de la distribución por edad de la población y de los casos de poliomielitis en la región según la estación del año, llevó a la confección de una lista de los condados de ese tamaño, por orden de prioridad, para que los médicos de salud pública del estado y del municipio la tomaran como base de selección de las áreas que serían objeto del estudio. En la selección final determinada por estos médicos influyeron muchos factores de administración práctica, tales como la disponibilidad en el condado de un departamento de salud adecuadamente organizado para la realización del programa.

Selección de los planes de estudio

1. Estudio de control por observación. El plan de procedimiento preconizado por la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil y su Comité Consultivo, consistió en administrar vacunas a los niños de segundo grado escolar; los alumnos de primero y tercer grados no serían inoculados, sino que se mantendrían bajo observación para determinar la posible aparición de casos de poliomielitis, en comparación con los niños inoculados del segundo grado. Esto se ha llamado estudio de "control por observación". El plan propuesto plantea problemas de objetividad, debido al conocimiento, fácilmente determinable, del estado de vacunación de un paciente, lo cual puede llevar a la introducción de un sesgo, aunque este sea involuntario; su bondad dependería de una alta incidencia y gravedad de la enfermedad, de un alto grado de eficacia de la vacuna, así como del cuidado con el cual se recogieran los datos. No obstante, algunos estados ya habían tomado la decisión de participar en estas condiciones. En su forma definitiva, el plan se siguió en 127 áreas de 33 estados, con una población total de 1.080.680 alumnos de primero, segundo y tercer grados. Las áreas representan condados enteros, con la excepción de Kansas City y los complejos urbanos de Connecticut.

2. Estudio de control mediante placebo. Ya que el problema consistía en medir el grado de eficacia, si es que existía, de un producto no experimentado, era importante poseer datos que proporcionaran una indicación precisa del efecto, libre del posible sesgo debido al diagnóstico y al sistema de notificación. Por lo tanto, se in-

Fuente: *American Journal of Public Health* 45(5), 1965.

trodujo un segundo plan del tipo que habitualmente se utiliza en investigaciones científicas. Los niños de primero, segundo y tercer grados serían combinados entre sí. La mitad de ellos recibiría vacuna; la otra mitad serviría estrictamente de testigo y recibiría una solución con apariencia similar, pero sin efecto ni inmunidad contra la poliomielitis. Cada niño recibiría producto del mismo lote, identificado por una etiqueta codificada, en las tres inoculaciones. Solo el Centro de Evaluación tenía la clave. Se utilizaría, en lo posible, un solo lote de cada producto en cada área seleccionada. Después de ello, los niños incluidos en el estudio serían observados y todos los informes acerca de casos de poliomielitis se realizarían a ciegas, sin conocer la naturaleza del inóculo. Aunque los procedimientos operativos del proyecto de control mediante placebo necesitarían mucho más trabajo y cuidado, algunos estados densamente poblados indicaron su preferencia por este proyecto, y el estudio de "control mediante placebo" se incorporó al estudio de campo. Este proyecto se efectuó en 84 áreas de 11 estados con una población de 749.236 niños de primero, segundo y tercer grados escolares. También en este proyecto las áreas representaban condados, con la excepción de las áreas combinadas de la ciudad de Nueva York y los complejos urbanos de Massachusetts.

En poco tiempo, los planes para la obtención y registro de información sobre la población estudiada fueron preparados por el personal del Centro de Evaluación de Vacuna y de la FNPI. Un Manual de Procedimientos suministró instrucciones detalladas para el registro, vacunación y seguimiento de los niños. Se hicieron grandes esfuerzos para familiarizar a los grupos administrativos responsables de las áreas de estudio con la necesidad de precisar, uniformar y completar tanto la realización como el registro. Se subrayó claramente que todas las áreas formaban parte de un estudio coordinado por el Centro de Evaluación de Vacuna como institución central, al cual se dirigirían todos los registros para su asimilación y análisis.

Se acordó rápidamente que, como condición de participación, no se harían estimaciones o informes locales preliminares hasta que el Centro hiciera un informe de la experiencia total. Esto se consideró necesario para evitar posibles estimaciones precoces y poco fidedignas de la eficacia de la vacuna basadas sobre cifras pequeñas y sujetas a gran irregularidad.

Identificación de la población del estudio

Sin duda, para el estudio de un fenómeno presente en una población seleccionada por limitación es esencial que los miembros de esta población se registren claramente y que se establezca su situación respecto al estudio. Estos miembros constituyen el denominador por el cual se van a medir todos los efectos; por lo tanto, cualquier niño del grupo que con posterioridad se diagnosticara como caso de poliomielitis podría identificarse de forma específica. A continuación se preparó una serie de registros con referencias cruzadas.

1. Incripción. El registro básico es un Registro de Inscripción (impreso FT-3), en el cual se inscribió el nombre de cada niño que estaba en el primero, segundo o tercer grado de cada colegio participante. Como cada hoja y línea fue numerada por separado, cada persona podía identificarse permanentemente de este modo. Se registró la dirección, fecha de nacimiento, sexo, raza, historial de poliomielitis o incapacidad. Además, los datos sobre participación e inoculación iban a ser utilizados después como comprobación por comparación con los datos de otros impresos. El mismo procedimiento se aplicó de igual manera a los grupos de control mediante placebo y de observación. En algunas zonas fue necesario insistir repetidamente en que se requerían estos registros de los alumnos de primero y tercer grados que no serían inoculados, pero que constituían la población testigo. Los registros así obtenidos constituían el total de la población del estudio.

2. Solicitud de participación. Cada niño recibió un impreso que describía brevemente el tipo de estudio, por observación (FT-1) o mediante placebo (FT-2), y en el cual los padres podían hacer una solicitud escrita para que el niño participara en el estudio, con o sin inoculación. También autorizaba la extracción de muestras de sangre, en caso necesario. Cuando se devolvía una solicitud específicamente firmada, esta se anotaba en el espacio previsto del Registro de Inscripción. Se anotaron las negativas específicas, y cuando el impreso no se devolvió, o se hizo sin firmar, se registró como un "no". Se encontraron ciertas irregularidades en las zonas de observación, ya que solo un grado era sometido a vacunación; por ejemplo, en algunos casos los impresos de solicitud se utilizaron solamente para los niños testigos que iban a dar muestras

Cuadro 1. Distribución de la población del estudio por tipo de participación y de vacunación, zonas de control mediante placebo.

Población del estudio	Número	Porcentaje
Total de alumnos de primero, segundo y tercer grados	749.236	100,0
Total de solicitudes de participación	455.474	60,8
Series completas de inyecciones:		
Vacuna	200.745	26,8
Placebo	201.229	26,9
Inyecciones incompletas:		
Vacuna	8.484	1,1
Placebo	8.577	1,1
Ausencias a la primera inoculación, o retiradas	36.439	4,9
Número de los que no pidieron la participación	280.868	37,5
Tipo de participación no registrado	12.894	1,7

de sangre, de modo que los "sí" y los "no" de tales grupos no permitieron una definición completa.

3. Registro de vacunación. Este impreso (FT-4) se rellenó para cada persona que recibió una inoculación o de la cual se tomó una muestra de sangre. Este procedimiento duplicó la identificación contenida en el Registro de Inscripción así como el nombre de la persona que firmó la solicitud. Se administraron tres inyecciones de 1 cm^3 cada una por vía intramuscular en las semanas 0, 1 y 5, respectivamente. Se registró la fecha de cada inoculación, el lote o número de código del producto utilizado, el nombre del médico y la fecha de extracción de sangre. Se proveyó de un espacio para registrar cualquier indicio de reacción. Cuando no se completaba la serie de vacunas, debía anotarse la razón. Las fechas de inoculación y de extracción de sangre también se anotaron en el Registro de Inscripción para permitir comprobaciones de precisión o de inconsistencias.

Después de comprobar cuidadosamente los registros de inscripción con las cifras de inscripción de niños en los tres primeros grados de cada colegio participante, las cuales fueron entregadas al Centro en el momento de la vacunación, y con esfuerzos continuados por parte del personal del Centro mediante cartas y visitas personales durante el verano y otoño a más de 30 zonas de estudio, se obtuvo una inscripción completa de todos los colegios en las zonas de control mediante placebo, excepto de seis colegios de los cuales se excluyeron a los niños cuyos padres negaron la participación. En las zonas de observación se obtuvieron registros completos de todos los colegios, excepto de 26, con un total estimado de inscripciones en los tres primeros grados de 916 (0,08%) de la población total del estudio en las zonas de observación.

Estos registros esenciales se prepararon por triplicado. Cuando se completaron las vacunas y las extracciones de sangre, los registros se redactaron localmente, y se enviaron las dos primeras copias al departamento de salud del estado, desde el cual, después de una revisión, se enviaría la copia original de los Registros de Inscripción y Vacunación al Centro de Evaluación...

4. Toma de muestras de sangre. Los únicos datos relacionados con la respuesta de anticuerpos humanos a la vacuna del tipo empleado en el estudio de campo fueron los presentados por el Dr. Salk. Pero había solo unos cuantos laboratorios en condiciones de emprender estudios a la escala requerida, y pocos tenían experiencia en pruebas serológicas. Con el fin de obtener información sobre la reacción a diferentes lotes del producto sometido a transportes y condiciones de campo variables, mediante la consulta con expertos en la investigación de laboratorio sobre la poliomielitis se decidió obtener muestras de sangre, antes de la inoculación, del 2% de los niños que iban a ser vacunados, así como de los testigos, y repetirlo en estas mismas personas dos semanas después de haberse completado la vacunación. Mediante la titulación de los sueros para determinar los niveles de anticuerpos por medio de cultivos de tejido de riñón de mono o de células Hela, se obtendría evidencia sobre la aparición de anticuerpos según los diferentes tipos de virus de poliomielitis en las distintas regiones del país, y los cambios en el título inducidos por la vacuna. Esto daría una impresión de la variación en la eficacia entre los lotes de vacuna e, incluso, del mismo lote en diferentes zonas. Además, los resultados podían medirse en personas sin anticuerpo manifiesto de cualquier tipo, en comparación con un efecto de refuerzo en personas que ya poseían algún anticuerpo. Las muestras tomadas de los sujetos testigos también proporcionarían los lineamien-

Cuadro 2. Número de muestras de sangre tomadas antes y después de la vacunación, y en noviembre.

	Primeras muestras		Segundas muestras		Terceras muestras	
	No.	%	No.	%	No.	%
Zonas de control mediante placebo	14.475	100,0	12.382	100,0	11.870	
Vacunados	7.220	49,9	6.210	50,1	[a]	
Placebo	7.255	50,1	6.172	49,9	[a]	
Zonas de control por observación	26.406	100,0	20.046	100,0	20.931	
Vacunados	9.789	37,1	7,870	39,2	[a]	
Testigos	16.617	62,9	12.176	60,8	[a]	

[a]Datos no disponibles de la población vacunada y testigo.

tos para medir cualquier cambio concurrente que pudiera tener lugar en la población por exposiciones naturales, y permitirían extraer conclusiones precisas en cuanto a la actividad antigénica de la vacuna. También se recomendó que se obtuvieran nuevas muestras de sangre de las mismas personas al final del período de poliomielitis de 1954; esto se realizó en noviembre. No se informaría a los laboratorios si las muestras procedían de niños vacunados o de sujetos testigos, y en general las pruebas se efectuarían de forma aleatoria...

5. Reacciones. Debido a la natural preocupación por las reacciones que se pudieran presentar por la utilización a gran escala de un nuevo producto, el Manual de Procedimientos insistió en la necesidad de registrar cualquier reacción anormal que pareciera asociarse o coincidir con la administración de la vacuna. Otro aviso del Centro de Evaluación pidió la notificación por teléfono de cualquier circunstancia de gravedad significativa que pudiera estar asociada con las inoculaciones.

Durante el período de la vacunación de niños en Pittsburgh por el Dr. Salk, en marzo y abril de 1954 el Centro de Evaluación efectuó un estudio concurrente sobre las causas de ausentismo de los niños vacunados, en comparación con sus compañeros de clase que no habían sido inoculados. La mayor parte de estos datos fueron recogidos por el Dr. Salk antes de que el Centro tomara parte en el estudio. Los datos se analizaron y, además, se estableció un sistema para registrar las ausencias al colegio y verificar el motivo del ausentismo por medio del servicio de salud escolar. Las enfermedades significativas se investigaron con más detalle mediante consulta personal con el médico encargado del caso y con la familia. Inicialmente, la experiencia en 20 colegios públicos durante cada una de las cinco semanas después de la vacunación proporcionó un registro de 3.246 niños vacunados y 1.773 no vacunados. Las ausencias totales durante este período fueron de 2.270 entre los vacunados y de 1.611 entre los no vacunados. Cuando se analiza el ausentismo en cada intervalo después de la vacunación, la única diferencia aparente entre los dos grupos ocurre en la primera semana. El ausentismo es algo más alto en el grupo sin vacunar, 31,5% en comparación con 22,9%. Parece probable que esto se deba al hecho de que los niños que estaban ausentes al momento de la vacunación no fueron incluidos, solo por este hecho, en la población vacunada.

La información sobre los motivos de ausencia de los niños vacunados y los no vacunados se tabuló, de modo similar, para cada una de las cinco semanas después de la vacunación. De nuevo, y de acuerdo con las 29 causas especificadas, no se observó una diferencia significativa entre los dos grupos. Solo un caso de nefritis se produjo durante la primera semana después de la primera inoculación, y ello en un niño no vacunado.

Parecía aconsejable ampliar estos estudios hasta incluir un grupo adicional de colegios para estudiar con más profundidad el alcance y motivo de la ausencia. El procedimiento fue idéntico al descrito anteriormente, aunque se puso más empeño en obtener información médica

Cuadro 3. Distribución de la población del estudio por tipo de participación y de vacunación, zonas de control por observación.

Población del estudio	Número	Porcentaje de segundo grado	Porcentaje del total de la población
Todos los grados – Total	1.080.680		100,0
– Solicitudes	567.210		52,5
Segundo grado – Solicitudes	245.895	69,2	22,8
Vacunación completa	221.998	62,4	20,5
Vacunación incompleta	9.904	2,8	0,9
Ausencias o retiradas	13.993	3,9	1,3
Primero y tercer grados – Solicitudes	321.315		29,7
Todos los grados – Participación no solicitada	332.870		30,8
– Participación no registrada	180.600		16,7

precisa sobre las causas de ausentismo. En los cinco colegios estudiados había 969 niños vacunados y 486 no vacunados; de estos últimos, 380 no habían solicitado la vacunación y 106 la habían solicitado pero estaban ausentes el día de la primera dosis. El estudio del ausentismo total por semana y por días de la semana, durante el período de tres semanas después de la inoculación, sirvió solamente para confirmar la observación previa de que el ausentismo era idéntico en ambos grupos. De nuevo, la única diferencia se observó en la primera semana, cuando había ausencias de 16,1% entre los vacunados en comparación con 41,6% entre los no vacunados. Esto se debía en gran parte a los niños que habían solicitado participar, pero que estaban ausentes el día de la vacunación. De nuevo, el examen detallado de los motivos de ausencia no reveló diferencias significativas entre estos dos grupos durante cualesquiera de las semanas estudiadas. El único caso detectado de enfermedad de riñón apareció en un niño no vacunado. La mayor parte de los motivos de ausencia restantes se puede definir como enfermedades de tipo respiratorio y no había diferencias entre ambos grupos. Los descubrimientos de estos dos estudios se pusieron a disposición de quienes debían tomar la decisión final acerca de si los estudios de campo se efectuarían tal como se habían proyectado y, además, sirvieron en aquel momento como garantía adicional de la inocuidad del producto.

Procedimiento de vacunación y asignación de testigos

Zonas de control mediante placebo

Los productos para su utilización en las zonas de control mediante placebo se suministraron en cajas que contenían seis ampollas de 10 cm^3; tres tenían vacuna y tres placebo, y cada serie de tres se etiquetó con un número de código único para esa serie. En la ampolla se introdujo una aguja nueva esterilizada conectada a una jeringa de 5,0 cm^3 recientemente esterilizada. Se extrajo este volumen de líquido y se dejó la aguja en el frasco. A continuación, utilizando una aguja nueva para cada inyección, se inyectó a cinco niños 1,0 cm^3 del producto en el músculo tríceps izquierdo. Después, se utilizó una jeringa nueva para extraer los 5,0 cm^3 que quedaban en la ampolla, los cuales se inyectaron, de la misma forma, en otros cinco niños. (En algunas zonas, se utilizaron jeringas y agujas individuales por cada niño.) Se registró el código exacto del producto suministrado. Siguiendo el mismo procedimiento, los 10 niños siguientes fueron inyectados con el producto de una ampolla que llevaba el segundo número de código, lo que indicaba que era diferente del primero. Las cuatro ampollas restantes se devolvieron al depósito hasta la próxima inoculación, durante la cual los mismos niños recibirían de nuevo sus dosis de las ampollas especificadas por el mismo nú-

mero de código que la vez anterior. El procedimiento y la identificación de cada niño requirieron mucho cuidado. Había que proveer de sistemas de consulta con el Centro de Evaluación para obtener la reposición o adición en caso de insuficiencias, sin que se revelara el código o la naturaleza del producto solicitado.

Los grupos escolares de primero, segundo y tercer grados constituyeron la unidad clínica básica durante las tres inoculaciones. Por lo tanto, los que recibían la vacuna o el placebo correspondiente eran segmentos del mismo grupo y los testigos fueron designados claramente. En general se utilizó solo un lote de vacuna o placebo en una zona de control mediante placebo o en un colegio. Debido a problemas de suministro, esto no fue completamente uniforme, y en 14 zonas de control mediante placebo se utilizaron más de un lote. Incluso entonces, se mantuvo la uniformidad en los 206 colegios de aquellas zonas, y los testigos por cada lote de vacuna se designaron con claridad en los 22.997 registros, de acuerdo con los códigos correspondientes.

En 346 colegios, con clases pequeñas, el número de alumnos no era suficiente para agotar el contenido de una ampolla de 10 cm^3, de acuerdo con el procedimiento requerido; por lo tanto, 1.529 niños recibieron solo placebo. Esto se compensó con los 1.761 niños de otros 387 colegios pequeños que recibieron solo vacuna. Pero es importante subrayar que la igualdad de distribución de vacuna y placebo se mantuvo a todos los niveles. Además, según nuestros registros, de un total de 1.237.446 inyecciones a 419.035 personas inoculadas en las zonas de control mediante placebo, solo 748 recibieron una serie mixta de vacuna y placebo.

Zonas de observación

En las zonas de observación en las cuales se vacunaron solamente los niños de segundo grado cuyos padres habían solicitado la participación, el problema para establecer la población testigo era más complejo. Después de considerar con cuidado varias alternativas, se decidió que la población total de primero y tercer grados, comparada con la población vacunada de segundo grado, sería la medida más crítica que se pudiera aplicar para medir la eficacia de la vacuna. Esta era también la premisa original, bajo la cual varias autoridades estatales de salud consintieron participar en el estudio. En las zonas de observación había una gran cantidad de casos en los cuales se utilizaron más de un lote de vacuna por zona, lo cual se debía en parte al problema del suministro y en parte a la decisión de utilizar, para la tercera inoculación, lotes que cuando se sometieron a prueba parecían antigénicamente más potentes en combinación con aquellos que se mostraban medianamente potentes. Esto condujo a la utilización de hasta siete u ocho combinaciones de lotes en algunas zonas. Por supuesto, se originó así el empleo de más combinaciones irregulares de lotes dentro de un solo colegio, lo que sucedió en 268 de los 7.925 colegios de las zonas de observación, con una población de estudio de 51.157 niños de los cuales fueron vacunados 11.533, es decir, el 5% del total de la vacunación completa en las zonas de observación. Ya que fue imposible determinar los testigos adecuados para cada combinación de lotes utilizada en estos colegios, tales combinaciones se han designado individualmente en el informe como "lotes mixtos dentro de colegios", tanto para la población vacunada como para la testigo.

En otros 765 colegios de las zonas de observación algunos niños recibieron una combinación de lotes que se diferenciaba de la serie principal utilizada en el colegio. De estos colegios, que constituían un grupo de 39.914 niños, de los cuales solo dos o tres de los de segundo grado recibieron una serie de lotes diferente del resto del grupo vacunado, las poblaciones totales de primero y tercer grados se consideraron poblaciones testigos de las combinaciones principales de lotes, y no se establecieron testigos específicos para los 1.144 niños que recibieron combinaciones anormales.

Supervisión por personal del centro

Durante el período de vacunaciones del 26 de abril al 15 de junio, miembros del personal del Centro de Evaluación visitaron 32 de los 44 estados participantes para inspeccionar o corregir el procedimiento y asegurar que la comprensión y los registros fueran adecuados. Hubo que preparar memorandos adicionales que repitieran de forma específica la información requerida, así como la necesidad de que los datos de registro fueran uniformes y completos. También trataron de los problemas de reposición de vacunas y de completar las inoculaciones de los

niños migrantes. El programa de campo estaba asistido por más de 150.000 personas entre médicos, epidemiólogos, médicos de salud pública, fisioterapeutas, enfermeras de salud pública, virólogos, profesores y adminitradores de colegio, y voluntarios locales como personal de registro y de oficina.

Las instrucciones sobre el registro y la investigación de los casos de poliomielitis que se presentaron entre la población del estudio se reforzaron con informes específicos, y se prepararon y distribuyeron impresos para su empleo en esta fase del estudio de campo.

Identificación y verificación de casos registrados entre la población del estudio

La segunda fase del estudio consistió en determinar la frecuencia de poliomielitis entre los miembros de la población estudiada, identificar a los pacientes y establecer el diagnóstico mediante la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio que pudieran proporcionar una información objetiva y fiable. Era evidente que se podía esperar una variabilidad, dada la gran diversidad del personal profesional implicado en un estudio tan extenso. Con la búsqueda de la uniformidad de entendimiento y actuación, se esperó reducir las variaciones y evitar las 211 interpretaciones diferentes posibles, aunque el Centro de Evaluación estaba totalmente consciente de la capacidad, buena voluntad y colaboración mostrada a nivel local, en el que se presentarían los casos de poliomielitis.

Para reducir la necesidad de discriminación localmente, y para estimular que los registros fueran completos y los procedimientos uniformes, se utilizó un plan único para la investigación de todos los casos entre la población total del estudio, es decir, los casos producidos entre los alumnos de primero, segundo y tercer grados durante la primavera de 1954, independientemente de si fueron o no inoculados, y de si se había solicitado o no la participación. Todos los casos con parálisis, sin parálisis, sospechosos o dudosos debían notificarse al Centro y sujetarse al mismo grado de estudio, reconociendo al mismo tiempo los problemas de diagnóstico de la fase inicial aguda y la variación en la interpretación médica. Todos los casos producidos entre familias que tenían un miembro de la población estudiada también debían notificarse, pero serían sometidos a una investigación limitada, excepto para estudios especiales.

Notificación de casos

Ya que es razonable que exista una demora entre el comienzo de un caso de poliomielitis y su diagnóstico como poliomielitis, se recomendó que las instituciones locales trataran de reducir cualquier retraso adicional en la notificación de un caso al departamento de salud o al director del programa.

Para poder seguir lo más cerca posible la aparición de poliomielitis en cada una de las zonas del estudio, tanto entre la población del estudio como entre las familias de los miembros del estudio, se estableció un sistema de notificación semanal a partir del 1 de mayo de 1954 por el cual todos los casos de poliomielitis notificados en cada zona de estudio se sometían semanalmente al Centro de Evaluación de Vacuna mediante la utilización del impreso VEC-11, en el cual había que rellenar el nombre, edad, fecha de inicio, ciudad de residencia, grado escolar, si se aplicaba, y tipo de caso. Se solicitó a cada zona que notificara también mediante informes semanales todas las muertes ocurridas por cualquier causa entre la población estudiada. Como este plan resultó ser demasiado lento, se pidió a los médicos locales de salud pública que notificaran inmediatamente al Centro de Evaluación, por medio de telegramas pagaderos por el Centro, tan pronto tuvieran conocimiento de un caso. De este modo fue posible remitir rápidamente al departamento de salud listas de información adicional necesaria y la fecha en la cual se debía obtener cada información.

Además de este sistema de notificación, se tomaron medidas para obtener fotocopias de todos los registros de asistencia médica de la FNPI, de admisiones y altas hospitalarias de los niños del grupo de edad de 5 a 9 años de cada una de las zonas de estudio. Estos registros se comprobaron por referencia cruzada con los informes VEC-11 suministrados por los médicos locales de salud pública, para descubrir casos elegibles que no habían sido notificados. En cada caso, si la notificación al Centro de un caso clínico habitualmente notificable no había sido enviada por la oficina local de salud, el Centro iniciaba la correspondencia para determinar si el caso se había producido en la población estudiada.

El total de los casos semanales notificados de cada zona de estudio se comparó con los informes estándar publicados por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, para determinar si se estaba obteniendo suficiente cobertura de las zonas de estudio. Se insistió mucho en la necesidad de descubrir casos entre los miembros del estudio que emigraron a otras zonas de estudio o a comunidades fuera de estas zonas, y de este modo se recuperaron muchos casos que, de otro modo, el estudio hubiera perdido.

Mediante estos métodos, se consiguió asegurar que el Centro estuviera informado de un alto porcentaje de todos los casos considerados como de poliomielitis entre la población de estudio, aunque había demoras inevitables en la notificación e investigación. Se demostró que no más de media docena de casos habían escapado a los procedimientos establecidos para la identificación, y estos correspondían fundamentalmente a niños migrantes.

Investigación de casos

Tan pronto como se recibió la notificación de un caso de poliomielitis, el departamento de salud necesitó tomar rápidamente medidas para los pasos sucesivos de la investigación. Debido a que un alto porcentaje de pacientes (88,9% en las zonas de control mediante placebo, 85,9% en las zonas de observación) fueron ingresados en hospitales que no estaban situados en el mismo condado, se habilitaron diferentes medios para cumplir los requisitos. No obstante, el director local del estudio siguió teniendo la responsabilidad. En algunos casos, las autoridades del estado o del distrito asumieron toda la responsabilidad. En algunas zonas, los funcionarios de Inteligencia Epidemiológica del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, asignados por el Dr. Alexander Langmuir a los departamentos estatales de salud y a los laboratorios que participaban en el estudio, proporcionaron una valiosa asistencia.

1. Informe clinicoepidemiológico. Lo más pronto posible después del comienzo del caso (o notificación), se adjuntó al impreso (FT-6), un resumen del historial y del examen clínico del paciente que incluía el líquido cefalorraquídeo, junto con el diagnóstico de aquel momento. En el mismo impreso se registraron los antecedentes familiares con respecto a enfermedades concurrentes o poliomielitis previa. La administración de gammaglobulina a miembros de la familia también debía registrarse. Esta información integraba el primer registro oficial recibido por el Centro de Evaluación, y contenía el diagnóstico tentativo. También proporcionó una base para proceder a estudios posteriores o para no seguir considerando al paciente si era notorio que su enfermedad se debía a otra causa. Gran parte de este trabajo lo realizó personal médico, pero las enfermeras de salud pública también contribuyeron en gran medida. No se aceptó ningún caso como parte del estudio a menos que se hubiera recibido este registro; por lo tanto, para cada caso descubierto por cualquier medio, se obtuvo un registro FT-6.

2. Muestras de laboratorio. Tan pronto como fue posible, se tomaron una o dos muestras de heces y una de sangre del paciente y se enviaron rápidamente al laboratorio correspondiente de la zona en cuestión. Las muestras fueron acompañadas por impresos (FT-9) que identificaron al paciente y las fechas de recolección. Se enviaron al Centro copias de los impresos; si estas no se recibieron, se presumió que las muestras no habían sido tomadas y esta deficiencia se notificó al médico de salud pública.

Después de tres a cuatro semanas se obtuvo una segunda muestra de sangre y, junto con la primera muestra, se titularon los anticuerpos para el diagnóstico de poliomielitis. La muestra de heces se estudió para determinar la presencia de poliomielitis o de otro virus. En algunas zonas, se efectuaron también estudios de los familiares por parte del laboratorio y de las autoridades locales de salud.

El informe completo del laboratorio se remitió directamente al Centro junto con el impreso FT-10, aunque a veces se mandaron informes preliminares por correo.

Al principio, el mismo procedimiento serológico que se utilizó para probar los sueros de los pacientes de las zonas de estudio se empleó para el estudio de los sueros antes y después de la vacunación. Más tarde, se acordó que debería ser más sensible, y las titulaciones se hicieron con dos diluciones y cuatro tubos por cada dilución para alcanzar el punto final. En algunos casos, esto fue precedido por un tamizaje preliminar. Además, el Dr. Wenner y el Dr. Frisch proporcionaron a todos los laboratorios sueros humanos estándares con títulos dentro del margen que se encuentra comúnmente en el hombre.

Se realizaron comprobaciones al azar adicionales de la variabilidad entre los resultados de laboratorios en diferentes momentos, mediante el envío a todos los laboratorios de un solo par de sueros.

Se intentó aislar virus, principalmente de muestras de heces, en células de riñón de mono o células Hela, y por lo general se volvió a comprobar una muestra negativa al menos una vez más. La información acumulada gradualmente indicaba que las células Hela podían ser menos sensibles y, otra vez, se efectuó un intercambio de muestras entre una serie de laboratorios para probar esta probabilidad, que resultó ser correcta. Con posterioridad, cuando se utilizaban células Hela, había que efectuar tres pases antes de considerar el resultado negativo. En algunos casos las muestras se probaron mediante la inoculación de monos. También se realizaron algunas pruebas serológicas contra los virus de parotiditis, coriomeningitis y encefalitis.

Por otra parte, con frecuencia los laboratorios desempeñaban una función importante en la recolección de muestras, llamando la atención del personal de salud y de los hospitales sobre la necesidad de obtener muestras adecuadas y entregarlas rápidamente. Sin duda esta experiencia habrá servido para mejorar el diagnóstico rápido de la poliomielitis en el laboratorio.

3. Examen por fisioterapeutas. Recomendado por los médicos, se decidió que debía efectuarse un examen experto del estado muscular del paciente entre los 10 y 20 días después del comienzo de la enfermedad. En este período, la fase febril de la enfermedad en general ha pasado, y es improbable una progresión continua de la parálisis. Además, por lo común han disminuido los espasmos y la sensibilidad, y se puede obtener una medida razonable de la incapacidad. En un nuevo esfuerzo por uniformar, los fisioterapeutas que decidieron participar habían recibido o recibieron durante dos semanas un curso de orientación sobre un sistema abreviado de examen de los músculos, así como de la clasificación de los músculos o grupos de músculos de acuerdo con un sistema uniforme para registrar la incapacidad, en el cual se le daba una puntuación basada sobre la masa de músculos y la gravedad de la disfunción...

De este modo, en el momento en el cual se iniciaron los otros procedimientos para el estudio de un paciente, el médico local de salud pública debía notificar al terapeuta asignado la identidad y localización del paciente, y pedir que el examen se hiciera en su debido momento. El terapeuta no tenía información sobre el estado de vacunación del paciente, y debía examinar si todos los casos diagnosticados como de poliomielitis eran o no considerados como de parálisis. En ese momento, se pidió una revisión e interpretación del caso por un médico especializado en los aspectos clínicos de la poliomielitis. Esta evaluación se registró en el mismo impreso y se convirtió en el diagnóstico clínico. Las medidas para obtener el informe del especialista, otra vez en manos de las autoridades locales, se pusieron en práctica de varias formas, generalmente por medio de la sociedad médica local. En muchos hospitales en los cuales se ingresaron a los pacientes no hubo problemas para obtener el diagnóstico de un especialista. Cuando se completó el registro del examen (FT-7), se devolvió al departamento local de salud y se envió al Centro de Evaluación.

Se acordó, además, que el examen se repitiese entre los 50 y 70 días después del comienzo de la enfermedad. En este momento el paciente pudo haber experimentado la mayor parte del restablecimiento muscular, pero, no obstante, los defectos que no se habían encontrado antes con claridad podían ser más evidentes a medida que aumentaba la actividad o el uso de los músculos. También se habrían superado otras interferencias del período crítico, de modo que el daño residual se podría medir con más exactitud. Se esperaría asimismo en este momento la interpretación del especialista sobre el carácter general y la evolución del caso. El impreso FT-8, remitido al Centro por el departamento estatal de salud, reflejaba las últimas investigaciones de campo que proporcionaban las bases para la clasificación clínica del paciente.

Las dificultades relacionadas con las responsabilidades compartidas y la comunicación, con frecuencia produjeron retrasos en la recepción de los informes, incluso cuando estos fueron rellenados con toda diligencia por el fisioterapeuta. Muchas veces fue difícil obtener el diagnóstico y los comentarios del médico, y los registros de evaluación de los músculos frecuentemente se enviaron con retraso.

4. Casos mortales. Se pidió que se notificara por teléfono al Centro de Evaluación cualquier defunción entre la población de estudio y que se hicieran todos los esfuerzos para obtener una autopsia completa, tejido del sistema nervioso

central y otras muestras para estudio en el laboratorio. En los primeros días de mayo se envió un mensaje especial a todas las zonas del estudio pidiendo que se prestara particular atención a las defunciones ocurridas entre los niños inoculados hasta cuatro semanas después de la última inyección. El Centro de Evaluación y el laboratorio regional debían ser notificados de inmediato, y se debía solicitar un examen posmortem completo efectuado por un patólogo calificado, así como el envío de muestras al laboratorio. También debían realizarse revisiones clínicas y epidemiológicas. El Centro ofreció su ayuda para la obtención de personal, en caso necesario, y para sufragar los gastos incurridos en el cumplimiento de estos requisitos.

5. *Medidas para mantener la integridad de la investigación.* La numerosa correspondencia que se necesitó poco después de comenzar los estudios, relacionada con el seguimiento adecuado de los trabajos de campo y la correcta recolección de muestras, puso de manifiesto el hecho de que los requisitos necesitaban más clarificación de la proporcionada por las instrucciones escritas. En mayo y junio se convocaron reuniones en las zonas de estudio con médicos de salud pública estatales y locales, representantes locales y estatales de la FNPI y el personal hospitalario implicado de 32 de los 44 estados del estudio. En estas reuniones, miembros del personal del Centro de Evaluación revisaron los requisitos del seguimiento y los planes locales para esta fase de la operación.

En julio se habían configurado de forma muy evidente las deficiencias de los estudios de casos, y se tomaron medidas para corregirlas. Con frecuencia, faltaban la interpretación y la firma del médico, de acuerdo con lo requerido por los formularios FT-7 y FT-8. Por lo tanto, se preparó una circular que servía como instrumento adecuado para pedir con celeridad la información que faltaba. A cada laboratorio participante se envió una lista de todos los casos registrados en su área, así como de todas las muestras recogidas. Después de esto, la notificación de la información mediante tarjeta postal al laboratorio de todos los casos nuevos notificados se convirtió en un procedimiento operativo estándar para que los laboratorios tuvieran un registro completo de los casos de los cuales se debían anticipar muestras.

También se creó en el Centro un sistema para registrar cada caso por zona. Este archivo servía para varios propósitos. Proporcionó un registro completo y consistente, en el cual se podía anotar la recepción de los diferentes impresos necesarios para el seguimiento. Con intervalos, durante la segunda parte del año se envió un resumen de los registros incompletos del archivo a todos los médicos de salud pública estatales sobre cualquier caso de su zona.

En un intento de puntualizar la importancia de obtener una revisión e interpretación calificada de los casos notificados mediante los impresos FT-7 y FT-8 el 27 de agosto se envió una carta de carácter general a todos los médicos de salud pública estatales. En esta se volvió a insistir sobre la necesidad de obtener los comentarios e interpretación de un especialista al dorso de los impresos rellenos por los fisioterapeutas, solicitándose que figurara la situación profesional del médico debajo de su firma. En esta carta también se recordó a los estados que tenían que suministrar al Centro los nombres y calificaciones de los especialistas elegidos para este fin, si no lo habían hecho antes.

En los últimos días de septiembre, cuando se recibieron los registros de casos, se puso de manifiesto que era necesario volver a insistir sobre el personal de campo para que prestara más atención a todas las fases de la investigación, y que el período de espera de cada uno de los impresos debía reducirse. Con este propósito se creó el impreso VEC-31 como una nota de atención especial, la cual se remitía para cada caso indicando las fechas límites para la recepción de cada informe por la oficina del Centro de Evaluación. La solicitud de los comentarios del especialista, firma y situación se destacó por medio de una cita de la carta VEC que se refería a este tema, y se adjuntaba con los impresos VEC-31.

Después de la primera quincena de noviembre, se prepararon de nuevo listas de los datos que faltaban, y se mandaron a los médicos de salud pública solicitando una actuación inmediata. Se hicieron llamadas telefónicas a algunas zonas.

El 31 de diciembre, un cálculo indicó que había aproximadamente 290 casos incompletos de un total de 1.103 casos registrados. Durante el mes de enero se realizó un seguimiento intensivo por medio de telegramas, llamadas telefónicas, cartas y visitas, y para el 31 de enero los casos incompletos se habían reducido a 78. El último registro se completó el 9 de marzo de 1955.

Formulación de criterios de interpretación diagnóstica

Muy pronto el examen de los registros de casos demostró que había que revisar una cantidad considerable de datos antes de que se pudieran establecer generalizaciones y límites de variación. Además, esto debía hacerse mediante un examen repetido de los datos que iban acumulándose, sin referencia al estado de vacunación de los pacientes. Se adoptó la actitud de que los esfuerzos debieran concentrarse en el establecimiento de criterios basados sobre un análisis objetivo, formulados claramente y aplicados a cada caso antes de empezar a dividir los casos en los grupos de vacunados y de testigos. Por lo tanto, la atención y los esfuerzos se concentraron en la obtención de datos completos y fiables. Los datos de cada informe se redujeron a tarjetas perforadas a partir de las cuales pudieran prepararse para estudio listados y tabulaciones masivas. Como existía un intervalo mínimo de tres meses entre el comienzo de un caso y la recepción del informe final, los datos completos se acumulaban con lentitud. No obstante, a medida que se disponía de cantidades suficientes, los datos reunidos se sometían a un estudio minucioso. De nuevo, es importante insistir en que no se trataba de una evaluación de datos procedentes de una sola unidad de investigación sino de muchas fuentes, y mientras los procedimientos empleados eran fundamentalmente estandarizados, las variaciones cualitativas y cuantitativas eran muy evidentes. La interpretación debe aceptar por necesidad este hecho.

Definición de caso y gravedad de la parálisis

El examen del fisioterapeuta se registró en dos impresos (FT-7 y FT-8), los cuales listaban los músculos o grupos de músculos o por su masa anatómica, en lugar de hacerlo por su importancia funcional. El fisioterapeuta haría una estimación estandarizada del grado de incapacidad por cada unidad, empezando la clasificación con normal y siguiendo con cinco grados crecientes de gravedad: bien, regular, baja, indicios de debilidad o sin fuerza. La reacción de los músculos estimulados por los nervios craneales y de los músculos del aparato respiratorio se registró con una puntuación limitada sin grado de gravedad. No cabía duda de que existían problemas especiales; es obvio que los músculos del cuello y los abdominales quedan afectados por espasmos musculares y dolor; era difícil, debido a la astenia provocada por la enfermedad, determinar el significado de debilidad muscular menor. Por lo tanto, fue necesario adoptar criterios que no estuvieran influidos por otras circunstancias, con el fin de definir el nivel de reacción que se requería para considerar al paciente como "paralítico" y, a la inversa, para clasificarlo como "no paralítico". Para llegar a estas conclusiones, los doctores Bennett, Green, Hodes, Top y Wright dedicaron continuamente su tiempo y juicio experto. Realizaron una revisión exhaustiva de los datos tabulados de los diferentes exámenes de los músculos que se efectuaron tanto en la primera fase como en las posteriores, y que, como no se habían revelado, no estaban influidos por otros detalles clínicos, por ejemplo, los resultados del laboratorio o el estado de vacunación de los casos.

A. Se adoptaron criterios mínimos para clasificar como de parálisis a un caso notificado:

1) Se excluirían los siguientes factores: a) Los músculos abdominales y del cuello, bilateralmente clasificados como bien o regular. b) Otros músculos bilateralmente clasificados como bien. c) El registro de voz ronca sin evidencia o comentarios que lo sustentara, y una señal de comprobación indicando desviación del paladar sin que estuviera apoyada por evidencia o comentarios. d) Todas las valorizaciones "bien" se eliminarían de la puntuación.

2) Los siguientes factores serían aceptados como significativos: a) Afectación asimétrica puntiforme, con una valoración de "bien" en el primer o segundo examen muscular, de los músculos característicamente afectados por la poliomielitis: deltoide, tríceps, extensores de los dedos, oponente del pulgar, glúteos medianos, cuádriceps, gemelos y tibial anterior. Estos comprenderían el grado I de parálisis espinal sin puntuación. b) Un nivel "regular" de un solo músculo o grupo de músculos. Esto recibiría la puntuación apropiada. c) Indicación definitiva de afectación facial, laríngea, faríngea, por sí sola, o del paladar con evidencia. Se decidió considerar la afectación bulbar independientemente de la puntuación.

Cualquiera de estas afectaciones puede haber desaparecido completamente antes del segundo examen, o puede ponerse de manifiesto por primera vez durante el segundo examen. El diagnóstico y comentarios del médico eran de gran importancia en estas revisiones.

La eliminación de la puntuación de todos los músculos sanos, así como la de los músculos es-

timulados por los nervios craneales y la de los músculos respiratorios, daría una puntuación máxima de 440. No obstante, todas las tabulaciones han sido organizadas para permitir el empleo de cualquier sistema de puntuación en análisis posteriores.

B. Una investigación adicional de los datos condujo a la siguiente clasificación de afección de parálisis espinal, de acuerdo con lo que parecía ser característico del grupo. El grado I podría designarse como "parálisis mínima sin puntuación", y con frecuencia tales casos eran clínicamente dudosos. El grado II podría llamarse "mínima con puntuación".

Grado	Puntuación
I	0
II	1-19
III	20-89
IV	90-199
V	200+

C. También se hizo un esfuerzo para asignar grados de gravedad a la afección bulbar, aparte de aquellas específicamente excluidas.

Grado 1: evaluación de la afección por fisioterapeuta, sin comentarios, mínima o dudosa.

Grado 2: una zona de afección con comentario de apoyo, o dos zonas frecuentemente asociadas, definitiva.

Grado 3: dificultad clara para tragar, incluyendo los grados anteriores combinados. Otras afecciones moderadas.

Grado 4: además necesitaron traqueotomía o, a veces, respiración artificial.

La afección del diafragma y los intercostales con o sin respiración asistida se consideró independientemente.

Casos con afección espinal y bulbar podían clasificarse en grados de afección espinal acompañados por la designación de gravedad bulbar.

Lo anterior se adoptó como la base de clasificación según el estado de parálisis, en la cual se integrarían los datos de otros informes clínicos y de laboratorio para proporcionar un diagnóstico final. En 37 casos (9%), en las zonas de control mediante placebo no se hizo el primer examen de la musculatura prescrito entre los 10 y 20 días, y en 11 casos (3%), no tuvo lugar el segundo; en las zonas de observación, no se hicieron 81 (14%) de los primeros exámenes y 19 (3%) de los segundos.

Interpretación de las investigaciones de laboratorio

Como los laboratorios dedicados a los estudios diagnósticos también estaban muy ocupados con los análisis de sueros antes y después de la vacunación, y como algunos tuvieron que construir instalaciones para estos trabajos, hubo un cierto retraso en la obtención de los resultados de los análisis. A fines de octubre se había recibido un número limitado de informes completos. El examen de muestras de heces se había adelantado a los estudios serológicos, los cuales necesariamente tuvieron que esperar la entrega de una muestra de la convalecencia. En el momento en que había que cerrar los libros y no se podían aceptar nuevos registros, el número de informes había aumentado de manera progresiva, de modo que existía el siguiente registro para los casos que se presentaron después de la primera quincena de junio de 1954.

Es importante reconocer que las omisiones representan muestras insatisfactorias, o que no se recibieron, así como las que no se recogieron, de modo que las investigaciones incompletas de laboratorio representan una proporción pequeña.

Cuadro 4. Estado de los datos de laboratorio sobre todos los casos de la población del estudio.

		Muestra de heces sin probar o sin recolectar		Muestras de suero sin probar o sin recoger		Número de informes de laboratorio	
Zonas	Casos	No.	%	No.	%	No.	%
De control mediante placebo	428	56	13,1	80	18,7	14	3,3
Por observación	585	101	17,3	92	15,7	44	7,5

Los resultados de las pruebas de aislamientos de virus se clasificaron como positivos, negativos, sin muestras o insatisfactorios, otros virus diferentes del de la poliomielitis, virus de poliomielitis de tipo no identificado, o pruebas sin realizar. Los virus aislados de 72 pacientes no se identificaron como virus de poliomielitis. Si son infecciones primarias o coincidentes no se puede determinar por completo en este momento.

La interpretación de los estudios serológicos fue mucho más compleja. Los resultados notificados de las pruebas de neutralización, realizadas en cultivos de tejido, se sometieron a análisis. Los valores de los títulos obtenidos variaron moderadamente entre los laboratorios.

Se identificó un virus de poliomielitis en 426 pacientes, y en 376 ocasiones se realizaron también pruebas serológicas. Así, se notificaron 426 aislamientos (100%) con virus identificados: 238 (55,9%) virus tipo I, 53 (12,4%) tipo II y 135 (31,7%) tipo III. En 376 ocasiones (88,3%) se hicieron pruebas serológicas: 299 (79,5%) con sueros apareados obtenidos por primera vez como máximo a los 14 días después del comienzo de la enfermedad, 67 (17,8%) con sueros simples o apareados obtenidos por primera vez como mínimo a los 15 días después del comienzo y 10 pruebas (2,7%) con sueros simples obtenidos como máximo a los 14 días después del comienzo de la enfermedad.

De las 299 pruebas en las cuales el primer suero se recogió dentro de los 15 días posteriores al comienzo de la enfermedad, solo el 44% reveló un aumento de anticuerpos contra el virus homólogo de cuatro o más veces, pero en el 67% de estas pruebas los anticuerpos contra el virus homólogo solo estaban presentes en el suero del paciente. En las otras 67 pruebas, el primero o el único suero se obtuvo a los 15 o más días después del comienzo de la enfermedad; se considera que estos representan serológicamente solo la fase de convalecencia. Pero cuando se añadieron al grupo anterior, el porcentaje del total con anticuerpos solamente contra tipos específicos de virus aislado del paciente, permanecía en el 67%. Es razonable concluir que el anticuerpo único había resultado de la infección por virus prevalente en particular porque concordaba específicamente con el tipo de virus identificado. Esto indica, además, que con anterioridad a esta enfermedad, aquellas personas no tenían anticuerpos contra cualesquiera de los tres tipos de virus de poliomielitis. Sobre la base de estas observaciones, mientras un aumento del título se consideró como positivo definitivo, un nivel sustancial de anticuerpos exclusivamente contra el virus homólogo solo en las primeras y segundas muestras, o solo en un suero posterior, sin aumento del título, se consideró como probablemente positivo.

Es interesante, además, que en estos datos no hay indicación de que la infección con un tipo de virus induzca anticuerpos contra los tipos heterólogos en personas sin antecedente previo, al menos bajo las condiciones de medida empleadas.

Cuando se obtuvo el primer suero antes del décimo día, se manifestó un aumento de cuatro o más veces en el 47% de los segundos sueros; después de esto, la frecuencia disminuía progresivamente.

También fue notorio que, si el título inicial era de 32 o menos, en el 78% de los segundos sueros se observó un aumento de cuatro o más veces, mientras que este aumento se manifestó en solo la tercera parte de aquellos con títulos

Cuadro 5. Aumentos serológicos en los casos con aislamiento de virus.[a]

No. de días después del comienzo de la enfermedad en que se efectuó la primera extracción de sangre	Total	4x aumento solo contra el tipo homólogo	Sin aumento o cambios irregulares	4x aumento contra más de un tipo	% 4x aumento solo contra el tipo homólogo
Total	356	145	191	20	40,7
0-4	76	33	38	5	43,4
5-9	147	71	65	11	48,3
10-14	76	28	45	3	36,8
15-29	44	11	33	0	25,0
30 o más	13	2	10	1	15,4

[a]Se incluyen solamente los casos con dos muestras de suero.

Cuadro 6. Aumentos serológicos en los casos con aislamiento de virus según el nivel de la primera muestra de suero.[a]

Nivel del primer suero	Total	4x aumento solo contra el tipo homólogo	Sin aumento	% 4x aumento
16 o menos	46	40	6	87,0
32 o menos	80	62	18	77,5
64 o menos	108	79	29	73,1
128 o más	150	51	99	34,0

[a]Se incluyen 18 casos con pruebas serológicas insatisfactorias, seis casos sin anticuerpos en el suero de la fase aguda o convaleciente, 20 casos con 4x aumento contra más de un tipo y 54 casos con primera extracción de sangre después de los 14 días.

iniciales de 128 o más. Por lo tanto, la presencia de un título de 32 o más contra el tipo homólogo, incluso con títulos bajos contra otros tipos, se consideró como sugestiva. En ausencia de aislamiento de virus, puede ser que la interpretación probable y sugestiva sea menos segura, porque una enfermedad que se parezca a la poliomielitis pudiera presentarse en un paciente que anteriormente había adquirido anticuerpos contra un solo tipo de virus, pero se puede aceptar que, si la enfermedad aguda observada en el presente fue poliomielitis, entonces el tipo de virus es, por estos criterios, serológicamente indicado.

Para la interpretación de los resultados serológicos se prepararon los siguientes criterios:

A. Con aislamiento de virus de poliomielitis:

1) Positivo. Aumento de cuatro o más veces contra el tipo homólogo exclusivamente.

2) Probablemente positivo. Anticuerpos presentes a nivel de 16 o más en primeros y segundos sueros contra el tipo homólogo exclusivamente, sin aumento; en suero de la fase de convalecencia tomado como mínimo a los 15 días, cuando no se obtuvo la muestra anterior.

3) Sugerente. a) Nivel de 32 o más contra el tipo homólogo; presente en bajos niveles contra el tipo heterólogo. b) Aumento de dos veces contra el tipo homólogo exclusivamente.

4) Indeterminado. a) Solo disponible suero de la fase aguda, menos de 10 días. b) Anticuerpos múltiples, sin cambio distintivo, o cambios irregulares hacia arriba y hacia abajo. c) Aumento de cuatro veces contra más de un tipo.

5) Negativo. a) Sin anticuerpos contra ningún tipo en primero y segundo suero, o solo en segundo suero. b) Bajos niveles, de cuatro a ocho, contra uno o más tipos, sin aumento.

6) Inconsistente. No tenía correspondencia con el tipo de virus notificado.

7) Informes de evidencia serológica de otra etiología.

B. Sin aislamiento de virus de poliomielitis o sin prueba para virus:

1) Positivo. Aumento de cuatro o más veces contra solo un tipo de virus.

2) Posiblemente positivo o sugerente. Los criterios llamados probablemente positivos en el apartado A, cuando están limitados contra un solo tipo, con o sin aumento de dos veces. También nivel alto contra un solo tipo con o sin aumento de dos veces y bajos niveles contra otros tipos.

3) Sugerente. a) Nivel de 32 o más contra el tipo homólogo; presente en bajos niveles contra el tipo heterólogo. b) Aumento de dos veces contra el tipo homólogo exclusivamente.

4) Indeterminado. a) Solo disponible suero de la fase aguda, menos de 10 días. b) Anticuerpos múltiples, sin cambio definitivo, o cambios irregulares hacia arriba y hacia abajo. c) Aumento de cuatro veces contra más de un tipo.

5) Negativo. a) Sin anticuerpos contra ningún tipo en primero y segundo suero, o solo en segundo suero. b) Bajos niveles, de cuatro a ocho, contra uno o más tipos, sin aumento.

6) Inconsistente. No tenía correspondencia con el tipo de virus notificado.

7) Informes de evidencia serológica de otra etiología.

C. Cuando la notificación se refiere exclusivamente a otro virus, se siguieron los criterios del apartado B. Actualmente no se sabe con certeza hasta qué punto aquellos informes representan otros virus por sí solos, o mezclas. Estas últimas se han demostrado en algunos casos. Además, a veces las determinaciones se obtuvie-

ron solo después de efectuar pases en medios de cultivos de monos.

D. En algunos laboratorios se han practicado estudios de los familiares. Cuando se aisló un virus de un familiar y no del paciente, se emplearon los criterios del apartado A.

Integración de los datos para el diagnóstico final

Aunque la frecuencia con la cual se aisló cada virus tendría a aumentar a medida que aumentaba la gravedad clínica de la enfermedad, el fallo en el aislamiento del virus en un número significativo de casos característicos de parálisis indica que en la actualidad este hecho no es suficiente para eliminar al paciente de la clasificación de poliomielítico. Por lo tanto, se ha utilizado una combinación de descubrimientos clínicos, evaluación de músculos y datos de laboratorio para llegar al diagnóstico final. Pero es importante insistir una vez más en que esto no se hizo sin tener información sobre el estado de vacunación del paciente. A continuación, se formularon los criterios para clasificar enfermedades distintas de la poliomielitis paralítica (véanse las páginas 920-921).

A. Sin poliomielitis. Son aquellos casos en los cuales el registro y comentarios clínicos, o comunicación posterior, indicaron otra enfermedad.

Casos con falta de síntomas comunes o indicios de poliomielitis, y en los cuales el examen de líquido cefalorraquídeo resultó negativo o no se hizo.

Casos en los cuales se aislaron exclusivamente virus huérfanos o virus Coxsackie, o había evidencia serológica de una infección activa por virus de parotiditis.

Casos en los cuales no se detectó ningún anticuerpo contra el virus de la poliomielitis.

B. Poliomielitis no paralítica. Se reconoce que este es un grupo difícil de definir, que gradualmente se transforma en casos de la clase de parálisis mínima. A estos los médicos los llamaron casos de poliomielitis cuando exhibían características clínicas típicas, con líquido cefalorraquídeo positivo, con o sin aislamiento de virus o serología positiva, pero no presentaban evidencia significativa de incapacidad muscular.

C. Poliomielitis dudosa. Queda un grupo que, después de una revisión cuidadosa de todos los datos deja la duda en cuanto al diagnóstico de poliomielitis.

D. Casos mortales. En estos casos se hicieron grandes esfuerzos para obtener un registro adecuado del historial y la evolución de los pacientes; se solicitó un examen posmortem para obtener un registro completo. Cuando fue posible, se obtuvieron secciones histológicas para revisión por parte de los médicos. En algunos casos, el examen se efectuó después del embalsamamiento, y solo entonces se obtuvieron muestras para estudio en el laboratorio. En otros casos, el examen posmortem se realizó sin obtener muestras de laboratorio y, en otros, no se hizo la autopsia.

El diagnóstico de poliomielitis se basó sobre el historial de enfermedad grave característica y la evidencia histológica descrita por un patólogo altamente calificado, con o sin aislamiento de virus.

Casos que no se consideraron de poliomielitis se diagnosticaron según un historial que indicaba específicamente otra enfermedad; evidencia patológica importante de otra enfermedad en el examen posmorten y ausencia de cambios característicos del bulbo o médula espinal. No se aisló ningún virus de poliomielitis en estos casos.

Testigos en las zonas de control por observación

Los datos de muchas investigaciones han indicado que la infección por virus de poliomielitis se presenta a una edad más temprana en los grupos socioeconómicos más bajos que en los más altos. Ciertos factores relacionados con estas características podrían estar implicados en la decisión, tomada por los padres, de participar o no en el programa de vacunación, y de esta forma afectar la composición de los grupos. Por lo tanto, se podrían encontrar en la población del estudio diferencias de susceptibilidad relacionadas con estas circunstancias entre los participantes y no participantes. Por consiguiente, a instancia del Centro de Evaluación, en diciembre de 1954 el Centro de Investigación por Encuestas, de la Universidad de Michigan, llevó a cabo un estudio del nivel de educación, conciencia de la propia salud, condiciones de vida y actividades comunitarias de una parte de la población del estudio en 10 de las 11 zonas de control mediante placebo. Se escogió con cuidado una muestra de 1.300 familias de los sujetos del estudio para que representara verdaderamente a la población total estudiada de estas zonas. Se entrevistó a 1.102 familias, de las cuales 665 eran participantes, 56 habían solicitado

al inicio la participación pero estaban ausentes al momento de la primera inoculación y 381 no habían solicitado la participación.

Las entrevistas fueron realizadas por personas adiestradas que no tenían conocimientos específicos del motivo básico del estudio, y por lo tanto no estaban influidas por ellos; tampoco los entrevistados estaban conscientes de que las cuestiones se relacionaban de alguna forma con la poliomielitis o los estudios de campo.

Entre otras cosas, el cuestionario incluyó la siguiente información: composición de la familia, frecuencia de enfermedades, uso de servicios médicos, valoración de los padres sobre la salud de su hijo, actitud hacia inoculaciones profilácticas y su uso en el niño estudiado, conocimientos sobre poliomielitis, comodidades en el hogar, actividades de los padres fuera de la casa o en la comunidad, nivel de ocupación y educación de los padres, edad de la madre, ingresos anuales, y una estimación de las condiciones de vida y del tipo de vecindad. Hay muchas cosas de interés en los detalles de este informe de estudio; no obstante, para los propósitos de este artículo, es suficiente resumirlo, especificando los factores que parecían tener una correlación positiva con la participación en el estudio de campo. Las siguientes diferencias en los grupos de participantes, comparados con los no participantes fueron significativas con un nivel de confianza del 99%.

1. La frecuencia de vacunación contra viruela, difteria y tos ferina tenía una alta correlación con la participación.
2. Los participantes afirmaron con más frecuencia que los no participantes, que "las inyecciones siempre funcionan".
3. Era más probable que las madres de los participantes pasaran dos o más tardes de la semana en actividades fuera de casa, que las madres de los no participantes.
4. Era más probable que las madres de los participantes hubieran completado el ciclo de enseñanza media, que las madres de los no participantes.
5. Una proporción mucho más pequeña de participantes tenían ingresos familiares inferiores a $US4.500. La tasa de participación se incrementaba constantemente según aumentaban los ingresos.
6. Finalmente, la valoración del entrevistador de la calidad de la vecindad del entrevistado y la condición de su vivienda estaba altamente correlacionada con el grado de participación. Los participantes vivían en distritos mejores, y sus casas estaban mejor mantenidas.

Otro aspecto del análisis trató del grado de participación de acuerdo con las mismas características, pero subclasificadas según que el niño fuera alumno de un colegio con alta, mediana o baja participación. Estos descubrimientos son interesantes en relación con cuestiones de motivación pero sirven de poco para clarificar la cuestión básica. Los resultados, junto una valoración de la posible existencia de otros factores desconocidos que se refieren a la incidencia de poliomielitis, y que pudieran influir en un grado distinto a los participantes y no participantes, condujo a que ciertos médicos del Centro de Evaluación sugirieran que, en las zonas de control por observación, los alumnos no vacunados de segundo grado se combinaran con la población vacunada para formar el grupo de estudio que serviría de comparación con la población combinada de primero y tercer grados, que actuaba como testigos... Sin embargo, antes de comenzar los análisis, el personal del Centro de Evaluación consideró que en las zonas de control por observación era preferible tomar la misma población testigo que había sido anunciada a los estados en el momento de su inscripción en el estudio, es decir, comparar la experiencia de poliomielitis en niños vacunados de segundo grado con la experiencia combinada de todos los de primero y tercer grados. Es difícil combinar la incidencia en la población vacunada y no vacunada y conseguir una impresión clara del efecto solo en la vacunada.

Se consideraron y rechazaron otros procedimientos alternativos, por ejemplo el uso como grupo testigo de la porción de primero y tercer grados que indicó su deseo de participar mediante la entrega del impreso de consentimiento de los padres. Este parece ser el grupo ideal para su comparación con los niños vacunados. Lamentablemente, la precisión de los datos sobre el estado de participación de los niños de primero y tercer grados varía mucho según la zona.

RESUMEN DE LAS ESTIMACIONES SOBRE LA EFICACIA DE LA VACUNA

El cuadro siguiente constituye un intento de resumir las diferencias observadas en las diferentes etapas del estudio de la incidencia

de la poliomielitis entre los sujetos vacunados y los testigos. Este cuadro abarca cuatro fases de análisis en las cuales se procuró eliminar progresivamente ciertos casos que no pudieran considerarse con seguridad como casos de poliomielitis...

El primer paso consistió en examinar los datos sobre la totalidad de casos notificados, la totalidad de casos de poliomielitis, la totalidad de casos sin parálisis, y la totalidad de casos de parálisis en las zonas de control mediante placebo así como en las de observación. A lo largo de estas fases de eliminación, hay un aumento progresivo en el porcentaje de eficacia demostrada. No se halló una diferencia significativa en los casos sin parálisis, y cualquier estimación del posible efecto en su tasa de aparición no era fiable. Al eliminar estos casos, junto con aquellos que no se consideraron como de poliomielitis, de modo que solo quedaran los casos de parálisis, se obtuvo una estimación de eficacia de 72% en las zonas de control mediante placebo y de 62% en las de control por observación.

Debido a que los datos indican que los casos clasificados como de parálisis bulboespinal son clínicamente algo más definitivos y producen un porcentaje más alto de aislamiento de virus, la segunda etapa consistió en separar los casos de parálisis espinal de los de parálisis bulboespinal. El número de casos puramente bulbares era demasiado pequeño para que se utilizara adecuadamente. En las zonas de control mediante placebo, la eficacia calculada en los casos de parálisis espinal fue de 60%, con un límite inferior de 39%; en los pacientes con parálisis bulboespinal fue de 94%, con un límite inferior de 81% (un resultado sumamente satisfactorio). En las zonas de control por observación, la eficacia calculada en el grupo de parálisis espinal fue casi idéntica, pero en el grupo de parálisis bulboespinal fue solo de 50%, con un límite inferior de 19%. Estas variaciones destacan la influencia

Cuadro 7. Estimaciones de la eficacia de la vacuna en las diferentes fases de análisis.

Clasificación diagnóstica	Zonas de control mediante placebo					Zonas de control por observación				
	No. de casos		Nivel de	% de eficacia		No. de casos		Nivel de	% de eficacia	
	Vacunados	Testigos	significación	Estimada	Límite inferior	Vacunados	Testigos	significación	Estimada	Límite inferior
I. Total de casos notificados	82	162	<0,001	49	36	76	439	<0,001	44	32
Total de casos de poliomielitis	57	142	<0,001	60	49	56	391	<0,001	54	32
Total de casos de parálisis	33	115	<0,001	72	61	38	330	<0,001	62	51
Total de casos sin parálisis	24	27	NS	–	–	18	61	NS	–	–
II. Parálisis espinal	28	70	<0,001	60	39	20	199	<0,001	66	53
Bulboespinal	2	36	<0,001	94	81	15	100	<0,001	50	19
III. Confirmados por laboratorio										
Espinal	8	45	<0,001	82	65	7	127	<0,001	83	64
Bulboespinal	2	23	<0,001	91	68	9	71	<0,01	60	23
IV. Total de virus positivos										
Total	15	70	<0,001	80	65	20	210	<0,001	69	56
Tipo I	13	39	<0,001	68	41	14	114	<0,001	62	33
Tipo II	0	6	<0,05	100	33	2	34	<0,01	80	33
Tipo III	2	25	<0,001	92	72	4	62	<0,001	78	47

La diferencia de distribución de casos sin parálisis no es significativa en cualquier fase del análisis.
Debido al bajo número, los casos bulbares y mortales se han omitido.
Todos los casos mortales ocurrieron entre testigos.

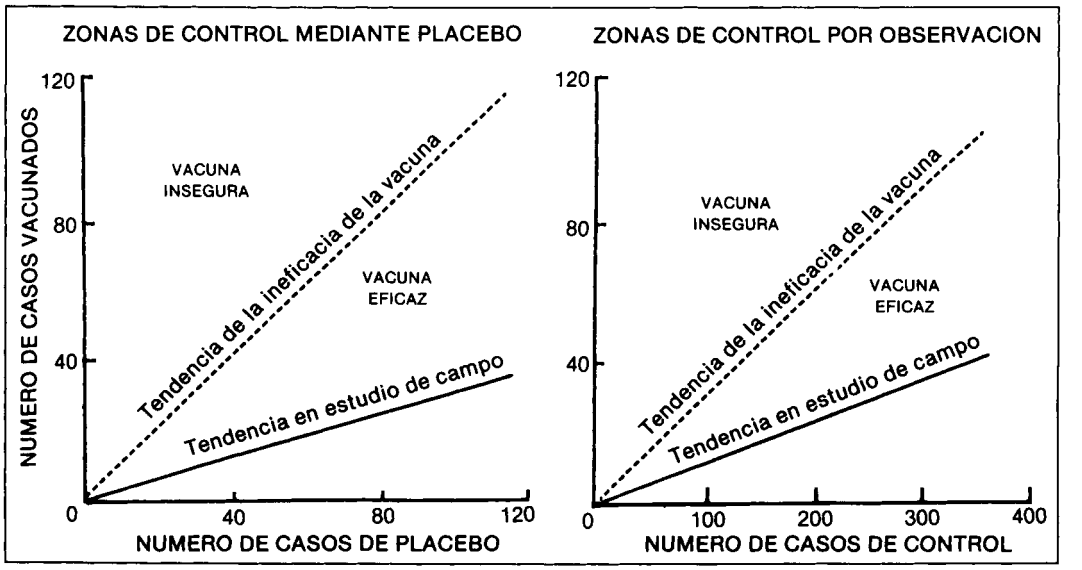
de los números pequeños además de las diferencias en la gravedad del riesgo entre las poblaciones de control mediante placebo y por observación estudiadas.

Puesto que el grupo clasificado como parálisis poliomielítica (sobre todo en los grados más benignos) puede tener casos no relacionados con el virus de la poliomielitis, las siguientes pruebas se realizaron en casos que habían padecido infección por el virus de la poliomielitis, según habían demostrado los estudios de laboratorio. Estos casos representaban un alto nivel de confianza en el diagnóstico. De nuevo, se dividieron en grupos espinal y bulboespinal. La eficacia de la vacuna medida frente a la incidencia de los casos de parálisis espinal fue idéntica en las zonas de control por observación y mediante placebo, de 83 y 82% respectivamente, con límites inferiores de efecto estimado de 64 y 65%, respectivamente. El hecho de insistir en los criterios de laboratorio aparentemente eliminó un número considerable de casos menos influidos por la vacuna y, en realidad, puede contener casos que no son de poliomielitis. Tal como en el análisis anterior, la eficacia medida de casos de parálisis bulboespinal fue de 91% en las zonas de control mediante placebo y de 60% en las zonas de control por observación, y el significado de la diferencia entre el grupo vacunado y el testigo se redujo marcadamente.

El siguiente paso consistió en obtener una medida de la eficacia de la vacuna en todos los casos de poliomielitis de los cuales se aisló un tipo de virus específicamente identificado. No se aceptaron solo datos serológicos. De este modo se pudo evaluar la eficacia de la vacuna contra la infección por diferentes tipos. En las zonas de control mediante placebo, se encontró una eficacia de 68% contra el tipo I, de 100% con un nivel de significación de 0,05 contra el tipo II, y de 92% contra el tipo III. Estos resultados están de acuerdo con los descubrimientos anteriores que demostraron que los lotes de vacuna en general eran menos eficaces contra la enfermedad causada por el virus tipo I. En casos relacionados con virus identificados como de los tres tipos, se notó una eficacia de 80%. Aquí no se incluye una medida de la eficacia de los diferentes lotes de vacuna, aunque existen claras diferencias. Estos datos representan los resultados conjuntos obtenidos con los diferentes lotes de vacuna empleados en las zonas de control mediante placebo.

En las zonas de control por observación se observó la misma tendencia con respecto a los tipos individuales o al total, pero, como en el

Figura 1. Tendencia de los casos de parálisis entre los niños vacunados y sus grupos de testigos, 19 de junio al 31 de diciembre de 1954.



caso de la mayor parte de los datos anteriores, la eficacia calculada fue más baja que en las zonas de control mediante placebo.

No es posible seleccionar de estos datos un valor numérico único que exprese de manera completa la eficacia de la vacuna como experiencia total. Si se toman los resultados de las zonas de observación del estudio, se podría considerar que la vacuna tuvo una eficacia de 60-80% contra la poliomielitis paralítica, de 60% contra la poliomielitis tipo I y de 70-80% contra la enfermedad causada por los tipos II y III.

Sin embargo, la confianza es más alta en los resultados obtenidos de las poblaciones estrictamente controladas y casi idénticas a las de las zonas de control mediante placebo. Partiendo de esta base, se puede sugerir que la vacunación tenía una eficacia de 80-90% contra la poliomielitis paralítica, de 60-70% contra la enfermedad causada por el virus tipo I, y de 90% o más contra la enfermedad por los virus tipo II y tipo III. La estimación sería más segura si se hubiera dispuesto de un número mayor de casos.

LA VIGILANCIA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES DE IMPORTANCIA NACIONAL[1]

Alexander D. Langmuir[2]

En la introducción de su informe general sobre la epidemia de cólera de 1848-1849, William Farr *(1)*, el más destacado de los epidemiólogos estadísticos, escribió:

"Si un ejército extranjero desembarcara en la costa de Inglaterra, tomara todos los puertos marítimos ...asolara la población durante el verano y ...en el año en que se apoderara del país asesinara a 53.293 hombres, mujeres y niños, ...la tarea de registrar los muertos sería indescriptiblemente penosa; y esta pena no se vería reducida por la circunstancia de que en la calamidad por describir, el agente de la destrucción fuera una pestilencia".

Y continuó en los siguientes términos:

"Al seguir el cólera a través de su senda fatal, el investigador encuentra razones para consolarse. Ve lugares de cada lado por donde ha pasado la epidemia, dejando a los habitantes en el completo goce de la salud y la total inmunidad. Y quizás no sea vana la esperanza de que un análisis de los resultados de la ...(invasión) pueda ser el medio de mitigar, si no lo es de prevenir ...(otra); pues cualquiera que sea la causa inmediata del cólera, resultará evidente que en Inglaterra es seriamente letal solo en ciertas condiciones conocidas que admiten en gran medida el remedio".

Advierte luego al lector no aceptar las opiniones expresadas en el informe como "resultados finales" sino confiar plenamente en los datos tabulares "ya que son directamente derivados de los resultados".

Estas citas más bien extensas, en el estilo florido de Farr, revelan solo inadecuadamente su auténtico carácter. Durante sus 40 años de servicio público como superintendente del Departamento de Estadística de la Oficina del Registro General, su extraordinaria productividad demostró su fe inquebrantable en que las leyes naturales rigen la ocurrencia de las enfermedades, que estas leyes pueden ser descubiertas a través de la investigación epidemiológica ordenada y que, al descubrirlas, las causas de la epidemia "admiten en gran medida el remedio".

Su existencia no transcurrió en una torre de marfil. Aceptó la responsabilidad de ocuparse de que se tomara acción sobre la base de sus análisis. Por medio de sus informes semanales, trimestrales, anuales y especiales fue un activo protagonista en las grandes controversias de su época. Era un creyente de la tradición democrática de que el dar a conocer los hechos a quienes necesitan conocerlos es la base para lograr la acción efectiva.

El ejemplo de Farr establece un modelo para el desarrollo de servicios de estadísticas vitales en todo el mundo. Desde su época, solo rara vez, si es que ha ocurrido, se ha igualado su nivel en términos de un uso práctico, inmediato e imaginativo de las estadísticas para la definición de problemas actuales y su control efectivo.

Durante el decenio pasado se realizó en este país un esfuerzo de recuperar parte del antiguo y vital espíritu de William Farr a través del Programa para la Vigilancia de Enfermedades Transmisibles de Importancia Nacional. Es un gran honor que aprecio profundamente, el que se me haya concedido la oportunidad, como Conferencista Cutter para 1962, de narrar en detalle el desarrollo de los conceptos actuales sobre vigilancia, de describir algunos de los principales problemas que se han presentado y de considerar algunos otros que pueden preverse para el futuro inmediato. Al dar una mirada a la gama de materias cubiertas por las distinguidas series de Conferencias Cutter se recibe la impresión de que incluso en esta época de reverencia a los símbolos de la medicina moderna como el catéter intravenoso y el miliequivalente, el hacer una presentación sobre la

Fuente: *New England Journal of Medicine* 268:182-192, 1963.

[1]Conferencia Cutter sobre medicina preventiva, dictada en la Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, el 16 de mayo de 1962.

[2]Jefe, Rama de Epidemiología, Centro de Enfermedades Transmisibles, Servicio de Salud Pública, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos.

práctica general de la epidemiología se encuentra sin embargo dentro del espíritu de este ciclo de conferencias.

El término vigilancia se ha elegido deliberadamente para describir este programa; no es nuevo en el campo de la salud pública, pero su connotación usual se ha aplicado a las personas más bien que a las enfermedades. La vigilancia, cuando se aplica a una persona, significa su observación de cerca para detectar los primeros síntomas de infección sin restringir su libertad de movimiento. Implica el mantener responsablemente una condición de alerta, haciendo observaciones sistemáticas y tomando la acción adecuada cuando sea indicada. No incluye las restricciones del aislamiento ni de la cuarentena.

La vigilancia, cuando se aplica a una enfermedad, significa la atención continua de la distribución y las tendencias de la incidencia mediante la compilación, consolidación y evaluación sistemática de los informes de morbilidad y mortalidad y otros datos pertinentes. Es inherente al concepto la divulgación regular de los datos básicos y sus interpretaciones, entre todos aquellos que han contribuido y a todos los demás a quienes les resulta necesario este conocimiento. El concepto, sin embargo, no abarca la responsabilidad directa de las actividades de control; estas han recaído tradicionalmente en las autoridades de salud locales y estatales, y actualmente aún ocurre así.

Algunos elementos del concepto actual de vigilancia se ven claramente en las etapas iniciales de la historia del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y su Laboratorio de Higiene. Los brillantes estudios de campo sobre la peste, la tularemia, la fiebre de las Montañas Rocosas, la poliomielitis, la pelagra, la brucelosis, el tifus y la influenza se llevaron a cabo en función de problemas locales de importancia nacional. Los vacilantes esfuerzos por establecer un sistema efectivo de notificación de morbilidad y el logro progresivo aunque lento del Area de Registro de Defunciones, la cual no llegó a cubrir el país entero hasta 1933, constituyeron pasos básicos hacia la estructuración de un programa nacional de vigilancia. Aun siendo muy brillantes, estos estudios de campo no eran sistemáticos, y los sistemas de notificación de morbilidad y mortalidad se concibieron en gran medida dotados de una importancia documental a largo plazo más bien que como indicadores epidemiológicamente significativos de los problemas actuales.

En 1946 se inició un cambio fundamental en las relaciones del Servicio de Salud Pública con los estados con la formación del Centro de Enfermedades Transmisibles. Comenzando con la organización de emergencia de guerra conocida como Control de la Malaria en Zonas de Guerra, el Centro fue concebido para convertirse en un organismo grande, bien equipado y de un amplio número de personal con la función esencial de ayudar a los estados en el control de las enfermedades transmisibles *(2)*.

Con el fin de delegar esta responsabilidad, el Centro de Enfermedades Transmisibles necesitaba una fuente sistemática de información acerca de los problemas de enfermedades transmisibles del país. El programa de vigilancia se ha desarrollado a partir de esta necesidad y ha sido moldeado por los diversos problemas y emergencias que ha encontrado a su paso.

Los resúmenes de las experiencias con cuatro enfermedades—malaria, poliomielitis, influenza y hepatitis—sirven de ilustración.

LA HISTORIA DE LA MALARIA

El primer programa nacional de importancia que tuvo a su cargo el Centro de Enfermedades Transmisibles fue el Programa de Erradicación de la Malaria, el cual se basó en el rociamiento intradomiciliario residual de DDT en cada uno de los 13 estados tradicionalmente maláricos. Una larga experiencia y extensas encuestas realizadas a mediados del decenio de 1930 habían establecido que la malaria era un problema endémico de profundas raíces en las secciones rurales de los llanos costeros del Golfo y del Atlántico y de la zona del delta del Mississippi. Además, muchos miles de veteranos de la Segunda Guerra Mundial de regreso de Africa, del Mediterráneo y del Pacífico empezaron a introducir cepas peculiarmente persistentes y recidivantes de *Plasmodium vivax*. Muchos de estos veteranos, durante sus licencias o después de terminar el servicio, regresaban a zonas de endemicidad bien conocida. El temor de un retorno cíclico de la malaria era real para muchos malariólogos de experiencia. La disponibilidad del DDT presentaba una oportunidad desafiante. Se inició un amplio programa de control en colaboración con los estados.

En realidad, este amplio programa de rociamiento de DDT estaba en marcha mucho antes

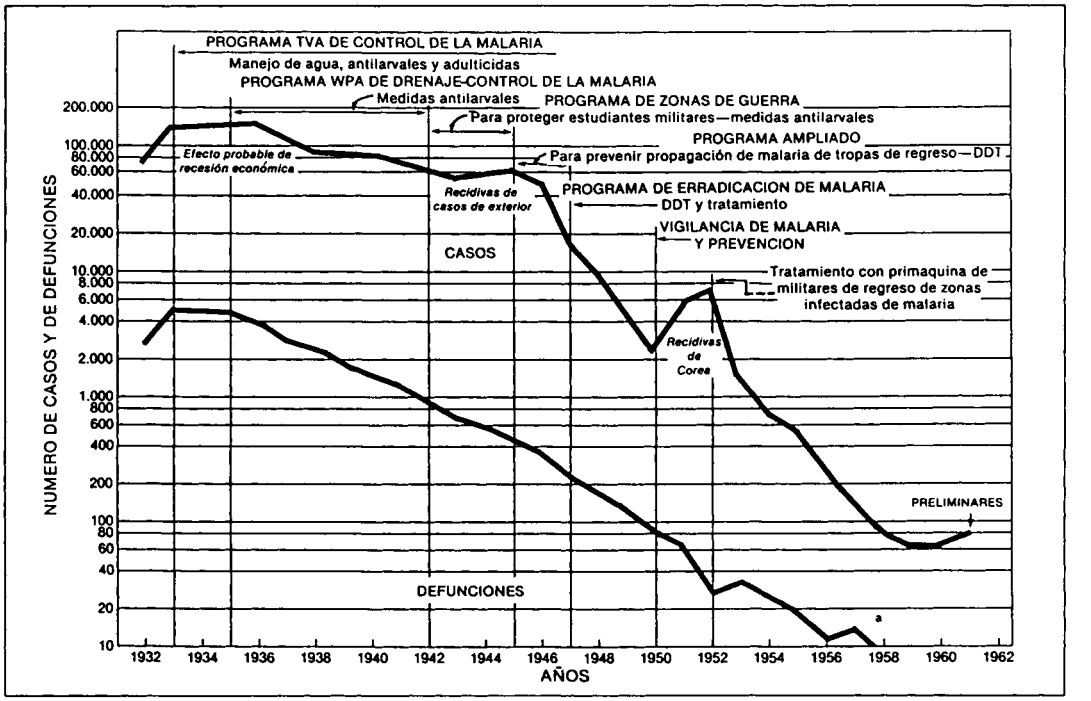
de que se organizaran servicios epidemiológicos efectivos, pero no se había realizado una evaluación al día y completa de la dimensión del problema. Cuando se iniciaron estudios epidemiológicos en 1947, se revelaron hallazgos bastantes sorprendentes. Las simples evaluaciones de los informes de morbilidad y mortalidad indicaron que estas medidas tradicionales contenían grandes errores. La mayor incidencia registrada ocurrió en Mississippi, Carolina del Sur y Texas, pero estos tres estados seguían la práctica de solicitar informes semanales sobre malaria por número de casos atendidos más bien que por el nombre del paciente. Un sistema como este estimula la exageración. Los esfuerzos por justificar los diagnósticos mediante estudios de laboratorio fallaron consistentemente. Comenzando en 1947, Mississippi modificó sus requisitos de notificación. La incidencia bajó de 17.764 casos a 914 en el primer año, y las evaluaciones realizadas incluso entre dichos casos revelaron que solo unos pocos podían confirmarse.

La adopción de nuevos criterios para evaluar la presencia de la malaria se tornó imperativa. Los hallazgos de laboratorio fueron suficientes para confirmar la existencia de un caso genuino, pero la ocurrencia de dos o más casos en relación epidemiológica unos con otros fue la base en última instancia para determinar la presencia endémica. Estos nuevos criterios revelaron muy pronto que la malaria como enfermedad endémica había desaparecido del sur, probablemente antes de que comenzara el programa de DDT *(3)*.

En la Figura 1 se señalan los principales acontecimientos de esta extraordinaria historia de la malaria. El nivel alto y sostenido de 100.000 casos anuales durante los años 30 se percibe en general como la representación de un fuerte subregistro. Amplias encuestas de la Works Progress Administration (WPA) (Administración para el Progreso de las Obras Públicas) en aquel momento confirmaron la existencia de tasas parasitémicas o índices de bazo de 50% o mayores, indicando una amplia infección endémica, en buena medida subregistrada.

Como se acaba de mencionar, sin embargo, en algún momento entre 1935 y 1945 la malaria desapareció misteriosamente, mucho más rápi-

Figura 1. Morbilidad y mortalidad por malaria registrada en los Estados Unidos, 1932-1961.



*En los años posteriores comenzando en 1958 el total de defunciones registradas fue el siguiente: 1958 - 0, 1959 - 1, 1960 - 0, 1961 - 1.

damente de lo que la morbilidad registrada o la mortalidad indicaban. El ligero ascenso en la curva de morbilidad en 1945 refleja el flujo interno de veteranos infectados, pero el agudo descenso de 1947 y posteriormente, es artificial y refleja la eliminación de informes erróneos. El descenso mayor ocurrió claramente más temprano.

El agudo tope de la curva de 1951 y 1952 refleja la Guerra de Corea y la ocurrencia de varios miles de casos entre veteranos que regresaron antes de que se instituyera el tratamiento con primaquina para todos los militares de regreso.

Durante los últimos cinco años la incidencia de malaria registrada en todo el país ha permanecido por debajo de los 100 casos anuales. Actualmente, los estados llevan a cabo una detallada investigación epidemiológica sobre cada caso y notifican al Centro de Enfermedades Transmisibles como parte de un Programa establecido y continuo de Vigilancia de la Malaria. Casi todos los casos pueden explicarse claramente como importaciones. Ocurren a través del país sin relación con zonas anteriormente endémicas. Solo ocasionalmente se presenta un caso confirmado que no puede explicarse más que como autóctono.

La historia de la malaria en este país debería tener un efecto tranquilizante para los epidemiólogos y administradores de salud. La enfermedad que estaba profundamente arraigada en grandes zonas del sur, desapareció en un solo decenio, debido en gran parte, si no totalmente, a un proceso natural más que a medidas de salud pública planificadas. Incluso el hecho de su desaparición no comenzó a apreciarse hasta después de que un amplio programa de control estaba en marcha por varios años. Esta experiencia fue un importante factor que destacó la necesidad de un sistema de vigilancia más al día y más amplio.

POLIOMIELITIS

Al comienzo de su historia el Centro de Enfermedades Transmisibles comenzó a trabajar activamente en la poliomielitis. Un primer esfuerzo de importancia se concentró en el control de moscas en caso de epidemias y como procedimiento de control a largo plazo. En 1953 se auspició una evaluación nacional de gamma globulina que indicó la muy limitada utilidad de esta medida para el control *(4)*. En 1955, sin embargo, se adoptaron importantes planes para la vigilancia nacional de la poliomielitis.

Con el creciente entusiasmo por lograr el éxito de la prueba de campo de Francis de la vacuna de formaldehído inactivado, se hizo un esfuerzo por anticipar qué nuevos problemas se encontrarían y se percibieron dos muy importantes: las posibles fallas de la actividad de la vacuna y la confusión causada por otras enfermedades que se parecen a la poliomielitis. Se consideró la idea de la existencia de un problema de seguridad, pero fue descartada. Después de todo, esto había sido motivo de interés el año anterior, y la prueba de campo de Francis había sido una demostración humana masiva de seguridad.

A las dos semanas del anuncio de los resultados de la prueba de campo, se presentó una crisis nacional sobre la seguridad de las vacunas. En la tarde del 25 de abril se registró un caso de poliomielitis paralítica en Chicago y durante el 26 de abril, cinco casos adicionales en diversas partes de California, entre niños que habían recibido la vacuna contra la poliomielitis producida por un cierto fabricante. El intervalo entre la inoculación y la aparición de síntomas osciló entre cuatro y nueve días. En cada caso, la parálisis se había producido primero en la extremidad inoculada.

La explicación de estos casos no fue evidente. Se encontraron implicados varios lotes diferentes de producción. Los detallados protocolos de producción se encontraban en orden. Los intervalos entre la inoculación y la parálisis parecían cortos, incluso para la poliomielitis inoculada en animales de laboratorio. Se consideró la posibilidad de que la provocación inespecífica de parálisis hubiera sido inducida entre niños naturalmente infectados o de que los seis casos fueran infecciones que simplemente coincidían, sin relación con la vacuna. Sin embargo, algunos epidemiólogos reconocieron los signos nefastos de una epidemia de fuente común, temiendo la ocurrencia de muchos más casos en una ola predecible, determinada por el período de uso de la vacuna implicada y el período de incubación de la poliomielitis inoculada.

En la mañana del 27 de abril, el Cirujano General solicitó al fabricante que retirara de circulación todos los lotes de vacuna, a la espera de una investigación completa. En esta crisis era crucial la necesidad de datos epidemiológicos exactos y detallados sobre todos los casos asocia-

dos a las vacunas. El 28 de abril el Cirujano General ordenó el establecimiento del Programa de Vigilancia de la Poliomielitis en el Centro de Enfermedades Transmisibles.

Se solicitó a todos los funcionarios de salud de los estados que organizaran la pronta investigación de todos los casos de poliomielitis que ocurrieran dentro de su jurisdicción y notificaran los detalles, particularmente los relacionados con la vacunación previa contra la poliomielitis (por teléfono o por telégrafo) a la Unidad de Vigilancia de la Poliomielitis establecida en Atlanta, Georgia. Los virólogos, clínicos y epidemiólogos en posiciones oficiales y académicas contribuyeron también a este centro nacional de información.

El 1 de mayo se envió por correo el primer Informe de Vigilancia de la Poliomielitis a una lista de más de 200 personas, incluyendo a todas aquellas que habían contribuido con datos y a todas las demás que tenían una responsabilidad o interés en el control de la poliomielitis. El informe consistió primordialmente de una lista de datos significativos sobre cada caso relacionado con las vacunas. De esta manera, cada lector podía hacer su propio análisis y llegar a su propia conclusión, en la cual se podía confiar, ya que, citando a Farr, los datos tabulados "se habían derivado directamente de los resultados".

El mes siguiente se emitió una lista diaria de información sobre nuevos casos incluyendo las correcciones y suplementos a los datos previamente registrados sobre antiguos casos, para todas las personas incluidas en la lista de direcciones postales. Además, se preparó y distribuyó un resumen y análisis semanal de los hallazgos. Estos informes y análisis proporcionaron datos regulares para los comunicados de prensa de la Oficina del Cirujano General.

El 27 de abril se decidió solicitar el retiro de la vacuna sobre la base de los informes de seis casos relacionados con vacunas. En la tarde del 1 de mayo, cuatro días más tarde, cuando se emitió el primer informe de vigilancia, se habían registrado 22 casos relacionados con una marca de vacuna; además, se habían relacionado tres casos con una marca diferente.

El 7 de mayo el número de casos relacionados con una marca de vacuna se había elevado a 42, y 7 con otras vacunas. Estos casos se encontraban concentrados en California y en Idaho, donde se había utilizado la mayor parte de la vacuna en cuestión, en clínicas para niños escolares de primero y segundo grados. Sin embargo, una pequeña cantidad de la vacuna se había distribuido comercialmente a través de una gran parte del país, y se habían registrado casos relacionados con la vacuna en 11 estados más.

Se hacía cada vez más claro el origen común del problema. Más del 80% de los casos podían ahora relacionarse con una marca de vacuna, la cual constituía menos del 10% del total de la vacuna distribuida. El reducido número de casos registrados en relación con otras marcas de vacunas había ocurrido a una frecuencia dentro de la expectativa normal para esa fecha del año. Estos no revelaron la localización de parálisis inicial en el lugar de la inoculación, y los intervalos entre la inoculación y la aparición de la enfermedad eran dispersos y no se situaban en el tope en una curva normal del período de incubación. No se indicaba por lo tanto una relación de estas vacunas con los casos.

Así, mientras se acumulaba más información cada día, el problema se iba delineando más y más. Se hizo cada vez más claro que existía una marca particular de vacuna involucrada, más bien que las vacunas de todos los fabricantes. Aunque una revisión a fondo de todos los procedimientos de producción e inocuidad era una exigencia evidente y, de hecho, se encontraba en marcha en ese momento, se estimuló a los demás fabricantes de vacunas a seguir con la producción. Si el programa de vigilancia no hubiera existido y el patrón epidemiológico no hubiera sido tan claro, muchos de los fabricantes de vacunas, y quizás todos, probablemente habrían detenido la producción.

Para finales de la primera semana de mayo parecía que el problema se tenía razonablemente confinado, y podía predecirse con una razonable confianza la ocurrencia de menos de 100 casos totalmente relacionados con vacunas. Existían, sin embargo, informes perturbadores, cuya importancia no estaba clara. En California y en Idaho, los funcionarios de salud se encontraban realizando indagaciones sobre la frecuencia de enfermedades febriles menores y mal definidas que parecían estar ocurriendo entre niños vacunados, de unos pocos días a una semana después de la inoculación. Si bien estas enfermedades se encontraban casi sin clasificar clínicamente, el momento de su ocurrencia era poco usual para un tipo inespecífico de reacción vacunal. La posibilidad de que representaban infecciones abortivas con la cepa Mahoney de

poliovirus y eran por lo tanto infecciosas para otros, constituía una idea inquietante.

El 8 de mayo se diagnosticó poliomielitis en una ama de casa de Tennessee de 28 años, mientras se encontraba de visita en Atlanta. No había sido vacunada, pero sus dos niños habían sido inoculados con la marca de vacuna sospechosa dos semanas antes y habían tenido ataques de "amigdalitis", para lo cual se les había administrado penicilina. El 10 de mayo ocurrió un caso similar en Atlanta.

Fue una coincidencia notable y afortunada que ambos casos ocurrieran en Atlanta, lugar en el que se había usado tan solo una pequeña cantidad de la vacuna en cuestión. De hecho, la información se había notificado informalmente al Centro de Enfermedades Transmisibles antes de hacerlo con los funcionarios locales de salud. Inmediatamente se hicieron verificaciones con los epidemiólogos de California e Idaho, donde se esperaba que ocurriera el número mayor de dichos casos de contacto, si es que en efecto habrían de ocurrir. Para el mediodía del 10 de mayo (hora de Atlanta) no se conocía ninguno de dichos casos, pero hacia la tarde, ambos estados sabían que tenían un problema. El oportuno llamado de alerta desde Atlanta ilustra la importancia del flujo bilateral de información inherente a la vigilancia nacional.

Los principales acontecimientos de abril y mayo de 1955 se resumen en la Figura 2, la cual señala las curvas epidémicas de los casos de vacunados y contactos familiares junto con una explicación de las predicciones iniciales de la dimensión del problema.

La curva del medio muestra las fechas de aparición de la parálisis en los 61 casos relacionados con vacunas. El primero ocurrió el 23 de abril, y el pico se produjo el 27 del mismo mes. Sin embargo, los nuevos casos continuaron hasta mayo, apareciendo unos pocos—quizás de relación vacunal dudosa—al final de mayo. Los 80 casos de contactos familiares paralíticos son un poco más dispersos. Los primeros dos casos aparecieron el 30 de abril y el 1 de mayo, seguidos de casos durante todo el mes de mayo y comienzos de junio. Puede presumirse que la aparición posterior y la mayor dispersión de los casos de contactos familiares tienen relación con el período de inoculación doble involucrado. Había tiempo suficiente para que el niño inoculado incubara la infección hasta el punto de convertirse en un propagador, y había además el tiempo de la incubación normal en el contacto infectado.

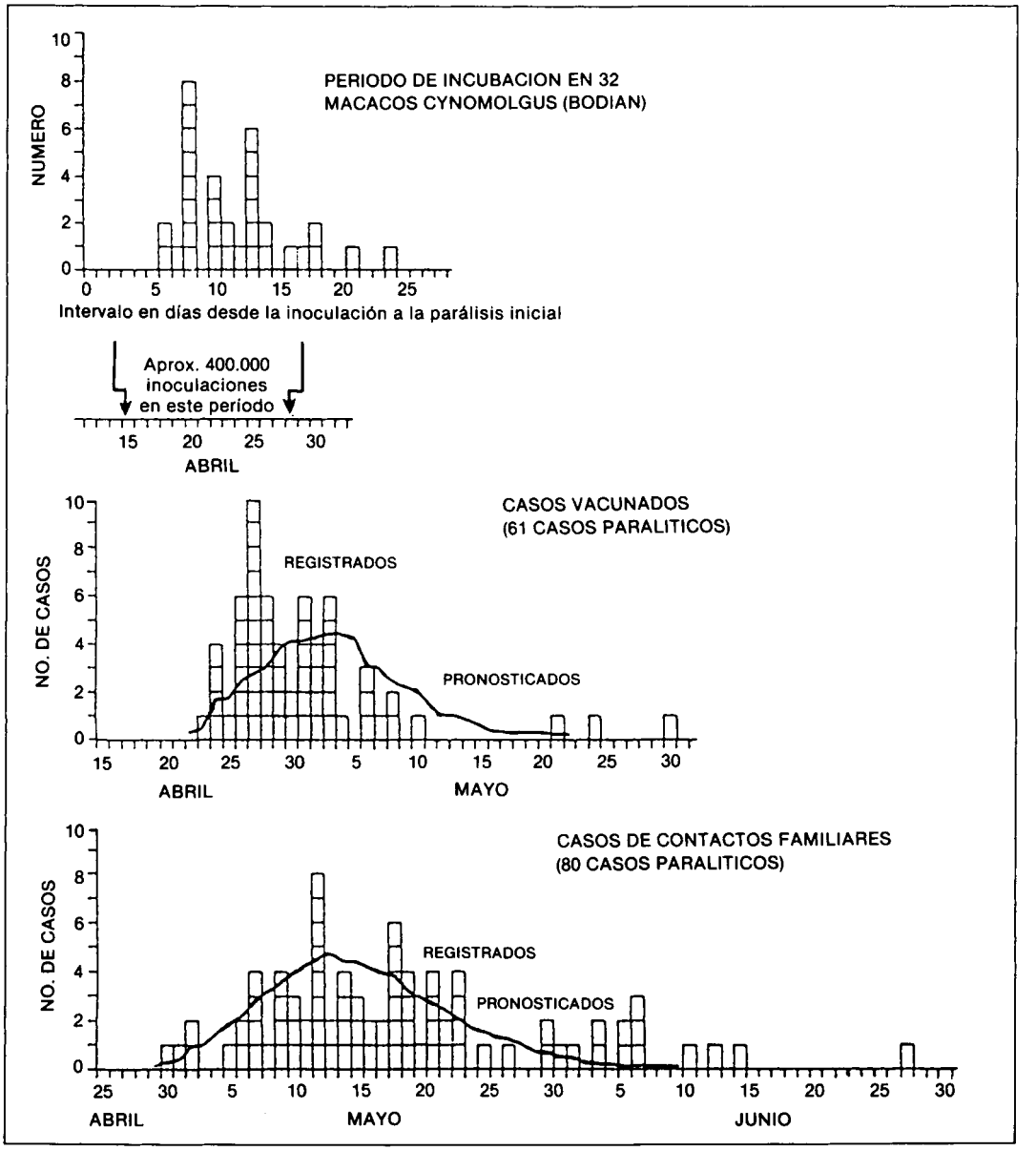
Las curvas pronosticadas fueron determinadas mediante la aplicación de los datos experimentales de Bodian sobre el período de incubación de la poliomielitis inoculada en macacos *Cynomolgus* (que se indica en la curva de la parte superior de la Figura 2) hasta la distribución hipotética del uso de la vacuna. Esta distribución no se conocía con precisión, pero la vacuna se puso a disposición por primera vez el 14 de abril y se retiró el 27 del mismo mes. Durante ese intervalo se distribuyeron alrededor de 400.000 dosis. Para simplificar, se asumió una distribución horizontal de uso de esta vacuna.

Para finales de la primera semana de mayo, la configuración de la curva epidémica de los 42 casos hasta entonces registrados justificaron la conclusión de que ocurriría un total de menos de 100 casos relacionados con vacunas. Para finales de la segunda semana de mayo, cuando se habían registrado nueve casos de contactos familiares, se hizo una predicción aproximada de que el total llegaría a 100 o excedería ligeramente esta cifra. En realidad, los finales totales fueron de 79 para casos relacionados con vacunas, con 61 paralíticos, y para casos de contacos familiares, 105, con 80 paralíticos *(5)*.

Se ha dedicado gran atención a los acontecimientos relacionados con la poliomielitis en la primavera de 1955 por dos razones: se han notificado desde el punto de vista epidemiológico en forma limitada; y la experiencia durante la emergencia y las relaciones que se desarrollaron por necesidad entre el Centro de Enfermedades Transmisibles y los estados y muchos otros laboratorios y organismos de colaboración en todo el país fueron decisivos en la formación del Programa de Vigilancia del Centro de Enfermedades Transmisibles.

La vigilancia de la poliomielitis ha continuado. Semanalmente se producen informes regulares durante la temporada de poliomielitis y a intervalos de tres a cuatro semanas en el invierno. La lista de información por correo se ha ampliado e incluye actualmente más de 700 personas. Todos los estados cooperan en la mayor medida posible presentando un registro de casos individuales que incluye, además de los datos generales de identificación, la historia de vacunación, que es de importancia crítica. Aproximadamente 60 días más tarde el estado presenta

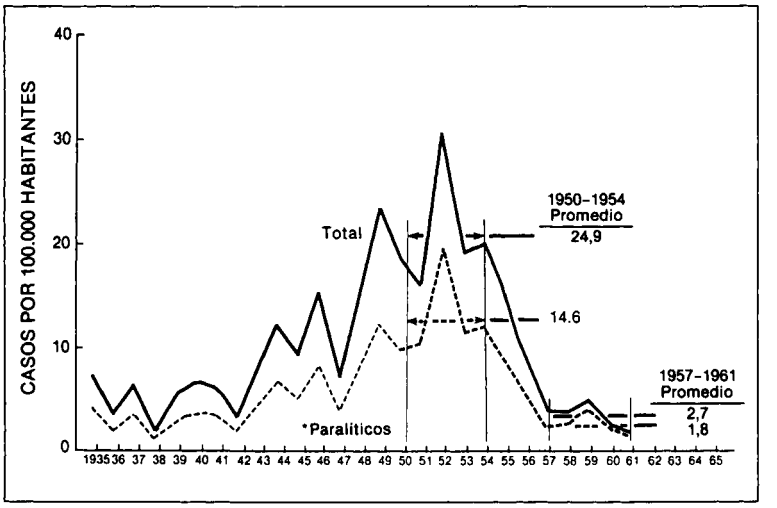
Figura 2. Poliomielitis relacionada con vacuna de un fabricante, abril–junio de 1955.



un informe complementario en el que se verifica el diagnóstico, la presencia y la extensión de la parálisis y los datos adicionales de laboratorio, cuando se conocen. Se considera que el sistema de registro es esencialmente completo. Durante los últimos años se han presentado informes adicionales de 60 días sobre más del 90% del número total de casos inicialmente registrados. La tabulación y el análisis de esos datos han sido de gran valor en la orientación de las decisiones diarias y de los planes futuros para el control y eliminación eventual de la poliomielitis.

El progreso en los últimos siete años desde que se dispone de la vacuna se describe en la Figura 3. Todos los problemas inicialmente previstos en la planificación de la vigilancia de la

Figura 3. Tasas de incidencia anual de poliomielitis en los Estados Unidos, 1935-1961 (Fuente: Oficina Nacional de Estadísticas Vitales).



*Se asume que los casos paralíticos previos a 1951 representan un 50% del total.

poliomielitis, especialmente los asuntos de actividad de la vacuna y de enfermedades que se asemejan a la poliomielitis se han presentado, pero han sido resueltos.

Antes de dejar de lado el tema de la poliomielitis, hay un asunto general que merece mencionarse, ya que incluye las sutilezas del análisis epidemiológico que son siempre interesantes y con frecuencia controvertidas. La Figura 2 muestra la tendencia creciente de la poliomielitis que se inició a principios del decenio de 1940 y continuó hasta comienzos del de 1950. Durante los últimos siete años la tendencia es de fuerte descenso, con una ligera interrupción en 1958 y 1959.

La interpretación de esta curva está en consideración. El descenso de los últimos siete años ¿puede atribuirse confiablemente al uso generalizado de la vacuna, o existe alguna otra explicación tal como una disminución espontánea a causa de una periodicidad natural de largo plazo de carácter desconocido? Tal idea podría sugerir que el programa de vacuna tuvo poco o ningún efecto. Indicaría también que la poliomielitis podría ser recurrente en forma epidémica grave durante el siguiente ciclo. La consideración es válida y las implicaciones son serias.

En mi opinión no existe una base sólida para la hipótesis de ciclos de largo plazo en la poliomielitis en grandes sectores de la población. Sin duda alguna, en las poblaciones limitadas, tales como estados o países pequeños, han ocurrido epidemias muy graves en algunos años, precedidas y seguidas por períodos de incidencia relativamente baja. En grandes poblaciones, tales como la totalidad de los Estados Unidos u otras, sin embargo, no se ha manifestado ningún patrón cíclico. Al contrario, las tendencias crecientes de la poliomielitis en los años 40 y 50 fueron parte de un fenómeno mundial relacionado con el progreso del nivel de vida y la tasa de nacimientos ascendente que siguió a la gran depresión. La explicación comúnmente aceptada es que con una mejor vivienda, la vida suburbana, un mayor acceso al agua y jabón y un gran mejoramiento en la atención de los bebés, el momento de la primera exposición a los antes omnipresentes poliovirus se ha postergado progresivamente hasta una edad en la que el riesgo de desarrollo de la parálisis es mayor. Nada ha ocurrido en este país durante los últimos siete años que haya modificado estas relaciones ecológicas básicas. Por el contrario, ha habido un mejoramiento progresivo en el nivel de vida.

De esta manera, toda la evidencia habría sustentado la predicción de una continua tendencia hacia la elevación de la incidencia a finales de los años 50 y comienzos de los 60 si no se hubiera introducido otro factor, como el programa de

vacunación que afectara esta situación. No hay evidencia que pruebe un descenso. Por lo tanto, es conservadora la selección de la evidencia promedio de cinco años desde 1950 hasta 1954 como nivel de comparación con las cifras actuales. Este promedio para casos paralíticos fue de 22.706, dando una tasa del 14,6 por 100.000. El promedio para el período de cinco años de 1957 a 1961 fue de 3.249 casos, dando una tasa de 1,8. Esto constituye una reducción en las tasas del 87,4%, la cual puede atribuirse muy sustancialmente, si no completamente, al programa de vacunación.

INFLUENZA

Comenzando con el trabajo de Frost *(6)* durante la pandemia de influenza de 1918 y después de la misma, el Servicio de Salud Pública ha estado interesado por mucho tiempo en la epidemiología descriptiva de la influenza. Son notables los estudios extensos de Collins *(7)*, que incluyen encuestas de morbilidad y análisis de mortalidad en exceso. Incidentalmente, Farr *(8)* utilizó esta técnica en 1847. Pero no fue hasta 1957 que el Servicio de Salud Pública asumió una posición de activo liderazgo en un intento por controlar la influenza.

Con los informes de influenza epidémica que se originó en China y se propagó desde Hong Kong, y con la identificación de la cepa A2 (asiática) inmunológicamente precisa, la pandemia mundial prevista por mucho tiempo estaba muy cerca. El Cirujano General ordenó que se llevara a cabo un amplio programa nacional *(9)*, que incluía instar a los fabricantes de productos farmacéuticos a implantar un programa intensivo de producción de vacuna monovalente usando la nueva cepa asiática. La American Medical Association (Asociación Médica Americana), la American Hospital Association (Asociación Americana de Hospitales) y la Association of State and Territorial Health Officers (Asociación de Funcionarios de Salud de los Estados y Territorios) se unieron para realizar un programa educativo para médicos, personal de hospitales y trabajadores de salud con el fin de prepararse para la emergencia prevista. Un programa de vigilancia de influenza asignado al Centro de Enfermedades Transmisibles fue parte intrínseca de este plan nacional.

A mediados de junio todos los epidemiólogos del Centro fueron alertados para tareas de campo de emergencia. Todos los laboratorios de los departamentos de salud de los estados y muchos laboratorios colaboradores del Centro Internacional de la Gripe de la OMS para las Américas dirigidos por el Laboratorio de Virus y Rickettsias del Centro de Enfermedades Transmisibles recibieron también la alerta. Los servicios centrales del Laboratorio y la disponibilidad de las cepas estándar y antisueros de diagnóstico se dieron a conocer públicamente.

El 9 de julio se puso en circulación el primer informe formal de vigilancia de la influenza como labor conjunta de las ramas de Epidemiología y del Laboratorio del Centro. A partir de entonces, el informe se publicó dos veces por semana durante los meses de verano, y luego semanalmente cuando la epidemia estaba en marcha. El informe presentaba extensos resúmenes de datos epidemiológicos descriptivos a medida que se recibía la información. Los hallazgos de laboratorio se añadían tan pronto se disponía de ellos. Los resúmenes de la propagación internacional de la infección constituían una de las secciones importantes

El mantenimiento de la vigilancia de una enfermedad tal como la influenza epidémica, que implicó decenas de millones de casos en el país, presentó problemas estadísticos especiales. El registro y recuento de casos individuales, práctica que aún se mantiene en algunas zonas, es evidentemente una tarea de difícil manejo, lenta y de valor limitado. Se usaron varios índices más efectivos, entre los cuales se incluyeron los siguientes:

Informes narrativos simples de epidemias y brotes.

Informes de prensa sobre la reconocida prevalencia de la influenza en una ciudad o en un condado, medida por el cierre de escuelas o por un ausentismo creciente en la industria.

Informes sistemáticos de ausentismo entre los empleados de una industria grande, de servicio público nacional.

Análisis actualizados del exceso de mortalidad por influenza y neumonía notificada semanalmente por 108 ciudades.

Análisis actualizados de las tasas de enfermedades respiratorias agudas de la National Health Survey (Encuesta de Salud Nacional).

El recuento total de la pandemia de influenza asiática de 1957 ha sido publicado *(9-11)*. Los primeros brotes se reconocieron a principios de junio entre las tripulaciones de buques navales

en Newport, Rhode Island, e independientemente en varias bases de California. La propagación fue más evidente en California cuando se produjeron agudos brotes entre el personal naval de tierra, y entre grupos de estudiantes que asistían a campos de orientación juvenil y conferencias especiales donde se encontraban congregadas grandes cantidades de personas en lugares muy concurridos.

El 26 de junio un grupo de 1.688 delegados de 43 estados y un país extranjero se reunieron en una conferencia religiosa en Grinnell, Iowa. Las instalaciones universitarias normalmente albergaban a unos 800 estudiantes. Un grupo de 100 delegados de California había fletado un coche ferroviario para el viaje. En el camino se produjeron varios casos de influenza. A su llegada, estos 100 delegados se mezclaron cuidadosa y ordenadamente entre los 1.600 restantes en un verdadero espíritu de compañerismo.

La epidemia subsecuente fue explosiva. Para el 1 de julio habían ocurrido unos 200 casos clínicos de influenza. La conferencia se interrumpió totalmente, y las delegaciones separadas, cada una con la infección ya bien establecida, comenzaron a regresar a sus hogares, propagando así aún más la nueva cepa de virus a través del país.

La conferencia Grinnell fue sin duda tan solo un ejemplo individual, aunque muy vívido, de la forma de propagación y de la extensa siembra del nuevo virus que seguramente ocurrió. Durante todo el verano, sin embargo, los brotes de influenza no presentaron la tendencia a propagarse a nivel de la comunidad y quedaron confinados, con pocas excepciones, a los grupos de densa población.

Una de dichas excepciones ocurrió en la parroquia de Tangipahoa, Louisiana, donde las escuelas abren temprano en agosto para que los niños puedan salir a la recolección de fresas en la primavera. En estas escuelas se desencadenaron brotes súbitos a las dos semanas de la apertura. Esta experiencia constituyó un augurio de los acontecimientos que siguieron cuando el patrón normal de asistencia escolar comenzó a principios de septiembre *(12)*.

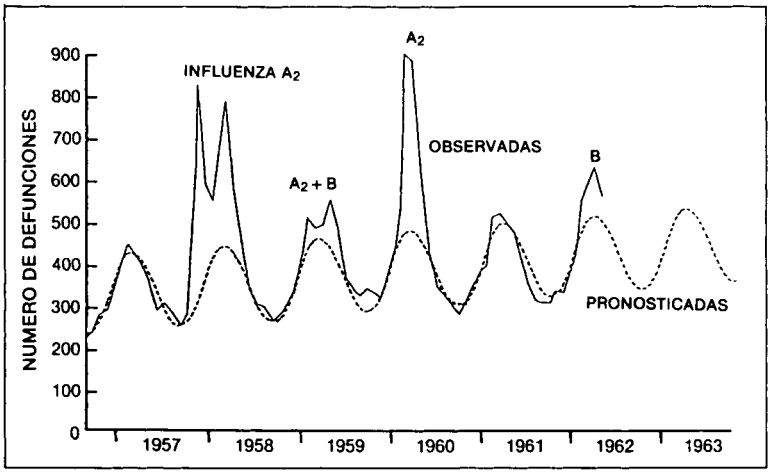
La siembra inicial había sido suficiente. Para mediados de septiembre aparecieron epidemias simultáneamente, en gran parte entre niños escolares, en todas partes del país. No era ya posible seguir el rastro de la propagación como lo había sido tan vívidamente en junio y julio. Los informes recibidos de la Unidad de Vigilancia de la Influenza revelaron que para mediados de diciembre la epidemia había afectado a todo el país.

La experiencia de 1957 con la pandemia de influenza asiática y con las epidemias subsiguientes han centrado de nuevo la atención en la necesidad de adoptar una acción organizada para lograr un control más efectivo. La mortalidad por neumonía-influenza en 108 ciudades de los Estados Unidos para el período de mediados de 1956 a abril de 1962 se indica en la Figura 4. Sobresalen las dos olas de mortalidad de la pandemia asiática de 1957-1958. El año siguiente solamente ocurrió un ligero exceso de mortalidad el cual se relacionó con la actividad de las cepas tanto A_2 como B. Desde enero hasta marzo de 1960 se produjo una fuerte epidemia de influenza de A_2, particularmente severa en el sur de California, que había sido la gran excepción en 1957. El invierno de 1960-1961 transcurrió esencialmente exento de influenza epidémica, pero durante el invierno de 1961-1962 hubo una extensa epidemia de influenza B; de hecho, la gravedad de esta epidemia, medida por el exceso de mortalidad, fue la mayor de cualquier epidemia de influenza B desde 1936.

Aunque la mortalidad por neumonía-influenza es el índice más sensitivo para describir una epidemia de influenza, estas cifras no reflejan verdaderamente la cuota total de víctimas de la enfermedad. La influenza es con frecuencia letal entre las personas de edad y los pacientes de una enfermedad crónica aunque puede aparecer una amplia variedad de diagnósticos en los certificados de defunción. El total de exceso de mortalidad es sin duda una medida más precisa de los costos en términos de defunciones atribuibles a la influenza. Tomando juntos el período de seis meses de octubre 1957 a marzo 1958, y el período de tres meses de enero a marzo de 1960, el exceso de mortalidad asciende a 86.000 defunciones. Aproximadamente las dos terceras partes de estos pacientes tenían 65 o más años de edad, y el 25%, de 45 a 64 años. Solo una tercera parte de los casos fueron clasificados en los registros de defunciones como neumonía-influenza; la mitad de ellos se había atribuido a enfermedad cardiovascular-renal, y el 15% a otras causas.

Este hecho notable de un exceso de 86.000 defunciones constituye la base para la recomen-

Figura 4. Defunciones por neumonía-influenza en 108 ciudades de los Estados Unidos (preparada por el Dr. Robert E. Serfling, Jefe de la Sección de Estadísticas, División de Epidemiología, Centro de Enfermedades Transmisibles).*



dación del Comité Asesor del Cirujano General sobre el control de la Influenza de estimular la inmunización anual de los ancianos y de los afectados por enfermedades crónicas. Puesto que se reconoce que muchos estudios recientes han demostrado el valor protector de las actuales vacunas contra la influenza, lo más razonable es suponer que la inmunización de los grupos en mayor riesgo de muerte proveerían una firme medida de protección. No se han concebido campañas masivas de inmunización, sino más bien que la inmunización anual de los ancianos y los afectados por enfermedades crónicas debería convertirse en una rutina aceptada de buena práctica médica y geriátrica.

HEPATITIS

La historia de la hepatitis desde el punto de vista de la salud pública ilustra el grado al cual las rigideces de la tradición, la inestabilidad de la moda y la falta de datos epidemiológicos sistemáticos pueden obstaculizar el progreso. Esta enfermedad, o más bien esta mezcla de enfermedades específicas, ha sido largamente reconocida como un problema militar de salud importante, algunas veces decisivo en las campañas; sin embargo, solo en los 10 ó 15 últimos años las autoridades de salud han aceptado que el problema ha penetrado dentro de su esfera de actividades. No fue hasta 1950 que la enfermedad se hizo de notificación común, y solo en 1954 empezó a ser notificada por todos los estados.

Comenzando en 1950, el Centro de Enfermedades Transmisibles empezó a tomar parte activa en investigaciones epidemiológicas de campo sobre la hepatitis. Muchos brotes se propagaron por contacto, describiéndose unas pocas epidemias transmitidas por el agua. Se realizaron esfuerzos para evaluar la gammaglobulina en la profilaxis de la enfermedad, con un éxito limitado. Un análisis retrospectivo de las estadísticas de morbimortalidad ayudó a caracterizar el problema *(13)*, pero no se emprendió una vigilancia sistemática hasta 1960. Al comienzo, se pusieron en circulación informes trimestrales resumiendo las tendencia actuales y dando las noticias importantes; más recientemente, se ha intentado publicar un calendario mensual de notificación.

Durante los dos últimos años han ocurrido varios hecho de considerables consecuencias. El año de 1961 fue un año récord, con 72.000 casos registrados. La gravedad de la hepatitis sérica, resultado de técnicas deficientes de esterilización, se demostró vívidamente en un brote que involucró más de 40 casos y 15 defunciones en la práctica de un solo médico. Se estableció por primera vez en este país la importancia de los mariscos crudos, tanto ostras como almejas,

como factor ocasional de la propagación de la hepatitis infecciosa. Estos y otros hechos han llegado a reconocerse por lo menos en parte como resultado—y en varios casos como resultado directo—del programa de vigilancia, tanto a nivel nacional como de los estados.

La Figura 5 muestra la incidencia de casos de hepatitis registrados desde 1954 hasta el presente. Obsérvese la variación estacional, con la más alta frecuencia en los meses de invierno y la más baja durante el verano. Una periodicidad de siete años es también evidente; los picos se produjeron en 1954 y 1961. Un patrón rítmico semejante le hubiera resultado fascinante a William Farr y a todos los teóricos de las epidemias anteriores, puesto que un fenómeno regular debe regirse por leyes naturales relativamente simples y sería ideal que pudieran concebirse.

Una comparación de las tendencias de la morbilidad y de la mortalidad revela una conclusión epidemiológica que es sorprendente para muchos. La Figura 6 muestra las tasas mensuales de incidencia registradas, en escalas tanto aritméticas como logarítmicas, para casos y defunciones atribuidas a la hepatitis vírica de 1952 a 1962. Aunque el cambio estacional puede variar hasta 3:1 y la extensión entre el pico y la máxima depresión en la periodicidad a largo término varía hasta 7:1, la tasa de mortalidad a través de todo ese período es esencialmente constante. No se observa ninguna variación estacional o periódica.

Se reconoce ampliamente que las variaciones en la curva de incidencia reflejan variaciones en

Figura 5. Casos de hepatitis infecciosa registrados en los Estados Unidos desde 1954, por períodos de cuatro semanas.

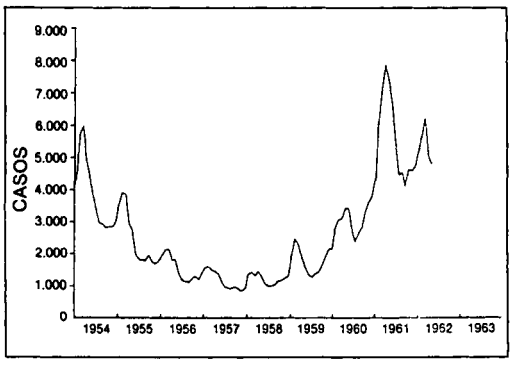
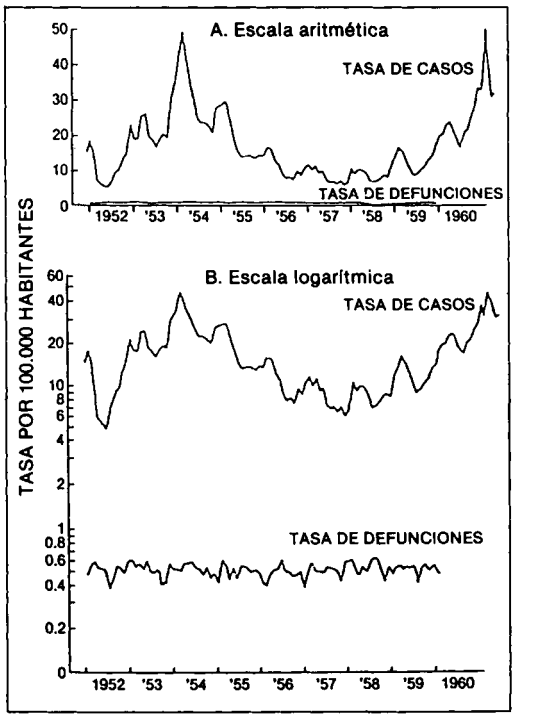


Figura 6. Tasas de casos y defunciones por hepatitis vírica en los Estados Unidos, 1952–1960 (tasa mensual ajustada a una base anual).



la prevalencia de hepatitis infecciosa. Incluidos entre los datos se encuentra también por supuesto un número desconocido de casos de hepatitis sérica que probablemente ocurren a una tasa muy constante. La constancia de la curva de mortalidad revela que la mayoría de las muertes—si no todas—atribuibles a la hepatitis deben ser resultado de la hepatitis sérica y que la hepatitis infecciosa muy raras veces es fatal, si es que lo es en absoluto.

Al final del invierno de 1961 el Dr. William Dougherty, epidemiólogo del Estado de New Jersey, notificó que la incidencia de la hepatitis en su estado era predominantemente en la población adulta. Al principio atribuyó esta observación al énfasis reciente en la notificación de enfermedades transmisibles por hospitales. El Centro de Enfermedades Transmisibles recomendó mayor investigación, y pronto se hizo evidente que la observación era real. Los pediatras no veían la enfermedad; los internistas sí la veían. Algunas investigaciones de campo más intensivas en zonas seleccionadas de alta inci-

dencia en la población adulta revelaron que una alta proporción de los pacientes, el 50% o más, registraban una historia de consumo de almejas crudas 20 a 40 días antes de la aparición. Los datos de control acerca de un consumo similar de almejas crudas entre adultos residentes en los mismos vecindarios revelaron unas tasas de consumo del orden del 15% o menos.

La investigación se extendió entonces progresivamente a otras zonas, con resultados similares. Así, podía incriminarse a las almejas crudas, pero el rastreo de los orígenes de estas almejas contaminadas demostró ser más difícil. Un equipo mixto de New Jersey y del Centro de Enfermedades Transmisibles, dirigido por el Dr. D. A. Henderson, comenzó un seguimiento de los orígenes de varios cientos de casos. Lentamente, la evidencia se concentró en Raritan Bay. El 1 de mayo esta zona se cerró oficialmente a la pesca de mariscos *(14, 15)*.

EL FUTURO

Claramente, no es función de la vigilancia predecir el futuro a largo plazo, pero resulta apenas prudente prever los problemas inmediatos que pueden esperarse sobre la base de hechos actualmente conocidos y conceptos actualmente aceptados, si bien algunos pueden ser erróneos. Las limitaciones del tiempo fuerzan la restricción de los comentarios a los cuatro ejemplos presentados.

La malaria ha dejado de ser un problema en este país, y no lo será a menos que ocurran grandes cambios en el nivel de vida. Continuará un nivel de aproximadamente 100 casos confirmados anualmente y podría aumentar según el flujo interno y externo de viajeros—militares y civiles, estadounidenses y extranjeros—de todas partes del mundo. La Organización Mundial de la Salud y el programa de ayuda externa de los Estados Unidos se encuentran ahora comprometidos en una campaña de erradicación mundial de la malaria. El actual Programa de Vigilancia de la Malaria podría servir de índice aproximado del éxito de este esfuerzo.

La poliomielitis entra ahora en una nueva fase. Las vacunas de administración oral se están usando extensamente en una amplia variedad de campañas. La inmunidad de la población mejorará sustancialmente. Si las vacunas se usan con la suficiente extensión y sensatez, la tendencia declinante deberá acelerarse, aunque esto puede ser difícil de medir. El temor de muchos epidemiólogos, sin embargo, es que la inmunización del segmento más importante de la población, los niños menores de un año de edad y en edad preescolar, no será completa ni se mantendrá indefinidamente. El entusiasmo actual puede disminuir. Después de unos pocos años, pueden surgir y crecer concentraciones aisladas de niños deficientemente inmunizados. Puede esperarse que se desarrollen epidemias entre dichos grupos, quizás de una gravedad sin precedentes. Las herramientas se encuentran a mano a través de la administración masiva de la vacuna oral para frenar tales brotes, pero se requiere gran presteza en el reconocimiento, precisión en el diagnóstico y rapidez en la acción administrativa si se quieren prevenir docenas o incluso centenares de casos. Cuando un caso confirmado de poliomielitis ocurra en el futuro, la reacción deberá ser similar a la que se asocia hoy con la viruela.

La influenza continuará su patrón de epidemias cíclicas en el mundo y continuará reclamando su cuota periódica de exceso de mortalidad, buena parte de la cual es prevenible. Debe estimularse que en general se acepte la práctica de inmunización de los ancianos y los afectados por enfermedades crónicas. La extensión del programa a cantidades cada vez mayores de personas—por ejemplo, aquellos entre los 45 y 64 años de edad—es un lógico paso hacia adelante. Los métodos para asegurar los componentes antigénicos correctos de la vacuna—es decir, correctos para las próximas epidemias, no las pasadas—presentan un desafío real para los influenzólogos.

La hepatitis seguirá declinando en incidencia durante los tres próximos años y luego aumentará de nuevo, de acuerdo con su ciclo de siete años. No se cuenta aún con medidas prácticas para influir sobre este fenómeno característico. Obviamente, el desarrollo de una vacuna efectiva, constituiría dicha medida de control. El nivel constante de defunciones resultantes de la hepatitis sérica presenta un desafío muy real para aquellos que utilizan el enfoque de la vigilancia. La epidemiología más básica es capaz de describir y definir este problema. La vigilancia de la hepatitis en los adultos, incluyendo los estudios diseñados para distinguir la hepatitis sérica de la hepatitis infecciosa, debería agudizar la detección de brotes futuros derivados de técnicas estériles deficientes y otras causas que son actualmente poco claras.

CONCLUSIONES

Al limitar los comentarios sobre la vigilancia a cuatro ejemplos, no he tenido la intención de reducir la consideración de otros problemas nacionales importantes. Debe hacerse mención de que se ha mantenido y continúa la vigilancia—de alguna manera—de la viruela, la difteria, la encefalitis vírica, las infecciones enterovíricas, el ántrax, la rabia, la psitacosis y la brucelosis. Se encuentran en buena marcha estudios de vigilancia de las infecciones por salmonella, los cuales cuentan por lo menos con un grupo seleccionado de estados voluntarios y otros organismos interesados. Los estudios piloto sobre la vigilancia de las infecciones estafilocócicas y grammnegativas contraídas en hospitales se encuentran en progreso desde hace varios años. No se han iniciado aún esfuerzos por establecer programas de vigilancia sistemática para problemas de importancia básica, aparte de la influenza, tales como el sarampión, las infecciones estreptocócicas y las infecciones respiratorias víricas agudas. No hay duda de que estos son problemas nacionales. Su vigilancia cae claramente dentro del ámbito de las responsabilidades del Centro de Enfermedades Transmisibles. Queda mucho por hacer.

He intentado señalar en esta conferencia que continúan existiendo muchas enfermedades transmisibles de importancia nacional. Aunque en cierta forma pasadas de moda, son claramente asuntos sin resolver. Al enfocar estos problemas, los principios de William Farr son tan plenamente aplicables hoy como lo fueron hace un siglo. La base de una vigilancia efectiva es el flujo de doble vía, corriente y preciso, de información entre todos los que tienen necesidad de ella.

Cuando surgen grandes problemas de salud, alguien debe tomar decisiones. Esta no es responsabilidad básica del epidemiólogo. Las consideraciones administrativas, políticas y técnicas deben también pesarse. Es función de los epidemiólogos presentar los hechos a quienes toman las decisiones.

Una buena vigilancia no necesariamente asegura que las decisiones sean las correctas, pero reduce las posibilidades de error en las mismas.

Referencias

(1) Farr, W. Cholera epidemic, 1848-1849. En: N. A. Humphreys (ed.), *Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of.* Londres, E. Sanford, 1885, págs. 333, 334.

(2) Andrews, J. M. United States Public Health Service, Communicable Disease Center. *Public Health Rep* 61:1203-1210, 1946.

(3) Andrews, J. M., G. E. Quinby y A. D. Langmuir. Malaria eradication in United States. *Am J Public Health* 40:1405-1411, 1950.

(4) United States Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. *An Evaluation of the Efficacy of Gamma Globulin in the prophylaxis of Paralytic Poliomyelitis as Used in the United States, 1953: Report of the National Advisory Committee for Evaluation of Gamma Globulin in Prophylaxis of Poliomyelitis.* Washington, D.C., Government Printing Office, 1954. (Public Health Monograph No. 20.)

(5) Langmuir, A. D., N. Nathanson y W. J. Hall. Surveillance of poliomyelitis in the United States in 1955. *Am J Public Health* 46:75-88 1956.

(6) Frost, W. H. Epidemiology of influenza. En: *Papers of Wade Hampton Frost, M. D.: A contribution to epidemiological method.* Editado por K. F. Maxcy. Nueva York, Commonwealth Fund, 1941, págs. 321-339.

(7) Collins, S. D. Review and study of illness and medical care with special reference to long-time trends. *Public Health Monogr* No. 48, 1957, págs. 1-86.

(8) Farr, W. Cholera epidemic, 1848-1849. En: *Vital Statistics: A memorial volume of selections from the reports and writings of.* Editado por N. A. Humphreys. Londres, E. Sanford, 1885, pág. 330.

(9) Burney, L. E. *et al.* Asian variant: influenza: type A. *Public Health Rep* 73:99-178, 1958.

(10) Trotter, Y., Jr. *et al.* Asian influenza in United States, 1957-1958. *Am J Hyg* 70:34-50, 1959.

(11) International Conference on Asian Influenza. University of California School of Medicine and Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, U.S. Public Health Service. *Am Rev Resp Dis* 83:1-219, 1961.

(12) Dunn, F. L., D. E. Carey, A. Cohen y J. D. Martin. Epidemiologic studies of Asian influenza in Louisiana parish. *Am J Hyg* 70:351-371, 1959.

(13) Sherman, I. L. y H. F. Eichenwald. Viral hepatitis: Descriptive epidemiology based on morbidity and mortality statistics. *Ann Intern Med* 44:1049-1069, 1956.

(14) Dougherty, W. J. y R. Altman. Viral hepatitis in New Jersey, 1960-1961. *Am J Med* 32:704-736, 1962.

(15) Henderson, D. A. Relationship of infectious hepatitis to consumption of raw clams from Raritan Bay. Trabajo presentado en la Conference in the Matter of Pollution of the Interstate Waters of Raritan Bay (New Jersey-New York) and Its Tributaries. Nueva York, 22 y 23 de agosto de 1961.

CONTROL EPIDEMIOLOGICO SELECTIVO EN LA ERRADICACION DE LA VIRUELA[1]

William H. Foege,[2] J. Donald Millar[3] y J. Michael Lane[4]

En el Programa de Erradicación de la Viruela en el centro y oeste de Africa, en el otoño de 1968 se introdujo un cambio de estrategia. Se dio alta prioridad a la eliminación de los focos de viruela en lugar de limitar las actividades a una vacunación masiva. Los progresos del programa a partir de septiembre de 1968 muestran que el cambio de enfoque condujo a actividades de vigilancia activa con las que se descubrieron más casos de viruela que con el sistema de notificación oficial. Todos los brotes conocidos de viruela se investigaron en 1969. Las vacunaciones totales no fueron afectadas por el cambio de estrategia. El ataque a los focos de viruela logró impedir en 1969 el incremento estacional previsible y dio como resultado una interrupción de la transmisión de la viruela en el centro y oeste de Africa.

INTRODUCCION

La creencia de que la viruela es una de las enfermedades más contagiosas *(1, 2)* a menudo ha dado por resultado campañas nacionales de vacunación sistemática para incrementar la inmunidad en todas las regiones geográficas, independientemente de que la región esté o no afectada por la viruela. En el pasado, muchos programas de erradicación se planificaron solo sobre la base de las características de la población, olvidándose la distribución de la viruela en la población. Los programas de erradicación se consideraron equivalentes a los programas masivos de vacunación. Recientemente, en 1964, un Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud afirmó que "el objetivo ...ha de ser la cobertura del 100% de la población" *(3)*. Un enfoque epidemiológico basado específicamente en la interrupción de la transmisión había recibido poca atención por parte de los países endémicos.

Observaciones de campo recientes han demostrado que la viruela no es una de las enfermedades más contagiosas. Pocas veces las personas infectadas transmiten la enfermedad a más de dos o tres personas en promedio, y casi siempre la transmisión ocurre dentro del propio domicilio. Además, la viruela típicamente solo afecta a un porcentaje pequeño de pueblos al mismo tiempo. El examen de un distrito con viruela endémica en la India reveló que, al mismo tiempo, ni siquiera el 1% (20 de 2.331) de los pueblos estaban afectados por la viruela y, en el punto inferior, solo siete pueblos (0,3%) tenían casos de viruela *(4)*. La evolución lenta de los brotes y la agrupación de los mismos indica que un enfoque epidemiológico de la interrupción de la transmisión puede tener un mérito particular. Por último la estacionalidad de la ocurrencia de la viruela es tal que, en cierto período del año (durante el período de baja incidencia), la interrupción de la transmisión sería fácilmente realizable.

En enero de 1967, 20 países del centro y oeste de Africa iniciaron un programa regional coordinado de erradicación de la viruela, con apoyo técnico y material de la Agencia para el Desarrollo Internacional (EUA), los Centros para el Control de Enfermedades (EUA) y la Organización Mundial de la Salud. Hasta julio de 1968, en los 20 países del área habían sido vacunadas 47 millones de personas, aproximadamente el 40% de la población. Sobre la base del bien establecido patrón estacional, se preveía que en el centro y oeste de Africa la viruela alcanzaría un mínimo en septiembre y octubre. Durante

Fuente: *American Journal of Epidemiology* 94(1):311-315, 1971.

[1]Programa de Erradicación de la Viruela, Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, E.U.A.
[2]Director, Programa de Erradicación de la Viruela, Centros para el Control de Enfermedades.
[3]Director, División de Servicios Estatales y de la Comunidad, Centros para el Control de Enfermedades.
[4]Ayudante del Director, División de Servicios Estatales y de la Comunidad, Centros para el Control de Enfermedades.

el período 1960-1967, la razón media entre los casos conocidos en septiembre y los casos conocidos durante los 11 meses siguientes era de 1:27. La razón entre los casos conocidos en abril (el período estacional más alto) y los casos conocidos durante los 11 meses siguientes era de 1:5. Por lo tanto, los equipos de control epidemiológico podrían utilizarse de forma más eficiente durante el otoño, es decir, el período de más baja transmisión.

Se decidió emprender las actividades de control epidemiológico como una medida prioritaria, aunque se redujeran los esfuerzos de vacunación masiva. A comienzos de septiembre de 1968, las actividades de control epidemiológico fueron coordinadas en ocho países (Alto Volta, [hoy Burkina Faso] Dahomey [hoy Benin], Guinea, Malí, Níger, Nigeria, Sierra Leona y Togo), todos ellos incluidos entre los 20 países afectados por la viruela. Se utilizó un neologismo, "la escalada de erradicación", para identificar aquellas actividades, y se emplea en este artículo debido a que para las personas que participaban en el Programa de Erradicación de la Viruela en el centro y oeste de Africa, llegó a ser sinónimo de una serie de métodos.

METODOS

Durante la escalada de erradicación se emplearon cuatro métodos principales: vigilancia activa, investigación de brotes, control de brotes y la rápida comunicación de informaciones acerca de la enfermedad.

Vigilancia

Los países participantes utilizaron diversas técnicas para localizar los casos de viruela. El sistema normal de notificación de la enfermedad se utilizó como un método para determinar dónde deberían trabajar los equipos de control. Este método constituye un sistema de vigilancia pasiva porque requiere espera para producir informes sobre la viruela. Además, se aplicaron las técnicas de vigilancia activa, que aquí se definen como intentos de encontrar casos de viruela no conocidos por medio del sistema normal. Se utilizaron periódicos, radios y cartas para alertar al público y solicitar información sobre casos de viruela. Se implantaron sistemas de vigilancia informal ampliamente dispersos mediante la cooperación de otros servicios de salud (malaria, lepra), otros funcionarios (profesores, carteros rurales, personal de proyectos agrícolas), autoridades locales (jefes de poblados), y agencias voluntarias, tales como misiones. Algunos países establecieron proyectos de vigilancia activa especial en las regiones sospechosas de viruela. El personal del proyecto visitó a cada jefe de poblado de las regiones sospechosas o realizó búsquedas exhaustivas de casa en casa para localizar a los pacientes e inmunizar a las personas sin vacunar.

Investigación de brotes

Se hicieron intentos enérgicos para localizar todas las fuentes de infección por viruela. Se investigaron de inmediato los casos notificados, se delimitó la extensión completa de cada brote y se definió la región objetivo de los esfuerzos de control epidémico. Esta región incluía poblados, mercados y recintos contiguos al poblado afectado, o que con frecuencia habían recibido visitantes del poblado afectado. Se establecieron los acontecimientos que produjeron el brote y, en la medida de lo posible, se trazó la cadena de contagio para determinar la fuente del caso original. Se recogieron muestras de laboratorio para verificar el diagnóstico de viruela.

Control de brotes

Se emplearon varias técnicas de control de brotes. El objetivo era realizar la vacunación en la "región" geográfica o sociológicamente contigua alrededor de cada paciente. La extensión de esta región se determinó por la investigación de los brotes. Es un enfoque intermedio entre la vacunación selectiva de las personas en contacto estrecho (tal como se practica en muchos países no endémicos para controlar la viruela importada), y las campañas de vacunación masiva indiscriminada que deben realizarse en ausencia de una investigación adecuada de los brotes.

Comunicaciones

Se enviaron semanalmente informes telegráficos no oficiales a la oficina central del Programa de Erradicación de la Viruela, en los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta, y a su oficina regional en Lagos (Nigeria), para facilitar la rápida comunicación de información sobre viruela. Los telegramas

informaban sobre el número de casos semanales de viruela, su localización geográfica y el estado de las actividades de control. Estos datos se circularon mediante un informe semanal no oficial, y se distribuyeron a los países implicados para permitir a las autoridades de salud tomar rápidas medidas de prevención o intensificar las actividades de vigilancia cuando los brotes amenazaban con alcanzar sus fronteras.

RESULTADOS

Incidencia de la viruela

Los informes mensuales de viruela de 1968 permanecieron constantemente por debajo de la media mensual correspondiente al período 1960-1967 (Figura 1). El descenso de los casos notificados desde mayo hasta agosto de 1968 cambió en septiembre, reflejando las intensas actividades de vigilancia por las cuales se identificaron muchos casos que de ordinario no hubieran sido detectados por la red de notificación oficial. El número de casos notificados descendió en noviembre, y continuaba disminuyendo a principios de 1969, a pesar de las mejoras en el sistema de notificación. La epidemia habitual de la estación seca no apareció. Por el contrario, los casos disminuyeron hasta llegar a cero en noviembre de 1969.

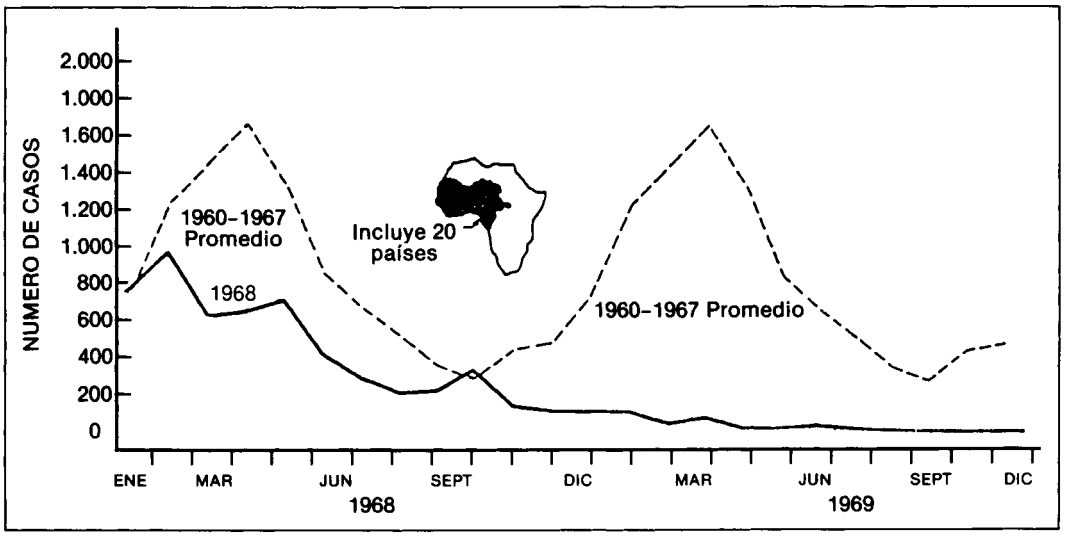
La Figura 2 compara la disminución de los casos de viruela con la disminución de las personas susceptibles a la viruela, como resultado de la vacunación masiva. Las personas susceptibles se definen como aquellos individuos que no habían sido vacunados desde el inicio del programa; los casos de viruela se expresan como la razón entre los casos conocidos por mes en 1968-1969 y la media mensual de los casos notificados durante 1960-1967. Después de octubre de 1968, la viruela disminuyó mucho más rápidamente que el número de susceptibles a la viruela, sin duda debido a las actividades de escalada de erradicación.

En Sierra Leona, con las tasas de viruela más altas del mundo en 1968, solo el 66% de la población había sido vacunada hasta mayo de 1969, cuando la viruela desapareció del país. En Malí, hasta febrero de 1969, cuando desapareció la viruela, se había vacunado el 51% de la población.

Vigilancia

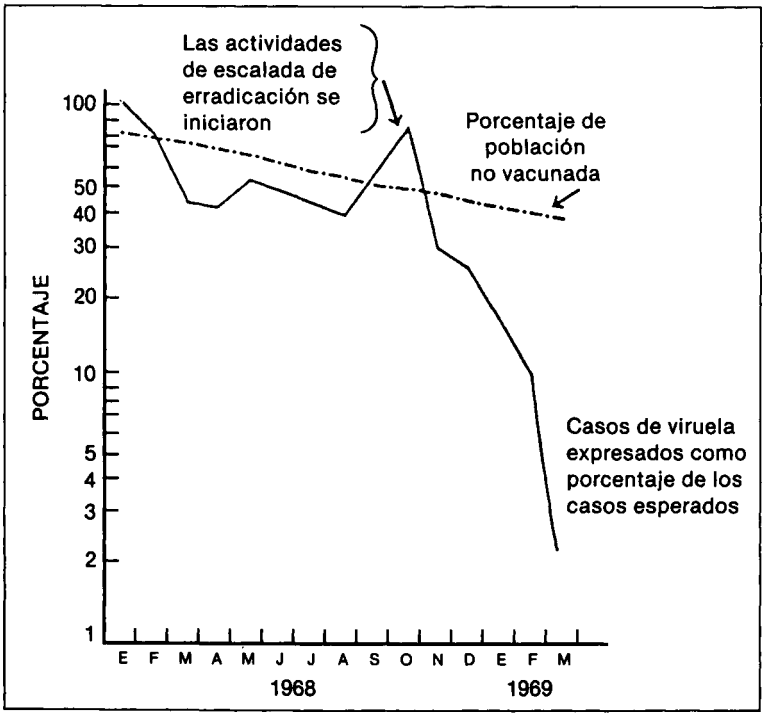
El establecimiento de la vigilancia activa permitió a los países valorar de forma precisa el nivel real de incidencia de la viruela, definir los focos endémicos y mejorar la eficacia de las actividades de control. El Cuadro 1 muestra la influencia de las actividades de vigilancia activa sobre los casos de viruela notificados. Durante

Figura 1. Casos de viruela notificados por mes, promedio de 1960-1967, 1968 y 1969, en el centro y oeste de Africa.



Fuente: OMS.

Figura 2. Porcentaje de población no vacunada en el área del Programa de Erradicación de la Viruela, comparado con la razón (%) entre los casos notificados de viruela y los casos esperados de viruela, donde los casos esperados se basan sobre los promedios mensuales de 1960-1967.



Cuadro 1. Informes sobre viruela recibidos mediante los sistemas oficiales de notificación y por las actividades de vigilancia activa en los países seleccionados[a] del centro y oeste de África, enero de 1968 a enero de 1969.

Período de tiempo	Casos notificados mediante el sistema oficial de notificación	Casos descubiertos mediante vigilancia activa	Total de casos	Porcentaje detectado mediante vigilancia activa
Enero a junio de 1968	3.865	195	4.060	4,8
(media mensual)	(644)	(33)	(677)	
Julio a septiembre de 1968	612	216	828	26,1
(media mensual)	(204)	(72)	(276)	
Octubre de 1968	88	177	265	66,8
Noviembre de 1968	69	146	215	67,9
Diciembre de 1968	60	80	140	57,2
Enero de 1969	54	76	130	58,4

[a]Alto Volta, Dahomey, Ghana, Guinea, Malí, Níger, estados del norte de Nigeria, Sierra Leona y Togo.

los seis primeros meses de 1968, menos del 5% de los casos de viruela conocidos fueron detectados por técnicas de vigilancia activa. Por contraste, entre el 57 y el 67% de todos los casos notificados en estos países entre octubre de 1968 y enero de 1969 fueron detectados por procedimientos de vigilancia activa.

Investigación de brotes

Un factor principal en el éxito de la estrategia de escalada de erradicación fue la respuesta inmediata e intensiva a cada brote. Un brote de viruela se define como uno o más casos que ocurren en una región previamente exenta de viruela, o casos que ocurren en las regiones afectadas por la viruela y que están epidemiológicamente relacionados. En 1968 y 1969 se mejoró de forma notable la respuesta a los brotes conocidos. El Cuadro 2 indica una mejora constante en el porcentaje de brotes conocidos que se investigaron.

Efecto de la escalada de erradicación en la campaña masiva de vacunación

Debido a la importancia que se dio a las actividades de escalada de erradicación y a la diversidad de vacunadores y supervisores de la campaña masiva de vacunación, al principio se temió que las actividades de vacunación en marcha quedaran paralizadas. El Cuadro 3 demuestra que sucedió todo lo contrario. Las actividades de investigación y control distrajeron solo una pequeña proporción del personal del proyecto hacia las actividades de control de brotes. Con frecuencia los países participantes consiguieron personal por períodos cortos para intensificar el programa durante los críticos meses iniciales.

Cuadro 2. Número de brotes de viruela notificados y porcentaje investigado, enero de 1968 a enero de 1969.[a]

Período de tiempo	No. de brotes notificados	No. de brotes investigados	Porcentaje investigado
Enero a junio de 1968[b]	109	86	78,7
(media mensual)	(18)	(14)	
Julio a septiembre de 1968	91	77	84,6
(media mensual)	(30)	(26)	
Octubre a diciembre de 1968	71	69	97,2
(media mensual)	(24)	(23)	
Enero de 1969	28	28	100,0

[a]Alto Volta, Dahomey, Ghana, Guinea, Malí, Níger, estados del norte de Nigeria, Sierra Leona y Togo.
[b]Incompleto para los estados del norte de Nigeria.

Cuadro 3. Comparación del número de vacunaciones contra la viruela en el último trimestre de 1967 y 1968.

	No. de vacunaciones		
	Ultimo trimestre de 1967	Ultimo trimestre de 1968	Porcentaje de incremento
Países participantes en las actividades de escalada de erradicación[a]	4.546.424	6.092.684	34
Otros países del oeste de Africa	2.137.504	2.287.581	7
Total	6.683.928	8.380.265	25

[a]Menos Sierra Leona, que no comenzó su campaña de vacunación hasta 1968.

DISCUSION

Por lo común las campañas masivas de vacunación por sí mismas son inadecuadas para erradicar la viruela *(5)*. Los programas de erradicación de la viruela han dado como resultado números de vacunaciones que excedían al de la población estimada y, no obstante, la viruela seguía siendo endémica.

Mientras que rechazaba la noción de que la erradicación de la viruela puede obtenerse mediante la vacunación del 80% de la población en cuatro o cinco años, Dixon indicaba que "si se dedicaran más estudios a los focos de viruela, quizás sería posible erradicar la enfermedad de una región, vacunando a una proporción mucho más pequeña de la población total" *(6)*.

Los métodos de control epidemiológico fueron invocados hace un siglo en Inglaterra, cuando era evidente que los métodos de vacunación masiva no eliminaban la viruela. En 1896 la Comisión Real señaló la necesidad de "un sistema completo de notificación" para disminuir la prevalencia de la viruela *(7)*. A pesar de las repetidas referencias en la literatura, el concepto práctico de vigilancia y control epidemiológico se ha desarrollado lentamente, y hasta ahora se ha aplicado más en los países no endémicos, atentos a detectar y eliminar las importaciones.

El uso de estas técnicas en países con viruela endémica es una extensión lógica si los países endémicos son vistos como regiones no endémicas con "islas" de endemicidad, cada una de las cuales es equivalente a una importación. La eliminación de estas islas es razonable en cualquier momento, pero particularmente crucial en el período estacional en que existe el mínimo de islas.

El "control epidemiológico selectivo" *(8)* ha tenido éxito en el centro y oeste de Africa. Un uso inteligente de la vacunación basado en el conocimiento de dónde está la enfermedad, cuándo, dónde y a quiénes es probable que se extienda la enfermedad, es más económico en tiempo, vacunas y personal que la vacunación masiva a ciegas. Las campañas masivas de vacunación continuarán en las regiones endémicas, pero consideramos que el uso de técnicas de vigilancia, investigación y control epidemiológico selectivo tiene igual e, incluso en ciertos casos, mayor importancia que las actividades sistemáticas de vacunación masiva.

Referencias

(1) Top, F. H., Sr. *Communicable and Infectious Diseases.* (Sexta edición). St. Louis, C.V. Mosby Co., 1968, págs. 165-173.

(2) Felsenfeld, O. *The Epidemiology of Tropical Diseases.* Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1966, págs. 336-343.

(3) Organización Mundial de la Salud. *Comité de Expertos de la OMS en Viruela. Primer Informe.* Serie de Informes Técnicos 283. Ginebra, 1964, pág. 29.

(4) Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles de la India. *Evaluation of the National Smallpox Eradication Program in Karnal District,* Haryana, Nueva Delhi, 1968.

(5) Henderson, D. A. Surveillance—The Key to Smallpox Eradication. Presentado en el Curso Interregional de la OMS sobre Métodos de Vigilancia Epidemiológica. Praga, agosto de 1968.

(6) Dixon, C. W. *Smallpox.* Londres, J. & A. Churchill Ltd., 1962, pág. 359.

(7) Royal Commission on Vaccination: A Report. Londres, 1896.

(8) Dick, G. Smallpox. A reconsideration of public health policies. *Progr Med Virol* 8:1-29, 1966.

CAMBIOS EN LA MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA EN UN PROGRAMA DE CINCO AÑOS DE TAMIZAJE DE CANCER DE MAMA[1]

Sam Shapiro,[2] Philip Strax,[3] Louis Venet[4] y Wanda Venet[5]

Este artículo proporciona datos adicionales basados en una experiencia más extensa que la anteriormente presentada sobre el impacto del tamizaje periódico de cáncer de mama, mediante mamografía y examen clínico, en la mortalidad por cáncer de mama *(1, 2)*. Las nuevas observaciones, que cubren un período de seguimiento de cinco años, refuerzan los primeros informes preliminares de que la mortalidad por dicho cáncer de las mujeres que participan en el programa de tamizaje, es apreciablemente más baja que la de un grupo testigo de composición similar. Durante los cinco años de seguimiento, se produjeron 40 defunciones debidas al cáncer de mama entre las 31.000 mujeres de 40 a 64 años de edad invitadas al programa de tamizaje, de las cuales casi las dos terceras partes aceptaron, en comparación con 63 entre las 31.000 mujeres en el grupo testigo. La reducción en la mortalidad se concentra exclusivamente entre las mujeres de más de 50 años de edad; por debajo de esta edad, la mortalidad por cáncer de mama no difiere entre el grupo de estudio y el testigo. El examen clínico de la mama y la mamografía contribuyen de modo independiente a la detección precoz del cáncer de mama en condiciones de tamizaje, pero la detección por mamografía ha tenido una importancia especial en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, al menos a corto plazo.

Fuente: *Proceedings of the Seventh National Cancer Conference, septiembre 27-29, 1972.* Filadelfia, J. B. Lippiccott Co., 1972.

[1]Subvencionado parcialmente por los Institutos Nacionales de Salud mediante los Contratos PH43-63-49 y NIH-69-88.

[2]Director, Departamento de Investigaciones y Estadística, Plan de Seguro de Salud del Gran Nueva York, N.Y., E.U.A.

[3]Profesor clínico asociado, Colegio Médico de Nueva York; Director de Radiología, Hospital La Guardia, Nueva York.

[4]Director asociado de cirugía, Jefe del Servicio de Mama, Centro Médico Beth Israel, Profesor clínico asociado de cirugía, Escuela de Medicina de Mt. Sinai, Nueva York.

[5]Director de Operaciones, Estudio sobre Mamografía del HIP, Plan de Seguro de Salud del Gran Nueva York.

METODOLOGIA

En diciembre de 1963, el Plan de Seguro de Salud del Gran Nueva York (HIP), un plan subvencionado, de práctica en grupo, inició un ensayo aleatorio, a largo plazo, dirigido a contestar la pregunta: "¿Resulta el tamizaje periódico de cáncer de mama, mediante mamografía y examen clínico, en una reducción de la mortalidad debida a este cáncer entre la población femenina?" *(3, 4)*. Se seleccionaron dos muestras aleatorias sistemáticas, cada una de 31.000 mujeres de 40 a 64 años de edad, afiliadas por lo menos durante un año al HIP. Se ofreció a las mujeres del grupo de estudio una revisión y tres exámenes adicionales a intervalos anuales, los que se han completado.

Las testigos continuaron sus prácticas habituales de atención médica. No se hizo ningún esfuerzo especial para animarlas a someterse a exámenes físicos generales. Por otra parte, tampoco se les disuadió de tales exámenes, que forman parte de sus derechos en el HIP.

Cada prueba consistía en un examen clínico (generalmente efectuado por un cirujano) y un examen radiológico, así como una entrevista con la paciente para obtener la información demográfica pertinente y el historial clínico. El médico realizó los exámenes sin conocimientos de los resultados radiográficos y registró sus observaciones y recomendaciones para la atención médica de seguimiento en los formularios del estudio, diseñados para este propósito.

Técnicos especializados tomaron imágenes cefalocaudales y radiografías laterales de cada mama, empleando la técnica Egan modificada *(5, 6)*. Se separaron los mamogramas del informe clínico a fin de que dos de los radiólogos de la plantilla realizaran interpretaciones independientes. La responsabilidad final para resolver diferencias era del radiólogo jefe del equipo del estudio. Posteriormente, el médico principal

analizó la información clínica obtenida del examen junto con los resultados radiológicos, y se hizo una recomendación para realizar un examen rutinario un año más tarde, hacer regresar a la paciente debido a hallazgos sospechosos, para biopsia, o para aspiración.

Los hallazgos quirúrgicos y patológicos en los casos de cáncer de mama se obtienen de los registros hospitalarios. El patólogo coordinador del proyecto revisa diapositivas y cuando están disponibles efectúa estudios especiales de bloques de tejido. Cada caso de carcinoma de mama, confirmado microscópicamente, se investiga para establecer si se realizó una mastectomía antes de la admisión en el estudio de la mujer afectada (si es así, se la excluye del estudio), así como el tipo de cirugía efectuada, el tipo histológico, la implicación nodal y el tamaño de la lesión.

Las defunciones se identifican a través del seguimiento intensivo de todos los casos confirmados de cáncer de mama, y mediante la comparación de los registros de defunción archivados en diferentes departamentos de salud con el archivo completo de registros de las mujeres del estudio (incluidas las que se negaron a participar en los exámenes, así como de las testigos, a fin de determinar las defunciones atribuidas al cáncer de mama. Como comprobación final de este proceso, algunos meses después del quinto aniversario de la fecha en que se admitió a las mujeres en el estudio, se hace un esfuerzo por determinar el estado de supervivencia y cualquier historial de cirugía de mama de cada mujer del grupo de sujetos y testigos, aun cuando no siga afiliada al HIP. Las técnicas empleadas incluyen una encuesta por correo, la revisión de los registros médicos y de afiliación, y una comprobación con los registros de defunción por todas las causas en los casos no resueltos.

Un requisito crítico en los diferentes procedimientos de seguimiento consiste en identificar los casos y las defunciones por cáncer de mama con un grado similar de éxito en los grupos de sujetos y testigos. La evidencia es alentadora. Tres cuartas partes de las mujeres de ambos grupos permanecen afiliadas en el HIP al cabo de cinco año, y los sistemas de registros médicos y de afiliación deberían suministrar información comparable sobre las mujeres sujetos y testigos. La encuesta por correo diseñada para localizar los casos de cáncer de mama que faltaban parece casi igualmente efectiva en ambos grupos; las tasas de respuesta son del 84 y del 82%, respectivamente, en los dos grupos.

PARTICIPACION EN LA PRUEBA DE TAMIZAJE

Aproximadamente 20.200 mujeres, el 65% del grupo de estudio, se presentaron para sus exámenes iniciales. La información obtenida mediante encuesta de submuestras del total de las sujetos y testigos demuestra la comparabilidad de estos dos grupos (Cuadro 1). No obstante, las mujeres del estudio que se negaron al examen difieren en algunos aspectos de las examinadas: por ejemplo, son ligeramente mayores, tienen un nivel educacional más bajo, tienen menos probabilidad de ser multíparas o premenopáusicas, y una proporción más pequeña de ellas declaran que jamás han tenido un bulto en la mama *(7)*.

Los exámenes anuales sucesivos se limitaron a las participantes en los exámenes iniciales, cuando se hizo evidente, mediante un estudio piloto, que solo una proporción mínima de las mujeres que rehusaron el examen inicial (menos del 5%) pudieran convertirse en participantes. De las 20.200 mujeres que participaron en los exámenes iniciales, el 80% se presentó para su primer examen anual, el 74% para el segundo, y el 69% para el tercero. El Cuadro 2 indica que el 60% de las participantes en el programa inicial participaron en los cuatro exámenes (el inicial más 3 revisiones anuales), el 28% tuvo dos o tres exámenes, y el 12% solo el primer examen *(8)*. La tasa de participación se vio influida solo en un grado menor por características demográficas, de estado de salud o de actitud, determinadas en los exámenes iniciales, algunas de las cuales se muestran en el Cuadro 2.

DETECCION DE CANCER DE MAMA

Tasas

El Cuadro 3 presenta las cifras y tasas de casos de cáncer de mama, confirmados histológicamente durante un período de seguimiento de cinco años después de la admisión al estudio. Este intervalo incluye un promedio de dos años y medio de seguimiento después de que se completó la última serie de exámenes en masa.

Cuadro 1. Características seleccionadas (%) de los grupos de mujeres estudiadas y testigos que entraron a formar parte del estudio durante 1964.

Característica[a]	Grupo de sujetos[b]			
	Total	Examinadas	No examinadas	Grupo testigo[c]
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Edad, en años				
40-44	24,2	25,3	22,3	24,5
45-49	23,7	24,1	22,9	23,6
50-54	22,5	22,4	22,7	21,9
55-59	18,4	17,8	19,3	18,7
60-69	11,2	10,4	12,8	11,3
Religión				
Protestante	29,1	28,0	31,1	29,2
Católica	38,1	36,3	41,4	37,9
Judía	32,8	35,7	27,5	32,9
Educación				
Elemental	22,6	19,5	28,3	22,1
Secundaria	46,5	46,8	45,9	45,0
Superior	30,9	33,7	25,8	32,9
Estado civil				
Jamás casada	8,7	7,5	10,9	9,3
Casadas actual o anteriormente	91,3	92,5	89,1	90,7
Embarazos previos				
Jamás embarazadas	20,3	19,4	21,9	23,0
1-3	61,9	61,5	62,7	58,6
4 o más	17,8	19,1	15,4	18,4
Han sufrido o están sufriendo la menopausia				
No	29,1	33,4	21,2	25,9
Sí	70,9	66,6	78,8	74,1
Jamás han tenido un bulto en el pecho				
No	90,5	89,1	93,0	88,2
Sí	9,5	10,9	7,0	11,8

[a]Las categorías "no declaradas", que se extienden desde menos de 1% hasta un máximo de 4% del total, están distribuidas de la misma forma que las "conocidas".

[b]Los datos sobre la edad están basados en cómputos totales. Para todas las demás características, los datos se basan en una muestra del 10% del grupo examinado y una muestra del 20% del grupo no examinado.

[c]Basado en una muestra del 20% del grupo testigo.

En conjunto, se han diagnosticado 296 cánceres de mama entre las 31.000 mujeres del estudio y 284 en el grupo testigo. La tasa de prevalencia de cáncer de mama entre las mujeres examinadas, según se determinó por los resultados de los exámenes iniciales, es de 2,72 por 1.000 mujeres examinadas. La tasa de detección entre las mujeres que se presentaron para los exámenes anuales es de 1,51 por 1.000 persona-años. La tasa de los cánceres de mama diagnosticados entre las mujeres examinadas cuyas biopsias no procedían de los hallazgos de los exámenes fue de 0,92 por 1.000 persona-años. Estos casos se detectaron entre los dos o tres meses hasta casi los cinco años después de la última revisión de la mujer afectada. Cuando se añaden estos casos a los detectados en diferentes exámenes, la tasa anual media de incidencia de cánceres de mama confirmados histológicamente entre las mujeres que tuvieron al menos una revisión se estima en 2,25 por 1.000 persona-años.

Las tasas de incidencia entre las mujeres del grupo del estudio que rehusaron ser examinadas y entre el grupo testigo son de 1,37 por

Cuadro 2. Participación en los exámenes repetitivos de cáncer de mama de acuerdo con las características seleccionadas (mujeres que participaron en el examen inicial).

Característica[a]	Tamaño de la muestra[b]	Porcentaje por número de exámenes[c]		
		1	2 ó 3	4
Total	3.232	12	28	60
Edad				
40-49	1.539	11	27	61
50-59	1.294	13	27	60
60-64	399	12	32	56
Religión				
Protestante	735	12	31	57
Católica	1.194	14	30	56
Judía	1.156	10	24	66
Educación				
Inferior a la enseñanza secundaria	1.359	15	31	54
Completaron la enseñanza secundaria	852	10	27	63
Enseñanza superior	1.003	10	25	66
Autovaloración de salud				
Excelente	711	14	25	61
Buena	1.684	11	27	62
Media o pobre	828	13	32	55
Jamás ha tenido un bulto en el pecho				
Sí	376	12	25	63
No	2.850	12	28	60
Le preocupan los exámenes				
Sí	487	16	29	55
No	2.556	11	28	62
No está segura	166	16	32	52

[a]Características determinadas en el examen inicial.
[b]Submuestra de mujeres que se presentaron para el examen inicial y fueron incluidas en un estudio sobre el comportamiento referente a la salud y otros asuntos relacionados con la salud.
[c]Se refiere a la participación en la serie anual de exámenes; todas las mujeres recibieron al menos un examen; el número máximo es de cuatro.

1.000 y de 1,86 por 1.000, respectivamente. La tasa relativamente baja en el grupo que no aceptó los exámenes sugiere que las mujeres del estudio con un riesgo mayor de padecer de cáncer de mama tendían a autoseleccionarse para el examen.

La edad al momento del diagnóstico difiere ligeramente entre las diferentes categorías de mujeres. En el grupo total examinado, la edad media es de 54,5 años (54,9 para los casos detectados mediante el examen, 54,0 para los casos diagnosticados mediante atención médica regular). La edad media al diagnóstico fue de 53,3 años entre las mujeres del estudio que se negaron a los exámenes periódicos y de 54,4 años entre las testigos.

Los exámenes clínicos y mamográficos contribuyeron independientemente a la detección de cánceres de mama en el examen en masa (Cuadro 4. La contribución relativa de los exámenes mamográficos y clínicos a la detección de casos fue muy diferente entre las mujeres de menos de 50 años de edad en el momento del diagnóstico, comparadas con las de más de 50 años. En el grupo de menos edad, una omisión de exámenes clínicos hubiera dado como resultado que no se detectara un 61% de los cánceres de mama durante el examen colectivo, mientras que solo el 19% se hubiera pasado por alto por omisión de la mamografía. Ambas técnicas contribuyeron de modo similar a la detección de los cánceres de mama de las mujeres de más de 50 años.

Cuadro 3. Tasas de detección de cáncer de mama, cinco años de observación desde la fecha de comienzo.

Población	Cánceres de mama	
	No.	Tasa por 1.000[a]
Examinadas en el estudio	223	2,25
Detección debida al examen inicial[b]	55	2,72
Detección debida al examen anual	77	1,51
Detección no debida a los exámenes[c]	91	0,92
Se negaron al programa de tamizaje	73	1,37
Testigos	284	1,86

[a]La tasa de detección debida al examen inicial está dada por 1.000 mujeres examinadas; otras tasas están dadas por 1.000 persona-años.

[b]20.211 mujeres se sometieron al examen inicial.

[c]Incluye solo los casos diagnosticados en el curso de la atención médica habitual; detección de casos no debida al seguimiento de los hallazgos en el examen.

IMPLICACION DE LOS NODULOS AXILARES

La Figura 1 y el Cuadro 5 muestran que entre los casos de cáncer de mama detectados mediante el examen en masa, la proporción sin evidencia histológica de implicación nodular axilar es alta (70%). Los exámenes mamográficos y clínicos contribuyeron igualmente a esta situación. En el grupo de cánceres diagnosticados entre las mujeres examinadas en las cuales el examen en masa no fue responsable de la detección del caso, la proporción sin implicación nodular era del 52%. La cifra es del 40% para las mujeres del estudio que se negaron a dicho examen, frente al 46% para las testigos, lo cual es una diferencia que bien pudiera deberse a factores de casualidad. Para el grupo completo de mujeres bajo estudio, la proporción sin evidencia de implicación nodular era del 57%. En los demás casos no se dispuso siempre de información definitiva sobre la implicación nodular axilar. No obstante, como se observa en el Cuadro 5, el grupo testigo contiene una proporción sustancialmente mayor de casos con nódulos axilares positivos u otra evidencia de enfermedad avanzada que el grupo completo del estudio.

Tipo histológico y técnicas terapéuticas

Una gran mayoría de los casos de cáncer de mama (80%) tanto en el grupo de estudio como en el testigo fueron del tipo histológico de célula de conducto. Los casos del tipo intraductal eran dos veces más frecuentes en el grupo de sujetos (28 casos o 9%) que en el grupo testigo (15 casos o 5%). De los 28 cánceres del tipo intraductal en el grupo de estudio, 17 se detectaron durante los exámenes solo como resultado de mamogra-

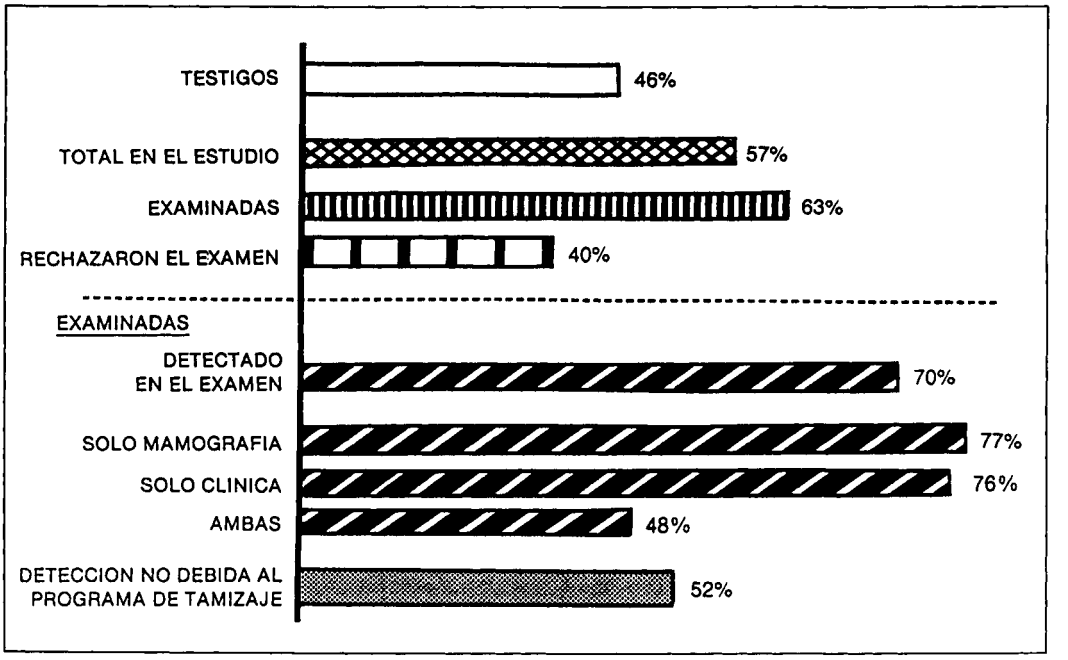
Cuadro 4. Cánceres de mama detectados mediante el programa de tamizaje, por grupo de edad y técnica.

Técnica[a]	Total	Edad al diagnóstico		
		40-49	50-59	60 o más
		Número		
Total	132	31	65	36
Solo mamografía	44	6	27	11
Solo clínica	59	19	26	14
Clínica y mamografía	29	6	12	11
		Porcentaje[b]		
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Solo mamografía	33,3	19,4	41,5	30,6
Solo clínica	44,7	61,3	40,0	38,9
Clínica y mamografía	22,0	19,4	18,5	30,6

[a]La recomendación para la biopsia obtenida de la evidencia inicial fue hecha independientemente por ambas técnicas.

[b]Los porcentajes en este y los siguientes cuadros puede que no sumen 100,0 debido a que se han redondeado.

Figura 1. Porcentaje de cánceres de mama sin evidencias histológicas de implicación nodular axilar.



Cuadro 5. Distribución porcentual de cánceres de mama por evidencias histológicas de implicación nodular axilar u otras evidencias de metástasis.

		Metástasis nodular axilar (histología)			
				Desconocido[a]	
Población	Número	Negativa	Positiva	Otras evidencias de metástasis[b]	Diseminación de la enfermedad desconocida
Sujetos (examinadas o rechazaron el examen)	296	57,1	34,5	4,4	4,1
Sujetos, examinadas	223	62,8	32,3	1,3	3,6
Detección debida a los exámenes	132	70,5	22,7	1,5	5,3
Solo mamografía	44	77,3	15,9	–	6,8
Solo clínica	59	76,3	18,6	–	5,1
Clínica y mamografía	29	48,3	41,4	3,4	6,9
Detección no debida al programa de tamizaje	91	51,6	46,2	1,1	1,1
Sujetos que rechazaron los exámenes	73	39,7	41,1	13,7	5,5
Testigos	284	45,8	42,3	7,0	4,9

[a]Biopsia de mama o solo simple mastectomía, o histología nodular desconocida.
[b]Enfermedad local avanzada (piel, fijación a la pared torácica, etc.), metástasis supraclavicular, o confirmación radiográfica o histológica de metástasis distante.

mas anormales. Tres casos de carcinoma lobular *in situ* se encontraron en el grupo del estudio y tres en el grupo testigo.

La información sobre el tipo de cirugía efectuada y el uso de terapia de irradiación local, pre o postoperatoria, sugiere que no existían diferencias mayores en el tratamiento médico primario de casos de cáncer de mama entre los grupos de sujetos y testigos (Cuadro 6). El procedimiento quirúrgico mucho más frecuente en cada uno de los subgrupos era la mastectomía radical. Tal como se podría esperar de los datos sobre el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, mostrados en el Cuadro 5, la proporción con mastectomía radical es algo mayor entre los casos de cáncer de mama en el grupo de estudio examinado (87%) que entre los casos diagnosticados en el grupo de estudio no examinado (73%) o en el grupo testigo (74%). Una proporción apreciablemente más baja de las mujeres del grupo de sujetos con cáncer de mama recibieron terapia de irradiación local que la observada en el grupo testigo. No obstante, la mayor parte de la diferencia se debe a la proporción relativamente grande de casos sin evidencias de implicación nodular axilar en el grupo de sujetos (ver las cifras ajustadas en la nota 5 al pie del Cuadro 6).

MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA

Tasas de mortalidad

Uno de los métodos principales empleados para medir el efecto del examen sobre la mortalidad es el de comparar las defunciones por cáncer de mama en el grupo de estudio con las defunciones debidas al mismo cáncer en el grupo testigo. Esto corresponde a una comparación entre dos poblaciones con respecto a sus mortalidades por cáncer de mama, basada en estadísticas vitales. Puesto que el grupo de estudio y el de testigos consistían de selecciones aleatorias de igual tamaño dentro de las afiliadas al HIP, las comparaciones de la cantidad de defunciones durante períodos definidos de tiempo proporcionan la misma información que las tasas.

Se incluyen solo las defunciones que se produjeron durante el período de cinco años después de la fecha de admisión al estudio (comienzo de la observación de una mujer). En vista de los

Cuadro 6. Distribución porcentual de cánceres de mama por tipo de cirugía y uso de terapia de irradiación local.

Técnica de tratamiento	Testigos	Sujetos		
		Total	Examinadas	No examinadas
Número	284	296	223	73
Tipo de cirugía				
Radical[a]	73,9	83,4	87,0	72,6
Radical modificada[b]	14,1	9,8	9,4	11,0
Otra[c]	12,0	6,8	3,6	16,4
Terapia de irradiación local				
Sí[d]	49,7[d]	36,1[e]	33,2	45,2
No	49,7	63,2	66,8	52,1

Nota:No se muestran por separado los porcentajes para los tipos de cirugía o terapia de irradiación local "desconocidos".

[a]Incluye la mastectomía radical extendida; ocho casos entre los sujetos, y dos entre las testigos.

[b]Incluye la mastectomía simple con disección axilar.

[c]Consiste solo en biopsia, excisión de casos de mastectomía simple.

[d]Incluye un pequeño número de casos de terapia de irradiación local preoperatoria; dos casos entre las sujetos y cinco entre las testigos.

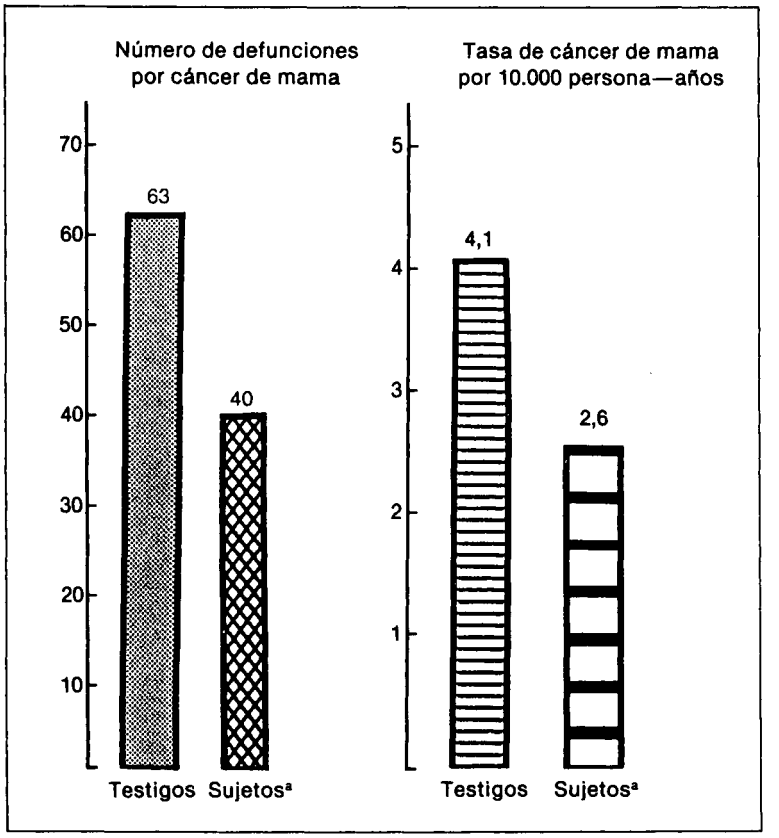
[e]El ajuste para tener en cuenta las diferencias entre las sujetos y las testigos en sus distribuciones por evidencias de implicación nodular axilar y otras evidencias de metástasis da como resultado las siguientes cifras con terapia de irradiación local: total de sujetos, 39,4%; testigos, 45,8%.

procedimientos de seguimiento descritos anteriormente, este es el intervalo durante el cual podría esperarse el grado más alto de comparabilidad en la comprobación de las defunciones de los grupos de sujetos y de testigos. Además, el efecto de atenuación que resulta del número creciente de cánceres de mama detectados entre las mujeres examinadas después de completar el programa de exámenes debería ser relativamente pequeño durante el período de cinco años.

La Figura 2 muestra que entre las mujeres testigos se produjeron 63 defunciones en las cuales el cáncer de mama fue la causa fundamental; la cifra correspondiente de defunciones entre las sujetos, examinadas y no examinadas en conjunto, fue mucho más pequeña, de 40 (diferencia estadísticamente significativa al nivel de $0,01 < P < 0,05$). El Cuadro 7 y la Figura 3 indican que en los dos primeros años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de mama era similar en ambos grupos. Pero en cada uno de los años siguientes, las mujeres del grupo de sujetos tenían mucha menos probabilidad de morir por cáncer de mama que las testigos. El número relativamente bajo de defunciones por cáncer de mama durante los primeros dos años de seguimiento se explica por el hecho de que se incluyen solo los cánceres de mama diagnosticados por primera vez después del comienzo del estudio.

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama son casi idénticas en los grupos de sujetos y de testigos en las edades por debajo de los 50 años

Figura 2. Defunciones debidas al cáncer de mama: cinco años de seguimiento después de la entrada en el estudio.



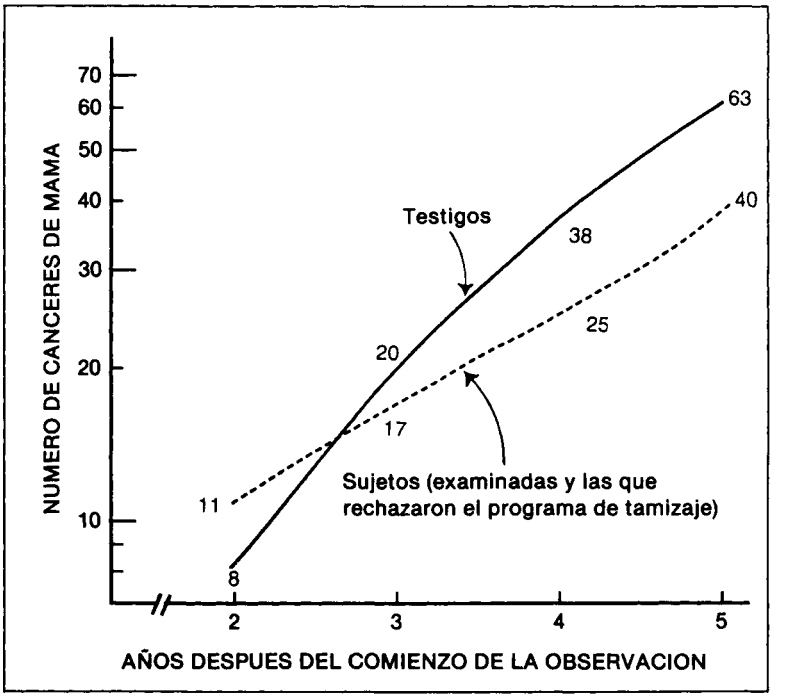
[a]Incluye defunciones entre las mujeres examinadas y aquellas que se negaron al programa de tamizaje.

Cuadro 7. Defunciones por cáncer de mama por intervalos desde el comienzo de la observación hasta el final de los cinco años de seguimiento.

Intervalo desde el comienzo de la observación[a]	No. de persona-años		No. de defunciones por cáncer de mama	
	Testigos	Sujetos	Testigos	Sujetos[b]
Total	152.742	151.660	63	40
Primeros 2 años	61.781	61.337	8	11
Tercer año	30.567	30.350	12	6
Cuarto año	30.327	30.114	18	8
Quinto año	30.067	29.859	25	15

[a]El punto de partida es la fecha de entrada en el estudio o en el grupo de testigos.
[b]Incluye las mujeres examinadas y aquellas que rechazaron el programa de tamizaje.

Figura 3. Número acumulativo de defunciones por cáncer de mama en cinco años por intervalo desde el comienzo de la observación.



(Cuadro 8). Se encuentran diferencias importantes en los grupos de edad de 50 a 54 años y de 55 a 59 años. También se observa una tasa más baja de mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres sujetos de 60 años y más, pero en vista del pequeño número de casos implicados, la diferencia no es estadísticamente significativa.

Tasas de mortalidad de los casos

Otro enfoque que se utiliza para determinar si el examen tiene un impacto en la mortalidad por cáncer de mama consiste en determinar la probabilidad de morir entre las mujeres que padecen esta enfermedad durante períodos determinados subsiguientes a la confirmación

Cuadro 8. Defunciones por cáncer de mama, según la edad al fallecimiento, cinco años de seguimiento.

	Defunciones por cáncer de mama			
	Número		Tasa por 10.000 persona-años	
Edad al fallecimiento	Testigos	Sujetos[a]	Testigos	Sujetos[a]
Total	63	40	4,1	2,6
40-49 años	12	13	2,4	2,5
(40-44)	(2)	(1)	–	–
(45-49)	(10)	(12)	–	–
50-59 años	34	16	5,0	2,3
(50-54)	(16)	(9)	–	–
(55-59)	(18)	(7)	–	–
60-69 años	17	11	5,0	3,4

[a]Incluye las mujeres examinadas y las que rechazaron el programa de tamizaje.

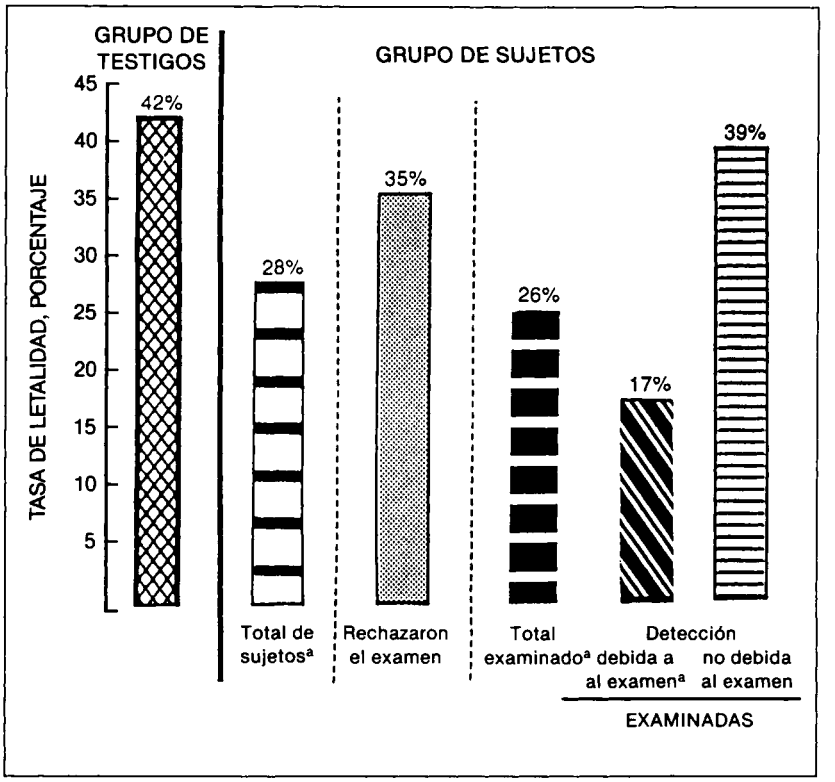
histológica del cáncer de mama. Estas tasas de mortalidad de los casos incluyen todas las defunciones de mujeres con cáncer de mama, independientemente de la causa de muerte. Las tasas de mortalidad se obtienen de los valores de las tablas de vida, calculados por separado para los casos de cáncer de mama en el grupo testigo y para las tres subcategorías siguientes de casos en el grupo del estudio: los identificados por examen, los diagnosticados entre las mujeres examinadas mediante atención médica regular, y los detectados entre las mujeres que se negaron a participar en el programa de examen. Se toma en consideración el tiempo ganado en el diagnóstico del cáncer de mama obtenido por el programa particular de examen realizado *(9)*. El tiempo medio ganado se estima aproximadamente en un año, y la mortalidad sobre $X + 1$ años de los cánceres de mama, detectados por este programa de examen, se compara con la experiencia sobre X años entre los demás casos de cáncer de mama. Las combinaciones de subcategorías de las sujetos reflejan que se ha tenido en cuenta el tiempo ganado. Las tasas de mortalidad por caso han sido calculadas para períodos de hasta cinco años siguientes al diagnóstico de cáncer de mama.

El cuadro que se vislumbra a corto plazo parece claro. Como se observa en la Figura 4 y el Cuadro 9, la tasa de letalidad durante cinco años es sustancialmente más baja entre las 296 enfermas de cáncer de mama en el grupo del estudio que entre los 284 casos del grupo testigo: 28% frente a 42%. La Figura 5 indica que el margen entre las tasas de letalidad fue relativamente pequeño en el primer año después del diagnóstico, pero la diferencia aumentó rápidamente y permaneció casi constante durante el intervalo de 2-5 años.

En estas comparaciones, el grupo de estudio incluye no solamente las mujeres examinadas, sino también las mujeres sujetos que se negaron al examen. La tasa de mortalidad por caso entre las que se negaron es del 35%. Si se excluye esta categoría del grupo de sujetos y se limita la atención a las mujeres examinadas una o más veces, esta tasa se convierte en el 26% (Figura 4). Esta baja cifra se debe enteramente al pronóstico favorable entre las mujeres con cáncer de mama detectado por examen.

Si la mortalidad de casos se restringe a los 132 casos de cáncer de mama detectados por exámenes, la tasa es del 17%. Solo se produjo una defunción durante el período de seguimiento de este informe entre las 44 pacientes con cáncer de mama detectado únicamente por mamografías. Entre los 88 casos restantes de cáncer de mama detectados por examen, se han producido 16 defunciones. De estos cánceres, 10 fueron detectados solamente por diagnóstico médico, y seis se detectaron tanto por el radiólogo como por el médico. Las tasas correspondientes de letalidad que aparecen en el Cuadro 10 indican claramente que, mientras que tanto el examen clínico como la mamografía contribuyeron al cuadro relativamente favorable para el grupo

Figura 4. Tasas de letalidad en cinco años entre las mujeres con cáncer de mama.



[a]Se ha tenido en cuenta un año ganado en la detección del cáncer debido al programa de tamizaje.

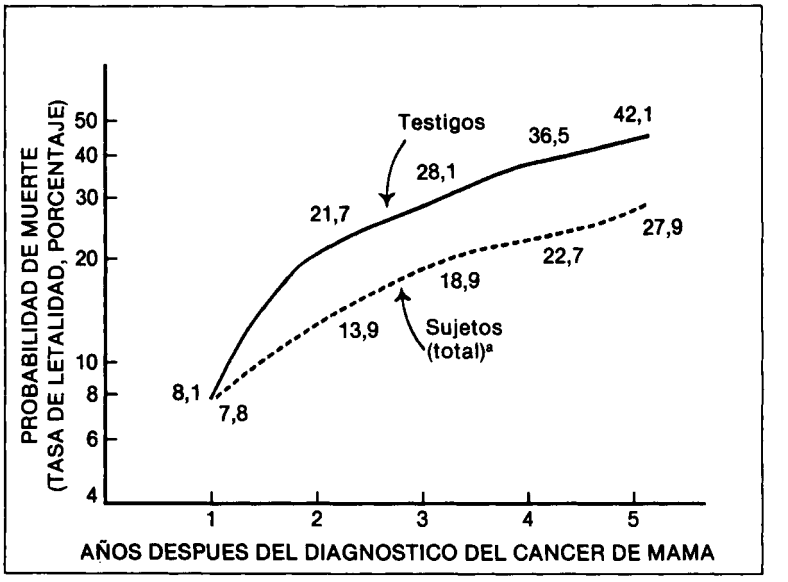
Cuadro 9. Tasas de letalidad en cinco años entre los casos confirmados de cáncer de mama (tasas por 100).

Población	Tasa de letalidad en 5 años	Testigos comparadas con sujetos		
		Diferencia	Error estándar de diferencia	P[a]
Testigos	42,1	–	–	–
Sujetos (examinadas y las que rechazaron los exámenes)	27,9	14,1	6,6	0,03
Total de examinadas	25,8	16,3	6,3	0,01
Detección debida a los exámenes	16,9	25,2	5,2	0,01
Detección no debida a los exámenes	38,7	3,4	8,0	0,67
Rechazaron los exámenes	34,5	7,6	7,5	0,31

Nota: Las tasas para el grupo de testigos tienen en cuenta un tiempo medio de un año ganado en la detección del cáncer debida a los exámenes.

[a]Probabilidad de que una diferencia de esta magnitud o mayor se deba a la casualidad.

Figura 5. Tasas acumulativas de letalidad entre las mujeres con cáncer de mama por intervalos de seguimiento después del diagnóstico.



[a]Incluye a las mujeres examinadas y a aquellas que rechazaron los exámenes. Se ha tenido en cuenta un año ganado en la detección del cáncer debido al programa de tamizaje.

total de casos detectados por examen, la adición de la mamografía al programa tuvo una importancia especial para explicar la tasa muy baja entre las mujeres examinadas.

Una cuestión que llamará cada vez más la atención a medida que se gane experiencia, se refiere a la naturaleza de los cánceres de mama detectados entre las mujeres examinadas en el curso habitual de atención médica. Todas salvo tres de las 91 mujeres tuvieron resultados negativos en el examen, y 48 de los cánceres de mama fueron detectados durante el primer año después del examen. Se pudiera especular que estos 91 cánceres de mama están altamente ponderados con casos de desarrollo más rápido, y con el tiempo mostrarían una tasa de mortalidad relativamente alta. No obstante, en este punto, la tasa de mortalidad por caso durante cinco años en esta categoría (39%) no difiere de modo significativo de la tasa del grupo testigo (42%).

Otra cuestión es la de si la reducción en las tasas de mortalidad entre casos en la población del estudio refleja solamente la mayor proporción de cánceres de mama sin implicación nodular axilar. Los datos del Cuadro 11 sugieren que puede que este no sea el caso, aunque en esta fase de recopilación de datos las diferencias no son estadísticamente significativas. Las tasas de mortalidad por caso son más bajas en el grupo de sujetos (combinadas las examinadas y las que rechazaron el examen) que en el grupo testigo, tanto entre las mujeres sin evidencia histológica ninguna de implicación nodular axilar como entre los demás casos.

De modo consecuente con las observaciones basadas en la mortalidad debida al cáncer de mama que se comentaron más arriba, las tasas de mortalidad por caso no sugieren ninguna mejora relacionada con el programa de examen entre las mujeres con cáncer de mama diagnosticado a la edad de 40 a 49 años (Cuadro 12). Se observan tasas considerablemente más bajas de mortalidad por caso en las edades de 50 a 59 años, así como en las de 60 años o más.

Mortalidad general

La mortalidad debida a otras causas diferentes del cáncer de mama se determina mediante los procedimientos de seguimiento anteriormente descritos. En el momento de preparar este informe, todos los medios disponibles para identificar las defunciones, incluida una encuesta por correo cinco años después de la ad-

Cuadro 10. Tasas de letalidad entre los casos de cáncer de mama detectados en los exámenes, por técnica (tasas por 100).

Técnica[a]	Tasa de letalidad[b]
Todos los casos detectados en los exámenes	16,9 (± 3,9)
Solo mamografía	2,3 (± 2,2)
Solo clínica	22,0 (± 6,4)
Clínica y mamografía	29,1 (± 10,7)
Casos positivos con ambas técnicas Más	
Casos de solo mamografía	12,4 (± 4,6)
Casos de solo clínica	24,1 (± 5,5)

[a]La recomendación para la biopsia obtenida de la evidencia inicial fue hecha independientemente por ambas técnicas.
[b]Las tasas por todas las técnicas obtenidas de los valores de las tablas de vida cubren un período de seguimiento de seis años, el cual corresponde a un período de cinco años para los casos no detectados mediante examen en masa. Las cifras entre paréntesis se refieren al error estándar debido a la variabilidad del muestreo.

Cuadro 11. Tasas de letalidad en cinco años entre los casos confirmados de cáncer de mama según el estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Población	Sin evidencia de implicación nodular[a]	Evidencia de metástasis[b]
Tasas por 100		
Testigos	26,1	60,8
Sujetos[a]	17,4	45,2
Diferencia	8,7	15,6
Error estándar de diferencia	7,9	10,6
Probabilidad de que una diferencia tan grande o mayor se deba a la casualidad	0,27	0,14

[a]Las tasas de los casos del grupo de sujetos tienen en cuenta un tiempo medio de un año ganado en la detección del cáncer debido a los exámenes.
[b]Evidencias de implicación nodular (histología) u otras evidencias de enfermedad avanzada.

misión al estudio, y los archivos de registros de defunciones, se aplicaron a las mujeres que entraron en el estudio antes de finales de diciembre de 1965, las cuales representan el 82% de las 31.000 mujeres en el grupo del estudio y el mismo porcentaje de las 31.000 mujeres testigos.

Cuadro 12. Tasas de letalidad en cinco años entre los casos confirmados de cáncer de mama según la edad al momento del diagnóstico.

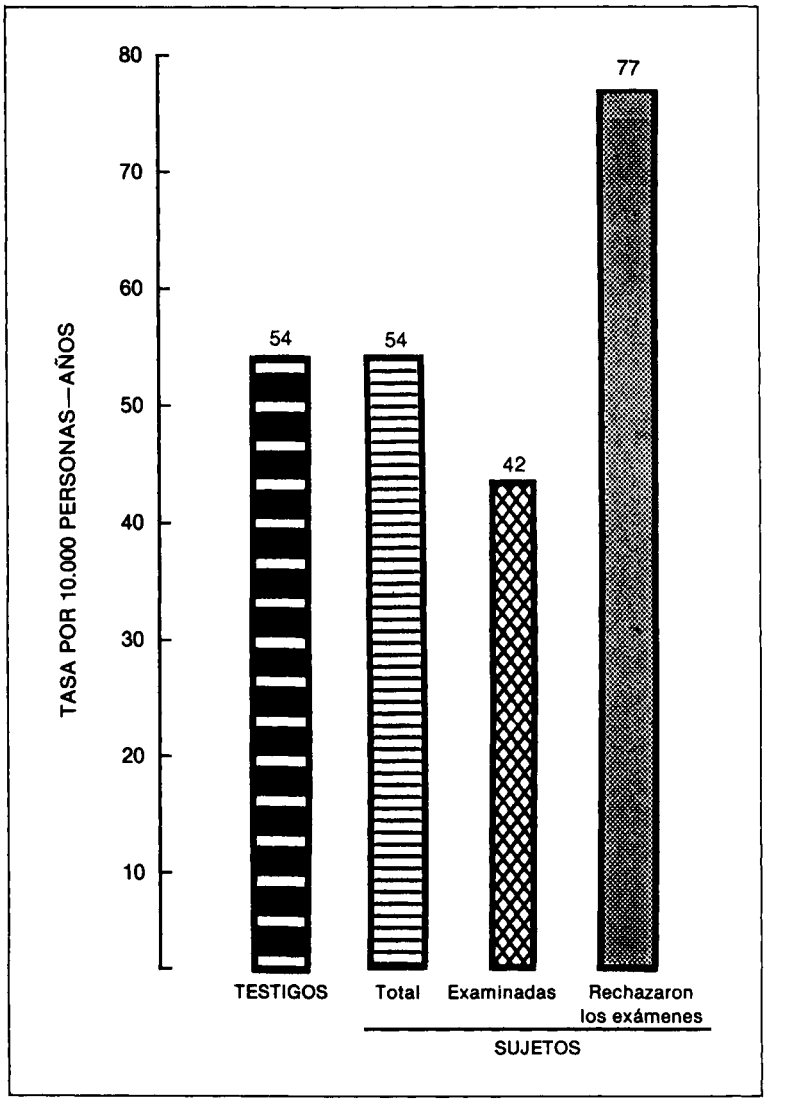
Población	Menos de 50 años	50-59	60-69
Tasas por cada 100			
Testigos	31,8	48,8	41,5
Sujetos[a]	39,4	24,2	21,0
Diferencia	−7,6	24,6	20,5
Error estándar de diferencia	13,9	8,5	13,0
Probabilidad de que una diferencia tan grande o mayor se deba a la casualidad	0,59	<0,01	0,11

[a]Las tasas de los casos del grupo de sujetos tienen en cuenta un tiempo medio de un año ganado en la detección del cáncer debido a los exámenes.

Como se observa en la Figura 6, la tasa de mortalidad (excluidas las defunciones debidas al cáncer de mama) es idéntica para las sujetos y testigos. De los Cuadros 13 y 14, es evidente que en cada grupo de edad, el grupo de sujetos (las examinadas y las que rehusaron el examen) y el grupo testigo tuvieron una experiencia de mortalidad muy similar durante los cinco años de seguimiento. Además, existe una estrecha correspondencia entre ambos grupos en el número de defunciones en cada categoría principal de causas de mortalidad (diferentes del cáncer de mama).

Otra observación que se puede extraer de los datos de la Figura 6 y de los cuadros se refiere a la selectividad entre las sujetos en aceptar la invitación a participar en el programa de detección de cáncer de mama. Actualmente es evidente que este proceso dio como resultado que el grupo de estudio se dividió en dos grupos claramente diferentes con respecto al riesgo de mortalidad: las mujeres que participaron en el programa tienen una tasa de mortalidad sustancialmente más baja que la de aquellas que se negaron al examen. Esto es igual para cada grupo de edad y para cada categoría de causa de mortalidad presentada en el Cuadro 14. También se observará que las diferencias en las categorías de causas de "aparato circulatorio" y de "otras" son relativamente mucho mayores que en la categoría de "neoplasias malignas (diferentes de las de mama)".

Figura 6. Tasa de mortalidad por todas las causas, excluido el cáncer de mama, cinco años de seguimiento después de la entrada en el estudio.



DISCUSION

La investigación clínica aleatoria, anteriormente descrita, actualmente ha llegado a una etapa en la cual es concluyente la evidencia de que un examen repetitivo consistente en examen clínico y mamografía conduce a una reducción en la mortalidad por cáncer de mama durante un período de cinco años. Un elemento crítico de la investigación es que se pueden realizar comparaciones entre la experiencia del grupo total de 31.000 mujeres invitadas a participar en el programa (designadas como el grupo de sujetos), independientemente de si aceptaron o no, con la de un grupo comparable de testigos, no invitadas a participar, con lo cual se evitó el problema habitual de selectividad entre quienes se presentaron para el examen *(10, 11)*.

Durante el corto período de cinco años de seguimiento, el grupo de sujetos del estudio tuvo una mortalidad por cáncer de mama aproximadamente un tercio más baja que las testigos. Esto

Cuadro 13. Número y tasa de mortalidad por todas las causas, excluido el cáncer de mama, por edad al fallecimiento, cinco años de seguimiento después de la entrada en el estudio.

Edad al fallecimiento	Testigos	Sujetos		
		Total	Sujetos examinadas	Rechazaron los exámenes
Número				
Todas las edades	680	670	338	332
40-49	98	106	53	53
50-59	294	296	147	149
60-69	288	268	138	130
Tasa por 10.000 persona-años				
Todas las edades	54,3	53,9	41,5	77,4
40-49	23,6	25,3	18,9	38,4
50-59	52,5	53,0	40,2	77,2
60-69	103,8	100,4	81,7	132,6

Nota: Los datos se refieren a la mortalidad durante un período de cinco años entre las mujeres cuyas fechas de entrada terminaban el 31 de diciembre de 1965, y representan el 82% del total de la población en los grupos de sujetos y testigos.

Cuadro 14. Número y tasa de mortalidad según la causa de muerte, excluido el cáncer de mama, cinco años de seguimiento después de la entrada en el estudio.

Causa de mortalidad	Testigos	Sujetos		
		Total	Sujetos examinadas	Rechazaron los exámenes
Número				
Todas las causas (excluido el cáncer de mama)	680	670	338	332
Neoplasias malignas	217	201	119	82
Aparato digestivo	79	75	41	34
Aparato genitourinario	62	48	29	19
Otras	76	78	49	29
Aparato circulatorio	312	299	136	163
Otras	151	170	83	87
Tasa por 10.000 persona-años				
Todas las causas (excluido el cáncer de mama)	54,3	53,9	41,5	77,4
Neoplasias malignas	17,3	16,2	14,6	19,1
Aparato digestivo	6,3	6,0	5,0	7,9
Aparato genitourinario	4,9	3,9	3,6	4,4
Otras	6,1	6,3	6,0	6,8
Aparato circulatorio	24,9	24,0	16,7	38,0
Otras	12,1	13,7	10,2	20,3

Nota: Los datos se refieren a la mortalidad durante un período de cinco años entre las mujeres cuyas fechas de entrada terminaban el 31 de diciembre de 1965, y representan el 82% del total de la población en los grupos de sujetos y testigos.

es cierto tanto si la comparación se basa en las defunciones debidas al cáncer de mama durante los cinco años que siguieron a la entrada en la investigación (63 testigos, frente a 40 sujetos) como si se basa en las tasas de mortalidad por caso durante los cinco años de seguimiento después del diagnóstico (42% de testigos, frente al 28% de sujetos, tomando en consideración que se ganó un año en el diagnóstico del cáncer de mama, debido al programa de tamizaje). El programa de exámenes parece haber dado como resultado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las edades de 50 años y más, pero no en la edad de 40 a 49 años.

La diferencia entre los testigos y sujetos en sus tasas de mortalidad se debe casi exclusivamente a la tasa excepcionalmente baja (17%) entre los casos detectados mediante el tamizaje. Tanto el examen clínico como la mamografía contribuyeron a esta situación favorable, pero la mamografía, con una tasa de mortalidad de solo un 2% de los casos que detectó en ausencia de un resultado clínico positivo durante el examen, fue especialmente importante. Queda por determinar si el cuadro que parece destacarse con respecto al papel de la mamografía en la reducción de la mortalidad entre las mujeres que padecen cáncer de mama es solo un fenómeno a corto plazo. Un punto que se debe tener en cuenta es que la ganancia de un año de tiempo que forma parte del cálculo de las tasas de mortalidad por cáncer de mama de los casos detectados en el examen es un valor medio, y que la posibilidad de que este valor sea mayor para los casos detectados por mamografía que para los detectados clínicamente, de hecho forma parte de la suposición fundamental para introducir la mamografía en el programa de tamizaje. No obstante, es interesante que, en el grupo de edad de 40 a 49 años, en el cual la tasa de mortalidad no cambió como resultado del programa, la mamografía fue relativamente ineficaz en la detección del cáncer de mama. Esto está en contraste con la observación de que en las edades de 50 años o más, la omisión de uno u otra (examen clínico o mamografía) hubiera dado como resultado una tasa significativamente más baja de cáncer de mama en el tamizaje.

Otro hallazgo que tendrá una importancia considerable, si lo apoyan períodos más largos de seguimiento, es que la reducida mortalidad en la población del estudio no se debe exclusivamente a la proporción elevada de los casos detectados en este grupo sin evidencia de implicación nodular axilar. Se observan tasas más bajas de mortalidad entre las sujetos del estudio, comparadas con las tasas del grupo testigo, independientemente del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Las diferencias no son estadísticamente significativas, y las dos categorías, "sin evidencia de implicación nodular axilar", y "con evidencia de metástasis", utilizadas en este estudio son muy amplias. No obstante, la persistencia de las diferencias sobre un amplio período de tiempo plantearía la cuestión de si una reducción en la mortalidad pudiera resultar de una detección más temprana, incluso en los casos en los cuales la metástasis ya se ha producido.

En todo caso, los resultados de esta investigación de cinco años, señalan el desarrollo de programas prácticos de tamizaje para el cáncer de mama como una cuestión de alta prioridad. En vista de los costos, mano de obra y requisitos técnicos, sería irreal esperar que una rápida extensión de los programas de tamizaje cubriera segmentos importantes de la población femenina. Pero se podría esperar que, durante los próximos años, se lleven a cabo dos tipos de actividades simultáneas: 1) la expansión de la accesibilidad de tamizajes para el cáncer de mama ya sea junto con exámenes multifases, o en forma de exámenes con un solo propósito, y 2) más investigaciones que condujeran a técnicas más eficaces de detección, a un aumento del empleo de personal paramédico y a la identificación de mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama, las que constituirían los objetivos primarios de los programa de tamizaje.

RECONOCIMIENTOS

Los autores aprecian la ayuda y cooperación de los médicos y radiólogos de los 23 grupos médicos asociados con el proyecto, y de los patólogos en los hospitales pertinentes. Importantes contribuciones fueron efectuadas por el Dr. Raymond Fink, en el diseño y realización del estudio, y por las Dras. Ruth Roeser y Mary Tang, en la fase analítica. También se reconocen las magníficas contribuciones del Dr. Stanley Gross, patólogo coordinador del estudio, y de los Dres. Maurice M. Pomeranz, Mortimer J.

Lacher y Filomen Lopez, quienes ayudaron en la revisión y análisis de los informes médicos y patológicos de las observaciones del programa.

Referencias

(1) Fink, R., S. Shapiro y R. Roeser. Impact of efforts to increase participation in repetitive screenings for early breast cancer detection. *Am J Public Health* 62:328-336, 1972.

(2) Strax, P., L. Venet, S. Shapiro y S. Gross. Mammography and clinical examination in mass screening for cancer of the breast. *Cancer* 20:2184-2188, 1967.

(3) Gilbertsen, V. A. Survival of asymptomatic breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 122:81-83, 1966.

(4) Hutchison, G. B. y S. Shapiro. Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 41:665-681, 1968.

(5) Shapiro, S., P. Strax y L. Venet. *Periodic Breast Cancer Screening in Pre-Symptomatic Detection and Early Diagnosis.* Londres, Sir Isaac Pitman and Sons, Ltd., 1968, págs. 203-236.

(6) Venet, L., P. Strax, W. Venet y S. Shapiro. Adequacies and inadequacies of breast examinations by physicians in mass screening. *Cancer* 28:1546-1551, 1971.

(7) Shapiro, S., P. Strax y L. Venet. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 215:1777-1785, 1971.

(8) Egan, R. L. Mammography, and aid to diagnosis of breast carcinoma. *JAMA* 182:839-843, 1962.

(9) Clark, R. L., M. M. Copeland, R. L. Egan, H. S. Gallagher, H. Geller, J. P. Lindsay, L. C. Robbins y E. C. White. Reproducibility of the technic of mammography (Egan) for cancer of the breast. *Am J Surg* 109:127-133, 1965.

(10) Fink, R., S. Shapiro y J. Lewison. The reluctant participant in a breast cancer screening program. *Public Health Rep* 83:479-490, 1968.

(11) Day, E. y L. Venet. Periodic Cancer Detection Examinations as a Cancer Control Measure. En: Fourth National Cancer Conference Proceedings. Filadelfia, Pa., J. B. Lippincott Co., 1961, págs. 705-707.

¿ES UNA AYUDA EL TAMIZAJE POR CITOLOGIA "PAP" PARA PREVENIR EL CANCER DEL CUELLO DEL UTERO?[1]

UN ESTUDIO DE CASOS Y TESTIGOS

E. Aileen Clarke[2] y Terence W. Anderson[3]

Se compararon las historias de citología de Papanicolaou (Pap) de 212 casos de cáncer invasivo del cuello del útero con las de 1.060 testigos pareados por edad y por vecindad. En los cinco años anteriores al año del diagnóstico, el 32% de los casos habían sido sometidos a tamizaje por citología Pap, en comparación con el 56% de los testigos. Esta diferencia era estadísticamente muy significativa ($p<0,0001$) e indicaba un riesgo relativo de cáncer invasivo de 2,7 en mujeres que no habían sido sometidas a tamizaje por citología Pap, en comparación con aquellas que lo habían sido. Las diferencias en las historias de citología Pap entre los casos y los testigos persistían cuando los datos se clasificaron por edad, ingresos, educación, estado marital, hábito de fumar, situación de empleo y acceso a la atención médica. Estos resultados apoyan la suposición de que la citología Pap es un procedimiento de tamizaje eficaz para el cáncer invasivo del cuello del útero.

INTRODUCCION

Existe todavía alguna incertidumbre acerca de la eficacia de los programas de tamizaje en los que se utiliza la citología Pap para reducir la incidencia del cáncer invasivo del cuello del útero. Es probable que esta incertidumbre persista hasta que se lleve a cabo un ensayo aleatorio apropiado, pero lamentablemente tal ensayo es impracticable *(1)*. Si bien algunos estudios no aleatorios han dado resultados estimulantes *(2-5)* los mismos son propensos al sesgo de autoselección, debido a que las mujeres que se someten al tamizaje suelen ser de un nivel socioeconómico más elevado que las que no lo hacen y, por lo tanto, tienen menor probabilidad de contraer cáncer del cuello del útero *(1, 6)*.

En 1973, un grupo de estudio de los servicios de citología *(7)* del Ministerio de Salud de Ontario observó que se podría hacer una valoración de la eficacia del tamizaje por citología Pap mediante un estudio retrospectivo (de casos y testigos), en el cual la falta de participación en un programa de tamizaje se evaluó como un factor de riesgo potencial de cáncer invasivo del cuello del útero. Como jamás se había efectuado un estudio de tamizaje por citología Pap de casos y testigos, el grupo recomendó que la Fundación para el Tratamiento y la Investigación del Cáncer de Ontario considerara la financiación de un estudio de este tipo en la región de Toronto, cuyos resultados se presentan a continuación.

METODO

Las residentes de la región de Toronto, con edades comprendidas entre los 20 y 69 años, admitidas en el hospital Princess Margaret entre el 1 de octubre de 1973 y el 30 de septiembre de 1976 con diagnóstico reciente de carcinoma invasivo del cuello del útero eran elegibles para el estudio. Solo 212 de las 323 candidatas pudieron ser entrevistadas. De las 111 pacientes que no fueron entrevistadas 26 habían muerto, 29 estaban demasiado enfermas para ser entrevistadas, según el médico que las atendía, 32 no hablaban inglés, dos habían cambiado de residencia y 22 se negaron a ser entrevistadas.

Para cada caso se obtuvieron cinco testigos pareados por edad ($\pm$ 10 años). También se parearon por vecindad y tipo de vivienda (casa o piso), lo que debería producir un razonable pa-

Fuente: *The Lancet*, sábado 7 de julio de 1979, págs. 1-4.

[1]Subvencionado con el subsidio 302 de la Fundación para el Tratamiento y la Investigación del Cáncer de Ontario.

[2]División de Epidemiología y Estadística, Fundación para el Tratamiento y la Investigación del Cáncer, Ontario, Canadá.

[3]Departamento de Medicina Preventiva y Bioestadística, Universidad de Toronto, Ontario, Canadá.

reamiento por nivel socioeconómico. Los testigos se obtuvieron llamando de puerta en puerta, empezando por la cuarta puerta a la derecha del domicilio del caso y procediendo sistemáticamente en los alrededores de la zona residencial o en los edificios de pisos.

Los casos se entrevistaron en sus domicilios después del tratamiento inicial en el hospital. La mayoría de las entrevistas se completaron dentro de los tres meses posteriores a la salida del hospital, y dentro de los seis meses después del diagnóstico inicial. A cada paciente se le envió una carta explicativa que describía la investigación como un estudio de la utilización, por parte de las mujeres, de los exámenes médicos disponibles en la comunidad; se omitió deliberadamente la mención del cáncer. Los testigos se entrevistaron en sus casas tan pronto como fue posible después de la entrevista del caso y casi siempre dentro de un mes.

Se utilizó un cuestionario personal y médico para obtener información sobre los factores sociales y económicos, así como sobre detalles de visitas médicas anteriores, en especial aquellas que implicaban exámenes ginecológicos y citologías Pap, y sobre si tales visitas habían sido motivadas por síntomas. Por lo común tanto los casos como los testigos respondieron al cuestionario completo; no obstante, algunos rechazaron contestar preguntas acerca de ciertos temas, tales como ingresos e historia sexual.

En total, 203 (96%) casos y 880 (83%) testigos dieron permiso para pedir a sus médicos actuales o anteriores información sobre sus citologías Pap. El 86% de los médicos contactados proporcionaron información sobre las fechas y los resultados de las citologías Pap, y sobre si las pruebas se efectuaron por rutina o se aconsejaron por los síntomas.

El tamizaje por citología Pap se definió como una citología que se efectuó como examen "preventivo" rutinario o durante una visita motivada por otro problema médico, pero sin que hubiera en ambos casos síntomas ginecológicos tales como hemorragia, secreción o dolor de pelvis.

Se realizaron dos tipos de análisis estadísticos. En el primero, se mantuvo el pareamiento entre casos y testigos, y se calculó el riesgo relativo (razón de productos cruzados) mediante el análisis de pareamiento *(8)*. (De acuerdo con los datos del Registro del Cáncer de Ontario, la tasa de incidencia de cáncer invasivo del cuello del útero estandarizada por edad en Ontario fue de 19,9 por 100.000 en 1971. Con una enfermedad que tiene una frecuencia tan baja, la razón de productos cruzados y el riesgo relativo deberían ser virtualmente idénticos.) En el segundo, se rompió el pareamiento y se utilizaron la' tablas de contingencia estándares *(9)*. La ruptura del pareamiento condujo a estimaciones más conservadoras (más bajas) del riesgo relativo, pero tuvo la ventaja de su simplicidad y del uso más completo de los datos, especialmente cuando no se dispuso de alguna información sobre el caso y los cinco testigos. Por lo tanto, la mayor parte del análisis se presentó en esta forma. Después de comprobar la heterogeneidad, se calcularon los riesgos relativos totales estandarizados (sumarios) para las variables estratificadas *(10, 11)*.

RESULTADOS

La información obtenida de las entrevistas mostró que durante los cinco años anteriores al año del diagnóstico 67 (32%) de los 212 casos se habían sometido a uno o más tamizajes por citología Pap, en comparación con 591 (56%) de los 1.060 testigos. Esta diferencia daba a las mujeres que no habían sido sometidas a tamizaje un riesgo relativo de cáncer invasivo del cuello del útero de 2,7 ($p<0,0001$), en comparación con las que se habían sometido a examen (2, 0-3,7, nivel de confianza 95%). Cuando se mantuvo el pareamiento entre los casos individuales y los testigos, el riesgo relativo se incrementó a 3,3. (Ambas estimaciones del riesgo relativo fueron estadísticamente muy significativas, con valores $p<0,000\ 000\ 0001$, pero para abreviar los valores p en este artículo se limitarán a $<0,0001$.)

Cuando se consideraron todas las citologías Pap (es decir, las citologías efectuadas a causa de los síntomas así como las correspondientes a tamizaje), 89 (42%) casos y 682 (64%) testigos se habían sometido a citologías en los cinco años anteriores al año del diagnóstico. Estos hallazgos dieron una estimación del riesgo relativo de 2,5 ($p<0,0001$), es decir, ligeramente inferior.

Los resultados anteriores parecen proporcionar una fuerte evidencia de que la citología Pap es un procedimiento eficaz de tamizaje para el cáncer invasivo del cuello del útero, pero la diferencia observada en los resultados de citologías Pap entre casos y testigos puede deberse a sesgos que no se controlaron adecuadamente

por el pareamiento por edad y vecindad. Por lo tanto, se examinaron varias posibles fuentes de sesgo.

Edad y situación socioeconómica

A pesar del impreciso pareamiento por edad de los testigos (± 10 años), la edad media de los casos se aproximó a la de los testigos (52,4 frente a 51,5). Los casos y testigos eran vecinos, pero tanto el nivel de educación como los ingresos familiares totales eran significativamente más bajos en los casos; la media más alta de años de escolaridad fue 9,9 para los casos, en comparación con 11,1 para los testigos ($p<0,05$), y el 54% de los casos tenían ingresos familiares combinados por debajo de $10.000, en comparación con solo el 41% de los testigos ($p<0,001$).

Las tres variables (edad, ingresos y educación) estaban fuertemente asociadas con una historia de tamizaje por citología Pap (Cuadro 1), y era más frecuente un resultado positivo en los grupos de edades más jóvenes así como en aquellos con mayores niveles de ingresos y educación. No obstante, dentro de cada nivel, el riesgo relativo de cáncer del cuello del útero en las mujeres que no se habían sometido a una citología Pap permanecía muy elevado (2, 0-3, 9), y la mayoría de los riesgos fueron estadísticamente significativos. Todas las estimaciones totales estandarizadas fueron altamente significativas.

Otros factores de riesgo conocidos

Como se podía esperar, hubo también diferencias significativas entre los casos y los testigos en relación con algunos otros factores de riesgo conocidos de carcinoma del cuello del útero. Así, la proporción de mujeres separadas y divorciadas fue del 16% entre los casos, significati-

Cuadro 1. Frecuencia de tamizaje por citología Pap entre casos y testigos durante los cinco años anteriores al año del diagnóstico del caso índice en relación con la edad, los ingresos y la educación.

	Frecuencia de tamizaje por citología Pap en:		Riesgo relativo
	Casos	Testigos	
Todos los individuos	67/212(32%)	591/1.060(56%)	2,7[b]
Edad			
20-34	7/16 (44%)	66/107 (62%)	2,1
35-44	18/36 (50%)	124/185 (67%)	2,0
45-59	31/102(30%)	266/460 (58%)	3,1[b]
60+	11/58 (19%)	134/304 (44%)	3,4[c]
Total[a]	67/212(32%)	590/1.056(56%)	2,8[b]
Ingresos ($ anuales)			
<6.000	9/45 (20%)	81/184 (44%)	3,1[d]
6-9.999	9/41 (22%)	65/124 (52%)	3,9[d]
10-14.999	12/37 (32%)	128/217 (59%)	3,0[d]
15.000 +	16/35 (46%)	160/226 (71%)	2,9[d]
Total[a]	46/158(29%)	434/751 (58%)	3,2[b]
No. máximo de años de escolaridad			
<9	22/78 (28%)	109/251 (43%)	2,0[e]
9-11	19/64 (30%)	200/339 (59%)	3,4[b]
12+	19/43 (44%)	214/328 (65%)	2,4[e]
Total[a]	60/185(32%)	523/918 (57%)	2,5[b]

[a]Las cifras totales varían debido a la falta de valores. El riesgo relativo total se estandarizó con la distribución de la característica en la población conjunta de casos y testigos.
[b]$p<0,0001$.
[c]$p<0,001$.
[d]$p<0,01$.
[e]$p<0,05$.

vamente más alta que el 6% entre los testigos ($p<0,0001$). La edad media de los casos al contraer matrimonio fue 22,1 años, en comparación con 23,1 años de los testigos ($p<0,05$), y en aquellas mujeres para las que se disponía de información (167 casos y 801 testigos), la edad media de las primeras relaciones sexuales fue 20,0 años en los casos frente a 21,5 en los testigos ($p<0,001$). No obstante, el riesgo relativo total (estandarizado) de cáncer del cuello del útero entre las mujeres que no se habían sometido a una citología Pap permanecía virtualmente sin cambio cuando se estandarizó por estado marital (2,7), edad al matrimonio (2,7), o edad de las primeras relaciones sexuales (2,6); en cada caso permaneció altamente significativo ($p<0,0001$).

Se calcularon ecuaciones de regresión múltiple para varias combinaciones de tamizaje por citología Pap, edad, ingresos, educación, edad al matrimonio y edad de las primeras relaciones sexuales. Las historias de citología Pap explicaban más la varianza que cualquier otra variable, mientras que el ajuste de las otras variables no produjo cambio, o solamente un ligero incremento del riesgo relativo de cáncer del cuello del útero.

Selección de los casos

Los casos entrevistados pueden no haber sido una muestra representativa de todos los casos nuevos de cáncer del cuello del útero en la región de Toronto, debido a que procedían de un solo hospital para el tratamiento del cáncer y porque algunos de los casos más graves no fueron entrevistados. No obstante, no es probable que el sesgo de selección haya sido un problema serio en este estudio; en primer lugar, porque el Registro del Cáncer de Ontario muestra que cerca del 80% de los casos de cáncer invasivo del cuello del útero en la región de Ontario se atienden inicialmente en el hospital Princess Margaret; en segundo lugar, el Comité de Difusión de los Datos del Programa de Seguro de Salud de Ontario, sin revelar la identidad de las pacientes, amablemente suministró información de los primeros 100 casos elegibles, la cual mostró que la proporción de casos que se habían sometido a citología Pap antes de tener el primer síntoma era casi exactamente la misma entre las no entrevistadas (33%) que entre las entrevistadas (31%).

Selección de los testigos

Para obtener los 1.060 testigos de la vecindad se visitaron 12.991 hogares, con una tasa de éxito de aproximadamente 1 de cada 12. En promedio, 8 de los 11 fallos se debieron al hecho de que no había nadie en el domicilio cuando llamó el entrevistador; dos a que no había mujeres de la edad requerida y uno a que las mujeres no hablaban inglés o rechazaron participar, respectivamente.

Se intentó tener una idea del posible sesgo introducido por este proceso de selección no aleatorio mediante la eliminación de aquellos testigos que se inscribieron inmediatamente después de entrevistarse el caso (u otro testigo), es decir, los testigos obtenidos sin que intervinieran fallos. Tales testigos eran 232, de los cuales 122 (53%) se habían sometido a un tamizaje por citología Pap. Esta cifra era más baja que la total de 56%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La sustitución de esta cifra en los cálculos redujo el riesgo relativo a 2,4 ($p<0,0001$).

Empleo

En el momento de la entrevista estaban empleados de forma habitual más casos que testigos (38% frente al 29%), y esto podría explicar una parte de la diferencia en la frecuencia de la citología Pap, ya que las mujeres que trabajan pueden tener menos oportunidad de visitar a un médico. No obstante, de hecho, el empleo habitual estaba asociado con una proporción más alta de tamizaje por citología Pap, tanto en los casos (36% frente al 28%) como en los testigos (62% frente al 52%). Además, el riesgo relativo asociado con la falta de citología Pap fue idéntico (2,9, $p<0,001$), si el análisis se restringía a los casos y a los testigos que habitualmente estaban empleados o a aquellos que no lo estaban.

Acceso a la atención médica

La baja frecuencia de tamizaje por citología Pap entre los casos, en particular entre los de más edad y aquellos con niveles de ingresos y educación más bajos (véase el Cuadro 1), simplemente puede reflejar menos contacto de cualquier tipo con el sistema de atención médica. Por lo tanto, se analizaron de nuevo solo los datos de aquellos casos (154, 73%) y testigos

(936, 88%) que habían visitado a un médico al menos una vez durante los cinco años anteriores al diagnóstico, incluido el del diagnóstico. Entre estos, se habían sometido a tamizaje el 44% de los casos, en comparación con el 63% de los testigos, y el riesgo relativo fue de 2,2 ($p<0,001$). Cuando los que habían visitado a un médico se clasificaron por edad, ingresos y educación como en el Cuadro 1, el riesgo relativo de cada grupo permaneció mayor que 1, y muchos fueron estadísticamente significativos. Los riesgos relativos totales permanecieron altos después de la estandarización por edad (2,3), ingresos (2,6) y educación (2,0), y todos permanecieron altamente significativos ($p<0,001$). Es interesante que algunos de los más altos riesgos relativos hayan seguido encontrándose entre las mujeres de más edad (2,8, $p<0,01$) y las pobres (3,5, $p<0,01$), debido sobre todo a la frecuencia muy baja con que se habían realizado las citologías Pap en los casos.

Hábito de fumar

El antecedente de hábito de fumar puede dar alguna indicación del interés de la mujer por su propia salud (y, por lo tanto, de su responsabilidad para someterse de forma voluntaria a un programa de tamizaje), pero la consideración del hábito de fumar tuvo poco efecto sobre el riesgo relativo. Entre las exfumadoras, el riesgo relativo asociado con la falta de citología Pap fue de 3,6 ($p<0,001$), para las fumadoras habituales de 2,6 ($p<0,0001$), y para aquellas que nunca habían fumado de 2,8 ($p<0,001$).

Adenocarcinoma

Ya que la citología Pap puede ser un procedimiento de tamizaje menos eficaz para el adenocarcinoma del cuello del útero que para el carcinoma de células escamosas *(12)*, los casos se subdividieron de acuerdo con el diagnóstico histológico. De los 13 casos de adenocarcinoma, habían sido sometidos a tamizaje el 69%, en comparación con el 62% de sus testigos pareados; el riesgo relativo fue solo de 0,7 ($p>0,1$). En las pacientes con carcinoma de células escamosas solamente, el riesgo relativo fue de 3,1 ($p<0,0001$). Por lo tanto, la inclusión de los adenocarcinomas en este estudio hubiera servido para producir una subestimación de la eficacia de la citología Pap.

Histerectomía

De los testigos, 221 habían tenido una histerectomía total antes de que se efectuara el diagnóstico en el caso índice. Si no se consideraran estos 221 testigos, se habrían examinado 489 (58%) de los 839 testigos restantes, y el riesgo relativo de cáncer se elevaría a 3,0 ($p<0,0001$). Por lo tanto, la inclusión en el análisis principal de los testigos con histerectomía también produjo una subestimación del riesgo relativo.

Memoria

Una fuente potencial de errores en cualquier estudio de casos y testigos es la falta de memoria; los casos tienen más probabilidad de recordar los detalles de su salud que los testigos. La información suministrada por los médicos de cabecera sobre 170 casos y 730 testigos (80 y 69% de los totales) mostró que 48 casos (28%) y 418 testigos (57%) habían sido sometidos a tamizaje durante los cinco años anteriores y que el riesgo relativo de cáncer del cuello del útero fue de 3,4. De estos mismos individuos, el 35% de los casos y el 60% de los testigos informaron que habían sido sometidos a tamizaje; según estas cifras, el riesgo relativo era de 2,8. Si la información obtenida de los registros médicos era más precisa, los casos y los testigos habían sobreestimado la frecuencia con la que se habían sometido en el pasado a citologías Pap en el 7 y 3%, respectivamente; como esta sobreestimación reduce la diferencia real entre los grupos, el uso de la información basada en las intrevistas sirvió para minimizar el verdadero riesgo relativo.

Sesgos debidos a los entrevistadores

Debido a que los entrevistadores conocían quiénes eran los casos y quiénes los testigos, algunas de las diferencias encontradas entre ambos grupos pueden deberse a un sesgo de los entrevistadores. No obstante, con respecto al punto que probablemente era el más susceptible a este sesgo (la historia de citologías Pap), la información obtenida de los registros médicos

condujo a una estimación aún más alta del riesgo relativo.

DISCUSION

Idealmente, una valoración de casos y testigos de este tipo debería ser un reflejo exacto de un ensayo aleatorio controlado, con un perfecto pareamiento de todas las características salvo la de interés, es decir, la exposición al procedimiento de tamizaje. En la práctica, cuando el pareamiento se lleva a cabo después del suceso, nunca se puede estar seguro de que todas las características pertinentes se hayan reconocido o medido de manera apropiada, así es que este tipo de estudio nunca puede ser tan convincente como un ensayo aleatorio. No obstante, la persistencia de riesgos relativos tan altamente significativos dentro de las diferentes subdivisiones de los datos actuales hace improbable que haya podido olvidarse alguna variable de confusión importante. Además, cuando se redujo el posible sesgo "voluntario", restringiendo la comparación a aquellas mujeres que habían visitado al médico al menos una vez durante los cinco años anteriores, permanecían aún diferencias considerables y altamente significativas entre los casos y los testigos.

Como en cualquier otro procedimiento de tamizaje, la citología Pap por sí misma no tiene valor preventivo, y los casos de citologías con resultados anormales deben seguirse y tratarse de manera adecuada. Una proporción considerable de los casos que tenían cáncer invasivo a pesar de haberse sometido a una o más citologías Pap durante los cinco años anteriores habían tenido al menos una citología con resultado anormal, lo cual implica que el seguimiento pudo haber sido inadecuado. Estos casos se examinarán con más detalle en otro artículo.

En conclusión, aunque ahora puede ser demasiado tarde para efectuar un ensayo aleatorio formal sobre la eficacia del tamizaje por citología Pap en el control del cáncer invasivo del cuello del útero, se cree que este estudio ha proporcionado una evidencia en su favor más convincente de lo que había estado disponible con anterioridad.

Agradecemos a los médicos que cooperaron en el proyecto, en particular a los Dres. R. S. Bush, H. A. Bean, W. E. C. Allt, F. A. Beale y J. F. Pringle del hospital Princess Margaret; a los entrevistadores Sras. M. Beagrie (coordinadora, A. Rosenberg, R. Chepa, V. Cundari, T. Galbraith, K. Gillespie y S. Tinker); al Prof. P. N. Corey por sus consejos sobre métodos estadísticos; a las Srtas. A. McTiernan, A. Weir y J. Kidd por su ayuda en estadística y trabajos de oficina, y a los Dres. D. Cannell, D. W. Thompson, así como al fallecido Dr. K. J. R. Wightman por su estímulo y apoyo.

Referencias

(1) Apostolides, A. y M. Henderson. Evaluation of cancer screening programs. *CA* 39:1779-1787, 1977.

(2) Christopherson, W. M., J. E. Parker, W. M. Mendez y F. E. Lundin, Jr. Cervical cancer death rates and mass cytology screening. *CA* 26:808-811, 1970.

(3) Boyes, D. A., G. Knowelden y A. J. Philips. L'appreciation des mesures de contrôle du cancer. *Bull Cancer* 1:83-88, 1973.

(4) Timonen, S., U. Nieminen y T. Kauraniemi. Cervical cancer. *Lancet* i:401-402, 1974.

(5) MacGregor, E. J. y S. Teper. Mortality from carcinoma of the cervix uteri in Britain. *Lancet* ii:774-779, 1978.

(6) Task Force on Cytological Screening. Cervical cancer screening programs. *Can Med Assoc J* 114:1003-1033, 1976.

(7) Ontario Council of Health Task Force on Cytological Services. Cytological Services in Ontario, Ontario. Ontario Council of Health, 1973.

(8) Pike, M. C. y R. H. Morrow. Statistical analysis of patient-control studies in epidemiology. *Br J Prev Soc Med* 24:42-44, 1970.

(9) Fleiss, J. L. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* Nueva York, John Wiley and Sons, 1973, págs. 109-129.

(10) Mantel, N. y W. Haenszel. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22:719-748, 1959.

(11) Mantel, N. Chi-square tests with one degree of freedom: extension of the Mantel-Haenszel procedure. *Am Stat Assoc J* 58:690-700, 1963.

(12) Spriggs, A. y M. M. Boddington. Protection by cervical smears. *Lancet* i:143, 1976.

MEDICION DE LA CALIDAD DE LA ATENCION MEDICA MEDIANTE ESTADISTICAS VITALES BASADAS EN AREAS DE SERVICIO HOSPITALARIO:

1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS TASAS DE APENDICECTOMIA[1]

Paul A. Lembcke[2]

Durante los últimos años, el carácter cambiante de los problemas médicos y de salud pública ha intensificado la necesidad de nuevos métodos para medir la calidad de la atención médica. El término "calidad de la atención médica" puede tener diferentes significados para distintas personas. La calidad de la atención médica se expresa, generalmente, en términos de la calidad del personal, idoneidad del material y excelencia técnica de los servicios médicos prestados; se supone que estos factores se correlacionan positivamente con resultados favorables para el paciente. Aunque es indudable que un equipo profesional bien formado que trabaje en una institución bien equipada y organizada ofrecerá una atención médica de más calidad que un equipo insuficientemente formado que trabaje con medios inadecuados, también es cierto que tales mediciones son, en el mejor de los casos, únicamente relativas e indirectas, y no constituyen un método científico adecuado.

El viejo chiste "La operación fue un éxito, pero el paciente murió" es un sencillo ejemplo de que a veces se atiende a criterios erróneos sobre el éxito del tratamiento médico. La mejor forma de medir la calidad no es la bondad o la frecuencia con que se efectúa un servicio médico, sino cuánto se aproxima el resultado a los objetivos fundamentales de prolongar la vida, aliviar el dolor, restablecer las funciones y evitar la incapacidad. Por ejemplo, las operaciones quirúrgicas innecesarias no contribuyen a tales objetivos por muy bien hechas que estén, y un gran número de operaciones innecesarias para una enfermedad o condición determinadas indicaría una pobre calidad de la asistencia para tal condición.

Las medidas de calidad deberían expresarse en términos uniformes y objetivos y que permitan comparaciones significativas entre comunidades, instituciones, grupos y períodos de tiempo, así como con las normas generales. Desafortunadamente, todavía existen muy pocos métodos sencillos y fáciles que satisfagan la necesidad de este tipo de mediciones, y su desarrollo requerirá mucha reflexión y experimentación.

El presente estudio comparativo de las tasas de apendicectomía en algunas áreas de servicio hospitalario examina únicamente una pequeña parte del problema, sin que se pueda pensar en ningún momento que la calidad de la atención médica en general pueda caracterizarse solo por el índice de las tasas de apendicectomía. El estudio no es más que una aproximación experimental al problema general de la metodología, y es el primero de una serie emprendida con la esperanza de desarrollar mejores métodos de medir la calidad de la atención que se presta a ciertas enfermedades que requieren hospitalización, a través de las estadísticas vitales en áreas de servicios hospitalarios.

EL AREA DE SERVICIO HOSPITALARIO: DEFINICION Y UTILIDAD

En este estudio de la incidencia de la apendicectomía, las estadísticas vitales hospitalarias se fundan más bien en la población general que en el número de altas, camas de hospital, etc. La región abarcada comprende los 11 condados al oeste del Estado de Nueva York atendidos gratuitamente por el Consejo de Hospitales Regionales de Rochester. En las 7.400 millas cuadradas que abarca esa región existen 33 hospi-

Fuente: *American Journal of Public Health* 42:276-286, 1952.

[1]Presentado ante la Sección de Atención Médica de la Asociación Americana de Salud Pública en su 79ª Asamblea Anual en San Francisco, California, 1 de noviembre de 1951.

[2]Profesor Asociado de Administración de Salud Pública, Escuela de Higiene y Salud Pública, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, E.U.A.

tales generales y 14 especiales que atienden a una población de 860.000 personas.

El departamento estatal de salud recopila las tasas de mortalidad de un gran número de enfermedades y las tasas de morbilidad de la mayoría de las enfermedades contagiosas y neoplásicas de las ciudades, condados, pueblos y municipios. No se acopian las estadísticas médicas procedentes de historias clínicas hospitalarias, y, aun si se recogiesen, su presentación como tasas de ciudades o condados no sería particularmente útil a menos que un solo condado fuese atendido principalmente por un hospital, como en el estudio de Sinai y Paton *(1)*.

En la región estudiada, la situación era bastante distinta. En un condado, por ejemplo, cuatro ciudades o pueblos distintos tenían hospitales generales. Estos hospitales variaban considerablemente entre sí en cuanto a tamaño, tipos de personal médico, ocupación, etc. de la población atendida. En tales circunstancias, las estadísticas de un condado entero, basadas en datos hospitalarios, cubrirían y ocultarían diferencias que podrían aparecer si las estadísticas estuvieran basadas en la población de áreas geográficas atendidas principalmente por el hospital u hospitales de la localidad.

Cuando los servicios hospitalarios se extienden más allá de los límites de una ciudad, condado o estado, aparecen problemas similares.

Algunos estudios sobre el lugar de residencia de todos los pacientes hospitalizados en 1946, con excepción de los recién nacidos, sirvieron para delimitar en esta región 23 áreas hospitalarias distintas y que se excluían mutuamente *(2)*. Para tener en cuenta a los residentes de la región que podían haber sido hospitalizados fuera de estos límites, no solo se estudiaron los hospitales de la región, sino también todos los hospitales circundantes. Como muestra el Cuadro 1, las áreas de servicio hospitalario varían de forma patente, desde el que posee una población de 3.566 personas atendidas por un hospital de 15 camas, hasta el área metropolitana de Rochester, con una población de 457.965 personas atendidas por seis hospitales generales con 1.850 camas aproximadamente. La media es un área de servicio hospitalario de 17.000 habitantes atendidos por un hospital de 50 camas.

Las áreas de servicio hospitalario que define este método de estudio residencial no corresponden a ciudades o condados, sino que han sido delimitadas de acuerdo con las demarcaciones municipales, ya que estas son las unidades menores sobre las que el Censo de los Estados Unidos puede proporcionar datos detallados de población. Con la excepción de las tres áreas de servicio hospitalario designadas como A, G y O en el Cuadro 1, cada área de servicio hospitalario atendió del 75 al 95% de todas las hospitalizaciones de personas residentes en esa área. (Las excepciones se debían a un cuerpo médico muy reducido en el hospital del área A; a la reorganización hospitalaria que se llevaba a cabo en el área G, y, en el área O, a que un hospital algo especializado atraía pacientes de muchos estados). El área de servicio hospitalario de Rochester (R), estaba atendida por seis hospitales; cuatro áreas (D, H, T, y W) poseían dos hospitales, y las 18 restantes contaban con un hospital cada una. Salvo en el área hospitalaria de Rochester, todos los médicos activos en el ejercicio de la medicina son, casi sin excepción, miembros activos de la plantilla de un hospital, o de dos, en cuyo caso ambos hospitales atienden el área.

La importancia de las áreas de servicio hospitalario para las estadísticas sobre la atención médica reside en que, en la mayoría de los casos, el personal médico de un hospital puede considerarse responsable, de forma bastante directa, de un alto porcentaje de la atención médica que reciben los residentes de esa área, ya sea en el hospital, en su casa, o en la consulta del médico. Una vez establecida la responsabilidad, pueden introducirse los cambios que sean necesarios con relativa facilidad, puesto que la plantilla médica de un hospital constituye un grupo de médicos bien definido y sujeto, por su propia actuación y la del hospital, a influencias educacionales y regulatorias.

La situación es bastante similar en las áreas de dos hospitales ya descritas, pero en las comunidades grandes que poseen varios hospitales, las estadísticas del área de servicio hospitalario no tienen el mismo valor directo. Puede cuestionarse la responsabilidad de los médicos y hospitales locales en relación con la atención médica (de 5 a 25%) que los residentes reciben fuera del área de servicio hospitalario local. En muchos casos, el médico y el hospital locales deben compartir esta responsabilidad puesto que harán, o deberían haber hecho, el reconocimiento y el diagnóstico preliminar y lo habrán referido al médico u hospital fuera de su jurisdicción.

En algunos casos seleccionados, se ha observado que este tipo de estadísticas sobre áreas de

Cuadro 1. Apendicectomías, defunciones por apendicitis y población en 23 áreas de servicio hospitalario en Rochester (Nueva York) y sus alrededores.

Area de servicio hospitalario	Población (1)	Apendicectomías primarias, 1948						Defunciones por 100.000	
		Hospitales del área (2)	Otros (3)	Total (4)	Tasa por 1.000 Bruta (5)	Tasa por 1.000 Ajustada Por sexo y edad (6)	P[a] (7)	1948 (8)	Promedio 1944-1948 (9)
A	8.862	3	19	22	2,5	2,9	,50	–	–
B	12.108	30	7	37	3,1	2,9	,43	8,3	6,6
C	13.277	33	4	37	2,8	2,9	,45	4,9	3,0
D	20.620	42	13	55	2,7	3,0	,60	—	2,9
E	8.277	20	4	24	2,9	3,0	,75	–	–
R	457.965	1.402	47	1.449	3,2	3,2	–	1,8	2,8
F	18.906	60	4	64	3,4	3,5	,54	–	1,1
G	18.234	31	21	52	2,9	3,5	,49	5,5	5,5
H	15.249	50	2	52	3,4	3,5	,50	6,6	2,6
I	4.352	12	2	14	3,2	3,6	,69	–	–
J	19.561	62	12	74	3,8	3,8	,17	–	4,1
K	18.081	66	7	73	4,0	4,0	,09	5,5	4,4
L	7.663	23	8	31	4,0	4,1	,25	–	–
M	11.019	33	10	43	3,9	4,1	,16	9,1	3,6
N	7.498	29	4	33	4,4	4,2	,18	–	5,3
O	11.133	21	26	47	4,2	4,5	,04	–	5,4
P	19.877	77	10	87	4,4	4,9	[b]	–	10,1
Q	24.766	103	16	119	4,8	5,3	[c]	4,0	3,2
S	3.566	14	4	18	5,0	5,5	,07	–	–
T	73.718	400	8	405	5,5	5,7	[c]	2,7	4,9
U	30,916	189	5	194	6,3	6,2	[c]	6,5	4,5
V	17.120	99	10	109	6,4	6,9	[c]	–	4,7
W	34.619	229	9	238	6,9	7,1	[c]	2,9	5,2
Total	857.332	3.028	252	3.280	3,8	4,0	–	2,2	3,5

[a]La probabilidad de diferencia entre la tasa ajustada por edad y sexo y la tasa de referencia de 3,2 se debe a variación casual.
[b]Menos de 0,001.
[c]Menos de 0,0001.

servicio hospitalario ha impulsado a algunos hospitales y a su personal médico a efectuar una investigación exhaustiva y a instituir medidas educacionales o disciplinarias que han dado como resultado una marcada reducción de ciertos tipos de cirugía. Este método valdría la pena aunque solo consiguiese una reducción de operaciones quirúrgicas innecesarias, pero se espera también obtener otros resultados positivos, como por ejemplo, una demora en la hospitalación por cáncer en su fase inicial estimularía una mejora en la capacidad diagnóstica y en los recursos.

CALCULO DE LA INCIDENCIA DE APENDICECTOMIAS

Se ha seleccionado la incidencia de apendicectomías en varias áreas de servicio hospitalario como el primer tema de una serie de estudios porque la extirpación quirúrgica del apéndice es una operación común realizada casi exclusivamente en hospitales.[3] Se han obtenido datos de todos los hospitales en la región y sus cercanías. Las operaciones se han asignado al lugar de residencia fija del paciente, sin tener en cuenta dónde se realizaron, a fin de permitir comparar

las tasas de residencia. Las operaciones realizadas con el único objetivo de extirpar el apéndice se han denominado "apendicectomías primarias" y constituyen el objeto principal de este estudio. Cuando la extirpación del apéndice se hizo al mismo tiempo con otra operación, se ha clasificado como "apendicectomía secundaria".

Al elaborar este estudio, a principios de 1949, se puso mucho cuidado en asegurar que todas las cifras referentes a las apendicectomías primarias estuvieran completas y que todos los datos fueran comparables. El proyecto fue discutido en varias ocasiones con grupos de miembros del personal médico, administradores y encargados de las historias clínicas, en representación de los hospitales de la región. Salvo escasas excepciones, los datos fueron compilados conjuntamente en el hospital por el personal hospitalario, de campo y el autor. Los datos procedentes de hospitales de fuera de la región fueron en algunos casos compilados por el personal de campo y en otros suministrados por los departamentos de registros médicos de dichos hospitales. En muchos casos, se consultó inicialmente el registro de quirófano y en todos los casos se ha hecho referencia al mismo como comprobación del índice de operaciones, en caso de existir. Los datos, registrados en tarjetas distintas para cada paciente, consistían del nombre del hospital, la residencia del paciente, la edad o el año de nacimiento del paciente y su sexo, así como el carácter primario o secundario de la apendicectomía y el restablecimiento o defunción del paciente. Todos los hospitales de dentro y fuera de la región mostraron una actitud de gran interés y colaboración.

Las apendicectomías primarias en 1948 ascendían a 3.280 entre los 857.332 residentes de las 23 áreas de servicio hospitalario, una tasa bruta de 3,83 por 1.000 habitantes por año. Además, los hospitales de la región registraron 1.372 apendicectomías secundarias, una tasa bruta de 1,60. Las tasas brutas conjuntas de apendicectomías primarias y secundarias fueron de 5,43 por 1.000 habitantes. Esta cifra equivale aproximadamente a un tercio de la tasa media de nacimientos de los últimos 20 años, lo que sugiere que si se mantuviesen las mismas tasas, el promedio de expectativas de sufrir una apendicectomía en algún momento de la vida sería aproximadamente de uno sobre tres.

El Cuadro 1 muestra la población correspondiente a cada área de servicio hospitalario y los números respectivos de apendicectomías primarias realizadas en el área y fuera del área de servicio hospitalario. Debido a que las áreas de servicio hospitalario diferían ligeramente en cuanto a su composición por edad y sexo, se han ajustado las tasas, como se indica en la columna 6, a las que serían previsibles si la distribución por edad y sexo de cada área de servicio hospitalario fuera idéntica a la del Estado de Nueva York según el Censo de 1940.

Las tasas ajustadas por edad y sexo de apendicectomía primaria oscilan entre el 2,9 y el 7,1 por 1.000 habitantes. Como patrón de referencia, se ha elegido la tasa del 3,2 por 1.000 entre las 457.965 personas que constituyen el área de servicio hospitalario de Rochester. Se ha elegido eta área por estar ampliamente poblada, prestando así estabilidad a las tasas, y porque incluye una facultad de medicina y un hospital universitario, así como otros hospitales considerados, en general, como bien dotados, tanto en cuanto a personal como a equipo. A causa de los pequeños grupos de población existentes en muchas áreas de servicio hospitalario, las insignificantes diferencias con respecto al patrón de referencia puden deberse a variaciones casuales. La probabilidad de que la diferencia observada se deba a variaciones casuales se indica en la columna 8 del cuadro. Asumiendo que sea necesaria una probabilidad del 0,05 o menos para que la estadística sea significativa, siete áreas de servicio hospitalario presentan tasas por encima del patrón de referencia en cantidades estadísticamente significativas.

APENDICECTOMIAS SECUNDARIAS

Las tasas de apendicectomías secundarias en las distintas áreas de servicio hospitalario no guardaban relación directa ni inversa con las

[3]La apendicectomía es también una operación importante. En los Estados Unidos se practica un promedio estimado de 600.000 apendicectomías primarias por año, con un costo de unos 100 a 150 millones de dólares en atención médica y hospitalaria, lo que resulta en una pérdida de hasta 50 millones de dólares en las rentas de los asalariados. Seiscientas mil apendicectomías requerirían 3 millones de días de hospitalización o incluso más, ocupando más de 10.000 camas de hospital con un valor de reposición de capital entre 150 y 200 millones de dólares. Para proporcionar esa atención se requeriría el equivalente del trabajo a jornada completa de aproximadamente 2.500 médicos, 6.000 enfermeras y 10.000 miembros diversos del personal hospitalario.

tasas de apendicectomías primarias en las áreas correspondientes. La única correlación observada era que la razón entre las tasas de apendicectomías secundarias y primarias aumentaba cuanto mayor era el hospital. Esta relación probablemente se debe sobre todo al hecho de que en los hospitales más pequeños se realizan relativamente menos intervenciones abdominales distintas de la apendicectomía, lo que limita las oportunidades de practicar apendicectomías secundarias. También se estima que en los hospitales más grandes, donde los equipos de cirujanos son por lo general mayores, más rápidos y más expertos, hay una mayor tendencia a extirpar el apéndice secundariamente a otra operación abdominal.

Los 20 años que median entre la máxima incidencia de apendicectomías primarias, a la edad de 20 años, y la de las apendicectomías secundarias, a la edad de 40 años, hacen parecer improbable que las apendicectomías secundarias puedan calificarse de preventivas en un grado importante. Un 91,6% de las apendicectomías secundarias corresponden a mujeres. La tasa bruta por 1.000 habitantes fue de 0,2 para los hombres, y de 2,6 para las mujeres.

RELACION ENTRE LAS TASAS DE APENDICECTOMIAS PRIMARIAS Y LAS TASAS DE DEFUNCION POR APENDICITIS

El objetivo principal de la extirpación quirúrgica del apéndice es el de evitar la muerte por apendicitis. En el pasado, cuando las tasas anuales de mortalidad por apendicitis eran de 14 a 16 por 100.000, la importancia de dicha enfermedad como causa de fallecimiento dio origen a una creencia bastante general de que la apendicectomía debía ser practicada ante la más ligera sospecha a fin de salvar la vida, una actitud a menudo expresada entre los médicos por el consabido "Ante la duda, quítalo".

Al no existir pruebas en contrario, se supone que la incidencia y gravedad de la apendicitis durante el período de un año, son aproximadamente las mismas en toda el área circunscrita y bastante homogénea cubierta por este estudio. Si el tratamiento quirúrgico de la apendicitis es una medida destinada a salvar la vida, sería de esperar, en estas circunstancias, una asociación de altas tasas de apendicectomía y bajas tasas de mortalidad por apendicitis.

No obstante, esta asociación no se observa en las columnas 6 y 8 del Cuadro 1. De hecho, las 19 defunciones de residentes por apendicitis comunicadas al departamento estatal de salud en 1948 constituyen un número tan pequeño que la diferencia entre la tasa combinada de 2,78 defunciones por apendicitis por 100.000 habitantes para las ocho áreas de servicio hospitalario con las tasas más altas de apendicectomía y la tasa de 1,75 del patrón de referencia no es estadísticamente significativa. A pesar de ello, si se tiene en cuenta la media de mortalidad por apendicitis durante el período de cinco años comprendido entre 1944 y 1948, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el patrón de referencia de 2,75 de este período y la tasa de mortalidad por apendicitis, que asciende a 5,10 para las ocho áreas con tasas más altas.

Evidentemente, no se sabe si las áreas de servicio hospitalario que tenían en 1948 las tasas más altas de apendicectomía ocupaban la misma posición relativa durante los cuatro años precedentes. No obstante, parece razonable inferir que dentro de los límites superior e inferior de las tasas de apendicectomía observadas en este estudio, no existía relación entre una baja incidencia de intervenciones quirúrgicas por apendicitis y las altas tasas de defunción por apendicitis.

COMPARACION DE LAS TASAS DE APENDICECTOMIA

Más adelante en este trabajo, se sugiere la posibilidad de que en el futuro el tratamiento quirúrgico de la apendicitis pueda ser sustituido mayormente por una terapia antibiótica sola, y que la apendicectomía pueda llegar a ser tan absoleta como la mastoidectomía. Mientras tanto, es necesario dar respuesta a la pregunta ¿cuál sería una tasa anual razonable de apendicectomías primarias en el estado actual de nuestros conocimientos? Las dificultades que entraña responder a esta pregunta pueden atenuarse mediante los resultados de investigaciones posteriores en algunas de las áreas de servicio hospitalario estudiadas. Por ejemplo, las cifras del Cuadro 1 provocaron un estudio por parte del personal médico de hospital que atiende el área designada en el cuadro como U. Se descubrió que, de los 16 médicos con privilegios quirúrgi-

cos, únicamente dos habían realizado la mitad de las apendicectomías primarias y que ninguno de los dos recibía casos enviados por otros; una gran proporción de los pacientes operados por estos dos médicos no presentaban indicaciones precisas que justificaran la intervención quirúrgica. No existen dudas de que los residentes de esta área de servicio hospitalario han sufrido muchas operaciones innecesarias. En muchas otras áreas y hospitales se hicieron hallazgos semejantes.

Al computar las tasas urbanas y rurales de las seis áreas de servicio hospitalario que incluyen ciudades, se encuentra una curiosa diferencia entre las áreas de servicio hospitalario que presentan altas tasas de apendicectomía y las que presentan tasas bajas. En el área de servicio hospitalario de Rochester, las tasas de apendicectomía urbanas y rurales eran de 2,71 y 2,86 por 1.000 respectivamente, y la tasa media anual de mortalidad por apendicitis durante el período comprendido entre 1944 y 1948 fue de 2,73 por 1.000 para la población urbana y del 2,80 para la población rural. En el área J de servicio hospitalario, los resultados eran similares, si bien algo más altos. En las cuatro áreas de servicio hospitalario que presentaban tasas totales altas, la tasa de apendicectomía urbana fue del 8,11 por 1.000 y la tasa rural de 3,44. Las correspondientes tasas de mortalidad eran del 5,26 para el área urbana y de 3,94 para la rural. La diferencia existente entre las tasas urbana y rural no se debe a una distribución distinta por edad de los diferentes grupos de población. Una deducción lógica sería que el simple hecho de tener mayor facilidad de acceso a los hospitales y a la atención médica es un factor decisivo en las áreas atendidas por hospitales en los que las operaciones no están estrictamente controladas.

En la literatura aparecen pocas referencias a la incidencia de la apendicectomía en la población general. Las que se encuentran tienden a corresponder con las tasas generales de este estudio.

Stiles y Mulsow *(3)* en una encuesta realizada en 2.968 estudiantes universitarios, con una edad promedio de 19,5 años, obtuvieron un historial de apendicectomía previa en un 9,6% de los hombres y 10,9% de las mujeres. A partir de los datos de este estudio se elaboraron porcentajes acumulativos comparables, utilizando las tasas específicas por edad de 1948 y los datos de las tablas de vida del Estado de Nueva York *(4)*. En las tasas de 1948, el 12,2% de los hombres y el 17,2% de las mujeres en las 23 áreas de servicio hospitalario habrían sido intervenidos de apendicectomía primaria a la edad de 20 años. No obstante, las cifras comparables eran mucho más bajas en el área utilizada como patrón de referencia: 7,7% para los hombres y 8,4% para las mujeres.

La marina de guerra registró un total de 3.831 apendicectomías en 1949 sobre unos efectivos medios de 533.410 personas de una edad media de 23,2 años, con una tasa de 7,2 por año *(5)*. En un período de 10 años, Fowler y Boehner *(6)* encontraron, en la Universidad de Minnesota, una incidencia anual de 4 por 1.000 entre 15.000 estudiantes con una edad promedio de 20 años. Los investigadores pensaron que esta tasa representaba solo la mitad de la incidencia real, ya que muchos estudiantes habían sufrido apendicectomía fuera del servicio de salud estudiantil. Según Green y Watkins *(7)*, en el área metropolitana de Cleveland las tasas de población general basadas en casos de apendicitis aguda confirmada por examen patológico eran anualmente de aproximadamente 1,5 por 1.000 durante el período comprendido entre 1932 y 1941.

Apenas si cabe duda de que la tasa de referencia anual de apendicectomía de 3,2 que se ha elegido para este estudio sería considerablemente más baja si únicamente se contaran los casos confirmados por laboratorio, o si la operación solo se practicara bajo las estrictas indicaciones que se observan en los hospitales universitarios. Por ejemplo, si se considera que el hospital universitario de Rochester atiende a un grupo de población general de tamaño proporcionado al número de camas generales de que dispone, la tasa sería únicamente de 0,8 por 1.000.

En contra de dicha hipótesis, puede argüirse que los pacientes con enfermedades relativamente simples, como la apendicitis, tienden a dirigirse a hospitales no universitarios y que las camas de los hospitales universitarios están ocupadas por pacientes con enfermedades poco comunes. No obstante, la tasa de apendicectomía del grupo de población hipotética atendido seguiría siendo muy baja si se considerara que hasta la mitad de las camas disponibles en el hospital universitario no están disponibles para enfermedades sencillas.

Los datos disponibles no proporcionan una respuesta enteramente satisfactoria a la cuestión

de una tasa de referencia, principalmente porque no puede establecerse una relación entre la atención proporcionada por un hospital universitario y un grupo de población distinto del que atienden otros hospitales. Debería buscarse una respuesta más explícita mediante el estudio de un área atendida por un hospital universitario (o de tipo muy similar), o de un grupo de asegurados atendidos por dicho tipo de hospital. El primer tipo de estudio parece preferible porque cubriría más completamente los distintos segmentos educacionales, económicos, nacionales, ocupacionales y de edad de la población general. Un estudio de este género está siendo elaborado actualmente por el autor.[4]

DISCUSION DEL METODO

Las estadísticas vitales basadas en áreas de servicio hopitalario tienen una utilidad limitada pero clara. En la actualidad, parecen ser las más apropiadas al desarrollo y comparación de las tasas de enfermedades y operaciones que se atienden casi exclusivamente en hospitales. En el campo de la cirugía especialmente, el uso de tales estadísticas puede evidenciar la necesidad de reducir la cirugía innecesaria e iniciar una cadena de acontecimientos cuya culminación sería esta reducción. El método resulta deficiente en las ciudades grandes y otras áreas de servicio hospitalario atendidas por varios hospitales, en cuyo caso parece imposible establecer una relación entre los servicios de un hospital y un grupo de población no atendido en ninguna medida importante por otros hospitales pertenecientes al área.

En este estudio se han investigado los factores epidemiológicos de edad y sexo a fin de destacar las diferencias existentes, si es que las hay, entre las áreas de servicio hospitalario que presentan altas tasas de apendicectomía primaria y aquellas con tasas bajas. Se esperaba que las diferencias características, en caso de aparecer, podrían aplicarse directamente a los datos de un hospital determinado a fin de indicar la posibilidad de que la tasa de apendicectomías fuera demasiado alta o demasiada baja. Desgraciadamente para este objetivo, la distribución por edad no era característica de ningún tipo de área, y la preponderancia de mujeres en las áreas con altas tasas de apendicectomía en contraposición con las otras (57% de mujeres en las áreas "altas", 52 en el área utilizada como patrón de referencia, y 48 en el hospital universitario), no era lo suficientemente amplia y consecuente para ser útil.

La delimitación de las áreas de servicio hospitalario y la obtención de datos para las tasas comparativas de enfermedades y operaciones supone una considerable cantidad de trabajo de campo y requiere la cooperación de un cierto número de hospitales adyacentes. El tiempo y el esfuerzo que esto supone no sobrepasan los recursos del área de servicio del hospital corriente, pero, evidentemente, el trabajo se reduce enormemente en todos los sentidos si participan en él un cierto número de áreas adyacentes y sus hospitales. Algunos hospitales pueden ser reacios a abrir sus regiones para que los estudie el representante de otro hospital. Por este motivo, parecería deseable que se realizaran estudios bajo la tutela de una asociación hospitalaria, institución docente, o agencia estatal. Para obtener datos uniformes, es conveniente que los estudios iniciales en la totalidad del área o áreas los efectúe un individuo que visitaría los distintos hospitales, pero parece probable que los subsiguientes estudios de este tipo podrían realizarse de forma sencilla y económica, con poco o ningún trabajo de campo, mediante los informes de los hospitales a una agencia central.

EL PAPEL DE LA INTERVENCION QUIRURGICA EN EL TRATAMIENTO DE LA APENDICITIS AGUDA

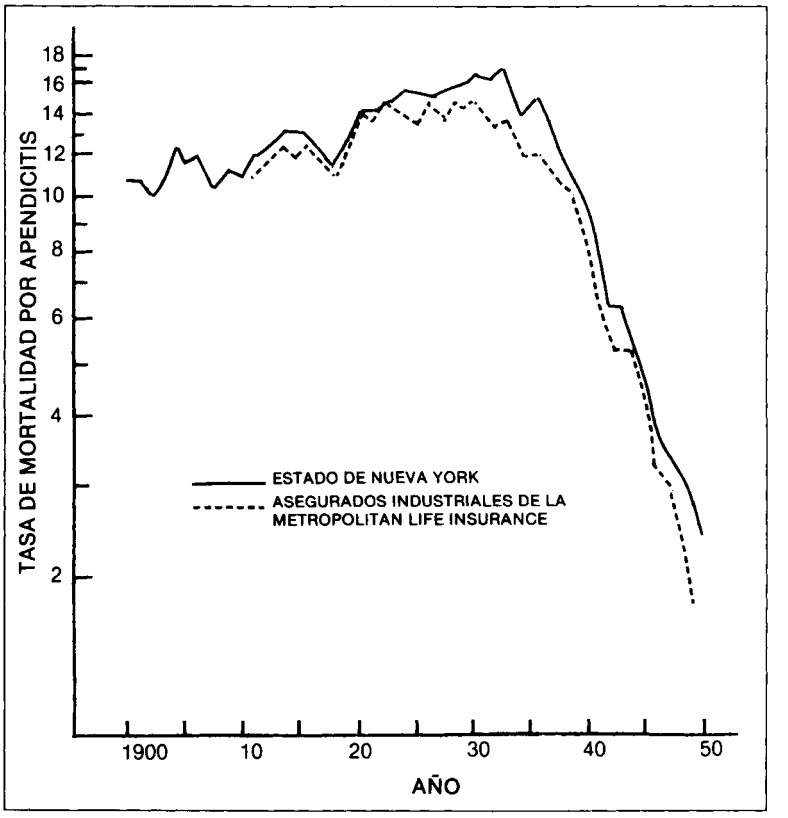
Algunos de los datos citados anteriormente sugieren que la influencia de las apendicectomías en las tasas de mortalidad por apendicitis no es, generalmente, incuestionable. Con objeto de obtener información suplementaria sobre esta cuestión, se han consultado los informes

[4]Los datos actualmente disponibles permiten un cálculo de la tasa bruta de apendicectomías primarias entre los 18.000 residentes de Cooperstown, Nueva York, área de servicio hospitalario atendida principalmente por el hospital Mary Imogene Basset. La tasa media anual de residentes durante el período de cinco años comprendido entre 1946 y 1950 fue del 1,9 por 1.000 habitantes. De las 171 apendicectomías primarias en las que se basa esta tasa, el 81% se efectuaron en el Hospial Mary Imogene Basset y el 19% en hospitales situados fuera del área de servicio hospitalario de Cooperstown.

del Departamento de Salud del Estado de Nueva York y de la Metropolitan Life Insurance Company *(8)* con los resultados expuestos en la Figura 1. Los datos provenientes de otras ciudades y estados mostraban también la misma sorprendente tendencia al descenso de mortalidad en los últimos años. Esta tendencia, relacionada con la utilización de los antibióticos, planteó también la cuestión de la eficacia de la intervención quirúrgica en el tratamiento de la apendicitis aguda.

La apendicitis empezó a llamar la atención como enfermedad importante alrededor del año 1886, con posterioridad al informe de Fitz *(9)*. El carácter dramático de la enfermedad atrajo muy pronto una amplia atención profesional y pública, y parecería que el reconocimiento de la mortalidad por esta causa habría debido ser bastante completo ya en los primeros años de este siglo, en vista de que la intervención quirúrgica ofrecía un método rápido de verificación del diagnóstico. Sin embargo, se observó un constante incremento de mortalidad; de un promedio de 10,7 por 100.000 habitantes del Estado de Nueva York durante el período comprendido entre 1900 y 1904 se pasó a uno de 15,4 en 1930-1934. Este incremento puede haber sido aparente en vista del perfeccionamiento del diagnóstico en los últimos años; probablemente nunca se sabrá la causa real. Alrededor del año 1933 ó 1934, hubo un ligero descenso tras un período de índices permanentemente altos en los años inmediatamente precedentes. Este primer descenso pudiera haberse debido al perfeccionamiento del tratamiento quirúrgico, especialmente en cuanto al alivio de

Figura 1. Tasa de mortalidad por apendicitis por 100.000 habitantes en el Estado de Nueva York y en los asegurados industriales de la Metropolitan Life Insurance, 1911-1950.



la inflamación intestinal y la corrección de la descompensación hídrica y electrolítica, o puede haberse debido a causas desconocidas que produjeron descensos en los períodos de 1907-1910 y 1916-1919. Como quiera que sea, la tasa de mortalidad ha bajado bruscamente desde el descubrimiento de las sulfonamidas y otros antibióticos.

¿Cuál era el valor de la intervención quirúrgica hasta el advenimiento de los antibióticos? La gran mayoría de los médicos parecen haber considerado la apendicectomía como un medio de salvar vidas, y pensaban como Homans en 1932, cuando escribió "No hay dudas ahora del valor de la intervención precoz, ni está el médico anticuado al recomendarla inmediatamente" *(10)*. Pero existían ciertas dudas. Tras citar a Willis *(11)* a propósito de que, aparentemente, la mortalidad debida a la enfermedad no disminuía, Homans continuó comentando sobre esta paradoja del incremento de la mortalidad con un incremento de tratamiento quirúrgico: "La razón quizás esté en la dificultad inherente, en muchos casos, en hacer un diagnóstico y en una falsa sensación de seguridad por parte de muchas personas legas y médicas de que el problema de la apendicitis está resuelto".

Al mismo tiempo, existían unos cuantos clínicos para quienes la intervención quirúrgica tendía a extender la infección que había llegado al peritoneo, y en cuya opinión los pacientes gravemente enfermos no toleraban bien el shock de la operación. Reynolds dice que los Ochsner, padre e hijo, estaban francamente a favor del tratamiento conservador en presencia de infección activa del peritoneo *(12)*. Adams y Bancroft *(13)* consideraban que el tratamiento conservador de la peritonitis apendicular en los niños en la Universidad de Minnesota constituía el motivo por el cual la tasa de mortalidad se había reducido del 10,1% en 1920-1929 al 4,5% en 1930-1934. (No obstante, ellos extirpaban el apéndice cuando la infección activa había disminuido.)

Mirando restrospectivamente desde la favorable situación actual, parece poco probable que la cirugía por sí sola contribuyera mucho a la reducción de la mortalidad por apendicitis. Más probable parece ser que, durante los primeros años, los tratamientos generales de apoyo, tales como evitar la deshidratación, aliviar la distensión abdominal y la atención asistencial hubieran sido beneficiosos, como ocurría con muchos otros tipos de infección. La sustancial reducción de la mortalidad por apendicitis parece ser casi enteramente atribuible al tratamiento con sulfonamidas y otros antibióticos. En la marina de guerra, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando se carecía de medios quirúrgicos, las apendicitis se trataban, frecuentemente con éxito, únicamente con penicilina y otros antibióticos *(14, 15)*. Estudios recientes, como los de Yaeger, Ingram y Holbrook *(16)* sobre la aureomicina en las peritonitis experimentales en perros, o los de Yaeger, Lynn y Barnes *(17)*, Crile *(18)* y Joslin y Drake *(19)* sobre el uso de aureomicina y penicilina en las peritonitis de origen apendicular en niños y adultos, apoyan decididamente la importancia de los antibióticos, aunque en la mayoría de los casos humanos se aplicara rutinariamente la cirugía, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de absceso, una vez terminada la terapia antibiótica.

La cuestión de si la cirugía es necesaria como complemento de la terapia antibiótica está aún por decidir. Al igual que los primeros defensores de la actitud conservadora, Crile y Fulton *(15)* parecen pensar que la cirugía puede ser peligrosa en los casos en que el peritoneo está implicado. Señalan que, en la mayoría de los casos, la apendicitis aguda se limita por sí sola y se reduce completa y espontáneamente en 48 horas. Consideran que la mayoría de los tan llamados apéndices "perforados" son abscesos peri-apendiculares que el cirujano perfora durante la operación. Asimismo, opinan que si se examina por primera vez al paciente cuando la infección ya se ha extendido hasta la cavidad peritoneal, es poco probable que una operación inmediata mejore las posibilidades de recuperación. Estas observaciones y deducciones sugieren que el tratamiento quirúrgico de la apendicitis debería ser requerido solo en raras ocasiones ya que, según Crile *(18)* únicamente el 5% de los casos evolucionan hasta el punto de una peritonitis apendicular y, si se tratan con antibióticos, únicamente la mitad de los casos de peritonitis requerirán tratamiento quirúrgico, generalmente para el drenaje de los abscesos residuales. También parece posible que, si se trataran rápidamente con antibióticos, bastante menos del 5% de los casos de apendicitis aguda evolucionarían a peritonitis. El tratamiento quirúrgico como alivio de los síntomas producidos

por fecalitos, estenosis o agentes externos comprensivos solo se requiere en raras ocasiones, según afirman Jennings, Burger y Jacobi *(20)*, que de un total de 1.680 casos solo encontraron 14 de este tipo.

Los resultados de este estudio, así como las publicaciones citadas, se interpretan como una indicación clara de que los antibióticos representan el factor esencial en el tratamiento efectivo de las apendicitis con peritonitis y las infecciones apendiculares sin complicaciones. Ante la posibilidad de una gran reducción del tratamiento quirúrgico de la apendicitis, con todos los beneficios que esto comporta, se propone un estudio clínico controlado para comparar la eficacia de la terapia exclusivamente antibiótica con la eficacia del tratamiento quirúrgico con o sin terapia antibiótica simultánea.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Las estadísticas vitales de los residentes extraídas de los registros hospitalarios y basadas en la población total de un área de servicio hospitalario constituyen un patrón muy útil para la medición de la calidad de la atención médica. Las áreas claramente delimitadas y mutuamente excluyentes que son atendidas por uno o más hospitales pueden ser definidas por estudios de residencia de los pacientes del hospital, y se pueden reunir datos detallados de población sobre tales áreas de servicio hospitalario a partir de los que proporciona el censo de los Estados Unidos sobre pequeñas subdivisiones.

2. Los valores más importantes de las estadísticas vitales de los residentes basadas en las áreas de servicio hospitalario son que a) las tasas son comparables entre las distintas áreas y con respecto a un "estándar"; b) la fiabilidad de los resultados está en estrecha relación con el personal médico del hospital y su junta administrativa, y c) la probabilidad de una acción correctiva aumenta con la objetividad de las tasas.

3. La aplicación de este método es óptima cuando se refiere a enfermedades y operaciones relacionadas casi exclusivamente con hospitales. Se encuentran limitaciones en la efectividad de los resultados cuando el área de servicio hospitalario es atendida de forma importante por varios hospitales.

4. La aplicación de este método a un estudio sobre apendicectomías primarias en 23 áreas de servicio hospitalario parecería indicar que se practican bastante más operaciones de este tipo de las que serían necesarias a la luz de nuestros actuales conocimientos (excesos de entre 25 y 100% en varias áreas).

5. Los hallazgos de este estudio, así como las observaciones que otros autores han suministrado en la literatura médica reciente, se interpretan como prueba de que los antibióticos constituyen el factor esencial en el tratamiento de la apendicitis aguda, con o sin peritonitis, y de que el valor de la cirugía es cuestionable en la mayoría de los casos. Ante estos resultados, se recomienda un estudio clínico controlado sobre la eficacia relativa de la cirugía, acompañada o no de terapia antibiótica, y de la terapia exclusivamente antibiótica.

Referencias

(1) Sinai, N. y D. E. Paton. *Hospitalization of the People of Two Counties.* Bureau of Public Health Economics Research Series No. 6, Ann Arbor, Mich., Universidad de Michigan, Escuela de Salud Pública, 1949.

(2) Regional Hospital Plan—The First Year's Experience. Council of Rochester Regional Hospitals, 1946.

(3) Stiles, K. A. y F. W. Mulsow. Incidence of appendicitis from a survey of college students. *Am J Digest Dis* 13:39-40, 1946.

(4) State and Regional Life Tables, 1939-41. National Office of Vital Statistics, Public Health Service, Washington, D.C., Federal Security Agency, 1948.

(5) Statistics of Diseases and Injuries in the U.S. Navy. Bureau of Medicine and Surgery, Dept. of the Navy, 1949.

(6) Fowler, L. H. y J. J. Bochner. Appendicitis in college students. *Staff Meeting Bull., Hosps. University of Minnesota* 11:344-361, 1940.

(7) Green, H. W., y R. M. Watkins. Appendicitis in Cleveland. *Surg Gynecol Obstet* 83:613-624, 1946.

(8) Stat Bull Metropol Life Insur Co Vol 32, 1951.

(9) Fitz, R. H. Perforating inflammation of the vermiform appendix. *Trans Assoc Am Physicians* 1:107-144, 1886.

(10) Homans, J. *A Textbook of Surgery.* Baltimore, Md., Thomas, 1932.

(11) Willis, A. M. Mortality in appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 42:318-322, 1926.

(12) Reynolds, J. J. Conservative Management of appendiceal peritonitis. *New Orleans M and S J* 87:32-39, 1934.

(13) Adams, J. y P. M. Bancroft. The conservative management of appendiceal peritonitis in children. *J Pediat* 12:298-312, 1938.

(14) Berkely, W. L. y H. C. Watkins. Chemotherapy in the management of acute appendicitis. *U.S. Nav M Bull* 42:1-6, 1944.

(15) Crile, G., Jr. y J. R. Fulton. Appendicitis with emphasis on use of penicillin. *U.S. Nav M Bull* 45:464-473, 1945.

(16) Yeager, G. H., C. H. Ingram y N. A. Holbroo, Jr. Comparison of effectiveness of newer antibiotics in experimental peritonitis. *Ann Surg* 129:797, 1949.

(17) Yeager, G. H., W. D. Lynn y T. G. Barnes. Treatment of peritonitis of appendiceal origin with aureomycia. *South Surgeon* 16:1192, 1950.

(18) Crile, G., Jr. Peritonitis of appendiceal origin treated with massive doses of penicillin. *Surg Gynecol Obstet* 83:150-162, 1946.

(19) Joslin, B. S. y M. E. Drake. Aureomycin in the treatment of ruptured appendices in children. *Pediatrics* 7:684-690, 1951.

(20) Jennings, J. E., H. H. Burger y M. Jacobi. Acute appendicitis: A clinical and pathological study of 1.680 cases. *Arch Surg* 44:896, 1942.

CASOS MORTALES EN HOSPITALES ESCUELA Y EN OTROS HOSPITALES, 1956-1959

L. Lipworth, J.A.H. Lee y J. N. Morris[1]

En 1957, la Unidad de Investigaciones sobre Medicina Social del Consejo de Investigaciones Médicas señaló por primera vez que existen diferencias entre los hospitales escuela y los hospitales donde no se imparte enseñanza en lo que concierne a los casos mortales por ciertas afecciones. Dicho informe fue el primero de una serie que comenzó a publicarse en 1957. Ahora que se han analizado las últimas cifras disponibles hasta 1959, es evidente que persisten las diferencias.

Anteriormente se había demostrado que el número de casos mortales de apendicitis, hiperplasia de la próstata y otras afecciones era más elevado en los hospitales del Servicio Nacional de Salud donde no se imparte enseñanza que en los hospitales escuela *(1, 2)*. Dichos estudios se basan en datos recopilados entre 1951 y 1955 por la Oficina del Registro General en el marco de un estudio sobre pacientes hospitalizados, realizado conjuntamente con el Ministerio de Salud. La recopilación de datos ha continuado, y en este artículo se presenta un análisis del período de 1956 a 1959.

Los hospitales que participan en el estudio proporcionan datos sobre una muestra aleatoria que consiste en el 10% de las altas. En 1959, el porcentaje de camas de Inglaterra y Gales incluidas en el estudio aumentó del 79% del total de camas de hospitales escuela y del 67% del total de camas de hospitales donde no se imparte enseñanza al 95% y al 97%, respectivamente.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se indican las enfermedades respecto de las cuales los autores opinan que la comparación es más apropiada. Las cifras son elevadas y los diagnósticos no dan lugar a dudas. El cuadro que figura en el Apéndice incluye todos los datos disponibles, a excepción de los relativos a la diabetes, enfermedad que se aborda por separado. En general, en los datos se hace una distinción entre "admisiones inmediatas" y "otras admisiones". Estas últimas se refieren, generalmente, a los pacientes "en lista de espera" y a los que han sido trasladados desde otros hospitales. El porcentaje de pacientes de edad avanzada es más elevado en los hospitales donde no se imparte enseñanza, factor que fue compensado por medio de la estandarización directa por *edad*. En los casos pertinentes también se utilizó la estandarización directa por *sexo*.

Al determinar la tasa de letalidad, se debe tener en cuenta el estado del paciente en el momento de la admisión. Sin embargo, el análisis de las defunciones por hiperplasia de la próstata durante el período de 1956 a 1957, consideradas según la duración de la hospitalización, no indica una tasa elevada de mortalidad temprana en los hospitales donde no se imparte enseñanza, que cabría esperar de los hospitales donde se admite un número excesivamente elevado de pacientes moribundos (Cuadro 2). Por otra parte, en los casos de cardiopatía isquémica, el número más elevado de casos mortales comprendidos en la categoría "otras admisiones" en los hospitales donde no se imparte enseñanza quizá se deba, en gran medida, a la tendencia a enviar a este tipo de hospital los casos terminales de insuficiencia cardíaca. También en este caso, la existencia de un número elevado de unidades especializadas en los hospitales escuela influye en el número de casos incluidos en la categoría "otras admisiones", ya que los pacientes graves son trasladados a dichas unidades para que reciban tratamiento especializado. Las cifras correspondientes a 1957 revelan que 101 pacientes con traumatismo del encéfalo (95 provenientes de hospitales donde no se imparte enseñanza y

Fuente: *Medical Care:* 1:71-76, 1963.

[1]Unidad de Investigaciones sobre Medicina Social, Consejo de Investigaciones Médicas, Hospital de Londres, Reino Unido.

Cuadro 1. Número de defunciones y tasa de letalidad por ciertas afecciones en los hospitales escuela y otros hospitales.

Afección	Hospitales escuela		Otros hospitales	
	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Defunciones	Tasa de letalidad estandarizada[a] (%)
(A) *Admisiones inmediatas (1956-1959)*				
Cardiopatía isquémica	378	23	4.060	29 (P<.001)
Ulcera péptica[b]				
(a) Con perforación	33	8,1	316	10
(b) Sin perforación	61	5,0	594	5,3
Todas las admisiones inmediatas	94	5,8	910	6,4
Apendicitis				
(a) Con peritonitis	10	2,8	121	4,3
Todas las admisiones inmediatas	14	0,44	186	0,60
Hernia de la cavidad abdominal con obstrucción	23	6,1	312	9,7 (P<.01)
Trastornos de la vesícula biliar (colelitiasis, colecistitis y colangitis)	16	2,6	207	3,6
Hiperplasia de la próstata				
(a) Con retención aguda (1957-1959)	16	10	270	14
(b) Sin mención de retención aguda (1957-1959)	20	9,5	262	12
Todas las admisiones inmediatas (1956-1959)	46	9,4	636	13 (P<.05)
Fracturas del cráneo y traumatismos del encéfalo	68	2,7	602	3,4 (P<.05)
(B) *"Otras" admisiones*				
Ulcera péptica con operación	16	1,3	106	2,3 (P<.05)
Trastornos de la vesícula biliar (colelitiasis, colecistitis y colangitis)	10	1,1	81	1,5
Hiperplasia de la próstata	21	3,5	190	6,0 (P<.01)

[a]La tasa de letalidad estandarizada se obtuvo aplicando la estandarización "directa" por edad y por sexo de las admisiones en los hospitales escuela.

En los casos en que las diferencias son estadísticamente significativas, se indica el nivel de probabilidad.

[b]En los datos disponibles no se hace ninguna distinción entre las admisiones de pacientes con hematemesis y melena.

Cuadro 2. Tasa de letalidad por hiperplasia de la próstata en hospitales escuela y otros hospitales, según la duración de la hospitalización, 1956-1957.[a]

Duración de la hospitalización en días	Tasa de letalidad en hospitales escuela (%)	Tasa de letalidad en otros hospitales[b] (%)
0-3	0,2	1,0
4-7	1,3	1,4
8-21	1,3	4,2
22-28	1,3	1,2
29+	2,1	2,5
Todos los períodos de duración	6,2	10,2

[a]El número de defunciones en cada período ha sido comparado con el número de admisiones.

[b]Estandarizados por edad y el tipo de admisión.

seis de hospitales escuela) admitidos "de inmediato" fueron trasladados a otros centros asistenciales dentro de los tres días subsiguientes. El mismo análisis revela que en los hospitales escuela se habían admitido 68 pacientes adicionales con ese tipo de traumatismo, que fueron incluidos en la categoría "otras admisiones", de los cuales 13 fallecieron. Cabe suponer que varios de esos pacientes tenían traumatismos graves y fueron trasladados a las unidades de neurocirugía.

No siempre se conoce el diagnóstico completo de los casos incluidos en el estudio: a veces se indica solamente "peritonitis", por ejemplo, o "retención de orina". Por consiguiente, en los casos pertinentes, esos diagnósticos basados en los "síntomas" también figuran en el cuadro con-

Cuadro 3. Número de casos y defunciones y tasa de letalidad por diabetes mellitus en hospitales escuela y otros hospitales, 1956-1959.

Afección	C.I.E. No.[a]	Hospitales escuela			Otros hospitales			
		Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Tasa de letalidad estandarizada (%)
(a) Acidosis o coma diabético con admisión inmediata	260.1	132	6	4,5	734	130	18	14(P<,001)
(b) Diabetes con otras complicaciones indicadas como de índole diabética	260.2-260.5 260.5	274	19	6,9	1.215	155	13	13(P<,01)
Todos los casos de diabetes con complicaciones admitidos de inmediato	260.1-	406	25	6,2	1.949	285	15	14(P<,001)
Casos de diabetes restantes		1.000	42	4,2	6.777	298	4,4	3,7
Todos los casos de diabetes	260	1.406	67	4,8	8.726	583	6,7	5,9
Todos los casos de diabetes (pacientes menores de 45 años)		435	3	,69	2.244	37	1,6	1,6

[a]Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción, Organización Mundial de la Salud 1957, modificado por la Oficina del Registro General.

Cuadro 4. Número de casos y defunciones y tasa de letalidad por hiperplasia de la próstata en hospitales escuela y otros hospitales, según la edad, 1956-1959.

Edad	Hospitales escuela			Otros hospitales			Tasa estandarizada en otros hospitales[a]
	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad %	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad %	
Admisiones inmediatas							
45 años	1	–	–	26	2	7,7	
45-54	16	–	–	122	1	0,8	
55-64	103	2	1,9	906	41	4,5	
65-74	224	21	9,4	1.834	200	11	
75+	143	23	16	1.721	392	23	
Total	487	46	9,4	4.609	636	14	13%
Otras admisiones							
45 años	6	–	–	35	–	–	
45-54	45	–	–	121	1	0,8	
55-64	206	3	1,5	761	13	1,7	
65-74	233	6	2,6	1.111	68	6,1	
75+	112	12	11	682	108	16	
Total	602	21	3,5	2.710	190	7,0	6,0%

[a]Igual que en el Cuadro 1.

tenido en el Apéndice, pero no influyen en la diferencia entre los hospitales escuela y los otros hospitales.

En lo que atañe a la diabetes (Cuadro 3), en el parte quizá no se mencionen ni siquiera los casos de acidosis acentuada; de todas maneras, es difícil encontrar una definición viable de coma diabético incipiente. En consecuencia, la utilidad de las estadísticas relativas a estos casos de emergencia es dudosa. Asimismo, "diabetes con otras complicaciones" es una categoría muy amplia, y en el resto de los casos de diabetes no se hace ninguna distinción entre "admisiones inmediatas" y "otras admisiones". Por consiguiente, se ha preparado un cuadro separado.

Hiperplasia de la próstata

El análisis del número de casos mortales de hiperplasia de la próstata es especialmente útil por diversas razones. El Cuadro 2 contiene datos detallados según la "duración de la hospitalización". En el Cuadro 4 se indica la tasa de letalidad correspondiente a grupos de distintas edades en ambos tipos de hospitales de 1956 a 1957, y en el Cuadro 5 se comparan los datos para 1957 de hospitales de distinto tamaño donde no se imparte enseñanza. Al parecer, el número de casos mortales no es más elevado en los hospitales más pequeños.

DISCUSION

Se pueden dar dos tipos de explicaciones. Por una parte, es posible que la diferencia en la tasa de letalidad refleje un tratamiento de mejor calidad en los hospitales escuela, y por la otra, que los pacientes atendidos en los hospitales donde

Cuadro 5. Número de defunciones y tasa de letalidad por hiperplasia de la próstata en hospitales donde no se imparte enseñanza, según el tamaño del hospital, 1957.

	200 camas o menos	De 201 a 500 camas	Más de 500 camas
Defunciones	52	70	15
Tasa de letalidad[a]	9,9%	13%	9,7%

[a]No estandarizada, correspondiente a todas las edades y tipos de admisión, en los "hospitales de casos graves". La tasa de letalidad equivalente en los hospitales escuela ascendió al 6,4% en 1957.

Figura 1. Tasa de letalidad por hiperplasia de la próstata en hospitales escuela y otros hospitales, estandarizadas por edad y tipo de admisión, 1953-1959.

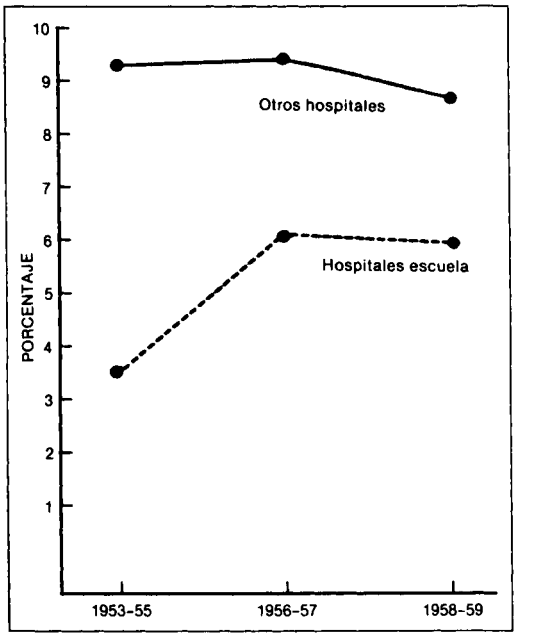
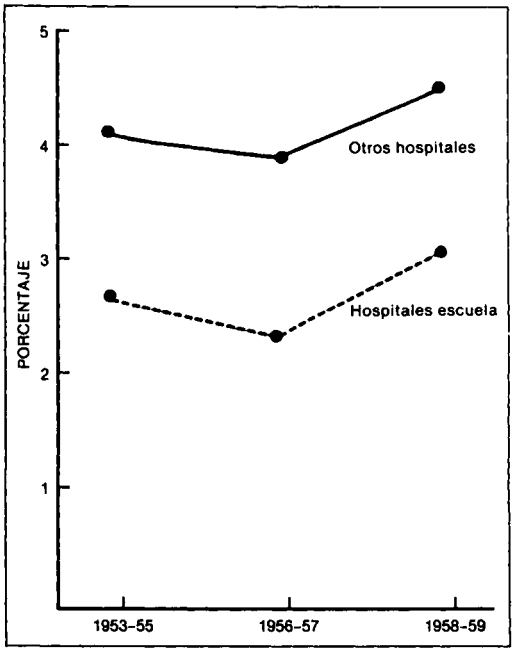


Figura 2. Tasa de letalidad por apendicitis con peritonitis en hospitales escuela y otros hospitales, estandarizadas por edad y sexo, 1953-1959.



no se imparte enseñanza quizá sean personas menos favorecidas socialmente o que tengan alguna otra desventaja inicial. Ya se ha demostrado que los hospitales escuela disponen de más consultores y personal en relación con el número de camas. Actualmente se está examinando la cuestión de la dotación de personal de los hospitales, como resultado de los Informes Platt, y quizá se introduzcan mejoras.

Ultimamente no se han publicado pruebas de que existan diferencias sociales entre los pacientes de los dos tipos de hospitales. Si esas diferencias fueran considerables, podrían influir en el estudio (se sabe que la tasa de prevalencia de la bronquitis crónica es más elevada en las clases sociales más bajas). Es necesario examinar más a fondo este aspecto. Entretanto, existen muy pocas pruebas de que las diferencias observadas previamente hayan disminuido o, menos aún, desaparecido (Figuras 1 y 2).

Agradecemos a la Oficina del Registro General las numerosas tabulaciones especiales de datos que nos facilitaron, y a la Sra. P. M. Parker, de la Unidad de Investigaciones sobre Medicina Social, por los muchos cálculos que nos proporcionó.

Referencias

(1) Lee, J.A.H., S. L. Morrison y J. N. Morris. Fatality from three common surgical conditions in teaching and non-teaching hospitals. *Lancet* (ii):785-790, 1957.

(2) Lee, J.A.H., S. L. Morrison y J. N. Morris. Case-fatality in teaching and non-teaching hospitals. *Lancet* (i):170-171, 1960.

(3) Platt, R. *Medical Staffing Structure in the Hospital Service.* Londres, H.M.S.O., 1961.

Apéndice. Número de casos y defunciones y tasa de letalidad en hospitales escuela y en otros hospitales, según todos los datos examinados.

Afección	C.I.E. No.[a]	Hospitales escuela			Otros hospitales			
		Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Tasa de letalidad estandarizada (%)
(A) *Admisiones inmediatas (1956-1959)*								
Cardiopatía isquémica								
a) Embolia o trombosis coronaria, aterosclerosis coronaria y otros trastornos de las arterias coronarias	420.1	1.568	369	24	11.716	3.927	34	30
b) Enfermedad aterosclerótica del corazón, angina de pecho sin mención de trastornos de las arterias coronarias	420.2	100	9	9	925	133	14	12
Todas las enfermedades isquémicas del corazón	420	1.668	378	23	12.641	4.060	32	29 (P<,001)
Linfadenitis mesentérica no específica	468.1	161	0	0	1.217	1	,082	0 (–)
Ulcera péptica[a]								
a) Sin perforación - Gástrica	540.0	547	35	6,4	4.626	340	7,3	6,6
- Duodenal	541.0	628	22	3,5	5.405	242	4,5	4,1
- Gastroyeyunal	542.0	36	4	11	184	12	6,5	5,4
Todos los casos de úlcera	540.0, 541.0, 542.0	1.211	61	5,0	10.215	594	5,8	5,3 (N.E)
b) Con perforación - Gástrica	540.1	86	16	19	738	120	16	17
- Duodenal	541.1	315	17	5,4	1.606	192	12	8,5
- Gastroyeyunal	542.1	6	0	0	30	4	13	8,6
Todos los casos de úlcera	540.1, 541.1, 542.1	407	33	8,1	2.374	316	13	10 (N.E.)
c) Todas las admisiones inmediatas - Gástrica	540	633	51	8,1	5.364	460	8,6	8,0
- Duodenal	541	943	39	4,1	7.011	434	6.2	5,3
- Gastroyeyual	542	42	4	9,5	214	16	7,5	6,4
Todos los casos de úlcera	540-542	1.618	94	5,8	12.589	910	7,2	6,4 (N.E.)
Apendicitis y peritonitis								
Apendicitis aguda con peritonitis	550.1	362	10	2,8	2.435	121	5,0	4,3
Peritonitis (sin indicación de causa)	576	48	16	33	486	198	41	35

Apendicitis sin mención de peritonitis	550.0 551 552	2.821	4	0,14	26.791	65	0,24	0,22
Todas las admisiones inmediatas de casos de apendicitis	550-552	3.183	14	0,44	29.226	186	0,64	0,60 (N.E.)
Hernia de la cavidad abdominal								
Con obstrucción	561	375	23	6,1	2.899	312	11	9,7
Sin obstrucción	560	515	9	1,8	4.211	81	1,9	1,6
Todas las admisiones inmediatas	560-561	890	32	3,6	7.110	393	5,5	4,7 (N.E.)
Trastornos de la vesícula biliar (colelitiasis, colecistitis y colangitis)	584 585	613	16	2,6	5.389	207	3,8	3,6 (N.E.)
Hiperplasia de la próstata y retención de orina en varones								
Hiperplasia de la próstata con retención aguda de orina (1957-1959)[b]	610	158	16	10	1.754	270	15	14
Retención en varones sin indicación de causa (1957-1959)	786.1	40	1	2,5	480	45	9,4	7,8
Hiperplasia de la próstata sin retención aguda de orina (1957-1959)	610	210	20	9,5	2.107	262	12	12
Todas las admisiones inmediatas de casos de hiperplasia de la próstata (1957-1959)	610	368	36	9,8	3.861	532	14	13
Todas las admisiones inmediatas (1956-1959)	610	487	46	9,4	4.609	636	14	13 (P<.05)
Retención de orina	786.1	78	3	3,8	804	73	9,1	7,3 (N.E.)
Fracturas del cráneo y traumatismos del encéfalo (excepto las fracturas de huesos faciales)	800 801 803 804 850-856	2.508	68	2,7	18.288	602	3,3	3,4 (P<.05)
(B) *Otras admisiones, 1956-1959*								
Cardiopatía isquémica	420	380	36	9,5	1.556	550	35	25 (P<.001)
Linfadenitis mesentérica no específica	468.1	22	0	0	108	0	0	0 (–)
Ulcera péptica								
Con operación - Gástrica	540	369	9	2,4	1.531	50	3,3	3,1
- Duodenal	541	773	6	0,78	2.747	55	2,0	1,9
- Gastroyeyunal	542	46	1	2,2	97	1	1,0	1,2
Todos los casos de úlcera	540-542	1.188	16	1,3	4.375	106	2,4	2,3 (P<.05)

Apéndice. Número de casos y defunciones y tasa de letalidad en hospitales escuela y en otros hospitales, según todos los datos examinados. ***(Continuación.)***

Afección		C.I.E. No.[a]	Hospitales escuela			Otros hospitales			
			Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad (%)	Tasa de letalidad estandarizada (%)
Sin operación	- Gástrica	540	273	2	0,73	1.283	34	2,7	2,1
	- Duodenal	541	424	2	0,47	1.760	20	1,1	0,83
	- Gastroyeyunal	542	14	0	0	50	0	0	0
Todos los casos de úlcera		540-542	711	4	0,56	3.093	54	1,7	1,3 (P<.05)
Todas las admisiones no inmediatas	- Gástrica	540	642	11	1,7	2.814	84	3,0	2,6
	- Duodenal	541	1.197	8	0,67	4.507	75	1,7	1,5
	- Gastroyeyunal	542	60	1	1,7	147	1	0,68	0,72
Todos los casos de úlcera		540-542	1.899	20	1,1	7.468	160	2,1	1,9 (P<.01)
Apendicitis		550-552	810	2	0,25	9.625	16	0,17	0,19 (N.E.)
Todos los casos de hernia de la cavidad abdominal		560 561	3.872	10	0,26	22.621	74	0,33	0,29 (N.E.)
Peritonitis		576	12	2	17	83	25	30	22 (N.E.)
Trastornos de la vesícula biliar (colelitiasis, colecistitis y colangitis)		584 585	924	10	1,1	4.953	81	1,6	1,5 (N.E.)
Hiperplasia de la próstata		610	602	21	3,5	2.710	190	7,0	6,0 (P<.01)
Retención de orina		786.1	17	0	0	127	6	4,7	3,2 (P<.05)
Fracturas del cráneo y traumatismos del encéfalo (excepto las fracturas de huesos faciales)		800 801 803 804 850-856	260	36	14	813	46	5,7	4,4 (P<.001)

[a]En los datos disponibles no se hace ninguna distinción entre las admisiones de pacientes con hematemesis y melena.

[b]Se dispone de datos "desglosados" en las subcategorías indicadas solo en relación con el período de 1957 a 1959.

El número C.I.E. se refiere a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (séptima revisión, 1955), adoptada por la Organización Mundial de la Salud.

A todos los totales se aplicaron pruebas para determinar su importancia estadística, indicándose los resultados.

La tasa de letalidad estandarizada se obtuvo aplicando la estandarización directa por edad y por sexo de las admisiones en los hospitales escuela.

La terminología utilizada en el "desglose" de casos de cardiopatía isquémica (admisiones inmediatas) y en otras subcategorías es la que se usa en la Oficina del Registro General.

REHABILITACION DE LOS RESIDENTES DE ASILOS[1]

Howard R. Kelman[2] y Jonas N. Muller[3]

Las comparaciones de los estados de autocuidado de pacientes tratados y no tratados antes y después de un período de un año de tratamiento prestado por programas de máxima rehabilitación médica sugieren que es muy bajo el potencial de rehabilitación de una población discapacitada dependiente de la asistencia pública.

ANTECEDENTES Y PROPOSITOS DEL ESTUDIO

La preocupación pública por el bienestar médico y social de más de 4.500 beneficiarios de la asistencia pública de asilos privados de la Ciudad de Nueva York condujo a examinar la eficacia de la aplicación de servicios completos de rehabilitación médica a este grupo de la población. Se esperaba que con tales servicios, algunos pacientes podrían demostrar suficiente posibilidad de mejorar los niveles de autocuidado e incluso volver a vivir en la comunidad. Otros estudios referentes a la formación del personal de los asilos en los conceptos de rehabilitación, así como algunos programas de rehabilitación médica de pequeños grupos seleccionados entre los residentes de asilos, han informado haber obtenido resultados alentadores en algunas comunidades *(1-3)*. No obstante, en encuestas de tales poblaciones del Estado de Nueva York realizadas por médicos especialistas en rehabilitación, se estimó que solamente el 5% de esa población mostraba posibilidades de rehabilitación *(4)*.

Por lo tanto, antes de intentar desarrollar un proyecto en gran escala en la Ciudad de Nueva York, se estimó que se debería evaluar el potencial de rehabilitación de dicha población, y determinar las posibilidades y problemas de proporcionar servicios óptimos de rehabilitación a los pacientes de los asilos. Existían pocas dudas de que se podrían seleccionar a algunos pacientes de esa población que se beneficiarían del tratamiento de rehabilitación. Sin embargo, lo que interesaba era el grupo más numeroso de pacientes, particularmente el grupo total de pacientes con deficiencias para autocuidarse debido a incapacidades físicas. Por lo tanto, las cuestiones específicas objeto de investigación de este estudio eran las siguientes:

1. ¿Podría alterarse de forma significativa el nivel en las actividades de autocuidado de esta población a través de un programa de rehabilitación en gran escala, ofrecido a pacientes físicamente discapacitados residentes en asilos, o mediante su traslado a hospitales de rehabilitación?
2. ¿Podría identificarse retrospectivamente a subgrupos de esta población, cuando sus respuestas al tratamiento de rehabilitación se diferenciaban de forma significativa? En este estudio, los servicios de rehabilitación iban a utilizarse como un instrumento de investigación para determinar si, en una población físicamente disminuida, que no fue escogida por anticipar el éxito de su rehabilitación, las capacidades para autocuidarse podrían mantenerse o mejorarse suficientemente como resultado de los servicios de rehabilitación; esto serviría para justificar una aplicación más amplia de tales servicios a las poblaciones de esos asilos.

METODOS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACION

A fin de investigar estas cuestiones, un estudio experimental utilizando muestras equivalentes

Fuente: *Geriatrics:* 402-411, junio de 1962.

[1]Este informe se basa en un estudio de tres años, recién concluido, del potencial de rehabilitación de la población físicamente discapacitada de asilos de asistencia pública de la Ciudad de Nueva York. Se examinaron los resultados de un intento experimental científicamente controlado de proporcionar servicios de rehabilitación médica a una muestra de esta población.

[2]Profesor Ayudante, Departamentos de Medicina Física y Rehabilitación y Medicina Preventiva, Colegio Médico de Nueva York, Nueva York, E.U.A.

[3]Profesor y Presidente, Departamento de Medicina Preventiva, Colegio Médico de Nueva York, Nueva York.

de grupos de pacientes tratados y sin tratar (clasificados al azar), se analizó antes y después de un año de tratamiento. Los criterios de cambio eran los niveles de capacidades para moverse, vestirse, alimentarse, asearse, y la habilidad para incorporar esa capacidad en la vida cotidiana.

Los pacientes residentes en asilos no estatales fueron examinados sistemáticamente por fisioterapeutas calificados. Todos los pacientes con deficiencias de autocuidado fueron incluidos en la población del estudio, excepto aquellos que estaban *in extremis,* o totalmente incapacitados. Además, no se seleccionaron pacientes que no presentaban deficiencias obvias de autocuidado.

Todos los pacientes elegidos fueron asignados al azar a los grupos de tratamiento o de control. A continuación, y en un hospital independiente, se determinaron los niveles iniciales de autocuidado por un equipo especial que no tenía conexión con el programa de tratamiento. Se organizaron equipos terapéuticos para desarrollar programas destinados a los pacientes asignados a los grupos de tratamiento; estos equipos no recibieron información sobre los resultados de las evaluaciones iniciales anteriores al tratamiento. Depués de un año de tratamiento u observación, el equipo de evaluación del mismo hospital repitió las evaluaciones de autocuidado. A este equipo no se le informó si los pacientes habían recibido tratamiento o no.

Antes del tratamiento, se efectuaron estudios psicológicos y psiquiátricos de todos los pacientes, y de los registros se obtuvieron datos pertinentes de sus antecedentes sociales y demográficos *(5, 6).* Posteriormente se presentarán estos datos y la correlación observada con las variables de cambio en el autocuidado.

PROGRAMAS DE TRATAMIENTOS DE REHABILITACION

Se establecieron dos programas de tratamientos de rehabilitación.

Programa 1. Equipos móviles de rehabilitación médica prestaron servicios de rehabilitación en el asilo a los pacientes asignados a este grupo (grupo B). Todos los pacientes asignados a este grupo fueron evaluados completamente por los equipos, los cuales incluían fisioterapeutas físicos y ocupacionales, enfermeras de rehabilitación, y trabajadores sociales, tanto de casos individuales como de grupos. En base a esta evaluación por equipo, los miembros de dos equipos elaboraron y llevaron a cabo en los asilos programas terapéuticos individualizados para unos 100 pacientes aproximadamente. Cuando los pacientes habían obtenido el máximo provecho de sus servicios, los equipos instituyeron programas de mantenimiento mientras durara el período de tratamiento. Servicios adicionales de consulta para diagnóstico y tratamiento, así como prótesis y aparatos ortopédicos, se obtuvieron por la colaboración con los servicios oficiales, que también tenían la responsabilidad médica de los pacientes. La responsabilidad primaria de los cuidados generales siguió dependiendo del personal del asilo. En este sentido, se hizo el intento de integrar los servicios de rehabilitación adicionales en los servicios médicos, de enfermería y sociales existentes que normalmente se ofrecen a los pacientes.

Programa 2. Los pacientes asignados a este segundo grupo (grupo C), se remitieron a uno de los cinco hospitales de rehabilitación que colaboraban en el estudio. Este proceso lo iniciaron los asistentes sociales del proyecto, los cuales eran responsables de obtener la cooperación del paciente y de los miembros de su familia, así como de efectuar los trámites necesarios para la transferencia del paciente al hospital, así como su vuelta al asilo al término de las actividades de rehabilitación en el hospital. Los servicios de mantenimiento de estos pacientes, después del regreso al asilo, los suministraron los dos equipos terapéuticos móviles mientras duró el período de tratamiento.

CARACTERISTICAS DE LOS ASILOS Y POBLACIONES

Asilos. Todos los asilos de los cuales se seleccionaron a los pacientes del estudio, tenían licencia para funcionar, sin restricciones en cuanto al grado de incapacidad de los pacientes. Por motivos prácticos, relacionados con la organización de las tareas del personal, se decidió hacer un muestreo de las poblaciones de los asilos de Manhattan. Fue necesario hacer un muestreo de las poblaciones de 15 asilos, a fin de contar con la población necesaria para el estudio. La capacidad de los asilos, en cuanto al número de camas, oscilaba entre 50 y 353 camas (Cuadro 1). En todos ellos, la mayoría de los residentes eran beneficiarios de la asistencia pública.

Cuadro 1. Capacidad de camas y número de pacientes de asistencia social de asilos privados incluidos en el estudio.

Asilo (No.)	Capacidad de camas[a]	Pacientes de asistencia social[a] (No.)
1	58	41
2	135	103
3	134	120
4	60	30
5	83	78
6	353	327
7	272	226
8	67	19
9	50	31
10	328	255
11	180	109
12	248	157
13	180	156
14	240	142
15	59	50
Total	2.447	1.844

[a]Censo, agosto de 1958.
Fuente: Consejo Interdepartamental de Salud, Ciudad de Nueva York, N.Y.

Originalmente, los edificios no habían sido diseñados estructuralmente como instalaciones para personas enfermas. La mayoría eran viviendas de ladrillo de múltiples plantas, o edificios de apartamentos. Uno había sido anteriormente una residencia de la Y.M.C.A. (Asociación de Jóvenes Cristianos) y otro había servido para otra institución. Estos asilos daban una visión bastante típica de la amplia variedad de las características físicas y normas que han sido comentadas y descritas por otros *(7)*. Las habitaciones y salas de pacientes frecuentemente estaban excesivamente llenas y probremente ventiladas e iluminadas. Los pasillos entre las camas y desde los cuartos hasta los baños y ascensores eran muy estrechos y tortuosos en algunos asilos, mientras que en otros eran muy adecuados. La existencia de pasamanos y otros aparatos de auxilio en los cuartos de baño y otras áreas era variable.

Los aspectos económicos de los asilos requerían la máxima utilización de las camas y el espacio ocupado por ellas, para asegurar un rendimiento seguro por cada dólar de inversión. La organización y la calidad del personal, así como la dirección principal de los esfuerzos, reflejaba una filosofía general de asistencia dedicada más a la custodia que al tratamiento. Consideraciones de alegría, intimidad, y atención a la decoración parecían tener poca importancia.

Las normas generales sobre la atención y administración de los pacientes estaban encaminadas a crear condiciones que permitieran y facilitaran la gestión administrativa. Por esta razón, los movimientos de los pacientes estaban restringidos. Se hacían pocos esfuerzos organizados para alentar a los pacientes a ayudarse. En general, no había programas regulares de enseñanza sobre el aseo personal. A los pacientes con incontinencia se les dejaba con frecuencia con la ropa de cama. La atrición de personal, acompañante y ayudante era más bien alta. El nivel de interés, así como el de habilidad, en el trato con los pacientes y con los problemas de su atención también variaban mucho, oscilando entre un interés considerable y expresiones de irritación y hostilidad.

Población. La población escogida para el estudio tenía, en su mayor parte, incapacidades neuromusculares y musculoesqueléticas (Cuadro 2). La edad media del grupo estaba entre 70 y 80 años, con un poco más de mujeres que de hombres (Cuadro 3). El grupo comprendía un número algo más alto de negros y de blancos nacidos en la Ciudad de Nueva York del que se hubiera podido esperar de esta generación de habitantes de Nueva York.

La mayoría de los pacientes parecían estar continuamente enfermos, con enfermedades crónicas. Con respecto a los servicios económicos, médicos y sociales, habían dependido en general de las instituciones de asistencia pública mucho antes de que, debido a los cambios en su estado físico o a sus condiciones de vida en la comunidad, se hiciera necesario su ingreso en el asilo. Para muchos de ellos, después de haberse alejado de su antigua vida comunitaria, su estancia actual en el asilo formaba parte de una serie de estancias en hospitales y otras instituciones.

En cuanto al aspecto social, la población parecía extraída de un grupo de personas que habían pertenecido a niveles socioeconómicos bajos durante su vida adulta, y cuya educación había sido muy limitada. Aproximadamente la tercera parte del grupo jamás se había casado. Entre aquellos que habían estado casados y ahora eran viudos, había pocos hijos responsables. Relativamente pocos pacientes tenían familiares cercanos interesados ni otros lazos

Cuadro 2. Número de pacientes por grupo asignado, según categoría diagnóstica.

Categoría diagnóstica	Grupo asignado[a]				Total	
	A	B	C	D	No.	%[b]
Hemiplejía y paraplejía	35	35	35	35	140	34
Fractura de las extremidades inferiores	18	17	18	12	65	16
Artritis	15	15	14	14	58	14
Amputaciones	15	14	14	12	55	13
Otras condiciones neurológicas	8	8	8	8	32	8
Enfermedades cardíacas	4	4	4	2	14	3
Otras	11	11	10	11	43	11
Total	106	104	103	94	407	100

[a]A = Grupo testigo.
B = Grupo de tratamiento en el asilo.
C = Grupo de tratamiento en centros de rehabilitación.
D = Grupo testigo.
[b]Todos los porcentajes son aproximados.

Cuadro 3. Distribución por edad y sexo de la población estudiada.

Edad (en años)	Mujeres		Hombres		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 69	62	26	76	46	138	34
70-79	81	34	65	39	146	36
80+	93	40	26	15	119	30
Total	236 (59%)	100	167 (41%)	100	403[a]	100

[a]La discrepancia entre el número total en este cuadro y en los cuadros sucesivos se debe a la falta de información sobre un grupo pequeño de pacientes.

familiares estrechos. Nuestros datos también sugieren que muchos pacientes habían estado sometidos previamente a tratamiento de rehabilitación durante el curso de sus hospitalizaciones anteriores *(8)*.

RESULTADOS

Los resultados de este estudio se comentarán solamente en relación con el potencial de rehabilitación de la población. Los resultados del intento de seleccionar una población apropiada son significativos al examinar este tema.

Elegibilidad y pronósticos. El Cuadro 4 muestra la distribución de la población estudiada y el número de pacientes elegibles para el estudio. El análisis de los que no se consideraron elegibles indica que casi el 60% de la población total investigada fue rechazada por carecer de incapacidades físicas evidentes que restringieran su capacidad de autocuidado o independencia de movilidad. Otro 20% no fue considerado elegible, a pesar de sus deficiencias de autocuidado, debido a contraindicaciones médicas, pronósticos de no sobrevivir más de un año, o incapacidad total. La población restante, aproximadamente el 20%, constituyó el grupo incluido en el estudio. Por lo tanto, parece que no más del 20% de la población físicamente discapacitada, con residencia en asilos y bajo asistencia pública, podría estar disponible para programas de rehabilitación médica, diseñados para mejorar o mantener las capacidades de au-

Cuadro 4. Número y grupo asignado de la población estudiada de cada asilo.

Asilo	No. de pacientes investigados	No. de pacientes elegibles	Grupo asignado			
			A	B	C	D
1	36	10	3	3	4	
2	105	39	12	15	12	
3	123	26	11	7	8	
4	29	6	0	3	3	
5	80	16	6	3	7	
6	356	80	29	25	26	
7	255	50	15	18	17	
8	19	4	0	3	1	
9	38	14	5	6	3	
10	279	52	18	16	18	
11	130	16	7	5	4	
12	171	32				32
13	167	31				31
14	162	25				25
15	57	6				6
Total	2.007	407	106	104	103	94

tocuidado y movilidad. Es interesante observar que, incluso dentro de esta reserva "aprovechable" de pacientes, el 42% de la población escogida tenía incapacidades neuromusculares, y el 44% musculoesqueléticas (Cuadro 2).

El Cuadro 5 muestra los pronósticos médicos y de rehabilitación ofrecidos por los fisioterapeutas que examinaron a los pacientes. Se dieron buenos pronósticos de rehabilitación en solo el 25% de los casos, y solo el 21% de la población tenía pronósticos médicos que indicaban la posibilidad de volver a una actividad plena. Solo 43 pacientes, aproximadamente el 10% de la muestra, se consideraron que tenían un pronóstico médico y de rehabilitación razonable de reincorporarse a una actividad plena.

El número limitado de personas incapacitadas de esta población que estaban disponibles para tratamientos de rehabilitación, y la proporción aún más pequeña que tenía buenos pronósticos médicos y de rehabilitación, son factores que apoyan los resultados de las investigaciones y estudios anteriores, efectuados por rehabilitadores, y que indicaban un bajo potencial de

Cuadro 5. Potencial estimado de rehabilitación de la población estudiada, antes del tratamiento, de acuerdo con el pronóstico médico.

Pronóstico médico	Potencial de rehabilitación							
	Bueno		Razonable		Bajo		Totales	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Vuelta a plena actividad	43	42	31	14	12	13	86	21
Vuelta a actividad limitada	58	57	188	85	61	67	307	74
Sin cambio	1	1	3	1	18	20	22	5
Total	102 (25%)	100	222 (53%)	100	91 (22%)	100	415[a]	100

[a]En algunos casos, se asignó más de una clasificación.

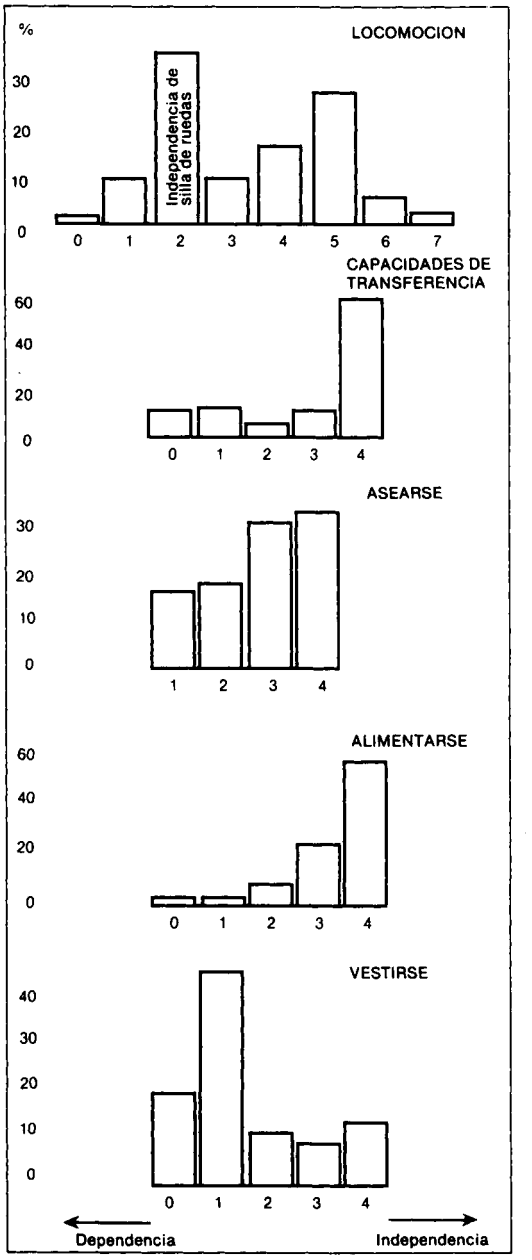
rehabilitación de las poblaciones de asilos físicamente disminuidas *(4, 9)*.

Independencia antes del tratamiento. A pesar de estos primeros hallazgos fisioterapéuticos en los asilos, los resultados de las pruebas efectuadas independientemente para determinar la capacidad de autocuidado antes del tratamiento, como se muestran en la Figura 1, indican que una proporción más bien alta de esta población era independiente o casi independiente en cuatro de los cinco criterios de autocuidado. Dejando aparte la capacidad de vestirse (actividad que se desalentaba en los pacientes tanto por sus condiciones de vida como por los imperativos de la dirección de los asilos) los niveles medidos de esta población admitían poca posibilidad de manifestar progreso con el tiempo. Para la mayor parte de la población, la única posibilidad era mantener o empeorar los niveles de autocuidado.

Una derivación interesante de estos resultados del ensayo fue el importante contraste entre el alto nivel de capacidades de autocuidado que se obtuvo en el lugar del ensayo, lejos del asilo, y los bajos niveles de estas capacidades observados por nuestros equipos clínicos en sus comprobaciones diarias de este grupo de pacientes en el asilo. Una interpretación de esta discrepancia sugiere que el mayor problema de rehabilitación era la falta de utilización en el hospicio de las capacidades físicas de autocuidado que ya existían en esta población, más que la necesidad de restablecer el funcionamiento físico para realizar las tareas de autocuidado. También se pueden plantear cuestiones sobre las diferencias de funcionamiento bajo diferentes condiciones, así como las diferencias entre los resultados del ensayo y la capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas.

Comparaciones. Comparaciones de las diferencias entre los niveles de autocuidado antes y después del tratamiento indican que ninguno de los dos programas de rehabilitación cambió de forma significativamente favorable los niveles de capacidad de autocuidado (Cuadro 6). La comparación de todos los pacientes tratados, independientemente del tipo de programa, con todos los pacientes sin tratar, no cambia la interpretación de los resultados. Por lo tanto, según este ensayo, nuestra población no mostró un mayor potencial de mejorar o mantener su nivel de capacidad cuando se le proporcionó un tratamiento médico de rehabilitación que cuando no se proporcionó este.

Figura 1. Distribuciones del estado inicial de autocuidado.



También se hicieron intentos de buscar diferencias entre los grupos mediante la comparación de los pacientes, en lugar de comparar sus atributos o características. Esto se hizo mediante la combinación aritmética, por cada paciente, de las puntuaciones de las evaluaciones antes del tratamiento, seguido por la comparación de

Cuadro 6. Porcentaje de distribución de las diferencias entre las puntuaciones iniciales y finales de autocuidado, por grupo asignado (excluidas pérdidas).

Grupo	Areas de autocuidado														
	Locomoción			Capacidad de transferencia			Vestirse			Alimentarse			Asearse		
Diferencia[a]	—	0	+	—	0	+	—	0	+	—	0	+	—	0	+
A (testigo)	20	50	30	12	69	19	14	60	25	11	77	12	18	49	33
B (asilo)	23	48	29	13	72	15	18	59	23	12	65	23	26	51	23
C_1 (traslado al hospital)[b]	13	55	32	10	73	17	17	50	34	7	72	21	10	67	23
(C_2 rechazo de hospital)[c]	18	63	19	11	56	33	18	67	15	11	78	11	12	44	44
D (testigo)	20	39	41	13	74	13	33	55	11	8	79	13	32	51	17
Todos los grupos	20	49	31	10	70	20	21	58	21	10	74	16	22	52	26

[a] + = Primera puntuación < segunda puntuación.
0 = Primera puntuación = segunda puntuación.
— = Primera puntuación > segunda puntuación.
[b] Pacientes del grupo C trasladados a hospitales para tratamiento de rehabilitación.
[c] Pacientes del grupo C que rechazaron trasladarse a hospitales y que no fueron tratados.

este total con el total de las puntuaciones después del tratamiento. Los resultados se muestran en el Cuadro 7. Aquí tampoco se obtuvo un resultado que favoreciera los programas terapéuticos. Este resultado puede deberse en parte a los altos niveles previamente observados de capacidades iniciales de autocuidado, así como a la característica destacada de la población de no mostrar un cambio significativo (más de + 0 – una unidad de puntuación) en los niveles medidos de autocuidado. El Cuadro 8 muestra la distribución de las diferentes puntuaciones obtenidas de la población total. El porcentaje de personas cuyas puntuaciones iniciales y después de un año de tratamiento son idénticas varía desde el 50% en la capacidad locomotora hasta el 74% en la capacidad de alimentarse. El porcentaje que muestra un cambio superior a + 0 – una unidad varía entre 6 y 26.

Los datos fueron examinados también para ver si los programas de rehabilitación tenían una influencia favorable sobre la hospitalización y mortalidad de los pacientes. La evidencia no admite la interpretación de que el número de hospitalizaciones ni el de defunciones entre los pacientes se viera afectado de forma favorable por los programas terapéuticos. Estos resultados parecen confirmar las estimaciones originales, antes del tratamiento, de los investigadores fisioterapeutas sobre los pobres pronósticos médicos y de rehabilitación de este grupo.

Reacciones al tratamiento. La respuesta clínica de esta población a los dos programas terapéuticos desarrollados en este estudio proporciona

Cuadro 7. Cambio en el estado de autocuidado por grupo asignado (excluidas pérdidas).

Cambio en el estado[a]	Grupo asignado				Total de todos los grupos
	A	B	C	D	
Mejorado +	20	16	16	25	77
Idéntico 0	13	15	11	20	59
Empeorado –	31	29	22	16	98
Total	64	60	49	61	234

[a] El cambio se define como la diferencia entre la suma aritmética de la puntuación inicial y la puntuación final.

Cuadro 8. Distribución de diferencias entre las puntuaciones iniciales y finales para todos los grupos (excluidas pérdidas) por área de autocuidado.

Diferencias en puntuaciones	Locomoción		Capacidad de transferencia		Asearse		Alimentarse		Vestirse	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
—4	3	1,2	4	1,7	0	0	3	1,2	0	0
—3	12	4,9	8	3,4	2	,9	2	0,8	6	2,5
—2	27	11,0	14	5,7	12	4,9	4	1,6	9	3,7
—1	35	14,3	17	7,0	49	20,2	30	12,3	37	15,0
0	120	48,9	169	69,8	125	51,7	180	74,1	143	58,1
+1	28	11,4	21	8,7	45	18,5	18	7,4	32	13,0
+2	12	4,9	4	1,7	8	3,3	5	2,1	12	4,5
+3	7	2,9	4	1,7	1	0,4	1	0,4	7	2,9
+4	1	0,4	1	0,4	0	0	0	0	0	0

pruebas adicionales sobre la cuestión del potencial de rehabilitación. La conclusión más general que se puede sacar es que los objetivos de mayor independencia en las actividades de autocuidado y locomoción no fueron considerados por esta población como problemas inmediatos y preocupantes. Esto se demostró de forma más dramática en la resistencia mostrada por aquellos pacientes (grupo C) designados para ser trasladados del asilo a los centros hospitalarios de rehabilitación. Menos de la mitad de este grupo consintió en participar en el programa. Las razones dadas para tal "falta de cooperación" se referían a las preocupaciones de los pacientes por su futuro bienestar, actitudes negativas y hostiles hacia los hospitales, miedo a perder su lugar en el asilo, y "desilusión" hacia los cuidados de rehabilitación que habían recibido en el pasado.

Antes del tratamiento, se celebraron sesiones de orientación y planificación con el personal administrativo de estos centros de rehabilitación. No obstante, la mayoría de los pacientes no fueron considerados por el personal terapéutico como buenos candidatos para la rehabilitación. Se hicieron intentos para asegurar que cada paciente de este grupo recibiera un tratamiento terapéutico adecuado antes de volver al asilo. A pesar de ellos, se plantearon dudas frecuentes por parte del personal de estos centros hospitalarios acerca de la validez de la transferencia de estos pacientes a sus instalaciones.

Las impresiones de nuestros equipos terapéuticos, que trataron a los pacientes en el asilo, indicaban también la apatía, falta de motivación, y poco deseo de los pacientes de participar en los programas formales de ejercicio físico y acondicionamiento. Muchos pacientes dudaban de la importancia de estos ejercicios para sus necesidades inmediatas, aunque disfrutaban de la interacción social de las sesiones terapéuticas. Existía prueba de que pocos pacientes realizaban los programas de ejercicio cuando nuestro personal no estaba presente, a menos que el propio personal del asilo proporcionara el estímulo y la iniciativa. Las preocupaciones inmediatas de la población estaban relacionadas con sus quejas e inquietudes diarias. La calidad de la comida, problemas personales con otros pacientes, así como sus dolores y molestias físicas eran los problemas que ansiaban que nuestro personal resolviera.

RESUMEN

Se ofreció un programa de rehabilitación médica a una población discapacitada físicamente 1) con un historial de enfermedades e incapacidades crónicas, así como de dependencia económica y social; 2) extraída de los niveles socioeconómicos inferiores de la sociedad, con pocas relaciones y lazos familiares significativos, y 3) con muchas hospitalizaciones y estancias previas en otras instituciones. Muchos de los pacientes habían estado sometidos a rehabilitación en el pasado.

La población era médicamente "frágil", con un pronóstico pobre para la supervivencia o mejora del estado de salud. Las preocupaciones diarias de los pacientes, relacionadas con los problemas de vivir en un asilo y con sus condiciones médicas, excluyen toda reflexión seria sobre los temas que ellos suelen considerar como objetivos quizás sin importancia, es decir, un aumento de la independencia o confianza en sí mismo para realizar actividades de la vida diaria. Una prueba del potencial de mejoras en autocuidado a través del esfuerzo de un equipo de máxima rehabilitación sugiere que tal potencial es extremadamente limitado en esta sección de la población bajo asistencia pública de los asilos privados de Nueva York.

Este proyecto fue apoyado por los Institutos Nacionales de Salud (RG 5547: "Rehabilitación de pacientes de asilos"), el Departamento de Salud del Estado de Nueva York, y la Fundación Benjamin Rosenthal. El Dr. Jerome S. Tobis, ex profesor y presidente del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, del Colegio Médico de Nueva York, y actualmente Jefe del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, del Hospital Montefiore de la Ciudad de Nueva York, y el Dr. Jonas N. Muller, fueron los investigadores responsables.

Una importante asistencia en la planificación y realización del programa 1 fue prestada por los Departamentos de Asistencia Social, Hospitales y Salud de la Ciudad de Nueva York, y el Departamento de Salud del Estado de Nueva York.

Los centros de rehabilitación utilizados en el programa 2 estaban situados en los hospitales Bellevue, Bird S. Coler, Goldwater Memorial, y Elmhurst, en la Ciudad de Nueva York, y en el Hospital de Rehabilitación del Estado de Nueva York, en West Haverstraw, Nueva York.

Referencias

(1) Hackley, J. A. Instructing nursing home personnel in rehabilitation techniques. *Pub Health Rep* 74: 989, 1959.

(2) Park, W. E. y M. I. Moe. Rehabilitation care in nursing homes. *Public Health Rep* 75:605, 1960.

(3) Soller, G. R. Training nursing home aides. *Public Health Rep.* 75:283, 1960.

(4) Reynolds, F. W., M. Abramson, y A. Young. Rehabilitation potential of patients in chronic disease institutions. *J Chronic Dis* 10:152, 1959.

(5) New York Medical College, Departments of Physical Medicine and Rehabilitation and Preventive Medicine. Study of rehabilitation potential of nursing home population—Report of progress of first year. Copia mimeografiada. Octubre de 1959.

(6) Muller, J. N. Rehabilitation evaluation—some social and clinical problems. *Am J Public Health* 51:403, 1961.

(7) Solon, J. *et al. Nursing homes, their patients and their care. A study of nursing homes and similar long-term care facilities in 13 states.* Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1957. (Public Health Monograph No. 46; Public Health Service Publication No. 503).

(8) Kelman, H. R. Experiment in rehabilitation of nursing home patients. Sometido para publicación.

(9) Moskowits, E. *et al.* Controlled study of rehabilitation potential of nursing home residents. *New York J Med* 60:1439, 1960.

EL ICEBERG: "COMPLETANDO UNA VISION CLINICA" EN MEDICINA GENERAL[1]

J. M. Last[2]

Hay mucho interés en el papel que desempeñan los médicos generales en la detección precoz de las enfermedades crónicas, y en su prevención. En este artículo he utilizado métodos epidemiológicos para mostrar la naturaleza y magnitud de algunos de los problemas en Inglaterra y Gales, ajustando los datos pertinentes a un "promedio de práctica médica general" hipotético.

Se ha estudiado una consulta de 2.250 personas (el número redondeado más cercano al promedio de las consultas de medicina general en Inglaterra y Gales en 1960 *(1)*, con la distribución por edad y sexo de Inglaterra y Gales en 1960 *(2)* (Cuadro 1). He estimado el número de pacientes en esta consulta que se "conocería" que padecen ciertas enfermedades de acuerdo con las estadísticas de morbilidad *(2-16)*.

De acuerdo con los métodos descritos por Morris *(17)*, he tratado de "completar la visión clínica" estimando el número de personas con enfermedades potenciales o no detectadas que se podrían encontrar al efectuar una búsqueda. Estos números se basan, en su mayor parte, en encuestas de comunidades completas para determinar una condición particular, y he asumido que el promedio de práctica médica general hipotético contendrá la misma proporción de personas con estas condiciones. El Cuadro 2 muestra la experiencia de un año en la consulta, con las enfermedades reconocidas por el profesional de medicina general a la izquierda, y los no detectados a la derecha. También se indica el número anual de casos nuevos, así como los grupos de edad de todos los pacientes, con datos sobre precursores y signos asociados con algunas enfermedades.

Se han utilizado fuentes oficiales para recopilar las "estadísticas vitales" dadas en el Cuadro 3 y para la estimación de otros acontecimientos en la práctica.

COMENTARIO SOBRE LOS CUADROS

Enfermedades subclínicas

Las encuestas realizadas en la comunidad han mostrado que la epilepsia *(14)*, la enfermedad psiconeurótica *(8)*, la bronquitis crónica *(3)* y la artritis reumatoide *(10)* son más prevalentes de lo que sugieren las estadísticas de morbilidad de 106 consultas de medicina general de Inglaterra en 1955-1956 *(11)*. Sin duda existen casos de estas enfermedades no descubiertos en la mayoría de las consultas de medicina general. Algunos de estos enfermos potenciales pueden ser personas que viven con una incapacidad que se ha reconocido, y para la que no han buscado tratamiento en el año de la encuesta. Pero esto difícilmente puede ser cierto para la diabetes y la tuberculosis, enfermedades cuyas cifras apoyan el aforismo de que por cada caso conocido hay otro no descubierto.

La detección de la *diabetes* se ha visto facilitada por el uso de tiras de papel de glucosa-oxidasa, lo que constituye un método simple y fiable de analizar la orina. Los estudios comunitarios *(4, 15)* muestran que los pacientes de mediana edad y los de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de padecer una diabetes no reconocida, y el médico general tiene muchas oportunidades para analizar su orina. Se puede ayudar a aquellos diabéticos con síntomas, y quizás reducir algunas complicaciones.

Las cifras de *tuberculosis (2, 6, 18)* demuestran que esta enfermedad aún es un problema clínico y de salud pública. Las tasas más altas de la infección se encuentran entre los hombres de edad avanzada y entre los delincuentes y psico-

Fuente: *The Lancet*, 6 de julio de 1963.

[1]Este trabajo se realizó mientras el autor disfrutaba de una beca de la Postgraduate Medical Foundation, Universidad de Sydney, Australia, en la Medical Research Council Social Medicine Research Unit, The London Hospital, Londres.

[2]Escuela de Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad de Sidney, Australia.

Cuadro 1. Distribución de la población en un promedio de práctica médica general.

	Grupos de edad (años)				
	0-14	15-44	45-64	65+	Total
Hombres	264	441	276	104	1.085
Mujeres	251	446	304	164	1.165
Total	515	887	580	268	2.250

páticos de la comunidad *(6)*, algunos de los cuales es probable que se encuentren en el promedio de práctica médica general.

No es sorprendente que la mitad de los casos de *infecciones urinarias* en mujeres permanezca sin detectar. Si es correcta la sugerencia de que la bacteriuria puede preceder a la pielonefritis crónica y a la hipertensión *(7)*, el médico general puede ayudar a prevenir estas condiciones graves, detectando y tratando a las pacientes con bacteriuria "asintomática". Han sido descritos métodos simples de detección *(19)* aunque todavía no hay acuerdo general sobre su valor *(20)*.

El significado de las cifras de glaucoma, basadas en diferentes encuestas de los Estados Unidos *(5)* puede ser discutible. Ocurrirán casos no detectados de glaucoma crónico precoz en el promedio de práctica médica general, si la incidencia de la enfermedad es comparable con la experiencia de los Estados Unidos. Estos casos podrían detectarse por una combinación de técnicas—medida de la agudeza visual, perimetría, examen de fondo de ojo, y medida de la tensión ocular—todas ellas están dentro de las competencias de un profesional de medicina general bien formado y bien equipado. El incentivo es la prevención de la ceguera; el promedio de práctica médica general tiene actualmente cinco pacientes ciegos y por lo menos uno de estos tiene glaucoma.

El problema del *Staphylococcus* se demuestra por este método de presentación; mientras que existen anualmente unos 110 casos (presumiblemente) de infección cutánea estafilocócica, en el promedio de práctica médica general (forúnculos, ántrax, impétigo, orzuelos, etc.), pueden existir entre 500 y 1.500 portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, quizás una quinta parte de ellos resistentes a la penicilina *(13)*.

Anemia

Si las recientes encuestas comunitarias *(9)* registran la verdadera prevalencia de anemia, el médico general promedio trata aproximadamente solo un paciente anémico por cada siete. En el curso de un año, muchas de las 200 personas con anemia en la consulta visitarán a su médico por una enfermedad sin importancia, si es que no le consultan por padecer síntomas de la propia anemia; y es probable que muchas de esas personas estén trabajando por debajo de su plena capacidad. Una pequeña minoría, especialmente de las personas de más edad, tienen enfermedades graves, de las que la anemia es un síntoma precoz *(21)*. Un examen clínico por sí solo detectará con certeza únicamente aquellos con anemia grave, por debajo de 60% Hb (9g por cada 100 ml) *(22)*; solo con análisis de laboratorio se detectará a todos los que necesitan tratamiento. El médico general promedio solicita anualmente solo 59 exámenes, es decir, poco más de uno por semana. (Esta cifra incluye todas las investigaciones patológicas, análisis de sangre, orina y heces, y muchos deben ser de casos prenatales.) Sin que se añada una carga insuperable al servicio de laboratorio del hospital, podría pedir más estudios de hemoglobina para las mujeres en edad fértil, que constituyen el grupo con mayor probabilidad de ser anémicas. Mejor aún, ¿no podría él mismo realizar análisis simples, como el de la hemoglobina? Esto se puede hacer con una precisión razonable utilizando equipos simples, como el hemoglobinómetro de "grey wedge", aunque hay argumentos sobre la fiabilidad de las observaciones en la sangre capilar. Es posible que cambios en el método de retribución por los servicios médicos estimularían este trabajo.

Cuadro 2. Experiencia de un año en un consultorio de medicina general promedio (ambos sexos y todas la edades, a menos que se especifiquen).

Enfermedades identificadas por el médico	Total de casos en la consulta, incluyendo las enfermedades potenciales y no detectadas
Tuberculosis pulmonar *(2, 11,18)*	
Casos	6-7
Notificaciones nuevas por año	1
Muertes por año (1 en 7 años)	0-12
Cáncer *(23)*	
Casos nuevos por año	7
" " " " de pulmón	1
" " " " de mama (3 en 4 años)	0-75
" " " " de estómago (3 en 4 años)	0-74
" " " " de próstata y recto (1 en 2 años)	0-52
" " " " de cérvix (1 en 4-5 años)	0-22
Anemia (todas las formas) *(11)*	
Hombres 15-44	1
45-64	1
65+	1
Mujeres 15-44	12
45-64	7
65+	5
Diabetes mellitus *(4)*	14
45 años y más	12
Infecciones urinarias *(11)*	
Mujeres de 15 años y más	20
Enfermedades estafilocócicas *(11)*	
Infección cutánea abierta	110
Glaucoma *(11)*	
45 años y más	3
Hipertensión y enfermedad cardíaca hipertensiva *(11)*	
Hombres de 45 años y más	8
Mujeres de 45 años y más	24
Bronquitis *(11)*	
Hombres de 45-64 años	24
Mujeres de 45-64 años	19
Artritis reumatoide *(11)*	
15 años y más	11
Epilepsia *(11)*	7-8
Trastornos psiquiátricos *(11)*	
Hombres de 15 años y más	27
Mujeres de 15 años y más	62
Evidencia radiológica de tuberculosis pulmonar *(6)*	12-14
Casos de tuberculosis pulmonar no sospechados previamente, en pacientes de 15 años y más, que serían detectados por radiografía en masa	2-3
Casos sospechados, probablemente tuberculosis pulmonar inactiva	3-4
Cáncer *(6, 11)*	
Casos	11-12
Cáncer pulmonar, en hombres de 55 años y más, serían primero detectados por radiografía masiva (1 en 2 años)	0-5
Lesiones precancerosas *(16)*	
Carcinoma *in situ*	2-3
Concentración de hemoglobina *(9)*	
Hombres, con valores inferiores a 12,5 g por 100 ml. de 15-44 años	10
45-64	23
65+	23
Mujeres, con valores inferiores a 12 g por 100 ml., de 15-44 años	114
45-64	37
65+	35
Glucosuria y curva "diabética" de azúcar en la sangre	29
Casos no detectados	15
Casos no detectados con 45 años y más	14
Bacteriuria significativa *(11)*	
Mujeres, de 15 años y más	40
Portadores nasales de *Staph. aureus (13)*	500-1.500
Portadores nasales de *Staph. aureus* (resistentes a la penicilina)	100-300
Glaucoma crónico precoz *(5)*	
45 años y más	17
Presión arterial diastólica casual de 100 mm de Hg y más *(12)*	
Hombres de 45 años y más	30
Mujeres de 45 años y más	131
Síntomas y signos de bronquitis *(3)*	
Hombres de 45-64 años	47
Mujeres de 45-64 años	24
Artritis reumatoide, "definida" y "probable" *(10)*	
15 años y más	25
Epilepsia *(14)*	13-14
"Morbilidad psiquiátrica visible" *(7)*	
Hombres, 15 años y más	58
Mujeres, 15 años y más	102

Cuadro 3. Algunos acontecimientos anuales en la consulta promedio de medicina general.

Estadísticas vitales (2)		
Nacimientos		39
Nacimientos ilegítimos	2	
Matrimonios		17
Divorcios	1	
Muertes		26
Enfermedades del sistema circulatorio	10	
Neoplasias malignas	5	
Lesiones vasculares del sistema nervioso	4	
Bronquitis	4	
Violencia	1	
	1	
Contacto con otros Departamentos del Servicio Nacional de Salud (1, 11, 35, 36)		
Hospitales		
Total de admisiones		208
No. de pacientes		96
Ulcera péptica	3-4	
Apendicitis aguda	3-4	
Hernia abdominal	5	
Prolapso uterovaginal	2	
Artritis	1-2	
Tonsilectomía	9-10	
Heridas	14	
Heridas de cabeza	2-3	
Fracturas de fémur	1	
Pacientes nuevos de consultas externas		641
Víctimas		277
Otros departamentos		364
Traumatología y ortopedia	51	
Cirugía general	46	
Otorrinolaringología	32	
Oftalmología	31	
Medicina general	31	
Hospitales mentales:		
Total de admisiones	5	
Primeras admisiones	2-3	
Pacientes nuevos de consultas externas	8	
Servicios de diagnóstico:		
Enviados al laboratorio de patología del hospital	59	
Enviados al departamento de rayos X del hospital	99	
Enviados por el médico para radiografía en masa	10	
Número anual examinado por radiografía en masa	177	
Visitas domiciliarias de especialistas	16	
Servicios domiciliarios:		
Asistente de salud domiciliario	600 visitas	
Enfermera domiciliaria	1.134 visitas a 45 pacientes	
Ayudante domiciliario	16 pacientes	

Cuadro 3. Algunos acontecimientos anuales en la consulta promedio de medicina general *(cont.)*.

Asistencia materno infantil:	
Pacientes atendidos en clínicas prenatales	17
Pacientes atendidos en clínicas posnatales	2
Partos domiciliarios:	
Atendidos por matronas	14
Acordados con un médico	12
Atendidos por médicos	2
Primera asistencia a la clínica infantil	31
Atendidos por servicios médicos escolares	107
Varios (1, 29, 37)	
Reciben subsidio de asistencia	100
Colocación por primera vez de una dentadura postiza completa (extracción reciente de toda la dentadura)	17
Víctimas de accidentes de tránsito	17
Reciben pensiones de guerra	25
Registrados como ciegos	5

Cáncer

Cada año habrá unos siete casos nuevos de cáncer en la práctica médica general promedio *(23)*. Los tipos más frecuentes se señalan en el Cuadro 2.

La presencia de dos o tres casos de carcinoma *in situ* de cuello uterino *(16)* es un fuerte argumento para prestar mejores servicios de citología exfoliativa. Es más probable que las mujeres más vulnerables (las multíparas de mediana edad, particularmente las de clase sociales más bajas) vayan a su médico de cabecera con síntomas que justifiquen un examen pélvico y ofrezcan una oportunidad para tomar una muestra cervical, que las que visitan clínicas establecidas con este propósito. El médico general también está en buenas condiciones para estimular a las personas para que asistan a clínicas especiales de detección de cáncer, en los lugares donde estas existen. La eficacia de la técnica de citología cervical en la reducción de la incidencia del cáncer invasor de cérvix se está demostrando convincentemente *(24)*.

Cada cuatro años se presentarán unos tres casos nuevos de cáncer de mama en el promedio de práctica médica general. Es probable que mu-

chas de las mujeres vulnerables visiten a su médico general en circunstancias que de vez en cuando ofrecen una oportunidad para examinar sus mamas, lo que reforzará cualquier medida que algunas mujeres puedan tomar por sí mismas; y si se aprovechara esta oportunidad, algunos cánceres podrían detectarse más pronto así que de otra manera. La incidencia de esta enfermedad subraya la necesidad de educar a las pacientes en la técnica del autoexamen.

Las oportunidades para tactos rectales son menos frecuentes, pero el saber que cada dos años se presentará un caso nuevo de cáncer de recto o de próstata (además de un número desconocido de casos de hipertrofia benigna de próstata) puede ser un incentivo para que este examen se realice con más frecuencia.

Actualmente se presenta cada año en el promedio de práctica médica general de Inglaterra y Gales, un caso nuevo de cáncer pulmonar y una defunción. La probabilidad de que este caso no se hubiera producido si ninguno de los hombres de la consulta fueran fumadores, y la incidencia más baja de la enfermedad entre los ex fumadores que entre los que siguen fumando *(25)* deberían estimular el asesoramiento en materia de salud. También debería estimular al médico a dar buen ejemplo a sus pacientes. De los casos que se producen, quizás uno en años alternativos podría detectarse por primera vez mediante radiografías en masa a pequeña escala si todos los hombres de la consulta de más de 55 años fueran examinados radiológicamente *(6)*, aunque puede resultar difícil decidir con qué frecuencia estaría justificado tal examen, y si debería limitarse a los grupos vulnerables, como las personas que fuman mucho.

Se conoce demasiado poco sobre las causas del cáncer para que se pueda considerar evitable; pero recordando siempre la posibilidad, y utilizando los métodos clínicos ordinarios de historia clínica y examen físico, con ayudas diagnósticas como la citología cervical y la radiología cuando sean convenientes, el médico general podría ocuparse de la "prevención secundaria", la detección precoz que conducirá con mayor seguridad a un tratamiento con éxito.

EL FENOMENO DEL ICEBERG

Las enfermedades conocidas por el médico general representan solo la punta del iceberg; Morris *(17)* ha mostrado que las diferencias por debajo de la superficie pueden ser tanto cualitativas como cuantitativas. Un buen ejemplo de esto es la coronariopatía en los hombres de mediana edad (Cuadro 4).

Las cifras son aproximadas en su mayor parte, y existe sobreposición de los datos sobre las partes sumergidas del iceberg. La significación pronóstica de varios de los factores incluidos en el Cuadro ha sido claramente demostrada *(26)*, e implica varias líneas de acción, es decir la búsqueda de individuos vulnerables; el asesoramiento en salud, donde sea apropiado, y las investigaciones epidemiológicas.

Aunque las estimaciones en masa de colesterol sérico apenas están justificadas hasta que dispongamos de un micrométodo barato, el examen clínico ordinario podría detectar más hombres con la presión arterial alta, algunos de los cuales podrían necesitar tratamiento. Los médicos generales podrían utilizar electrocardiógrafos transistorizados, baratos y portátiles, para un tamizaje de los grupos vulnerables de su consulta, por ejemplo, los hombres con exceso de peso, que carecen de oportunidad o incentivo para hacer ejercicios, o los que fuman demasiado. Estos se beneficiarían de los buenos consejos de su médico de cabecera. Las interrogaciones en el cuadro indican temas idóneos de investigación por parte de la medicina general; nadie tiene una idea clara acerca de las actividades de

Cuadro 4. Coronariopatías en hombres de 45-64 años.

Visible:	
1	defunción *(2)*
5	casos *(11)*
Sumergida:	
11	con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma *(38)*.
15	con presión arterial diastólica casual de 100 mm Hg o más *(12)*.
24	con colesterol sérico de 300 mg por 100 ml o más *(39)*.
28	con infartos curados *(40)*.
52	que fumaban más de 20 cigarrillos al día *(25)*.
55	obesos, con más del 10% sobre el peso ideal *(41)*.
140	con ateroma de las arterias coronarias desde moderado a severo *(42)*.
???	ejercicio insuficiente. Preocupados por la responsabilidad. Otras tensiones emocionales.
276	En riesgo.

los hombres de mediana edad durante el tiempo libre, ni sobre la relación, si es que existe, entre éstas y la salud. ¿Existe una relación entre el estrés de asistir como observador apasionado a deportes de competición y la incidencia de enfermedades producidas por estrés, como la hipertensión?

Los pacientes que se suicidan se encuentran en la punta del iceberg. En el promedio de la práctica médica general, habrá un suicidio *(2)* cada cuatro años, y, cuando todavía era un delito procesable, una persona que había tratado de suicidarse comparecía ante el tribunal *(27)* en el mismo período. Pero al menos cada año, más de dos personas habrán intentado suicidarse *(28)*. Un número aún mayor de personas padecen enfermedades depresivas, suficientemente graves para querer acabar con su vida. Estas personas no siempre reciben un tratamiento médico adecuado, y muchas personas con depresiones más leves tienen aún menos probabilidad de hacerlo.

OTROS ACONTECIMIENTOS

Patología social

Las cifras de nacimientos ilegítimos y de divorcios se presentan en el Cuadro 3. Otras pueden obtenerse de fuentes diversas. Cada año un delincuente adulto será encarcelado, y cinco o seis niños, de menos de 17 años de edad serán acusados de delitos *(27)*. Aproximadamente 100 personas de la consulta recibirán subsidio de asistencia *(29)*. Entre 25 y 50 personas que han pasado la edad de la jubilación vivirán solas *(30)* y unos 40 niños menores de 15 años proceden de familias separadas *(31)*. Probablemente habrá entre cinco y 10 familias con problemas *(32)*; cuatro alcohólicos con complicaciones mentales y físicas, y aproximadamente otra docena de personas adictas al alcohol *(33)*. Cada año 10 abortos pasarán inadvertidos para la profesión médica, comparados con los tres o cuatro que recibirán asistencia médica adecuada *(34)*. Muchas de estas cifras son solo estimaciones brutas, y las variaciones regionales y sociales podrían ocasionar amplias desviaciones de la media.

Acontecimientos infrecuentes

Del mismo modo, las cifras pueden ser ajustadas para mostrar la poca frecuencia con que se presentarán algunas condiciones en el promedio de la práctica médica general. Enfermedades que eran frecuentes hace una generación son ahora poco comunes; el médico general promedio podría tener que esperar ocho años para ver un caso de fiebre reumática en un menor de 15 años; 60 años para ver un caso de fiebre tifoidea o paratifoidea, y hasta 400 años para ver un caso de difteria *(18)*. Probablemente verá a un enfermo esquizofrénico una vez cada dos años *(35)*, uno con leucemia u otra enfermedad maligna del sistema linfático y hematopoyético una vez cada cuatro años, y uno con tumor cerebral una vez cada ocho o 10 años *(2)*.

Se ha mostrado la diversidad de actividades del promedio de la práctica médica general, y el rango de funciones esperadas del médico de cabecera promedio. Las condiciones cambiantes de la consulta durante los últimos años no deberían permitir que se atrofiaran sus capacidades clínicas.

COMUNICACIONES

Si el médico general debe aunar los diferentes departamentos del Servicio Nacional de Salud, mucho dependerá de la eficiencia de sus vías de comunicación. Probablemente son excesivos el número de contactos con los servicios hospitalarios (Cuadro 3), debido a que algunos enfermos asistirán a más de un hospital y algunos serán admitidos en el mismo hospital más de una vez al año. Esto es evidente por el contraste entre la cifra de 208 obtenida del informe sobre los servicios de salud y asistencia social *(1)* y la de 96 obtenida de las estadísticas de morbilidad de las consultas de medicina general *(11)*. No obstante, casi 1.000 contactos anuales entre la consulta y los servicios hospitalarios deben representar un número enorme de cartas o llamadas telefónicas. Considerando la cantidad de comunicaciones, apenas sorprende que su calidad sea a veces deficiente.

Las discrepancias en las cifras de obstetricia domiciliaria no pueden deberse exclusivamente a la división de los servicios de obstetricia en tres partes. Sin mencionar cualquier otra cosa sobre esto, es evidente que si en el promedio de la práctica médica general un médico está presente en solo dos de los 14 partos en el domicilio que tienen lugar cada año, se están perdiendo oportunidades para consolidar una firme rela-

ción médico-paciente. Puede ser que la asistencia posnatal no sea más satisfactoria, pero a ese respecto los datos están incompletos.

RESUMEN

Se ha utilizado un modelo para mostrar la experiencia de un año en un promedio de la práctica médica general, particularmente de las enfermedades crónicas.

Una cantidad considerable de enfermedades no detectadas, de las que unas son graves y algunas controlables, podrían descubrirse de modo relativamente fácil sin añadir mucho a la carga de trabajo diaria.

Las capacidades clínicas ordinarias y las nuevas ayudas diagnósticas pueden ser utilizadas para detectar casos de enfermedades actuales y potenciales en la consulta de medicina general.

Se ha discutido la detección y el control de la diabetes, de algunas formas de hipertensión y sus secuelas, del glaucoma, de la anemia, de algunos tipos de cáncer, y de las coronariopatías.

Esta investigación fue sugerida por el Prof. J. N. Morris. A él y a otros colegas de la M.R.C. Social Medicine Research Unit, agradezco las múltiples y valiosas críticas.

Referencias

(1) Ministry of Health. *On the State of the Public Health.* Londres, H.M. Stationary Office, 1961.

(2) Registrar General. Statistical Review of England and Wales, Part I, Tables, Medical. Londres, H.M.S.O. 1961.

(3) College of General Practitioners. *Br Med J* ii:973, 1961.

(4) College of General Practitioners. *Br Med J* i:1497, 1962.

(5) David, W. D. Publication No. 666. Washington, D.C., U.S. Public Health Service, 1959.

(6) Heasman, M. A. *Stud Med Popul Subj* No. 17, 1961.

(7) Kass, E. H. *Ann Intern Med* 56:46, 1962.

(8) Kessel, W.I.N. *Br J Prev Soc Med* 14:16, 1960.

(9) Kilpatrick, G. S. *Br Med J* ii:1736, 1961.

(10) Lawrence, J. S., V. A. Laine y R. de Graaff. *Proc Roy Soc Med* 54:454, 1961.

(11) Logan, W.P.D. y A. A. Cushion. *Morbidity Statistics from General Practice.* Londres, H.M.S.O., 1958.

(12) Miall, W. E. y P. D. Oldham. *Clin Sci* 17:409, 1958.

(13) Munch-Petersen, E. *Bull WHO* 24:761, 1961.

(14) Pond, D. A., B. H. Bidwell y L. Stein. *Psychiatr Neurol Neurochir* 63:217, 1960.

(15) Walker, J. B. y D. Kerrige. *Diabetes in an English Community.* Leicester, 1961.

(16) Wilson, J.M.G. *Monthly Bull Min Health PHLS* 20:214, 1961.

(17) Morris, J. N. *Uses of Epidemiology.* Edimburgo, 1957.

(18) Ministry of Health. *On the State of the Public Health.* H.M.S.O., 1961.

(19) Simmons, N. A. y J. D. Williams. *Lancet* i:1377, 1962.

(20) Smith, L. G. y J. Schmidt. *JAMA* 181:431, 1962.

(21) Semmence, A. *Br Med J* ii:1153, 1959.

(22) McAlpine, S. G., A. S. Douglas y R. A. Robb. *Br Med J* ii:983, 1957.

(23) Ministry of Health. *On the State of the Public Health.* Londres, H.M.S.O., 1960.

(24) Boyes, D. A., H. K. Fidler y D. R. Lock. *Br Med J* i:203, 1962.

(25) Royal College of Physicians. *Smoking and Health.* Londres, 1962.

(26) Dawber, T. R. *Proc R Soc Med* 55:265, 1962.

(27) Criminal Statistics 1960. H.M.S.O., 1961.

(28) *Lancet* i:1171, 1962.

(29) Annual Abstract of Statistics No. 98. Londres, H.M.S.O., 1961.

(30) Townsend, P. *Bull WHO* 21:583, 1959.

(31) Illsley, R. y B. Thompson. *Sociol Rev* 9:27, 1961.

(32) Philp, A. F. y N. Timms. *Problem of the Problem Family.* Londres, 1957.

(33) *Lancet* i:1169, 1962.

(34) Tietze, C. *Am J Obstet Gynecol* 56:1160, 1948.

(35) Registrar General. Supplement on Mental Health, 1960. H.M.S.O., 1961.

(36) Registrar General. Report on the Hospital Inpatient Inquiry. 1956-1957. H.M.S.O, 1961.

(37) Road Research, 1960. H.M.S.O., 1961.

(38) Kagan, A., T. R. Dawber, W. B. Kannel y N. Revotskie. *Fed Proc* 21(suppl. 11):52, 1962.

(39) Social Medicine Research Unit (M.R.C.). Datos inéditos.

(40) Morris, J. N. y M. D. Crawford. *Br Med J* ii:1485, 1958.

(41) Metropolitan Life Insurance Company. Statistical Bulletin, January 1960, p. 4.

(42) Hill, K. R., F. E. Camps, K. Rigg y B.E.G. McKinney. *Br Med J* i:1190, 1961.

ESTUDIO ALEATORIO DE BURLINGTON DE LAS ENFERMERAS ESPECIALISTAS: RESULTADOS PARA LA SALUD DE LOS PACIENTES

David L. Sackett, Walter O. Spitzer, Michael Gent y Robin S. Roberts, en colaboración con W. Ian Hay, Georgie M. Lefroy, G. Patrick Sweeny, Isabel Vandervlist, John C. Sibley, Larry W. Chambers, Charles H. Goldsmith, Alexander S. MacPherson y Ronald G. McAuley[1]

En un estudio aleatorio de enfermeras especialistas como prestadoras de servicios clínicos primarios, se dedicó la atención a los "resultados" de eficacia y confiabilidad clínicas. Estos resultados, expresados en funciones físicas emocionales y sociales se evaluaron por métodos elaborados recientemente que podían ser aplicados con facilidad y objetividad por personal no clínico a los dos grupos de pacientes en estudio: pacientes que reciben atención convencional y pacientes atendidos por enfermeras especialistas. Además de mostrar la comparabilidad de los grupos al principio de este estudio, estas mediciones indicaban niveles similares de funcionamiento físico, emocional y social entre ambos grupos después de un año de atención convencional o por parte de enfermeras especialistas. Dado que el número de pacientes era suficientemente grande como para permitir la evaluación estadística incluso de pequeñas diferencias, los resultados indican que las enfermeras especialistas eran eficientes y confiables. Este estudio proporciona una base a partir de la cual se puede explorar el "proceso" de la prestación de servicios clínicos primarios por parte de enfermeras especialistas.

La disponibilidad y distribución de personal clínico en Ontario, la creciente necesidad de servicios clínicos primarios, así como las implicaciones económicas derivadas de esta demanda, ponen de manifiesto la necesidad de determinar la viabilidad de utilizar a las enfermeras especialistas como una fuente de atención clínica primaria *(1)*. Esta viabilidad podría determinarse por mediciones del "proceso" de prestar servicios clínicos (por ejemplo, pacientes atendidos, procedimientos utilizados, dinero gastado, actitudes de los pacientes y del personal clínico), o por mediciones de los "resultados" en los pacientes que reciben estos servicios (mediciones de los resultados finales, tales como mortalidad y funcionamiento físico, emocional y social), o por una combinación de ambas mediciones.

Creemos que las mediciones del "proceso" son significativas solamente después de que los estudios apropiados de los "resultados" hayan demostrado que los servicios clínicos en estudio son eficientes y confiables. Por consiguiente, hemos aplicado la estrategia del estudio clínico controlado al campo de la atención de salud, y hemos adaptado o elaborado una serie de mediciones de "resultados" para la salud que se han aplicado a los pacientes del estudio.

Utilizando la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud como punto de partida, hemos buscado índices positivos de salud física, emocional y social que sirvan para medir los "resultados". Para los fines de este estudio era necesario que estas mediciones fueran objetivas, con una orientación positiva, y aptas para ser aplicadas a varios centenares de pacientes por entrevistadores no clínicos. Mediciones satisfactorias de las funciones físicas que se habían preparado en otro momento *(2-4)* se incorporaron a una encuesta domiciliaria. No obstante, no logramos encontrar mediciones positivas satisfactorias de las funciones emocionales y sociales que fueran razonablemente objetivas y que pudieran ser utilizadas y calificadas por personal no clínico. Por consiguiente, el grupo de investigadores tuvo que elaborar y validar, mediante una investigación independiente, las mediciones de las funciones emocionales y sociales utilizadas.

Fuente: *Annals of Internal Medicine* 80:137-142, 1974.

[1]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá.

METODOS

El diseño básico del Estudio Aleatorio de Burlington se describe con más detalles en otra parte *(1)*. En resumen, 1.598 familias que recibían servicios clínicos de dos médicos familiares, en un barrio de clase media, se asignaron al azar, en razón de 2:1, a un grupo convencional (denominado RC), en el cual siguieron recibiendo servicios clínicos primarios del médico familiar asistido por una enfermera convencional, o bien a un grupo de enfermeras especialistas (a este segundo grupo se le designó RNP). Los pacientes del grupo RNP recibieron servicios clínicos primarios de primer contacto de una de dos enfermeras que habían completado satisfactoriamente un programa de formación que acentuaba la importancia del juicio clínico en la evaluación y gestión de las condiciones que se presentan en la atención primaria *(5)*. Así pues, la enfermera especialista gestionó la visita de cada paciente a la consulta tranquilizando o proporcionando terapia específica, o solicitando la consulta del médico asociado.

Medición de los resultados

A los miembros de los grupos RC y RNP se aplicaron cuatro mediciones de "resultados".

Mortalidad: Un sistema de vigilancia identificó las defunciones de los pacientes de los grupos RC y RNP durante el período experimental de un año. Los muertos se clasificaron por edad, sexo, causa de defunción y grupo asignado, obteniéndose tasas brutas de mortalidad. En dos ocasiones distintas se unieron los registros clínicos de cada fallecido eliminándose toda anotación que indicara el grupo experimental al cual había sido asignado, y se presentaron al Presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos de Ontario. Los miembros de esta corporación profesional, que tiene una función de autoridad y disciplina sobre los médicos de esa provincia, revisaron cada caso para determinar, según su opinión, si la muerte hubiera podido evitarse.

Función física. Tanto al principio como al final del período experimental, se aplicaron mediciones específicas de los "resultados" a los mismos pacientes (seleccionados al azar entre cada una de las familias del estudio y designados como "cohorte entrevistada"), para permitir comparaciones "pareadas" en las cuales los pacientes pudieran servir como sus propios testigos. La medición de la función física determinó el grado de movilidad, visión y audición del paciente, así como su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Los tres índices de la función física eran: 1) la proporción de pacientes con movilidad, visión y audición no disminuida en el día de la entrevista; 2) la proporción de pacientes capaces de realizar sus actividades diarias habituales durante los 14 días anteriores a la entrevista, y 3) la proporción de pacientes libres de enfermedades o de lesiones que les hubieran obligado a permanecer en cama durante una parte o un día completo dentro de los 14 días anteriores a la entrevista.

Estos índices de la función física se determinaron tanto antes como al final del período experimental de un año.

Función emocional: Fue necesario elaborar mediciones de las funciones emocional y social que tuvieran una orientación positiva y que fueran válidas clínicamente y aptas para su aplicación y evaluación masiva por personal no clínico; esto se llevó a cabo mediante el Estudio de Indices de Salud Independiente *(6, 7)*. Brevemente, en el Estudio de Indices de Salud se realizó una entrevista con preguntas que se estimaban que podían tener relación con aspectos importantes de las funciones emocional y social, a una muestra aleatoria de pacientes, y simultáneamente un médico evaluó su estado funcional. En un trabajo que se publicará en otra parte, varias estrategias analíticas, entre ellas el análisis de funciones por discriminante, identificaron una subserie de estas preguntas correlacionada con la evaluación clínica de las funciones por parte del médico; estas preguntas se aplicaron en el Estudio de Burlington a la cohorte entrevistada al final del período experimental.[2]

Las preguntas acerca de las funciones emocionales se relacionaban con las emociones de amor propio, sentimientos de las relaciones con otros individuos y pensamientos sobre el futuro. Utilizando factores de ponderación que procedían del Estudio de Indices de Salud, las respuestas a cada pregunta se combinaron para tener un índice compuesto de función emocional por cada uno de los pacientes del Estudio de Burlington que formaban parte de la cohorte entre-

[2]Véase el Documento NAPS No. 02178 con 228 páginas sobre los cuestionarios utilizados en este proyecto.

vistada, al final del período experimental. Este índice va desde 0,0 (baja función emocional) hasta 1,0 (buena función emocional).

Función social: Se creó un índice compuesto de función social por cada miembro del Estudio de Burlington que estaba en la cohorte entrevistada al final del período experimental. Este índice compuesto, también elaborado en el Estudio de Indices de Salud *(6, 7)*, consideró la interacción del paciente con otras personas (como se manifestaba por visitas o llamadas telefónicas de familiares, amigos, instituciones sociales u otros individuos); sensaciones subjetivas de felicidad e interacciones con la policía, juzgados o institutos de asistencia social. Como en el caso de la función emocional, las respuestas a cada una de las preguntas sobre la función social se ponderaron y combinaron en un índice compuesto de la función social, con un margen de 0,0 (baja función social) a 1,0 (buena función social).

Análisis estadísticos

De modo similar a un estudio clínico aleatorio farmacológico en el cual se compara un medicamento nuevo con un medicamento "estándar" de uso extendido, en nuestro estudio se compararon los "resultados" clínicos de los pacientes del grupo RNP con aquellos de los pacientes del grupo RC que recibían atención "convencional" o "estándar". Como nuestra teoría era que los resultados de los servicios prestados al grupo RNP serían equivalentes a los del grupo RC, la hipótesis de que los servicios al grupo RNP eran eficaces y confiables tendría apoyo si no se demostraban diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de ambos grupos. En el análisis de estos datos, así como en el ensayo de un modelo genético fenotípico frente a una serie de observaciones, el investigador desea minimizar las posibilidades de aceptar la hipótesis nula (ninguna diferencia en los resultados) cuando esta sea falsa. Por esta razón, el "alfa" de la prueba de significancia estadística, que se utiliza cuando se requiere mostrar diferencias "verdaderas" entre grupos de comparación, se reemplaza, en cuanto a importancia, por el "beta" de la prueba de significancia, el cual constituye una medida particularmente importante de la posibilidad de que "se olvide" una diferencia real. En la evaluación de las diferencias observadas entre los grupos RNP y RC, hemos indicado los resultados de las pruebas de significancia estadística en términos de la probabilidad con la cual hemos "olvidado" una diferencia real entre los grupos, en uno u otro sentido, del 5% o más al principio del período experimental (una prueba "de dos colas"). Al final del período, hemos aplicado un beta más preciso, de "una cola", para determinar la probabilidad de haber olvidado un deterioro real entre los pacientes del grupo RNP, el cual indicaría que estos pacientes están menos sanos en un 5% o más, que los pacientes del grupo RC.

RESULTADOS

De las 1.598 familias solo siete rechazaron esta agrupación (dos familias del grupo RC y cinco del RNP). Además, durante el período experimental de un año, solo 0,9% de familias RC y 0,7% de las RNP abandonaron la consulta por descontento. Antes de los dos últimos meses del experimento, la proporción de visitas de pacientes del grupo RNP gestionadas totalmente por las enfermeras especialistas se habían estabilizado en 67%.

Comparabilidad de las cohortes entrevistadas de los grupos RC y RNP al principio de la prueba

El Cuadro 1 resume las distribuciones de las cohortes RC y RNP, por número de miembros de la familia, sexo, edad e ingresos anuales de la familia, efectuadas inmediatamente antes del período experimental de un año. Los grupos son muy similares, y ninguna de las diferencias observadas tiene significación estadística. La similitud inicial de los grupos RC y RNP se confirma aún más en el Cuadro 2, que resume las funciones físicas de los miembros de los grupos RC y RNP inmediatamente antes del período experimental. Importantes e idénticas proporciones de pacientes de ambos grupos no tenían problemas de movilidad, vista y audición el día de la entrevista. Proporciones de tamaño semejante, y comparables de cada grupo, habían podido llevar a cabo sus actividades diarias habituales durante los 14 días anteriores a la entrevista. En la tercera columna del Cuadro 2, los "beta" de las diferencias entre pacientes de los grupos RC y RNP, muestra que los pacientes del grupo RNP podrían haber sido menos sanos

Cuadro 1. Comparación de las cohortes entrevistadas RC y RNP al principio del estudio.[a]

	RC	RNP
Número de pacientes en la cohorte entrevistada	614	340
Media de personas por familia	2,8	2,7
Hombres, %	42	43
Mujeres, %	58	57
Edad en años, %		
0 a 4	5	4
5 a 9	5	5
10 a 14	8	7
15 a 19	5	8
20 a 39	33	29
40 a 59	31	35
60 a 69	7	8
70 y más	6	4
Ingreso total anual de la familia, %		
Inferior a $4.000	4	4
$4.000 a 7.999	15	13
$8.000 a $9.999	13	12
$10.000 a $13.999	28	24
$14.000 a $17.999	15	14
$18.000 o más	16	23

[a]RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas.

Cuadro 2. Funciones físicas con anterioridad al período experimental.

	RC[a]	RNP[a]	
	%		ß[b]
Sin disminución de movilidad, vista y audición	86	86	0,03
Sin disminución en cuanto a actividades diarias habituales	87	89	0,09
Discapacidad que no requiere cama	86	83	0,22

[a]RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas. [b]Indica la probabilidad con la cual no se detecta una diferencia real ≥ 5% en las funciones físicas entre los pacientes RC y RNP.

Cuadro 3. Mortalidad durante el estudio.

	Grupo RC[a]	Grupo RNP[a]
Por causa de defunción		
Cáncer	8	2
Infarto de miocardio[b]	4	1
Otras enfermedades cardiovasculares	4	–
Otras	2	1
Por la edad al fallecimiento:		
10 a 29 años	2	–
30 a 49 años	3	1
50 a 69 años	7	2
70 años y más	6	1
Edad media al fallecimiento	59,3 años	57,0 años
Muertes totales	18	4
Tasa de mortalidad por mil	6,0	2,7

[a]RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas. [b]Incluye defunciones repentinas.

que los del grupo RC, en términos de incapacidad que requiere cama, antes del comienzo del período experimental.

Mortalidad

Durante el diseño del estudio se anticipó que el número de defunciones durante el período experimental sería pequeño. Como se muestra en el Cuadro 3, murieron solo 18 pacientes del grupo RC y 4 del grupo RNP. La edad media al momento de la defunción era similar en ambos grupos, y la diferencia entre las tasas brutas de mortalidad de ambos grupos no era estadísticamente significativa. En las dos ocasiones, las personas nombradas por el Colegio de Médicos y Cirujanos de Ontario que revisaron los registros clínicos de los fallecidos no consideraron que la defunción de ningún paciente RNP se hubiera podido evitar.

Función física al final del período experimental

El Cuadro 4 resume la medición de la función física de los 521 pacientes del grupo RC y de los 296 pacientes del grupo RNP al final del período experimental. La proporción de individuos sin disminución de función física y de sus actividades diarias habituales, así como libres de discapacidad que requiere cama, era virtualmente idéntica en ambos grupos, y los resultados son similares cuando se limita el análisis a los miembros de la cohorte entrevistada en la cual se obtuvieron estas mediciones antes y después del período experimental de un año. La última columna del Cuadro 4 indica la probabilidad de

Cuadro 4. Funciones físicas al final del período experimental.

	Grupo RC[a]	Grupo RNP[a]	ß[b]
Sin disminución de movilidad, vista y audición	88	86	0,10
Sin disminución en cuanto a actividades diarias habituales	90	90	0,02
Discapacidad que no requiere cama	87	86	0,05

[a]RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas.
[b]Indica la probabilidad con la cual no se detecta un deterioro real ≥ 5% en las funciones físicas entre los pacientes RNP.

que los pacientes del grupo RNP sean menos sanos en cuanto a sus funciones físicas en un 5% o más que los del grupo RC, y se advierte que es poco probable que hayamos pasado por alto cualquier deterioro entre los paciente RNP, si este se hubiera producido durante el estudio.

Función emocional al final del período experimental

La Figura 1 representa un histograma de la distribución de los índices de función emocional de los pacientes de ambos grupos. El índice medio de función emocional al final del período experimental era de 0,583 (desviación estándar = 0,187) para los pacientes RC y de 0,577 (desviación estándar = 0,187 para los pacientes RNP. Estos resultados indican niveles muy similares de función emocional en ambos grupos de pacientes; la probabilidad de haber pasado por alto un deterioro del 5% o más entre los pacientes RNP se muestra por el valor beta de solo 0,068.

Función social al final del período experimental

La Figura 2 representa un histograma de valores de índices de función social de los pacientes RC y RNP; los valores medios de índices de función social son de 0,832 (desviación estándar = 0,249) y de 0,839 (desviación estándar = 0,274), respectivamente. La probabilidad de haber pasado por alto un descenso del 5% o más en la función social de pacientes RNP es de 0,008.

DISCUSION

La estrecha comparabilidad de las tasas de mortalidad, así como la medición de las funciones física, emocional y social entre los pacientes RC y RNP apoya la conclusión de que los pacientes seleccionados al azar para recibir atención primaria de primer contacto de una enfermera

Figura 1. Función emocional al final del experimento. RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas.

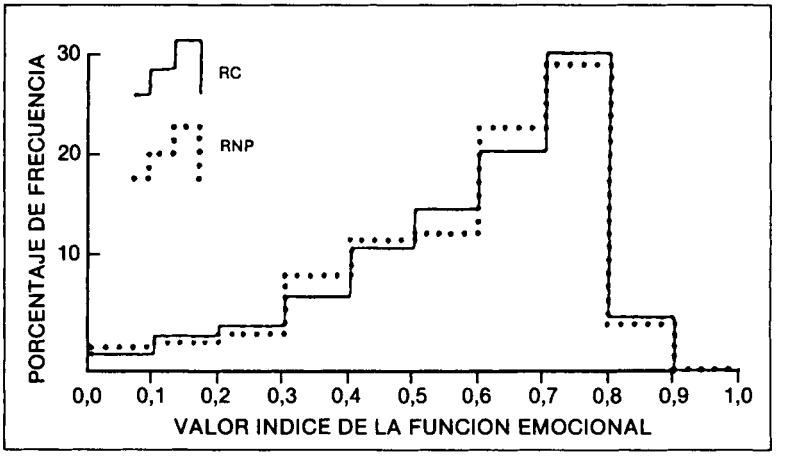
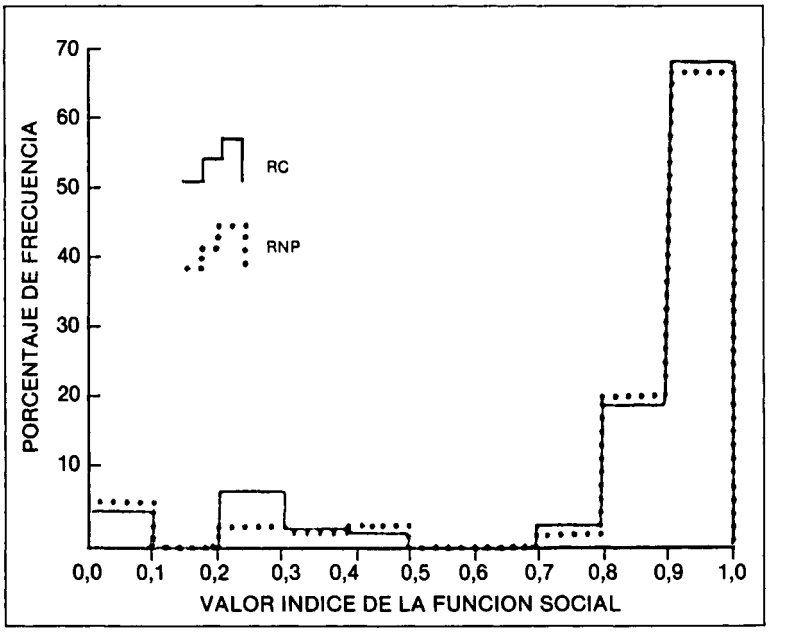


Figura 2. Función social al final del experimento. RC = pacientes que reciben atención convencional; RNP = pacientes que reciben atención de enfermeras especialistas.



especialista obtienen resultados favorables para la salud, comparables con los de los pacientes que reciben servicios convencionales. No obstante, antes de llegar a la conclusión de que las enfermeras especialistas son tanto eficientes como confiables, en el diseño y ejecución de este estudio aleatorio, es importante considerar tres peligros potenciales, los cuales pudieran haber producido estos resultados favorables y dar una falsa impresión.

El primer peligro potencial resulta de la ausencia de un grupo testigo "sin tratamiento". Se puede argumentar que ni la enfermera especialista ni el médico familiar producen un efecto clínicamente significativo en la salud, y que este estudio ha comparado solamente alternativas "neutras" e inútiles, en cuanto al suministro de atención primaria. Hemos excluido deliberadamente a un grupo testigo "sin tratamiento" por dos motivos. Primero, con nuestros colaboradores llegamos a la conclusión de que sería inmoral negar servicios clínicos a un grupo de pacientes testigo en esta investigación, del mismo modo que se juzgó injusto negar tratamiento a grupos testigo en estudios clínicos aleatorios de aproximaciones quirúrgicas y quimioterapéuticas de cáncer *(8)*. Nuestro estudio es análogo al estudio en el cual la terapia con un nuevo producto farmacéutico se compara con la terapia "estándar" actual. Segundo, las consultas de atención primaria de este tamaño, estudiadas en tal período de tiempo, generan un volumen de condiciones clínicas (tanto estadística como clínicamente significativo), cuyos resultados están profundamente afectados por la capacidad de diagnóstico y su gestión adecuada. Esto se comprueba, por ejemplo, por el número de pacientes conocidos que necesitan diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardiovasculares oclusivas e infecciosas, tanto en esta como en otras investigaciones de atención primaria *(1, 9, 10)*.

El segundo peligro potencial, de "sesgo voluntario", se evitó incorporando la asignación aleatoria en el diseño experimental; asimismo, la comparabilidad de los grupos RC y RNP al principio del estudio, como se muestra en los Cuadros 1 y 2, atestigua el éxito de este procedimiento. Además, de acuerdo con las tasas extremadamente altas de participación y seguimiento, es apropiado comparar a los pacientes RC y RNP durante el período experimental.

Sin embargo, existe un tercer peligro poten-

cial: las mediciones e índices de funciones que se utilizaron para evaluar los resultados para la salud de los pacientes. Teóricamente es posible que las mediciones de las funciones físicas, emocionales y sociales puedan ser insensibles a cambios pequeños, pero clínicamente significativos, del estado de salud, que se hubieran podido producir durante el experimento. Si este fuera el caso, esa insensibilidad podría ocultar un deterioro en el estado de salud de los pacientes asignados al grupo RNP; por ejemplo, estos índices de funciones pueden permanecer fijos en niveles relativamente altos hasta que se produzca un deterioro importante en el estado de salud, y solo entonces comenzarían a mostrar descensos perceptibles.

Las comparaciones "pareadas" de función física en los mismos pacientes, tanto antes como al final del período experimental, sugiere que este tercer peligro potencial también se ha evitado. Estas comparaciones pareadas (Cuadro 5), indican que la mayoría de los pacientes con función física disminuida al comienzo del estudio ya no padecían disminución al final del período experimental; igualmente, entre el 45 y 82% de los pacientes cuya función física estaba disminuida al final del estudio estaban libres de disminución a su comienzo. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que estas mediciones de la función física son suficientemente sensibles a variaciones a corto plazo de la función física. Es muy poco probable que no se hubiera detectado un deterioro clínicamente importante en el estado de salud del grupo RNP.

Esta búsqueda de respuestas a preguntas sobre la eficacia y confiabilidad de utilizar enfermeras especialistas para dispensar servicios clínicos primarios requirió la medición de resultados para la salud de los pacientes, pero la elaboración y aplicación de tales mediciones puede ser difícil. Este no sería el caso si el resultado final fuera un resultado tan "penoso" como la defunción de un sujeto del estudio. Aunque la determinación de una causa de defunción puede ser motivo de desacuerdos y, por lo tanto, de falsa clasificación, el hecho de la muerte es indiscutible. La medición de los resultados de salud es más difícil a medida que los resultados finales son más "favorables", tales como acontecimientos clínicos discretos. A pesar de la lenta evolución de las estrategias y tácticas de la medición clínica, se ha avanzado lo suficiente para indicar la viabilidad de medir resultados clínicos *(11)*.

No obstante, la medición de los resultados se hace muy difícil cuando la maniobra clínica innovativa resulta en el estado funcional multidimensional, definido como salud por la Organización Mundial de la Salud. No solamente existen muy pocos índices de salud bien establecidos y fáciles de aplicar, sino que también la "variación entre observadores" y la disconformi-

Cuadro 5. Comparaciones pareadas de la función física entre pacientes evaluados tanto al principio como al final del período experimental.

	Grupo RC[a]		Grupo RNP[b]	
	No.	%	No.	%
Pacientes discapacitados al comienzo y que no lo estaban al final del estudio				
Movilidad, vista, audición	39/71	55	18/41	44
Actividades diarias habituales	58/67	87	27/34	79
Discapacidad que requiere cama	55/73	75	39/51	76
Pacientes discapacitados al final y que no lo estaban al comienzo del estudio				
Movilidad, vista, audición	32/64	50	19/42	45
Actividades diarias habituales	42/51	82	23/30	77
Discapacidad que requiere cama	51/69	74	28/40	70

[a]Pacientes que seguían recibiendo servicios clínicos primarios de un médico de familia que trabajaba con una enfermera convencional.
[b]Pacientes que recibían atención de enfermeras especialistas.

dad llegan incluso hasta la filosofía, la definición y la justificación de los propios índices, así como al proceso de medición subsiguiente.

A pesar de esto, el alto nivel de cooperación de los pacientes, así como la medición exitosa de las funciones física, social y emocional por personal no clínico, han apoyado nuestra convicción anterior de que es posible diseñar y realizar estudios clínicos aleatorios de innovaciones en la prestación de amplias categorías de servicios clínicos. Estos resultados para la salud, que son favorables y comparables, no solamente responden a las cuestiones de eficacia y confiabilidad, sino que también forman una base sólida a partir de la cual se pueden analizar otros datos recogidos antes, durante y después del período experimental. Ahora se puede explorar la calidad de la atención clínica dispensada, las actitudes de los médicos y pacientes hacia esta innovación, y los factores económicos que afectan a la introducción de enfermeras especialistas para la prestación de atención clínica primaria.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen el entusiasmo, paciencia y perseverancia de la Sra. Betty Bidgood y su equipo de entrevistadores domiciliarios de la Unidad de Encuestas de Campo de Ciencias de la Salud, quienes llevaron a cabo las mediciones de las funciones físicas, sociales y emocionales utilizadas en este estudio.

Subvencionado por las donaciones DM34 y PR146 del Ministerio de Salud, Ontario, Canadá.

Recibido el 5 de noviembre de 1973; aceptado el 19 de noviembre de 1973.

Referencias

(1) Spitzer, W. O., D. L. Sacket, J. C. Sibley *et al.* The Burlington randomized trial of the nurse practitioner. Methods and principal results. *Engl J Med.* En prensa.

(2) Bruett, T. L. y R. P. Overs. A critical review of 12 ADL scales. *Phys Ther* 49:857-862, 1969.

(3) The Staff of the Benjamin Rose Hospital. Multidisciplinary study of illness in aged persons. I. Methods and preliminary results. *J Chronic Dis* 7:332-345, 1958.

(4) Holland, W. W. Health services in London. *Br Med J* 2:233, 1972.

(5) Spitzer, W. O. y D. J. Kergin. Nurse practitioners in primary care. I. The McMaster University Educational Program. *Can Med Assoc J* 108:991-995, 1973.

(6) MacPherson, A. S. *The Measurement of Mental Health in a General Population (M. Sc. dissertation).* Hamilton, Ontario, McMaster University, 1972.

(7) Chambers, L. W. *An Index of Social Function (M. Sc. dissertation).* Hamilton, Ontario, McMaster University, 1973.

(8) Glaser, E. M. Ethical aspects of clinical trials. En: E. L. Harris y J. D. Fitzgerald (Eds.), *The Principles and Practice of Clinical Trials.* Edimburgo, E. and S. Livingstone, Ltd., 1970, págs. 23-30.

(9) Fry, J. *Profiles of Disease.* Edimburgo, E and S. Livingstone, Ltd., 1956.

(10) McFarlane, A. H., G. R. Norman y W. O. Spitzer. Family medicine: the dilemma of defining the discipline. *Can Med Assoc J* 105:397-401, 1971.

(11) Sackett, D. L. Design measurement and analysis in clinical trials. Presentado en el Symposium on Platelets, Drugs, and Thrombosis, Hamilton, Ontario, Canadá, 16-18 de octubre de 1972.

"ENTRADAS" DE ATENCION DE SALUD Y "SALIDAS" DE MORTALIDAD EN LOS PAISES DESARROLLADOS

A. L. Cochrane,[1] A. S. St. Leger[2] y F. Moore[2]

En 18 países desarrollados se estudió la relación entre las tasas de mortalidad específicas por edad, y algunos indicadores de instalaciones de salud, así como algunos factores ambientales y dietéticos. Los indicadores de atención de salud no están relacionados negativamente con la mortalidad, y existe una marcada y positiva asociación entre la prevalencia de médicos y la mortalidad en los grupos de edades más jóvenes. No se ha encontrado hasta ahora ninguna explicación a esta "anomalía de médicos". El producto nacional bruto por persona es la principal variable que muestra una asociación negativa constante y fuerte con la mortalidad.

En los países desarrollados, los servicios de salud, tanto estatales como privados, están basados en muchas presunciones acerca de lo que constituye una atención de salud adecuada. Los médicos y los paramédicos de los diferentes países desarrollados reciben una educación similar y aproximadamente a los mismos niveles, y es improbable que sus actitudes sobre la medicina clínica y preventiva se diferencien en las ideas fundamentales. No obstante, estos países muestran diferencias notables en sus tasas de mortalidad y en los costos de la atención de salud por persona. En este artículo, tratamos de descubrir algunos factores que puedan explicar estas diferencias de mortalidad.

MATERIALES Y METODOS

Utilizamos los criterios siguientes en la selección de los países:

1. Producto nacional bruto que excediera $2.000 por persona. Hicimos una excepción con la República de Irlanda (producto nacional bruto de $1.949 por persona).
2. Población superior a dos millones de habitantes.
3. Que existieran datos disponibles del año 1970, en caso contrario, se aceptarían los datos de 1969 o 1971 si estos estaban disponibles.
4. Excluimos aquellos países en los cuales los factores genéticos pudieran explicar una proporción importante de la diferencia en la mortalidad entre ellos y los países de nuestro estudio. Este criterio excluyó a Japón.

Los datos registrados sobre los países de nuestro estudio son de dos tipos: "entrada" y "salida". Las variables de "entrada" se seleccionaron de acuerdo con dos criterios: 1) la disponibilidad, y 2) la expectativa de que las variables puedan estar relacionadas con la salud de las comunidades. Hay tres tipos: indicadores de atención de salud, dieta alimenticia, y otras variables demográficas o económicas. La "salida" se mide por las tasas de mortalidad específicas por edad hasta los 64 años; excluimos las edades más avanzadas porque la probabilidad es menor de que estas estén asociadas con factores ambientales.

La serie de variables de "entrada" es demasiado grande en relación con el número de países, y fue necesario reducirlas para producir una serie más manejable de las variables pertinentes. Esto se realizó estudiando gráficos de dispersión de las tasas de mortalidad frente a cada uno de los factores de "entrada" y examinando la matriz de correlación de todas las variables. El análisis de regresión también ayudó a determinar cuáles eran las variables que podían explicar las diferencias en la mortalidad. Nuestros criterios para la inclusión de factores en el análisis posterior eran los siguientes:

1. La importancia intrínseca de la variable; es decir, incluimos variables tales como la prevalencia de médicos y la disponibilidad de camas

Fuente: *Journal of Epidemiology and Community Health* 32:200-205, 1978.

[1]Rhoose Farm House, Rhoose, South Glamorgan, Gales, Reino Unido.
[2]Unidad de Epidemiología MRC, Cardiff.

de hospital, las cuales muchas personas consideran que tienen una relación evidente con la mortalidad.

2. Un factor tenía que demostrar una amplia correlación lineal con una tasa de mortalidad como mínimo, o bien tenía que mostrar un modelo consistente de asociación con varias tasas de mortalidad.

3. Un factor tenía que contribuir con una proporción importante a las sumas de los cuadrados de regresión de una forma consistente, a pesar de los cambios en la composición de las demás variables en la regresión.

Solamente con 18 países, y muchas posibles variables de "entrada", se plantean problemas si tratamos de aplicar a los datos métodos estándares de inferencia estadística, tales como pruebas de significación. Si no se admite una tolerancia para comparaciones múltiples, entonces cada coeficiente de correlación debe exceder $\pm 0{,}44$ para diferenciarse significativamente del cero en el nivel de significación del 5% (presumiendo normalidad, etc.). Sin embargo, se puede razonar que los problemas de inferencia estadística quizás no sean aplicables a nuestros 18 países, puesto que estos no se pueden considerar como una muestra al azar tomada de una serie grande de países desarrollados. Opinamos que existen tantas fuentes posibles de error en este tipo de datos, y tantos peligros en la interpretación, que el seguimiento "servil" del método de pruebas de significación, si fuera aplicable, daría a nuestros resultados una ambientación falsa y quizás errónea de precisión. En nuestro análisis hemos utilizado los criterios descritos anteriormente y hemos concedido una importancia particular al criterio de consistencia. Creemos que los resultados presentados en el siguiente apartado son tan interesantes como entretenidos, y no nos queremos disculpar sobre la naturaleza necesariamente subjetiva de algunas etapas de nuestro análisis.

RESULTADOS

En base a los criterios presentados anteriormente, los 18 países de nuestra serie se muestran en el Cuadro 1.

Los Cuadros 2 y 3 muestran las variables de "entrada" y "salida", sus valores medios, y sus rangos a través de los 18 países.

Los hallazgos principales del examen de las correlaciones brutas (Cuadro 4) fueron los siguientes:

Cuadro 1. Países utilizados en el estudio.

Alemania, República Federal	Francia
Australia	Inglaterra y Gales
Austria	Irlanda
Bélgica	Italia
Canadá	Países Bajos
Dinamarca	Nueva Zelandia
Escocia	Noruega
Estados Unidos de América	Suecia
Filandia	Suiza

1. La correlación entre la prevalencia de médicos y pediatras y la mortalidad es alta y positiva en los grupos más jóvenes, es positiva en los grupos de adultos jóvenes, y solamente se convierte en negativa en los dos grupos de edades más avanzadas.

2. La correlación entre el consumo de alcohol y la mortalidad muestra un modelo similar al de los médicos, pero con una correlación particularmente alta entre el consumo de alcohol y la mortalidad materna.

3. La prevalencia de enfermeras indica una relación negativa con la mortalidad materna, perinatal, infantil y de los primeros años de la niñez. Su relación con otras tasas de mortalidad es positiva o insignificante.

4. La prevalencia de camas ocupadas por enfermos graves en hospitales muestra una relación irregular con las tasas de mortalidad; la mayoría de las relaciones son débiles.

5. El consumo de tabaco tiene una relación positiva con todas las tasas de mortalidad; dicha relación es más fuerte en los dos grupos de edad de 45 a 54 y de 55 a 64 años.

6. Los factores dietéticos. excepto el consumo de azúcar, tienen una relación constantemente positiva con la mortalidad. En particular, el consumo total de calorías y de proteínas tienen una relación muy positiva con todas las tasas de mortalidad.

7. El consumo de azúcar tiene una gran relación negativa con la mortalidad materna y con la mortalidad en los grupos más jóvenes, y la relación permanece negativa hasta los 44 años de edad.

8. El producto nacional bruto por persona se relaciona negativamente con la mortalidad, excepto en los grupos de edad de 5 a 14 y de 15 a 24 años.

9. El índice de intervención (porcentaje de la

Cuadro 2. Variables de "entrada".

	Mínimo	Mediano	Máximo
Indicadores de atención de salud			
Médicos[a]	10,2	13,7	18,5
Enfermeras[a]	6,7	35,4	56,0
Camas para agudos en hospitales[a]	39,5	52,3	97,7
Pediatras[b]	3,9	23,6	68,8
Obstetras[b]	12,6	27,3	50,8
Matronas[b]	10,2	106,0	399,7
% del producto nacional bruto gastado en salud	4,7	5,2	7,1
Indicadores dietéticos			
Consumo anual de tabaco por persona	630	2.440	3.810
Consumo anual de alcohol por persona (litros)	3,7	7,2	17,5
Calorías diarias por persona	2.805	3.195	3.410
Gramos de proteínas diarias por persona	83,9	90,5	106,2
Gramos totales de grasas diarias por persona	124,3	148,3	173,8
Gramos de azúcar diarios por persona	75,8	120,0	138,5
Factores económicos y demográficos			
Población media por km^2	1,6	77,2	324,2
Producto nacional bruto por persona	1.949	4.236	6.652
Indice de educación	10,0	16,3	49,4
Indice de intervención (% de gasto en salud cubierto por fondos públicos)	40,5	80,7	94,8

[a]Por cada 10.000 habitantes.
[b]Por cada 10.000 nacidos vivos.

Cuadro 3. Variables de "salida".

Tasas de mortalidad	Mínima	Mediana	Máxima
Materna por 100.000 nacidos vivos	8,5	21,5	54,5
Perinatal por 1.000 nacidos vivos	16,5	22,9	31,7
Infantil por 1.000 nacidos vivos	11,0	18,2	29,6
1-4 años por 10.000 habitantes	5,3	8,5	10,2
5-14 años por 10.000 habitantes	3,2	4,1	4,7
15-24 años por 10.000 habitantes	6,8	8,8	13,0
25-34 años por 10.000 habitantes	8,0	10,9	15,9
35-44 años por 10.000 habitantes	16,9	22,9	32,2
45-54 años por 10.000 habitantes	43,6	56,2	72,8
55-64 años por 10.000 habitantes	107,9	150,0	183,2

atención de salud proporcionada por fondos públicos) tiene una relación constantemente negativa con todas las tasas de mortalidad, y esta relación es alta en los grupos de edad de 15 a 24 y de 25 a 34 años. No obstante, hay motivo para creer que esta correlación puede ser falsa en el grupo de edad de 25 a 34 años, porque los Estados Unidos de América, que tiene una tasa alta de mortalidad y un índice bajo, está lejos de los demás países, los cuales parecen formar una agrupación aleatoria. La exclusión de los Estados Unidos reduce el coeficiente de correlación a la mitad.

Las correlaciones de fumar y del producto nacional bruto por persona conforman las expectativas, y nos llevan a suponer que nuestro

Cuadro 4. Coeficientes de correlación entre las tasas de mortalidad y las variables de "entrada".[a]

	Tasas de mortalidad									
				Grupos de edad (años)						
	Materna	Perinatal	Infantil	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64
Médicos	0,45	0,60	0,67	0,37	0,42	0,32	0,23	0,04	-0,27	-0,20
Enfermeras	-0,39	-0,53	-0,50	-0,28	0,37	0,12	0,06	0,19	0,27	0,11
Camas	0,04	-0,32	-0,10	0,07	0,18	0,37	0,06	-0,02	-0,14	-0,14
Pediatras	0,40	0,47	0,51	0,23	0,31	0,35	0,37	0,15	-0,11	-0,12
Obstetras	0,04	0,18	0,18	-0,17	0,29	0,48	0,54	0,36	0,09	0,04
Matronas	-0,10	-0,15	-0,14	-0,29	-0,33	-0,57	-0,28	0,00	0,26	0,28
% del producto nacional bruto gastado en salud	-0,12	0,01	-0,10	-0,23	0,27	0,39	0,30	0,00	0,23	0,36
Cigarrillos	0,17	0,22	0,22	0,11	0,31	0,36	0,35	0,32	0,46	0,49
Alcohol	0,68	0,52	0,61	0,33	0,32	0,26	0,27	0,09	-0,18	-0,14
Calorías	0,41	0,59	0,58	0,58	0,41	0,31	0,30	0,31	0,38	0,52
Proteínas	0,43	0,37	0,33	0,44	0,20	0,47	0,50	0,50	0,49	0,43
Grasas	0,10	0,29	0,23	0,32	0,46	0,43	0,37	0,21	0,10	0,16
Azúcar	-0,61	-0,57	-0,56	-0,40	-0,31	-0,17	-0,20	-0,05	0,26	0,21
Densidad de población	0,17	0,24	0,21	0,07	-0,03	-0,30	-0,35	-0,45	-0,30	-0,10
Producto nacional bruto por persona	-0,29	-0,48	-0,46	-0,41	0,18	0,25	0,17	-0,13	-0,36	-0,53
Indice de educación	-0,13	-0,22	-0,20	0,28	-0,43	-0,79	-0,61	-0,47	-0,27	-0,21
Indice de intervención	-0,15	0,15	-0,02	-0,13	0,12	0,44	0,48	0,30	0,26	0,07

[a]Las variables de "entrada" se definen en el Cuadro 2.

método de estudio da resultados razonables. Muchos de los otros resultados son confusos, y su interpretación es más difícil, debido a las correlaciones cruzadas entre las variables de "entrada".

El análisis de regresión es una ayuda útil para clarificar las relaciones entre series de variables moderadamente intercorrelacionadas. Hay demasiadas variables de "entrada" en relación con las variables de "salida" para permitir un amplio análisis; por lo tanto, realizamos una serie de análisis de regresión de variables de "entrada" sobre varias subseries que se superponen entre sí, para buscar una pequeña subserie (si es que existía), de variables con el máximo poder aclaratorio. Los resultados principales de estos análisis son los siguientes:

1. Ninguno de los factores de la atención de salud tenía una relación constantemente negativa con la mortalidad. La prevalencia de médicos se relacionó positivamente con la mortalidad en todos los grupos de edad, excepto en el de 45 a 54 años, y la relación era particularmente notable con la mortalidad infantil, siendo más fuerte aún que la sugerida por las correlaciones brutas.

2. Los factores principales relacionados de forma constantemente negativa con la mortalidad fueron: el producto nacional bruto por persona, la densidad de población, el consumo de azúcar y el índice de intervención.

3. Los factores principales, salvo el de los médicos, que tenían mayormente una relación positiva con la mortalidad eran el consumo de tabaco y de alcohol.

4. El consumo de calorías y proteínas indicó relaciones mucho más débiles con la mortalidad que las sugeridas por sus correlaciones no ajustadas, particularmente cuando las ecuaciones de regresión contenían el producto nacional bruto por persona. Las correlaciones del producto nacional bruto con el consumo de proteínas y con el de calorías son del -0,29 y del -0,30 respectivamente. El producto nacional bruto por persona parece tener una relación independiente con las tasas de mortalidad además de la relación que se pueda atribuir a su correlación cruzada con las variables dietéticas. Por lo tanto, hemos conservado el producto nacional bruto por persona y hemos rechazado el consumo de proteínas y de calorías, porque tenían poco poder aclaratorio adicional. Incidentalmente, el consumo total de calorías y el consumo de azúcar tienen un coeficiente de correlación del 0,02, y las correlaciones entre el consumo de azúcar así como el de grasas y proteínas son del -0,12 y del -0,04 respectivamente. Por lo tanto, resulta

poco probable que la contribución del consumo de azúcar a la regresión refleje solamente una contribución dietética general.

En base a estos análisis pudimos escoger siete variables, cada una de las cuales parecía tener algún efecto independiente en la mortalidad de un grupo de edad como mínimo. La serie de variables como conjunto tenía la mayor parte del poder aclaratorio de nuestros datos de "entrada". Las ecuaciones de regresión resultantes parecían razonablemente estables en el sentido de que al añadir otras variables simples a la serie de siete no se produjeron cambios importantes en los primeros siete coeficientes de regresión. El Cuadro 5 presenta los resultados del análisis de regresión de las tasas de mortalidad de las siete variables elegidas. Las cifras de las siete primeras columnas representan el porcentaje de cambio en una tasa de mortalidad determinada (indicada por la línea) debido al aumento de una desviación estándar de su valor medio en la variable de "entrada" (indicada por la columna), con todas las demás variables fijadas en sus valores medios. Esto permite efectuar una comparación, por ejemplo entre los efectos de la prevalencia de médicos, la mortalidad materna y el producto nacional bruto, en la misma tasa de mortalidad; o entre el efecto de la prevalencia de médicos en la mortalidad materna y el efecto del producto nacional bruto en la mortalidad infantil. Las cifras anteriores no son coeficientes de regresión, pero se derivan de ellos. La validez de las comparaciones depende en parte de la estabilidad de nuestras ecuaciones de regresión sobre las variables de "entrada" que están a nuestra disposición, y en parte del hecho de que todas las ecuaciones de regresión que se están comparando tengan una serie idéntica de variables independientes (de "entrada"). La última columna del Cuadro 5 indica el porcentaje de las sumas totales (corregidas) de los cuadrados de una tasa de mortalidad determinada, explicada por la serie de siete variables.

Los resultados de la mortalidad infantil son particularmente interesantes. Las siete variables explican el 97% de la variación en las tasas de mortalidad infantil. En realidad, el producto nacional bruto por persona por sí solo explica el 21% de la variación, mientras que la prevalencia de médicos por sí sola explica el 45% de la variación. Juntos, la prevalencia de médicos y el producto nacional bruto por persona explican el 82% de la variación. Estos dos factores por sí mismos no están altamente correlacionados (r = 0,2) en estos países desarrollados.

Otros puntos de interés en el Cuadro 5 son la relación positiva entre el consumo de alcohol

Cuadro 5. Análisis de regresión de las tasas de mortalidad en las siete variables con mayor poder aclaratorio.

Tasa de mortalidad	Variables de "entrada"							% total de las sumas de los cuadrados explicados por 7 variables
	Médicos	PNB	Cigarrillos	Alcohol	Densidad de población	Indice de intervención	Consumo de azúcar	
Materna	1	-15	25	18	-3	2	-29	72
Perinatal	8[a]	-11[a]	8[a]	0	0	-2	-8[a]	90
Infantil	17[a]	-16[a]	10[a]	5[a]	-2	0	-4	97
Grupos de edad (años)								
1-4	3	-8[a]	1	1	1	-6	-5	55
5-14	1	1	5	-1	-2	-2	-6	42
15-24	0	0	2	0	-7[a]	-16[a]	-8	79
25-34	-4	1	5	0	-7	-10[a]	-11	65
35-44	-3	-5	4	-1	-9[a]	-9	-8	57
45-54	-3	-7	7	-3	-4	-4	-3	55
55-64	-1	-9[a]	7	-3	-1	-3	-3	62

Las cifras en las siete primeras columnas son los cambios porcentuales en las tasas de mortalidad que resultan del aumento de una desviación estándar en las variables de "entrada", mientras las demás variables permanecen fijas.

[a]El valor t para la inclusión de la variable en regresión excede el valor 2. No obstante, nótese que incluso cuando no son formalmente "significativos", los valores dados son las mejores aproximaciones.

y la mortalidad materna e infantil; la relación positiva entre el consumo de tabaco y la mortalidad, que es más estrecha con la mortalidad infantil, perinatal y materna, y también con los dos grupos de edad más avanzada; y la asociación negativa entre la densidad de población y la mortalidad en los adultos jóvenes. El producto nacional bruto tiene una relación negativa con la mortalidad en todos los grupos de edad excepto los que comprenden las edades de 5 a 34 años, en los cuales se muestra insignificante. El consumo de azúcar tiene una relación negativa con la mortalidad en todos los grupos de edad. El índice de intervención es prominente en los grupos de 15 a 24 y de 25 a 34 años, aunque, como se observó anteriormente, es necesario interpretarlo con cuidado en este último grupo. También es aconsejable tener cuidado con la interpretación de los resultados de la mortalidad materna, porque esta es una causa de defunción muy poco frecuente en los 18 países desarrollados de nuestro estudio.

Repetimos un análisis similar de correlación y regresión en una serie más pequeña de variables basadas en los datos de 1960. Los resultados de este análisis reflejaban nuestros descubrimientos principales de los datos de 1970 que comprendían el producto nacional bruto por persona, los médicos y algunas otras variables de la atención de salud. Nuestro análisis de los datos de 1960, aunque era superficial, sugiere que los resultados son bastante estables en el tiempo y no pueden rechazarse fácilmente como una curiosidad casual.

DISCUSION

En los apartados anteriores hemos comentado las dificultades estadísticas asociadas con este estudio. Ahora debemos examinar la cuestión más amplia de la validez general de estudios que pretenden sacar conclusiones sobre la relación entre la dieta, el ambiente y la mortalidad en base a una comparación estadística de países.

La primera objeción a nuestro estudio es que comprende una colección muy selectiva de países. Esto es cierto, pero se nos impuso esta circunstancia por el limitado número de países desarrollados que disponía de información extensa y fiable. No obstante, debido a que los países seleccionados son todos "occidentales" o "europeos" en sus actitudes y modos de vida, podemos pretender utilizar la ventaja que se puede esperar del hecho de que sean bastante homogéneos con respecto a muchas variables que han podido ser consideradas. Una objeción metodológica más seria es que tanto las tasas de mortalidad como las variables de "entrada" se promedien para cada país, de modo que no podemos examinar o tener en cuenta la heterogeneidad indudable de estos factores dentro de cada país. Ni siquiera tenemos el consuelo de saber que sus distribuciones de frecuencia son idénticas dentro de cada país, lo cual arroja una mayor duda sobre el nivel representativo de los simples promedios. Puede ser realmente que estas dificultades sirvan para diluir o subestimar cualquier relación verdadera, en cuyo caso todo resultado positivo que presentemos tendría un mayor interés. Sin embargo, no podemos rechazar la posibilidad de que estos problemas produzcan relaciones completamente falsas. No pretendemos que las asociaciones sean causales, aunque esta hipótesis es atrayente en uno o dos casos.

La marcada relación entre la prevalencia de médicos y la mortalidad en los grupos de edades más jóvenes merece una consideración seria. Stewart *(1)*, Hinds *(2)* y Richardson *(3)* han comentado esta relación, pero no han encontrado una explicación totalmente convincente. Hemos examinado la posibilidad de que se podría explicar esta relación en los términos de otras variables de nuestra serie de datos, pero, como lo indica el Cuadro 5, no conseguimos deshacernos de la anomalía de los médicos. A pesar de la posibilidad de que exista una variable no identificada por nosotros, la cual tenga una correlación cruzada con la prevalencia de médicos y sea capaz de explicar la anomalía, formularemos a continuación algunas hipótesis.

Una posibilidad es la de que cada país, consciente o inconscientemente, ajustó la provisión de médicos para satisfacer la demanda de problemas médicos. Tratamos de comprobar esta posibilidad, observando si el aumento del número de médicos entre 1960 y 1970 se relacionó con la mortalidad infantil en 1960. No se descubrió tal relación.

Otra hipótesis es la de que el aumento de prevalencia de médicos hace aumentar la "dependencia", pero incluso Ivan Illich *(4)* jamás sugirió que la dependencia fuera mortal. Asimismo, se puede proponer la "iatrogenesis" como factor de enlace, pero los grupos de edad

afectados no son los esperados y el efecto en la mortalidad es demasiado grande.

Dos factores sugieren que la relación entre los médicos y la mortalidad no es fortuita. Primero, cuando se estudian las regiones de Inglaterra y Gales, no existe evidencia de una relación entre la prevalencia de médicos y las tasas de mortalidad infantil *(5)*. Segundo, los coeficientes de correlación y regresión permanecen positivos, pero mucho más bajos, si se reemplazan los médicos por obstetras y pediatras, los cuales razonablemente tendrán más relación que otros médicos con la mortalidad infantil.

No obstante, en general, debemos reconocer nuestro fracaso, y dejar para otros liberar a los médicos de su infeliz posición.

También es difícil de explicar la función de la densidad de población y del índice de intervención (proporción de dinero invertido en salud procedente de los fondos del gobierno), ya que ambos tienen una relación muy negativa con la mortalidad en los adultos jóvenes. Una interpretación del efecto del índice de intervención es la de que cuanto más alto es el nivel de nacionalización de los servicios de salud, tanto más efectivo es el suministro de atención en cuanto a enfermedades potencialmente mortales. Esto bien puede ser el caso, pero en relación con nuestro análisis, se requiere mucho cuidado antes de sacar esta conclusión. ¿Por qué debería tener el índice de intervención una relación más estrecha con la mortalidad en adultos jóvenes? Una explicación podría ser que las muertes de adultos jóvenes se deben principalmente a accidentes, sobre todo de carretera, y las consecuencias no mortales de un accidente pueden depender de un servicio eficiente de atención de accidentes.

La medicina privada no tendría interés en proveer fondos para un servicio de accidentes, el cual, por su naturaleza, frecuentemente debe suministrar tratamiento antes de abordar la cuestión de los honorarios; por lo tanto esto puede depender en gran medida de los fondos públicos. No obstante, si la provisión de fondos por el Estado para los servicios de salud en los países desarrollados es realmente efectiva, el índice de intervención debería tener entonces una relación estrecha con otras causas de muerte, particularmente con la mortalidad perinatal e infantil, lo cual no hemos encontrado. Al principio, pensamos que el efecto de la densidad de población podría explicarse por una relación negativa con accidentes de carretera, pero este no es el caso, y, a la luz de otros descubrimientos, apenas podemos razonar de que la proximidad a la ayuda médica sea importante.

Los resultados en cuanto al producto nacional bruto por persona están de acuerdo con las expectativas. Su relación con la mortalidad es máxima en los grupos de edad más joven y más avanzada, y su signo negativo es consecuente con la idea de que el aumento de la riqueza general reduce la mortalidad. En los grupos de edad intermedios, su asociación insignificante con la mortalidad está de acuerdo con la idea de que los niños mayores y los adultos jóvenes que han sobrevivido hasta entonces están poco afectados, con respecto a la mortalidad, por aquellos factores sociales y ambientales que se relacionan con la riqueza. Por cierto, esta actitud solamente se puede sostener en las sociedades en las cuales la riqueza general excede al nivel de subsistencia, lo cual es el caso de todos los 18 países desarrollados del estudio.

No es sorprendente que el consumo de tabaco esté relacionado con las tasas de mortalidad de los grupos de edad más avanzada. La asociación estrecha con la mortalidad infantil y perinatal no es fácil de explicar, aunque quizás actualmente se reconoce por lo general que el fumar durante el embarazo tiene un efecto nocivo en el feto, pero no podemos pretender haber demostrado esto.

Nuestro descubrimiento de que el consumo de azúcar no se relaciona de forma positiva con la mortalidad no es consecuente con la creencia de que el azúcar no refinada es generalmente nociva, y particularmente asociada con las enfermedades coronarias *(6)*. Sin embargo, no quisiéramos dar demasiada importancia a nuestros resultados. En cualquier caso, graves dudas sobre el papel nocivo del azúcar se han planteado por otros investigadores en estudios dedicados a probar esta cuestión *(7, 8)*.

Creemos que la conclusión general que se puede sacar de este estudio es que los factores relativos a los servicios de salud son relativamente poco importantes para explicar las diferencias en la mortalidad entre los 18 países que se tuvieron en cuenta. No hay nada nuevo en esto. Los argumentos han sido presentados especialmente bien por Fuchs *(9)*. Como corolario a esto, se podría argumentar que probablemente hay un elemento considerable de incompetencia en la manera en la cual algunos países

desarrollados gastan mucho más que otros en los servicios de salud. En cuanto al valor general de los resultados, los consideramos como interesantes y provocativos, y quizás capaces de generar nuevas hipótesis útiles, las cuales pueden ser ensayadas en estudios apropiados.

Agradecemos a Robert Maxwell y a muchas organizaciones internacionales por su ayuda en este estudio.

Referencias

(1) Stewart, C. T. Allocation of resources to health. *J Hum Resour* 6(1):103-122, 1971.

(2) Hinds, M. W. Letter. *N Engl J Med* 291:741, 1974.

(3) Richardson, J. *The Dependency Hypothesis—That more doctors will result in lower quality health. Research paper* No. 113, Sydney, School of Economics and Financial Studies, Macquarie University, 1976.

(4) Ilich, I. *Medical Nemesis—the Expropriation of Health.* Londres, Calder and Boyars, 1975.

(5) West, R. R. y C. R. Lowe. Regional variations in need for and provision and use of child health services in England and Wales. *Br Med J* 2:843-846, 1976.

(6) Yudkin, J. Diet and coronary thrombosis. *Lancet* 2:155-162, 1957.

(7) Bennett, A. E., R. Doll y R. W. Howell. Sugar consumption and cigarette smoking. *Lancet* 1:1011-1014, 1970.

(8) Medical Research Council. Working Party on the relationship between dietary sugar intake and arterial disease. *Lancet* 2:1265-1271, 1970.

(9) Fuchs, V. R. *Who Shall Live?* Nueva York, Basic Books, 1974.

ANEXO

Fuentes de datos e índices

Datos de mortalidad y de densidad de población	Organización Mundial de la Salud. *World Health Statistics Annual. Vol. I. Vital Statistics and Causes of Death for 1970.* Ginebra, OMS, 1973.
Médicos, enfermeras y camas por cada 10.000 habitantes	Organización Mundial de la Salud. *World Health Statistics Annual. Vol. 3. Statistics of Health Personnel,* etc. Ginebra, OMS, 1973 (con ayuda del Dr. Robert Maxwell).
Alcohol (litros por persona y año)	Produkschap voor Gedistilleerde Dranken. *Hoeveel alcoholhoudende dranken worden er in de wereld gedronken?* Países Bajos, Schiedam, 1975.
Cigarrillos fabricados por adulto (más de 15 años) y año	Tobacco Research Council. *Tobacco Consumption in Various Countries.* Londres, Tobacco Research Council, 1972.
Producto nacional bruto por persona (utilizamos datos de 1960 y 1970 con precios constantes de 1973, ya que esperamos estudiar cambios posteriormente)	Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento. Washington, D.C., 1977 (gracias a la amabilidad del Dr. Schrieber).
Porcentaje del producto nacional bruto gastado en salud	Naciones Unidas. *Yearbook of National Accounts.* Estadísticas para 1970. Londres, Office of Health Economics.
	Dr. Robert Maxwell
Porcentaje del gasto en salud cubierto por fondos públicos (índice de intervención)	OCDE, París. *Working Party on Economic Policy* (gracias a la amabilidad del Dr. J. P. Poullier).
Indice de educación, porcentaje de la cohorte que siguen estudios después de los 18 años (ambos sexos).	UNESCO. París (gracias a la amabilidad del Dr. S. Fauchette).
Datos dietéticos	OCDE. *Food Consumption Statistics 1955-1973.* París, OCDE, 1975.

RESULTADOS A LOS DIEZ AÑOS DE UN ENSAYO CLINICO ALEATORIO COMPARANDO LA MASTECTOMIA RADICAL CON LA MASTECTOMIA TOTAL CON O SIN RADIACION[1]

Bernard Fisher, Carol Redmond, Edwin R. Fisher, Madeline Bauer, Norman Wolmark, Lawrence Wickerham, Melvin Deutsch, Eleanor Montague, Richard Margolese y Roger Foster[2]

En 1971 comenzamos un ensayo aleatorio para comparar los tratamientos alternativos, locales y regionales del cáncer de mama, todos los cuales implican la extirpación de la mama. Se obtuvieron las estimaciones de las tablas de vida para 1.665 mujeres inscritas en el estudio durante un período medio de 126 meses. No había diferencias significativas entre tres grupos de pacientes con nódulos axilares clínicamente negativos, con respecto a la supervivencia sin la enfermedad, a la supervivencia sin enfermedad distante o a la supervivencia total (aproximada del 57%) a los 10 años. Las pacientes fueron tratadas por mastectomía radical, mastectomía total ("simple") sin disección axilar pero con radiación regional, o mastectomía total sin radiación más disección axilar solo si los nódulos fueron posteriormente positivos. Similarmente, no se observaron diferencias entre las pacientes con nódulos clínicamente positivos tratadas por mastectomía radical o por mastectomía total sin disección axilar pero con radiación regional. La supervivencia a los 10 años fue aproximadamente del 38% en ambos grupos.

Nuestros hallazgos indican que la localización de un tumor de mama no influye en el pronóstico y que la radiación de los nódulos mamarios internos en pacientes con lesiones del cuadrante interior no mejora la supervivencia. Los datos también demuestran que los resultados obtenidos a los cinco años predicen con precisión los resultados a los 10 años. Concluimos que las variaciones del tratamiento local y regional utilizadas en este estudio no son importantes en la determinación de la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

La controversia actual acerca del tratamiento quirúrgico del cáncer primario de mama se relaciona con las ventajas comparativas de la conservación de la mama y de la extirpación de la mama. Hace poco más de una década, existía un importante desacuerdo sobre si se produciría el mismo resultado final si los cánceres de mama eran tratados por operaciones de extirpación de la mama que fueran menos extensas que la mastectomía radical. Esta posibilidad se sugirió por informaciones anecdóticas notificadas por cirujanos que realizaron operaciones menos extensas debido a una insatisfacción con los resultados de los procedimientos más radicales *(1-3)*, así como nuevas informaciones sobre la biología del cáncer de mama y las metástasis del tumor *(4)*.

Reconociendo la necesidad de datos para resolver la controversia clínica y para determinar si los resultados relacionados con el desenlace de la paciente concordaban con los principios biológicos recientemente formulados, el "National Surgical Adjuvant Breast Project" inició en agosto de 1971 un ensayo aleatorio. Los objetivos específicos del ensayo eran determinar 1) si en las pacientes con nódulos axilares clínicamente negativos, la mastectomía total, seguida por disección axilar diferida en aquellas que posteriormente tuvieron nódulos axilares positivos, era tan efectiva como la mastectomía radical; 2) si el resultado de la mastectomía total seguida por radiación regional posoperatoria era equivalente al resultado de la mastectomía radical; y 3) si la mastectomía total con disección axilar

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 312(11):674-681, 1985.

[1]Este estudio fue apoyado por subvenciones del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, a través del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-U10-CA-12027 y NCI-UIO-CA-34211) y por una subvención de la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS-RC-13).

[2]National Surgical Adjuvant Breast Project Headquarters, Pittsburgh, Pennsylvania. (En el Anexo 1 aparece la lista de individuos e instituciones participantes en el Proyecto.)

diferida en las pacientes que posteriormente tuvieron nódulos positivos era tan eficaz como la mastectomía total y la radiación. Para las pacientes con nódulos clínicamente positivos, el objetivo era averiguar si la mastectomía radical y la mastectomía total seguida de radiación produjeron un resultado equivalente. Estudios previos de los resultados (estimaciones de las tablas de vida) a los tres años *(5)* y a los cinco años *(6)* no lograron demostrar una diferencia significativa entre los resultados de los tres tratamientos en las pacientes con nódulos clínicamente negativos y entre los de los dos tratamientos en las pacientes con nódulos clínicamente positivos. Este informe presenta los resultados de nuestro ensayo en 10 años.

METODOS

Entre el 22 de julio de 1971 y el 6 de septiembre de 1974, 1.765 pacientes de 34 instituciones de los Estados Unidos y de Canadá que participaban en el "National Surgical Adjuvant Breast Project" fueron inscritas en el ensayo y asignadas aleatoriamente al tratamiento. Un total de 100 pacientes (5,7%) no fueron elegidas para el ensayo. Los hallazgos que se presentan a continuación proceden de las 1.665 pacientes elegidas que participaron en el estudio durante un período medio de 126 meses (margen, 108 a 145). Las pacientes no elegidas fueron excluidas de estos análisis, ya que, en el momento en el que se inició el estudio, las pacientes no elegidas no eran seguidas rutinariamente. Para 30 (3,6%) de las 834 pacientes que aún seguían vivas en el momento de esta evaluación, no se disponía de ningún dato de seguimiento de los 12 meses anteriores. La distribución de estas 30 pacientes fue similar en todos los grupos. Este informe resume los resultados de 120 meses de observación. En otro lugar *(5, 7)* se han presentado descripciones detalladas de la información de las pacientes al comenzar el estudio, de los criterios de selección, del plan de investigación, de los procedimientos quirúrgicos y de radiación, así como de otros aspectos del estudio. También se ha documentado la comparabilidad de los grupos de tratamiento con respecto a las características de las pacientes y de los tumores. A continuación se resumen brevemente las características más sobresalientes del diseño del estudio.

Las mujeres con cáncer de mama primario, operable y potencialmente curable, fueron elegidas para el ensayo si sus tumores estaban limitados a la mama o a la mama y axila y eran móviles en relación con el músculo subyacente y la pared pectoral. Si los nódulos axilares eran palpables, tenían que ser móviles en relación con la pared pectoral, el haz neurovascular y la piel que lo cubre. Todas las pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio. Si satisfacían los criterios específicos descritos en el protocolo, se documentaba su estado clínico nodular. Las pacientes cuyos nódulos se consideraron clínicamente negativos fueron asignadas aleatoriamente, de modo que un tercio fue tratado por mastectomía radical convencional, un tercio por mastectomía total y radiación regional, y un tercio, solo por mastectomía total. Las pacientes con nódulos axilares clínicamente positivos fueron asignadas aleatoriamente, de forma que la mitad se sometió a la mastectomía radical, y la otra mitad a la mastectomía total y radiación regional. A las pacientes con nódulos axilares clínicamente negativos que habían sido sometidas a una mastectomía total sin radiación y que posteriormente habían tenido indicios clínicos de implicación de nódulos axilares en ausencia de otras manifestaciones de enfermedad, se les realizó una biopsia nodular. Si se notificaba que los nódulos eran positivos para cáncer se realizaba una disección axilar diferida. En las pacientes con nódulos axilares positivos después de una mastectomía total y radiación se consideró que el tratamiento había fracasado. El protocolo no especificaba criterios específicos para su tratamiento.

La radiación fue administrada con un equipo de muy alto voltaje a dosis de 4.500 rad en 25 sesiones tanto para los nódulos mamarios internos como para los supraclaviculares, situados a una profundidad de 3 cm. A las pacientes con nódulos axilares clínicamente negativos, se les administró una dosis de 5.000 rad en 25 sesiones repartidas por la línea media axilar, repartiendo la mayor parte de la dosis desde la zona supraclavicular anterior, y el resto desde una zona axilar posterior. Las pacientes con nódulos axilares clínicamente positivos recibieron una dosis adicional de refuerzo de 1.000 a 2.000 rad a través de una zona aposicional directa. Se emplearon campos tangenciales para tratar la pared pectoral con una dosis por tumor de 5.000 rad en 25 tratamientos, calculada para una profundidad de dos tercios de la distancia entre la

piel de la pared pectoral y la base de los campos tangenciales en su separación media. Esto habitualmente producía un fuerte eritema con manchas limitadas de descamación húmeda.

Análisis estadístico

Los puntos finales considerados para las comparaciones globables del tratamiento eran la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad distante y la supervivencia global. Los tiempos hasta estos puntos finales se calcularon a partir de la fecha de la mastectomía. Las recurrencias del tumor en la pared pectoral y en la cicatriz de la operación fueron clasificadas como fracasos locales de tratamiento. Las recurrencias en los nódulos mamarios internos, supraclaviculares y subclaviculares en todas las pacientes, y en los nódulos axilares del mismo lado en las pacientes tratadas por mastectomía radical o mastectomía total y radiación regional fueron consideradas como fracasos regionales del tratamiento. Las pacientes con nódulos clínicamente negativos que fueron tratadas por mastectomía total y posteriormente tuvieron nódulos positivos que requirieron una disección axilar, no se consideraron que habían experimentado un fracaso del tratamiento en aquel momento, a menos que los nódulos no pudieran ser extirpados completamente. La decisión de no considerar la implicación nodular diferida como fracaso del tratamiento se especificó en el protocolo antes del comienzo del estudio. Tal acontecimiento no fue incluido en la determinación de la supervivencia sin enfermedad. La enfermedad distante fue evaluada de dos formas: cuando se produjo como fracaso del primer tratamiento y cuando sucedió como cualquier fracaso de tratamiento distante, es decir, el primer o subsiguiente fracaso local o regional. Se consideró que las pacientes estaban sin enfermedad en un momento dado si estaban vivas y no tenían ninguna evidencia local, regional o distante de cáncer de mama ni ningún otro tumor primario.

El objetivo principal de este estudio era determinar si los tratamientos utilizados como alternativos a la mastectomía radical aumentaban el riesgo de recurrencia tumoral o de muerte. Para cada grupo de tratamiento y cada punto final se calcularon las estimaciones actuariales de las tablas de vida y los errores estándares asociados *(8)*. Se realizaron comparaciones de las distribuciones por supervivencia dentro de cada grupo nodular por medio de la prueba del chi cuadrado sumario (escala logarítmica) *(9, 10)*. Un valor de $P \leq 0,05$ para dos colas se consideró significativo. Los errores estándares para los puntos específicos seleccionados de las tablas de vida se proporcionan en el texto.

RESULTADOS

Supervivencia sin enfermedad

No hubo diferencias significativas ($P = 0,2$, Figura 1A) en la supervivencia sin enfermedad, durante todo el período de seguimiento, entre los grupos de pacientes con nódulos clínicamente negativos, tratadas por mastectomía radical, mastectomía total más radiación o solo mastectomía total. A los 10 años, el $47 \pm 2,6$, el $48 \pm 2,7$ y el $42 \pm 2,6\%$ de cada grupo, respectivamente, estaba vivo y sin enfermedad. Cuando se examinó la supervivencia sin enfermedad en términos de los acontecimientos producidos durante el primero y segundo período de cinco años de seguimiento, se observó que las diferencias entre los grupos ocurrían dentro de los primeros cinco años después de la cirugía ($P = 0,08$, Figura 1B). Al final del quinto año, la supervivencia sin enfermedad era del $60 \pm 2,5$ para el grupo de mastectomía radical, del $65 \pm 2,5\%$ para las pacientes que se habían sometido a una mastectomía total más radiación y del $56 \pm 2,5\%$ para las tratadas solamente por mastectomía total. En un 15% adicional de pacientes en los tres grupos el tratamiento fracasó entre el quinto y el décimo año. No hubo diferencias en la probabilidad de fracaso entre los tres grupos durante el segundo período de cinco años ($P = 0,8$, Figura 1C). En cada grupo, aproximadamente el 75% de las pacientes sin enfermedad al final del quinto año permanecían sin enfermedad al final del décimo año. Las diferencias observadas durante el período inicial de cinco años se debían a que la mayor incidencia de la enfermedad local o regional ocurría como primera manifestación de la enfermedad en el grupo de mastectomía total, y no por un aumento en la enfermedad distante como fracaso del primer tratamiento (Figura 2). El grupo tratado por mastectomía total y radiación tuvo una incidencia más baja de recurrencia local y regional que los otros dos grupos.

No había ninguna diferencia significativa en la supervivencia sin enfermedad entre los dos

Figura 1. Supervivencia sin enfermedad durante 10 años (A), durante los primeros 5 años (B), y durante los segundos 5 años para las pacientes sin enfermedad al final del quinto año (C). Las pacientes fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro), mastectomía total más radiación (X), o solo mastectomía total (círculo blanco). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de sujetos con nódulos clínicamente negativos (línea continua) o entre los dos grupos con nódulos clínicamente positivos (línea discontinua).

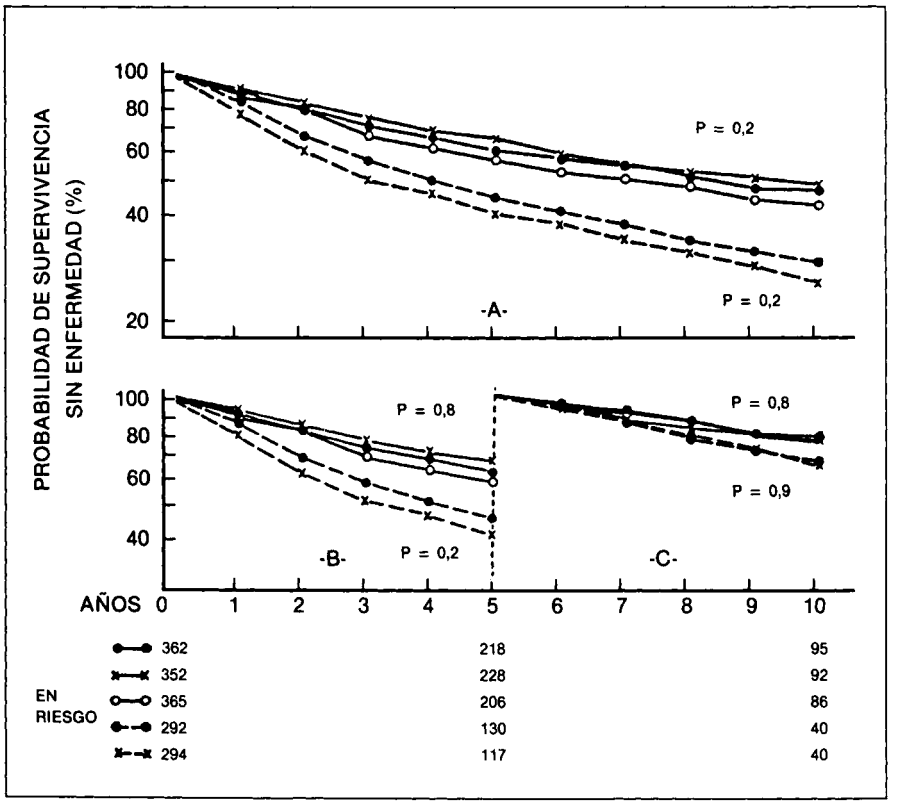
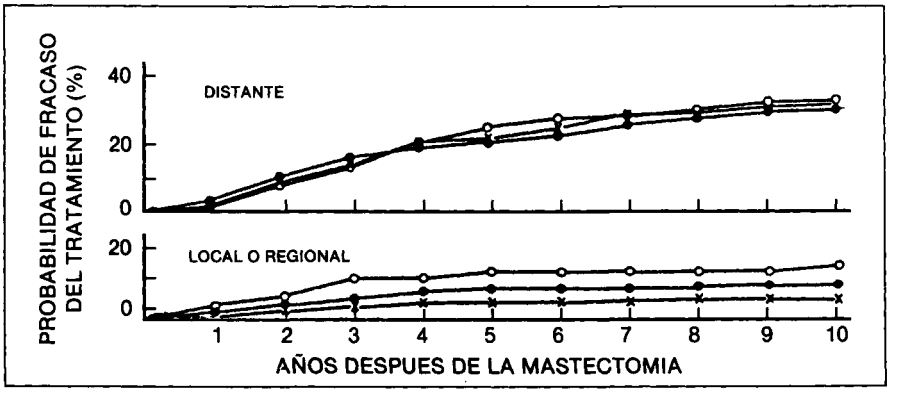


Figura 2. Fracasos del tratamiento local o regional, y distante, como primera evidencia de la enfermedad en las pacientes con nódulos clínicamente negativos que fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro), mastectomía total y radiación (X), o solo mastectomía total (círculo blanco). En la enfermedad distante que ocurría como fracaso al primer tratamiento, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos, mientras que la enfermedad local y regional fue mejor controlada en el grupo que recibió radiación.

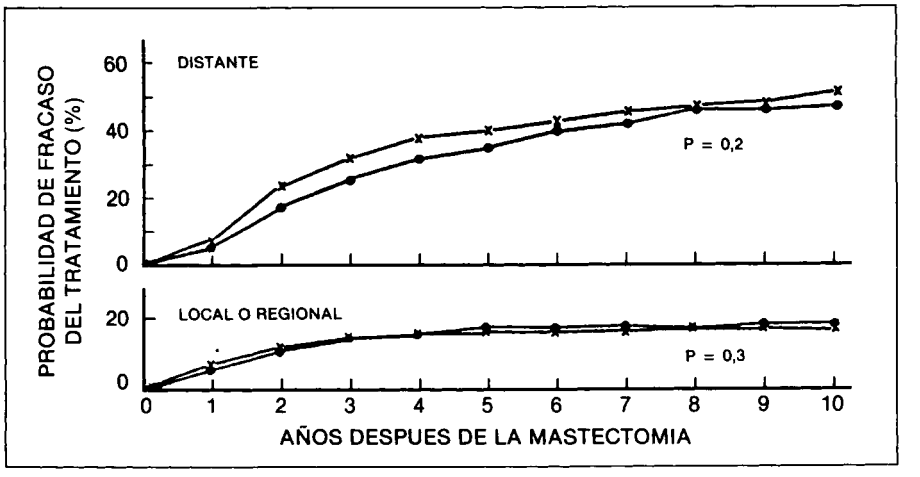


grupos con nódulos clínicamente positivos, ni globalmente (P = 0,2, Figura 1A), ni durante el primero (P = 0,2, Figura 1B) o segundo (P = 0,9, Figura 1C) período de cinco años. Solo el 45 ± 2,9% de las pacientes tratadas por mastectomía radical y el 40 ± 2,9% de las que se sometieron a una mastectomía total más radiación estaban sin enfermedad al final del quinto año, y en el décimo año, solo el 29 ± 2,7 y el 25 ± 2,6%, respectivamente, permanecían sin enfermedad. Casi dos tercios de las pacientes que estaban sin enfermedad al final del quinto año permanecieron así durante los cinco años siguientes. Existía poca diferencia entre los dos grupos con respecto a la frecuencia de enfermedad local, regional, o primera enfermedad distante (Figura 3).

La incidencia total de los acontecimientos—es decir, fracasos del primer tratamiento, cánceres secundarios, y muertes no relacionadas—no diferían significativamente entre los tres grupos de pacientes con nódulos clínicamente negativos o entre los dos grupos con nódulos clínicamente positivos (Cuadro 1). La proporción de fracasos del primer tratamiento distante, así como la distribución de enfermedad distante según la localización, era similar para los tres grupos con nódulos negativos y para los dos grupos con nódulos positivos. Había poca diferencia en las localizaciones de primera enfermedad distante entre los grupos con nódulos negativos y los grupos con nódulos positivos. De los 532 fracasos distantes registrados, la mitad (51,5%) se encontraron en dos sistemas orgánicos, 29,3% en el sistema esquelético, y 22,2% en el sistema respiratorio. Los tumores en la mama opuesta (metástasis o segundos tumores primarios) explicaron el 13,7% de los fracasos de tratamiento distante y se encontraron en el 4,4% de todas las pacientes. Los segundos cánceres primarios (no en la mama) se encontraron en el 3,5% de todas las pacientes. Tenían una distribución relativamente uniforme entre los grupos de tratamiento. De los 60 cánceres, cinco eran de origen hematopoyético. Cuatro de estos cinco se produjeron en pacientes tratadas por mastectomía total más radiación (0,6% del número total de estas pacientes, comparado con el 0,1% de las pacientes que no recibieron radiación). Los otros 55 segundos cánceres eran de origen visceral y estaban distribuidos en todos los grupos. Había menos recurrencias locales en los grupos de mastectomía total que recibieron radiación.

Mientras que no se observaron diferencias importantes en la frecuencia de enfermedad regional entre los grupos con nódulos negativos, hubo diferencias entre los dos grupos con nódulos positivos. Las pacientes tratadas por mastectomía radical tuvieron una incidencia más baja de recurrencia en los nódulos axilares del mismo lado (1,0%) que las pacientes que se sometieron a una mastectomía total y radiación (11,9). Por otra parte, las recurrencias en los nódulos supra-

Figura 3. Fracasos del tratamiento local o regional, y distante, como primera evidencia de la enfermedad en las pacientes con nódulos clínicamente positivos que fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro) o mastectomía total y radiación (X). En la enfermedad distante o local y regional, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.



Cuadro 1. Distribución de los fracasos del primer tratamiento, de los segundos cánceres, y de las muertes por causas no relacionadas, según el tratamiento.[a]

	Pacientes con nódulos clínicamente negativos			Pacientes con nódulos clínicamente positivos	
Acontecimiento	MR (N = 362)	MTR (N = 352)	MT (N = 365)	MR (N = 292)	MTR (N = 294)
Total	197 (54,4)	183 (52,0)	214 (58,6)	205 (70,2)	217 (73,8)
Local	16 (4,4)	4 (1,1)	28 (7,7)	21 (7,2)	5 (1,7)
Pared pectoral	11 (3,0)	3 (0,9)	19 (5,2)	17 (5,8)	2 (0,7)
Cicatriz	3 (0,8)	1 (0,3)	6 (1,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Ambas	2 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,8)	3 (1,0)	2 (0,7)
Regional	9 (2,5)	12 (3,4)	15 (4,1)	22 (7,5)	35 (11,9)
Axilar	5 (1,4)	11 (3,1)	4 (1,1)	3 (1,0)	35 (11,9)
Supraclavicular	4 (1,1)	1 (0,3)	11 (3,0)	17 (5,8)	0 (0,0)
Mamaria interna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Supraclavicular – 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)
Distante	96 (26,5)	109 (31,0)	107 (29,3)	104 (35,6)	116 (39,4)
Mama opuesta[b]	11 (3,0)	18 (5,1)	19 (5,2)	13 (4,4)	12 (4,1)
Tejidos	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,7)
Esqueleto	30 (8,3)	28 (8,0)	31 (8,5)	33 (11,3)	34 (11,6)
Respiratorio	22 (6,1)	24 (6,8)	22 (6,0)	23 (7,9)	27 (9,2)
Sanguíneo y linfático	8 (2,2)	8 (2,3)	7 (1,9)	5 (1,7)	6 (2,0)
Digestivo	4 (1,1)	8 (2,3)	7 (1,9)	11 (3,8)	11 (3,7)
Genitourinario	3 (0,8)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Nervioso	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	3 (1,0)
Endocrino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
Cardíaco y órganos sensoriales	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
– 1	14 (3,9)	20 (5,7)	18 (4,9)	16 (5,5)	19 (6,5)
Combinaciones	12 (3,3)	9 (2,6)	13 (3,4)	22 (7,5)	17 (5,7)
Local y regional	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Local y distante	5 (1,4)	2 (0,6)	3 (0,8)	9 (3,1)	6 (2,0)
Regional y distante	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	7 (2,4)	6 (2,0)
Extenso	3 (0,8)	2 (0,6)	3 (0,8)	2 (0,7)	2 (0,7)
Desconocido	1 (0,3)	4 (1,1)	2 (0,5)	3 (1,0)	2 (0,7)
Segundos cánceres (no mamarios)	16 (4,4)	15 (4,3)	11 (3,0)	7 (2,4)	11 (3,7)
Hematopoyéticos	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)
Sólidos	16 (4,4)	13 (3,7)	10 (2,7)	7 (2,4)	9 (3,0)
Muertas, sin evidencia de enfermedad	48 (13,2)	34 (9,6)	40 (11,0)	29 (9,9)	33 (11,2)
Vivas, libres de patología	165 (45,6)	169 (48,0)	151 (41,4)	87 (29,8)	77 (26,2)

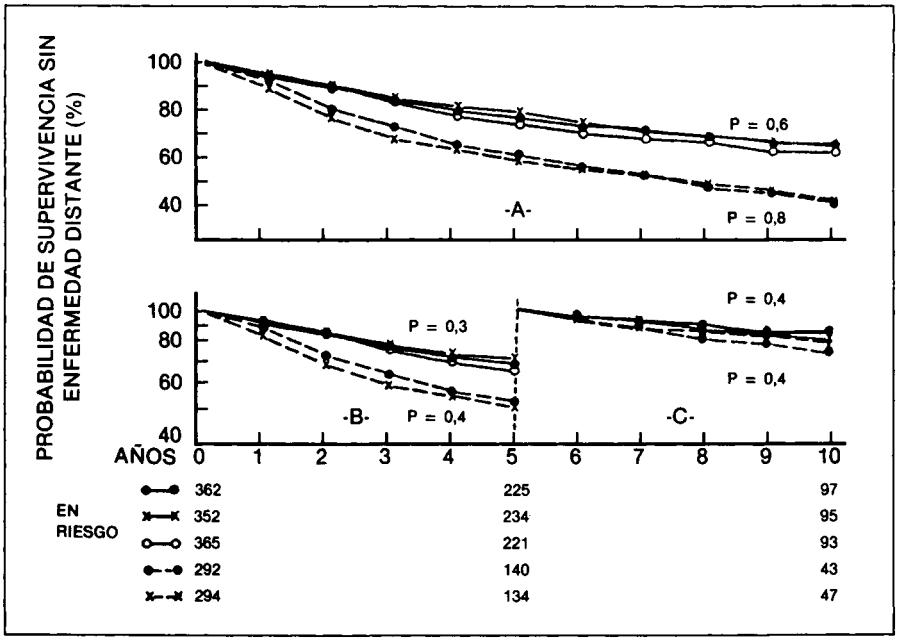
[a]Los valores son números de fracasos del tratamiento, con los porcentajes de las pacientes. (MR significa mastectomía radical; MTR significa mastectomía total más radiación, y MT significa mastectomía total.)
[b]Incluye a los segundos tumores primarios.

claviculares eran más altas en el grupo de mastectomía radical (5,8 frente al 0%).

Supervivencia sin enfermedad distante

No existían diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia sin cualquier enfermedad distante debida a un fracaso del primer tratamiento, o después de enfermedad local o regional, entre los tres grupos de pacientes con nódulos clínicamente negativos (P = 0,6, Figura 4A). A los 10 años, la probabilidad era del 58 ± 2,7% para el grupo de mastectomía radical, del 57 ± 2,8% para las pacientes tratadas por mastectomía total más radiación, y del 55 ± 2,7% para las que se sometieron solo a mastec-

Figura 4. Supervivencia sin enfermedad distante durante 10 años (A), durante los primeros 5 años (B), y durante los segundos 5 años para las pacientes libres de enfermedad distante al final del quinto año (C). Las pacientes fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro), mastectomía total y radiación (X), o solo mastectomía total (círculo blanco). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes con nódulos clínicamente negativos (línea continua) o entre los dos grupos con nódulos clínicamente positivos (línea discontinua).



tomía total. Cuando se examinaron los grupos según el primero y segundo intervalo posoperatorio de cinco años, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos durante el primer período (P = 0,3, Figura 4B). A los cinco años, el 68 ± 2,5% del grupo de mastectomía radical, el 71 ± 2,4% del grupo que recibió mastectomía total más radiación, y el 65 ± 2,6% del grupo tratado por solo mastectomía total estaban sin enfermedad distante. Similarmente, en las pacientes que sobrevivieron los primeros cinco años sin enfermedad distante no había diferencias significativas entre los tres grupos en la recurrencia de enfermedad distante durante el segundo intervalo de cinco años (P = 0,4, Figura 4C); entre el 80 y el 85% de las pacientes que estaban sin enfermedad a los cinco años permanecían sin enfermedad distante al final del décimo año.

Entre las pacientes con nódulos clínicamente positivos no había diferencia significativa en la supervivencia sin enfermedad distante entre las que se sometieron a mastectomía radical y las tratadas por mastectomía total más radiación (P = 0,8, Figura 4A). A los cinco años, la supervivencia sin enfermedad distante era del 53 ± 3,0% para las pacientes tratadas por mastectomía radical y del 51 ± 3,0% para las tratadas por mastectomía total más radiación (P = 0,4, Figura 4B). A los 10 años, las cifras correspondientes eran del 39 ± 3,1 y del 40 ± 3,1%. La probabilidad de que ocurriera cualquier enfermedad distante durante el segundo intervalo de cinco años era similar para los dos grupos de tratamiento (P = 0,4, Figura 4C).

La aparición de un fracaso en el tratamiento distante como primer indicio de enfermedad recurrente no difería significativamente entre los grupos de tratamiento con nódulos negativos (Figura 2) y con nódulos positivos (Figura 3).

Supervivencia global

En el período total de seguimiento no hubo diferencia significativa entre los tres grupos de nódulos negativos (P = 0,5, Figura 5A). A los

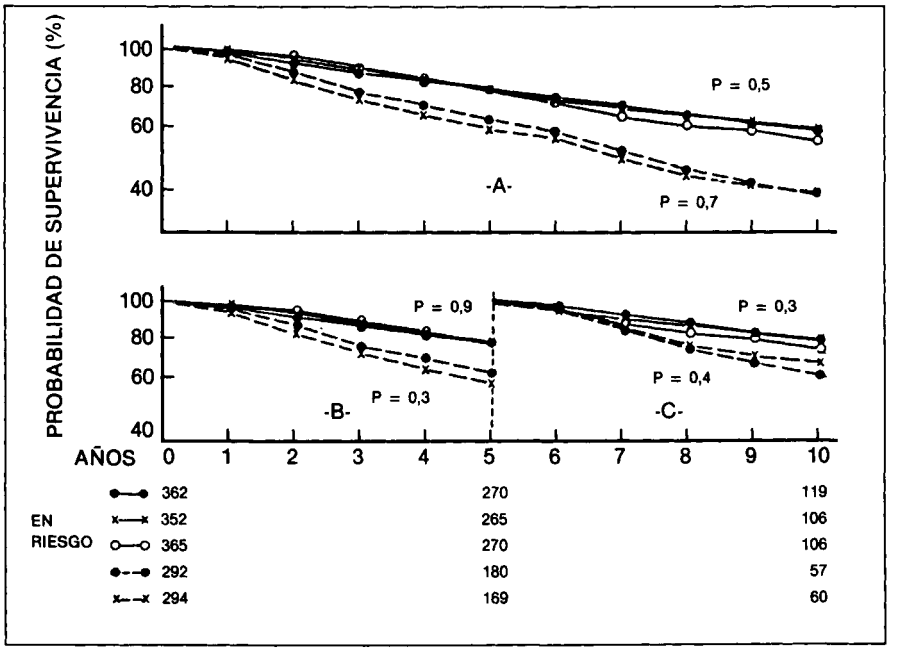
10 años, la supervivencia global era del 58 ± 2,6% para el grupo de mastectomía radical, de 59 ± 2,7% para las pacientes tratadas por mastectomía total más radiación, y del 54 ± 2,7% para las que se sometieron solo a mastectomía total. La probabilidad de supervivencia durante los primeros cinco años después de la cirugía no difería significativamente entre los tratamientos (P = 0,9, Figura 5B). La supervivencia a los cinco años era del 75 ± 2,3% para las pacientes tratadas por mastectomía radical, del 75 ± 2,3% para las que se sometieron a mastectomía total más radiación, y del 74 ± 2,3% para las tratadas solamente por mastectomía total. La supervivencia durante el segundo intervalo de cinco años tampoco difería significativamente entre los grupos de tratamiento (P = 0,3, Figura 5C). Aproximadamente el 75% de las pacientes con nódulos negativos que estaban vivas a los cinco años permanecían vivas a los 10 años.

No había diferencia significativa entre los dos grupo con nódulos positivos, con respecto a la supervivencia para el período total de 10 años (P = 0,7, Figura 5A), durante los primeros cinco años (P = 0,3, Figura 5B), o durante los segundos cinco años (P = 0,4, Figura 5C). Al final del quinto año, el 62 ± 2,8% del grupo con mastectomía radical y el 58 ± 2,9% de las pacientes tratadas por mastectomía total y radiación estaban vivas. Al final del décimo año, solo el 38 ± 2,9 y el 39 ± 2,9%, respectivamente, estaban vivas. Aproximadamente el 65% de las pacientes con nódulos positivos que estaban vivas a los cinco años sobrevivieron unos cinco años más.

Localización del tumor y supervivencia

La supervivencia se examinó en términos de la localización del tumor primario en la mama, con ajustes relativos a extensión intralinfática, reacción celular, tamaño clínico del tumor y grado histológico. Entre las pacientes con nódulos clínicamente negativos, independientemente de que sus tumores tuviesen una localización lateral o medio-central, no existía diferencia significativa (P = 0,6 en ambos casos) entre los

Figura 5. Supervivencia durante 10 años (A), durante los primeros 5 años (B), y durante los segundos 5 años para las pacientes vivas al final del quinto año (C). Las pacientes fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro), mastectomía total y radiación (X), o solo por mastectomía total (círculo blanco). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes con nódulos clínicamente negativos (línea continua) o entre los dos grupos con nódulos clínicamente positivos (línea discontinua).

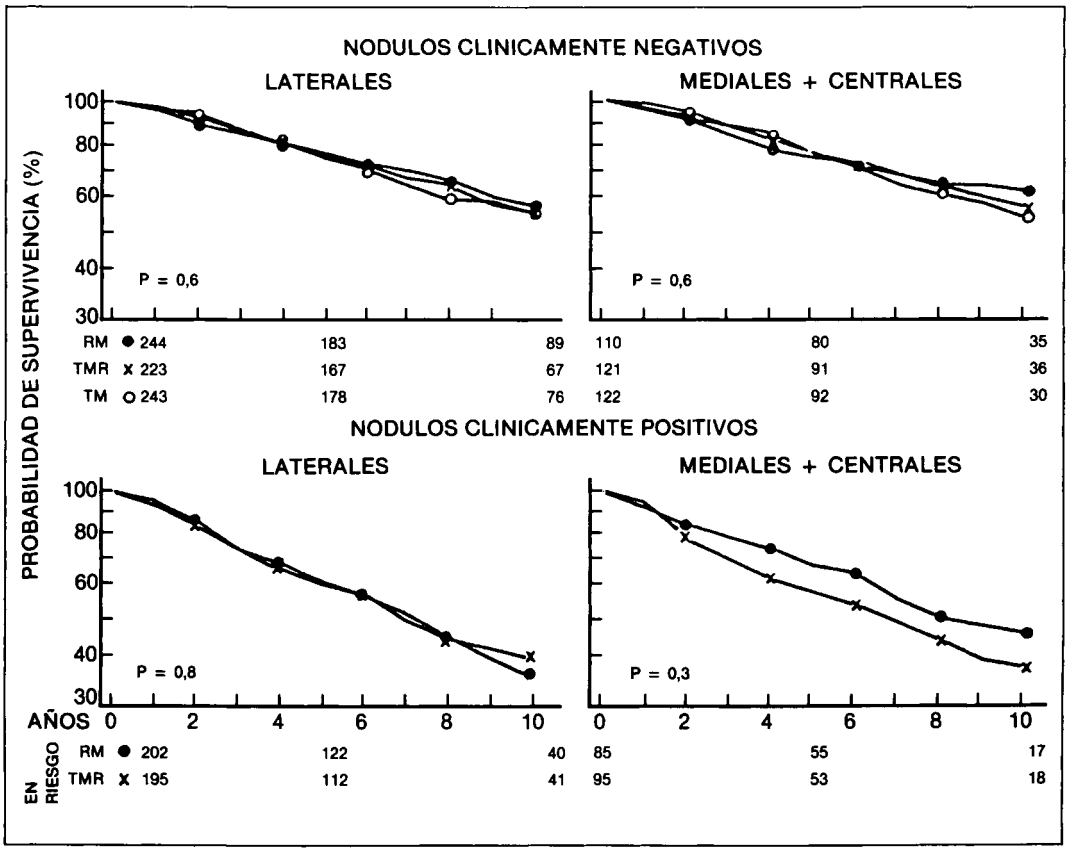


resultados de los tres grupos de tratamiento (Figura 6). Entre las pacientes con nódulos clínicamente positivos, el tratamiento no afectó significativamente la supervivencia en aquellas con lesiones laterales (P = 0,8) o medio-centrales (P = 0,3). No se observaron diferencias en los resultados cuando se compararon todas las pacientes con tumores laterales con todas las que tenían tumores medio-centrales.

Frecuencia de aparición de nódulos axilares positivos después de una mastectomía total

Sesenta y cinco (17,8%) de las 365 pacientes con nódulos clínicamente negativos que se sometieron a mastectomía total sin radiación tuvieron posteriormente nódulos axilares positivos en el mismo lado, confirmados histológicamente, que fueron extirpados por disección axilar diferida. Se había demostrado que estos nódulos contenían tumores antes de la aparición de cualquier otro acontecimiento. El tiempo medio desde la mastectomía hasta la disección axilar fue de 14,7 meses, con un margen de 3 a 112,6. Más de las tres cuartas partes (78,5%) de estas disecciones tuvieron lugar dentro de los 24 meses después de la mastectomía total; solo tres (4,6%) tuvieron lugar durante los segundos cinco años de seguimiento. La tasa de riesgo en el tiempo indica que el riesgo más alto de implicación nodular axilar estaba concentrado en los primeros 24 meses después de la operación. En el resto del período de 10 años, permanecía evidente un riesgo continuo pero bajo.

Figura 6. Relación del tratamiento con la supervivencia según la localización del tumor. Las pacientes fueron tratadas por mastectomía radical (círculo negro), mastectomía total y radiación (X), o solo mastectomía total (círculo blanco). El resultado no se vió afectado por el tratamiento en las pacientes con nódulos clínicamente negativos o positivos y tumores laterales o mediales y tumores centrales.



DISCUSION

En 1977 presentamos por primera vez los resultados de este ensayo clínico aleatorio prospectivo, comparando la mastectomía radical con tratamientos alternativos para el cáncer de mama primario, cuando el tiempo medio de seguimiento era de 36 meses (26 a 62 meses) *(5)*. Los hallazgos a los 10 años (tiempo medio de participación en el estudio, 126 meses) confirman y amplían los resultados anteriores. No indican aún una diferencia significativa en la supervivencia sin enfermedad, supervivencia sin enfermedad distante, o supervivencia global, entre las pacientes sin indicios clínicos de implicación nodular axilar que fueron tratadas por tres regímenes de tratamiento claramente diferentes: mastectomía radical, mastectomía total ("simple") con radiación local y regional, o mastectomía total con extirpación posterior de los nódulos axilares si estos llegaban a ser clínicamente positivos. Entre las pacientes con indicios clínicos de implicación nodular, tratadas por mastectomía radical o por mastectomía total más radiación local y regional, sigue sin haber diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Previamente se ha informado que el 40% de las pacientes en este ensayo que se consideraron que tenían nódulos clínicamente negativos y que se sometieron a mastectomía radical, tenían evidencia histológica de nódulos positivos *(11)*. Por tanto, ya que esto era un ensayo aleatorio, se puede suponer justificadamente que aproximadamente 40% de las pacientes con nódulos negativos en los otros dos grupos de tratamiento también tenían nódulos linfáticos tumoralmente positivos. En las pacientes tratadas solo por mastectomía total, se podría esperar que los nódulos positivos sirvieran como una fuente de diseminación tumoral, lo que daría como resultado un aumento de fracasos en el tratamiento a distancia y una mortalidad más alta, si las consideraciones temporales son elementales en el proceso metastásico. Como no se produjeron tales fenómenos, existe un apoyo a nuestro concepto de que los nódulos linfáticos regionales son indicadores de la enfermedad distante antes que inductores. Además, del mismo modo que los nódulos no extirpados no fueron nocivos, nuestros hallazgos indican que su extirpación no afectó adversamente al pronóstico, lo que rebate la opinión de que puede que no sea beneficioso extirpar los nódulos regionales en pacientes con cánceres clínicamente perceptibles *(12)*.

De interés particular era la observación de que aunque los nódulos positivos no fueron extirpados en el 40% de las pacientes con nódulos clínicamente negativos tratadas solo por mastectomía total, solo el 18% requirieron posteriormente una disección axilar para nódulos detectables, y estos pacientes no tuvieron indicios de enfermedad recurrente. La necesidad de una disección diferida en estas pacientes (18%) era la única desventaja perceptible de no realizar de modo rutinario una disección axilar.

La falta de necesidad de realizar una disección axilar en una proporción mayor de pacientes tratadas por mastectomía total puede haberse debido a la aparición de otro acontecimiento antes de la detección de la implicación nodular axilar—es decir, recurrencia tumoral o muerte —o a focos microscópicos del tumor en nódulos que aún no habían progresado hasta el punto de ser detectables clínicamente. Aunque el riesgo de nódulos axilares positivos es mayor durante los dos primeros años posoperatorios, persiste un pequeño riesgo en el transcurso de 10 años. Por tanto, unas cuantas pacientes podrían tener una implicación nodular en el futuro. A pesar de que el presente estudio no pudo proporcionar una explicación de la discrepancia entre la proporción de pacientes con nódulos histológicamente positivos que no fueron extirpados y la proporción con nódulos que necesitaron una disección posterior, no hubo diferencia en la supervivencia entre las pacientes con nódulos histológicamente positivos que no fueron tratadas y las que tenían nódulos que fueron extirpados o radiados.

Muchos investigadores insisten en la necesidad de un período de seguimiento cada vez más prolongado antes de que uno pueda aceptar o sacar conclusiones de los resultados de los ensayos clínicos sobre el cáncer de mama. Muchos médicos ya no consideran adecuados los cinco años convencionales de seguimiento. Los hallazgos actuales indican que los resultados a los cinco años de nuestro estudio predecían con precisión los resultados a los 10 años. Al final de los primeros cinco años, no existían diferencias significativas en la supervivencia sin enfermedad distante o supervivencia global entre los tres grupos de tratamiento con nódulos

clínicamente negativos y entre los dos grupos con nódulos clínicamente positivos. La ligera diferencia en la supervivencia sin enfermedad durante el período inicial de cinco años entre los tres grupos de tratamiento con nódulos negativos estaba relacionada con una variación en la incidencia de la enfermedad local y regional antes que con el fracaso del tratamiento distante. No se manifestó tal diferencia entre los dos grupos con nódulos positivos. Las pacientes con nódulos negativos que completaron el quinto año posoperatorio sin enfermedad tuvieron la misma probabilidad estimada de permanecer sin enfermedad (sin enfermedad en su totalidad o sin enfermedad distante) y de sobrevivir durante el segundo período de cinco años, independientemente del tratamiento. Los hallazgos eran los mismos para los grupos con nódulos positivos. La tasa de fracaso del tratamiento, global o distante, era más baja en el segundo período de cinco años que en el primero, independientemente del estado nodular o del tratamiento. No obstante, no había ninguna diferencia en la tasa de mortalidad entre el primero y segundo período de cinco años. Las pacientes con nódulos positivos que estaban sin enfermedad distante al final de los cinco años tuvieron casi la misma probabilidad de permanecer sin enfermedad distante durante los cinco años próximos que el grupo de pacientes que tenían nódulos negativos. De este modo, los resultados a los cinco años eran altamente predictivos del resultado a los 10 años, y las conclusiones basadas en los primeros resultados permanecen válidas. No queremos decir que las pacientes que sobreviven durante cinco años no estén bajo riesgo de fracaso posterior. No obstante, el riesgo de fracaso en los cinco años próximos no está relacionado con el tratamiento inicial, local y regional. Sería importante averiguar si la misma conclusión sigue siendo válida durante el tercer período de cinco años.

Los hallazgos actuales confirman la validez de nuestros resultados previos y nuestra conclusión de que la localización del tumor en la mama no influye en el pronóstico y no proporciona justificación para variar la terapia local y regional *(13)*. Nuestros resultados no logran apoyar la opinión de que la radiación de los nódulos mamarios internos en pacientes con lesiones del cuadrante interno mejora la supervivencia *(14, 15)*. No se notó ningún beneficio de supervivencia en nuestras pacientes con nódulos clínicamente negativos o positivos que fueron tratadas por mastectomía total y radiación regional que incluía a los nódulos mamarios internos.

Casi toda la información disponible sobre los patrones de metástasis en pacientes con cáncer de mama se ha derivado de estudios de autopsias *(16-20)*. Relativamente pocos datos de ensayos clínicos de cáncer de mama documentan la incidencia y localización orgánica del fracaso del primer tratamiento en pacientes que no recibieron terapia sistemática después de la cirugía *(21-23)*. Nuestros hallazgos actuales indican que las variaciones del tratamiento primario dentro de un grupo de pacientes con el mismo estado nodular clínico no lograron modificar la distribución de los fracasos del primer tratamiento que eran distantes en su localización. Además, la distribución global y en las localizaciones de órganos específicos era marcadamente uniforme, independientemente de la terapia y del estado nodular. Tal como se esperaba, la terapia con radiación modificó el patrón de fracasos del tratamiento local, reduciendo tanto la recurrencia tumoral en la pared pectoral como la implicación nodular supraclavicular. La radiación no era tan efectiva como la cirugía para controlar la recurrencia tumoral en nódulos axilares en pacientes con nódulos clínicamente positivos. A pesar del efecto beneficioso de la radiación para el control de la enfermedad local y regional la supervivencia no se mejoró.

En conclusión, este informe proporciona firmes evidencias—a partir de un estudio aleatorio controlado de casi 2.000 mujeres observadas durante más de 10 años—de que las variaciones en el tratamiento local y regional, desde un tratamiento radical hasta uno conservador, implicando todos la extirpación de la mama, tiene el mismo resultado final. Nuestro estudio también indica que la disección axilar conjuntamente con la mastectomía total es útil para propósitos de clasificación en estadios de la enfermedad y es solamente terapéutica en cuanto que reduce la posibilidad de recurrencias regionales posteriores. La disección axilar no modifica la incidencia de recurrencia sistemática o la supervivencia de la paciente. Tal como se indicó previamente *(24)*, nuestros hallazgos, al rechazar la mastectomía radical, contradicen los principios anatómicos y mecanicistas que han proporcionado la base científica para la intervención quirúrgica.

Prestan apoyo a las investigaciones que han culminado en una nueva concepción de la biología del cáncer de mama, particularmente en términos de diseminación del tumor. Finalmente, la negación de la mastectomía radical y de los principios en los que se basa elimina la mayoría de las consideraciones biológicas contra la ejecución de intervenciones quirúrgicas para conservar la mama. Los primeros resultados de nuestro ensayo de conservación de la mama apoyan nuevamente el concepto de que las variaciones en el tratamiento local y regional no modifican la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama *(25)*.

Referencias

(1) Fisher, B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* 1:53, 1970.

(2) McWhirter, R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 21:599-610, 1948.

(3) Handley, R. S. The technic and results of conservative radical mastectomy (Patey's operation). *Prog Clin Cancer* 1:462-470, 1965.

(4) Fisher, B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure. *Cancer Res* 40: 3863-3874, 1980.

(5) Fisher, B, E. Montague, C. Redmond *et al.* Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39:2827-2839, 1977.

(6) Fisher, B., C. Redmond, E. R. Fisher *et al.* The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology—an overview of findings. *Cancer* 46:1009-1025, 1980.

(7) Fisher, B., E. Montague, C. Redmond *et al.* Findings from NSABP Protocol No. B-04—comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 46:1-13, 1980.

(8) Cutler, S. J. y F. Ederer. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis* 8:699-712, 1958.

(9) Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50:163-170, 1966.

(10) Peto, R. y J. Peto. Asymtomatically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc* [A] 135: 185-206, 1972.

(11) Fisher, B., N. Wolmark, M. Bauer, C. Redmond y M. Gebhardt. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axilary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152:765-772, 1981.

(12) Crile, G., Jr. Simplified treatment of cancer of the breast: early results of a clinical study. *Ann Surg* 153:745-761, 1961.

(13) Fisher, B., N. Wolmark, C. Redmond *et al.* Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 48:1863-1872, 1981.

(14) Hest, H. y I. O. Brenhovd. The effect of postoperative radiotherapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:1061-1067, 1977.

(15) Wallgren, A., O. Arner, J. Bergstrom *et al.* The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:287-290, 1980.

(16) Lee, Y-TN. Breast Carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 23:175-180, 1983.

(17) Hagemeister, F. B., Jr., A. U. Buzdar, M. A. Luna y G. R. Blumenschein. Causes of death in breast cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 46:162-167, 1980.

(18) Cifuentes, N. y J. W. Pickren. Metastases from carcinoma of mammary gland: an autopsy study. *J Surg Oncol* 11:193-205, 1979.

(19) Amer, M. H. Chemotherapy and pattern of metastases in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 19:101-105, 1982.

(20) Abrams, H. L., R. Spiro y N. Goldstein. Metastases in carcinoma: analysis of 1.000 autopsied cases. *Cancer* 3:74-85, 1950.

(21) Fisher, B., R. G. Ravdin, R. K. Ausman *et al.* Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 168:337-356, 1968.

(22) Fisher, B., N. H. Slack, P. J. Cavanaugh *et al.* Posoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg* 172:711-732, 1970.

(23) Valagussa, P., G. Bonadonna y U. Veronesi. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170-1178, 1978.

(24) Fisher, B. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med* 301:326-328, 1979.

(25) Fisher, B., M. Bauer, R. Margolese *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312:665-673, 1985.

ANEXO 1

Lista de participantes en el Protocolo No. 4 del Proyecto del "National Surgical Adjuvant Breast".

Instituciones	Cirujanos responsables	Oncólogos responsables de la radiación	Patólogos responsables
Albert Einstein College of Medicine	Herbert Volk	N. A. Ghosein	John Molnar
Boston City Hospital (Tufts)	C. William Kaiser	Merrill Feldman	Leonard Berman
Creighton University	Claude H. Organ	J. R. Zastera	Wade Bardawil
Downstate Medical Center (SUNY)	Bernard Gardner	Joseph Bohórquez	Yale Rosen
Ellis Fischel State Cancer Hospital	William Donegan	James Thompson	Carlos M. Perez-Mesa
Fitzsimons General Hospital	Richard M. Hirata	Terry Powell	William Starke
French and Polyclinic Medical School	James McManus	George Schwartz	William Finkelstein
Geisinger Medical Center	C. W. Konvolinka	David Beiler	C. James Favino
Harbor General Hospital (UCLA)	John R. Benfield	Richard Small	Frank M. Hirose
Harrison S. Martland Hospital	Benjamin F. Rush, Jr.	John Mallams	Michael Lyons
Hennepin County General Hospital	Claude R. Hitchcock	Manoucher Azad	John I. Coe
Jewish General Hospital	Richard G. Margolese	J. J. Hazzel	Claude LaChance
Louisiana State University	Izidore Cohn, Jr.	Joseph V. Schlosser	Ronald A. Welsh
Medical College of Pennsylvania	Donald Cooper	Janet Parker	Gerald Justh
Medical College of Virginia	Walter Lawrence, Jr.	E. Richard King	Saul Kay
Metropolitan Hospital	John F. Weiksnark	William Henkin	Eugene Schwartz
Michael Reese Hospital	Richard H. Evans	Lionel Cohen	Miriam L. Christ
Montefiore Hospital	Richard G. Rosen	Flora Mincer	Norwin Becker
Mount Sinai Medical Center (New York)	Jerzon J. Lesnick	John Boland	Mamoru Kaneko
St. Vincent's Hospital (New York)	Thomas Nealon, Jr.	George Schwarz	William E. Delaney III
Temple University	Willis Maier	Marie LoPonte	Paul Putong
University of Arkansas	Kent Westbrook	Eleanor Deed	H. K. Leathers
University of California (San Diego)	Marshall J. Orloff	Carl Von Essen	Sidney Saltzstein
University of Illinois	Tapas K. Des Gupta	Edwin L. Liebner	Jose Manaligod
University of Iowa	Richar L. Lawton	Howard B. Latourette	Frederick W. Stamler
U.S. Naval Hospital (San Diego)	T. James Guzik	Quintus Crews	Frances Wachter
University of Pennsylvania	Francis E. Rosato	Lawrence Davis	Horatio T. Enterline
University of Pittsburgh	Bernard Fisher	John Parsons	Robert Totten
University of Rochester	W. Bradford Patterson	Eileen Patterson	Robert Cooper, Jr.
University of Texas (San Antonio)	Anatolio B. Cruz, Jr.	Peter Zanca	George Bannayan
University of Texas (Galveston)	Edward B. Rowe	Marvin H. Olson	Richard Marshall
University of Vermont	Roger S. Foster	G. Stephen Brown	David Duffoll
Washington University	Harvey Butcher	Carlos A. Perez	Walter Bauer
Wayne State University	Alexander J. Walt	Alan Scheer	Barbara Rosenberg

FALLO DEL BYPASS ARTERIAL EXTRACRANEAL-INTRACRANEAL PARA REDUCIR EL RIESGO DE ATAQUE ISQUEMICO

RESULTADOS DE UNA PRUEBA INTERNACIONAL ALEATORIA[1]

Grupo de Estudio sobre el Bypass EC/IC[2]

Para determinar si la cirugía de bypass beneficiaría a los enfermos con enfermedad aterosclerótica sintomática de la arteria carótida interna, estudiamos a 1.377 enfermos que habían padecido ataques recientes de un hemisferio, infarto retinal o ataques isquémicos transitorios, y que tenían estenosis u oclusión de la arteria carótida interna ipsolateral o cerebral media. De ellos, 714 se asignaron de modo aleatorio a las mejores atenciones médicas, y 663 al mismo régimen, con adición de cirugía de bypass para unir la arteria temporal superficial con la arteria cerebral media. Los enfermos fueron observados durante un intervalo medio de 55,8 meses.

La tasa de mortalidad 30 días después de la cirugía y la tasa de morbilidad por ataque mayor fueron de 0,6 y de 2,5%, respectivamente. La tasa de permeabilidad postoperatoria del bypass fue del 96%. En los enfermos operados se produjeron con más frecuencia y rapidez ataques mortales y no mortales. Los análisis de supervivencia secundaria, comparando ambos grupos por ataques mayores y por todas las muertes, por todos los ataques y todas las muertes, y por ataques isquémicos ipsolaterales, demostraron una carencia similar de beneficios derivados de la cirugía.

Análisis separados de enfermos con diferentes lesiones angiográficas no lograron identificar ningún subgrupo beneficiado por la cirugía. Dos subgrupos importantes de enfermos lo pasaron sustancialmente peor en el grupo sometido a cirugía: aquellos con estenosis grave de la arteria cerebral media (n = 109, chi cuadrado de Mantel-Haenszel = 4,74), y aquellos con persistencia de los síntomas isquémicos después de que se hubiera manifestado una oclusión de la arteria carótida interna (n = 287, chi cuadrado = 4,04).

Así pues, este estudio no logró confirmar la hipótesis de que la anastomosis extracraneal-intracraneal sea efectiva para la prevención de la isquemia cerebral en los enfermos que padecen enfermedad arterial aterosclerótica en la arteria carótida y la cerebral media.

La primera anastomosis arterial extracraneal-intracraneal (EC-IC) fue realizada en 1967 *(1)* y durante el siguiente decenio se aplicó esta técnica extensamente. Para comprobar su capacidad para reducir la tasa de ataques subsiguientes entre los enfermos con lesiones ateroscleróticas sintomáticas de la arteria carótida interna o la cerebral media, en 1977 se inició una prueba internacional aleatoria en múltiples centros. El protocolo de la prueba y las características de admisión de los sujetos en el estudio han sido descritos en otro lugar *(2);* este artículo describe los resultados básicos.

OBJETIVO Y ORGANIZACION

Este estudio consistió en una prueba aleatoria para determinar si la anastomosis de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media reducía la tasa de ataque y de mortalidad relacionada con el infarto entre pacientes con enfermedades sintomáticas de la arteria carótida interna y la cerebral media.

Fuente: *The New England Journal of Medicine* 313(19):1191-1200, 1985.

[1]La investigación se realizó con una subvención de los Institutos Nacionales de Salud (E.U.A.).

[2]En el Anexo aparece la lista de centros, investigadores y miembros del Grupo de Estudio.

METODOS

Los enfermos eran elegibles para la prueba si, dentro de los tres meses anteriores a su admisión, habían padecido uno o más ataques isquémicos transitorios, o uno o más ataques leves en la distribución carótida. Las arterias afectadas según los síntomas del enfermo debían tener una o más de las siguientes lesiones ateroscleróticas: 1) estenosis u oclusión del tronco o ramas principales antes de la bifurcación o trifurcación de la arteria cerebral media; 2) estenosis de la arteria carótida interna en el cuerpo vertebral C-2 o por encima del mismo (es decir, en un lugar inaccesible a la endarterectomía carótida); o 3) oclusión de la arteria carótida interna. Se estableció un número de criterios de exclusión, y sus detalles han sido publicados *(2)*. La adhesión a estos criterios fue comprobada mediante una revisión central de todos los datos de admisión. La decisión de excluir a los enfermos inelegibles se tomó a ciegas, tanto con respecto al tratamiento asignado a los enfermos como a su estado de desenlace después de la aleatorización.

La aleatorización se realizó mediante una llamada telefónica al Centro de Métodos en Canadá o Japón, donde el personal, utilizando un esquema de aleatorización generado por computadoras, registró primero al enfermo y después informó al comunicante sobre el tratamiento asignado de modo aleatorio. Los enfermos asignados de manera aleatoria a cirugía se sometieron a una anastomosis terminolateral microquirúrgica de la arteria temporal superficial u occipital a una rama cortical de la arteria cerebral media. El ácido acetil salicílico (325 mg cuatro veces al día) fue prescrito a todos los enfermos a lo largo de la prueba, a menos que estuviera contraindicado o no fuera tolerado. Se dio importancia a su uso continuo y al control de la hipertensión, y esto se comprobó durante las visitas trimestrales de seguimiento.

Las películas radiográficas de admisión fueron revisadas por el neurorradiólogo jefe de la Oficina Central, que estimó y registró el grado de estenosis de la lesión en estudio. Los enfermos quirúrgicos se sometieron a una angiografía postoperatoria, y con base en esas radiografías en la Oficina Central se determinó, con una puntuación de 0 a 12, la suficiencia de la anastomosis.

Los sujetos que aceptaron inicialmente su asignación aleatoria a la terapia médica, pero posteriormente se sometieron al bypass EC-IC del lado aleatorizado, y aquellos que aceptaron la asignación aleatoria a la terapia quirúrgica pero posteriormente se negaron a ella, fueron designados como "crossovers". Los ataques producidos en tales enfermos, tanto antes como después de su cambio se imputaron a la cuenta del tipo de tratamiento original determinado por el primer análisis.

Los sucesos primarios del estudio fueron los episodios posteriores a la aleatorización del ataque mortal o no mortal. Fueron utilizados los mejores medios de diagnóstico (incluyendo scanning CT, cuando estaba disponible) para diferenciar entre un ataque isquémico y una hemorragia. La gravedad del ataque, en términos de empeoramiento del estado funcional, fue valorada en una escala de gravedad de ataque, la cual se describe en otro lugar *(2)*. Esta escala resumía los signos, síntomas y empeoramiento funcional de los enfermos en estudio del modo siguiente: 1, solo síntomas; 2, solo signos; 3, tanto síntomas como signos; 4, empeoramiento leve (pero el enfermo permanecía independiente) en uno o más de cinco campos (capacidad de deglución, autocuidado, movilidad, comunicación y comprensión); 5 a 9, incapacidad importante (pérdida de la independencia) en uno de los cinco campos, respectivamente; 10, nivel reducido de conciencia; y 11, muerte. La determinación de la causa de muerte y de la manifestación y gravedad de los ataques se realizó de modo independiente por un neurólogo que no participaba en el estudio y por un neurocirujano, que lo hizo a ciegas con respecto al tipo de tratamiento de los enfermos.

Los objetivos de tamaño de la muestra y duración de seguimiento fueron seleccionados para permitir que la prueba demostrara una reducción quirúrgica neta del 33% en el riesgo sobre cinco años de ataque mortal y no mortal, con un alfa de una cola de 0,05 y un beta de 0,10 (una potencia del 90%). Se acordó que este grado de reducción de riesgo constituía un beneficio quirúrgico clínicamente importante, el cual, si se pudiera conseguir en la prueba, justificaría recomendar el procedimiento de bypass EC-IC.

El análisis primario, que comparaba los grupos quirúrgicos y médicos con respecto a la producción de todos los ataques mortales y no mortales, así como los análisis secundarios, utilizando otras combinaciones de puntos finales, fueron realizados mediante análisis de supervi-

vencia utilizando la estadística de chi cuadrado de Mantel-Haenszel. Los resultados de los análisis interinos, realizados a intervalos de seis meses, tal como se describió previamente *(2)* se mantuvieron confidenciales por el investigador epidemiólogo jefe y el bioestadístico jefe en el Centro de Métodos, y no fueron divulgados a los investigadores participantes.

RESULTADOS

Admisión de pacientes

Entre agosto de 1977 y septiembre de 1982, se inscribió a un total de 1.495 enfermos; 118 (7,9%) de estos se excluyeron posteriormente porque no satisfacían los criterios de admisión *(2)*. Se pidió que los centros que participaban en la prueba proporcionaran listas de los enfermos elegibles que no fueron inscritos en la prueba, así como de los enfermos que se sometieron a cirugía de bypass fuera del protocolo de la prueba. Estas listas incluyeron a 115 enfermos elegibles que se negaron a participar en la prueba y a 52 enfermos cuyos médicos insistieron en que se sometieran a la cirugía de bypass; en el caso de otros 11 enfermos, no se indicó ningún motivo. La edad media de los enfermos que eran elegibles pero no participaron era de 58 años, similar a la de los sujetos de la prueba. De los 1.377 enfermos elegibles, 714 (52%) se asignaron de forma aleatoria a la terapia médica y 663 (48%) a la terapia quirúrgica. Los grupos de tratamiento formados mediante la aleatorización estaban equilibrados con respecto a las características pronósticas importantes y a las lesiones vasculares fundamentales (Cuadro 1). Aunque el examen neurológico en el momento de la admisión reveló que el 74% tenían algunas anormalidades, el 93% no tenían incapacidades o estas eran mínimas.

Entre diciembre de 1984 y mayo de 1985 se obtuvo una evaluación final de todos los sujetos. El juicio de todos los puntos finales se completó el 6 de junio de 1985.

Cuadro 1. Características de admisión de los 1.377 participantes en el estudio.

Características	Grupo de tratamiento	
	Médico	Quirúrgico
No. de pacientes	714	663
Edad (edad media)	56	56
Sexo (%)		
Hombres	82	81
Mujeres	18	19
Diagnóstico de aleatorización (%)		
Ataque isquémico transitorio	34	33
Infarto menor	66	67
Otros problemas médicos (%)		
Hypertensión	48	52
Diabetes	18	17
Angina pectoris	8	10
Infarto del miocardio previo	9	11
Claudicación intermitente	11	13
Medicamentos a la admisión (%)		
Anticoagulantes plaquetarios	57	54
Agentes antihipertensivos	31	33
Presión arterial a la admisión (media, en mm Hg)		
Sistólica	144	145
Diastólica	85	85
Lesión angiográfica más distal (%)[a]		
Arteria cerebral media		
Estenosis	13,0	14,4
Oclusión	11,1	12,1
Arteria carótida interna		
Estenosis (superior a C-2)	16,7	15,4
Oclusión, sin síntomas[b]	38,7	37,0
Oclusión, con síntomas recidivantes	20,6	21,1

[a]Se refiere a la lesión angiográfica más distal por la cual el enfermo fue aleatorizado, ignorando la parte próxima de lesiones en tándem.

[b]No se experimentaron síntomas entre el momento de la manifestación angiográfica de la oclusión y el de la aleatorización.

Características del seguimiento

Durante el seguimiento ningún sujeto se perdió ni se retiró; la duración media del seguimiento entre los supervivientes fue de 55,8 meses (margen de 28 a 90). Se completó un total de 21.428 evaluaciones de seguimiento individuales de un total potencial de 24.160. El estado completo del seguimiento fue similar en los centros pequeños (<25 enfermos) y en los mayores: 86 y 92%, respectivamente. En 19 centros se aleatorizaron menos de 10 pacientes de cada uno. Su contribución en conjunto fue de solo 101 enfermos (7% del total).

Nueve pacientes médicos cambiaron de grupo y se sometieron a un bypass EC-IC en el mismo

hemisferio en el cual se encontraba la lesión que motivó su aleatorización. Otros seis (0,8%) se sometieron al bypass EC-IC en el lado opuesto. De los 663 sujetos asignados aleatoriamente al grupo quirúrgico, 652 (98%) se sometieron a la cirugía, que se realizó por término medio nueve días después de la aleatorización.

Se obtuvieron angiogramas repetidos en el 92% de los sujetos a un intervalo medio de 32 días después de la cirugía, y, en la revisión final, el 96% de estos estudios revelaron anastomosis permeables. Las tasas de permeabilidad del injerto fueron del 95% en los centros más pequeños y del 96% en los mayores, y fueron altas en las tres regiones: del 94% en América del Norte, del 97% en Europa y del 98% en Asia. Un 14% de las lesiones estenóticas originales de la arteria cerebral media habían evolucionado hasta una oclusión, según se observó en los angiogramas postoperatorios. Tres sujetos (0,5% de aquellos para los que había estudios postoperatorios) sufrieron ataques al cabo de un día después de la angiografía postoperatoria, los cuales se consideraron como complicaciones del procedimiento radiológico; dos de estos tres se recuperaron sin ningún déficit permanente grave. La eliminación de estos tres sujetos del análisis no hizo cambiar los resultados.

Se aplicaron igualmente a ambos grupos regímenes médicos con probabilidades de afectar al riesgo de ataque: la aspirina se utilizó entre los sujetos médicos durante una media de 75% del período de seguimiento (comparado con el 74% entre los sujetos quirúrgicos); la hipertensión recibió un control igualmente efectivo en ambos grupos.

Morbilidad y mortalidad perioperatoria

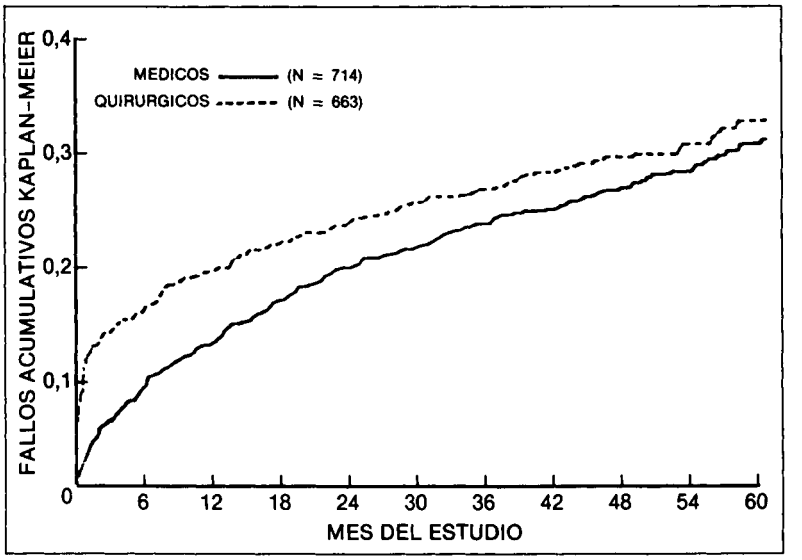
El período perioperatorio se definió como el transcurrido desde la aleatorización hasta 30 días después de que se completara la cirugía. Durante este período, 81 sujetos (12,2%) experimentaron episodios cerebrales e isquémicos retinales que variaron desde síntomas sin importancia hasta ataques mortales. Un total de 30 sujetos (4,5%) sufrieron un ataque mayor (grados 5 a 11 en la escala de gravedad de ataque); 7 de estos 30 ataques mayores fueron mortales, lo cual explica la mortalidad perioperatoria del 1,1%. De los 30 ataques mayores, 10 (tres de los cuales fueron mortales) se produjeron después de la asignación del sujeto al tratamiento quirúrgico, pero antes de que se le operara. Durante la cirugía y los 30 días subsiguientes se produjeron 20 ataques mayores, 16 no mortales (2,5%) y cuatro mortales (0,6%).

Como el retraso medio desde la aleatorización hasta la cirugía fue de nueve días y todos los sucesos ocurridos durante el período postoperatorio adicional de 30 días se contaron contra la cirugía, en el grupo médico se hizo una comparación de los episodios isquémicos que se presentaron durante los primeros 39 días después de la aleatorización. En la cohorte médica de 714 sujetos, 24 enfermos (3,4%) sufrieron algún tipo de episodio cerebral o isquémico retinal, nueve (1,3%) experimentaron ataques mayores y 1 murió de un infarto del miocardio. Al comparar la tasa de ataques perioperatorios mayores en el grupo quirúrgico (4,5%) con la tasa de ataques espontáneos en el grupo médico (1,3%) se descubrió un exceso del 3,2% de ataques mortales o no mortales en el grupo quirúrgico.

Episodios

El objetivo básico del estudio era conocer si: "la anastomosis de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media, a pesar de los ataques y muertes postoperatorios, reduce la tasa de episodios subsiguientes de ataques y de muertes relacionados con los ataques en los enfermos en estudio". La respuesta es no. En los sujetos asignados de modo aleatorio a la cirugía (Figura 1), se produjeron con más frecuencia, así como más prematuramente, ataques mortales y no mortales. Estuvimos en condiciones de comprobar y rechazar, con una potencia estadística superior al 99%, nuestra hipótesis original de un beneficio quirúrgico que consistía en una reducción en una tercera parte de los ataques mortales y no mortales. De hecho, el análisis de chi cuadrado de Mantel-Haenszel generó una estimación de punto del efecto medio de la cirugía a lo largo de la prueba completa de un aumento del 14% en el riesgo relativo de ataque mortal y no mortal. La Figura 1 muestra que este riesgo era muy superior al 14% a principios de la prueba y muy inferior hacia el final de la misma. Los límites de confianza al 90% para este efecto medio de cirugía se extienden desde un aumento relativo del 34% en el riesgo de ataque hasta una reducción relativa del 3%; por lo tanto, podemos rechazar ($P = 0,05$) un beneficio quirúrgico del 3%

Figura 1. Resultados del análisis primario (todos los ataques, tanto mortales como no mortales), mostrando los fallos del bypass entre la arteria temporal superficial y la arteria cerebral media para reducir el ataque en la cohorte quirúrgica (663 enfermos) comparados con la cohorte médica (714 enfermos) después de un seguimiento medio de 55,8 meses. El análisis utiliza las curvas de fallos acumulativos de Kaplan-Meier.



o más en el riesgo relativo de ataques mortales y no mortales.

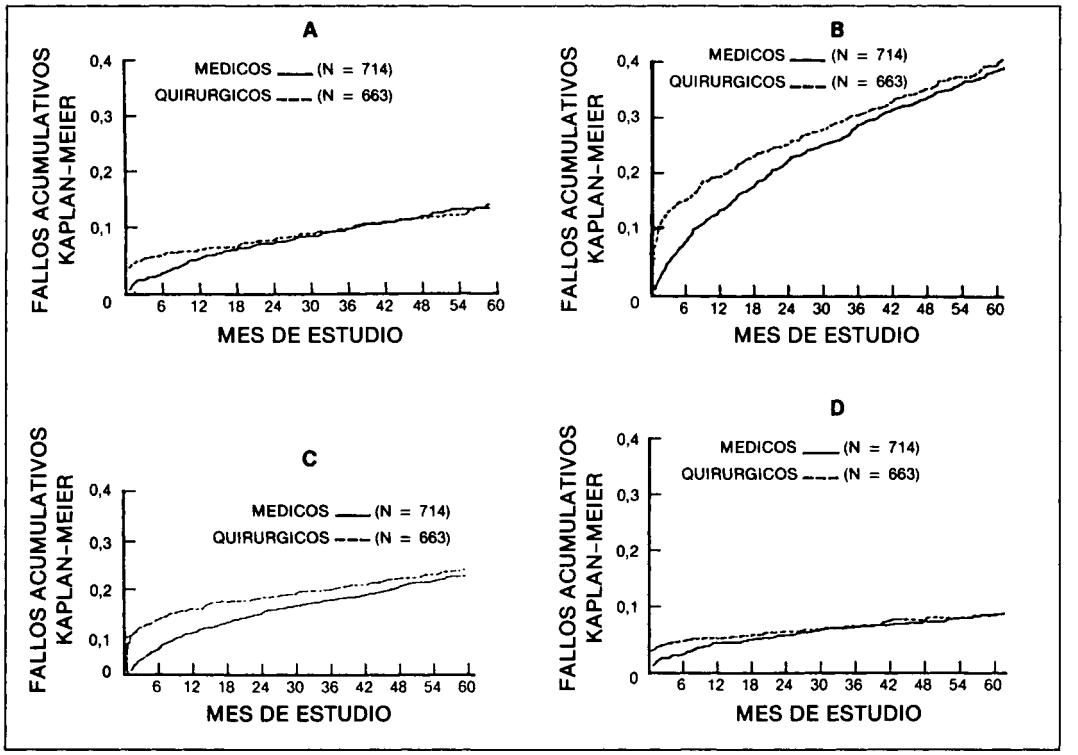
Además, examinamos la influencia de ciertos factores de punto de referencia potencialmente de confusión, identificados antes de este análisis, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, y encontramos que ninguno de ellos da la razón de este resultado negativo. Estos factores incluyen la región geográfica o tamaño del centro participante; la localización, tipo (estenosis u oclusión), o extensión de la lesión arteriográfica presente al momento de la admisión; si el episodio calificativo se produjo en el hemisferio derecho o izquierdo; los datos de admisión o el tiempo desde los primeros síntomas calificativos; la presencia de ataque anterior o de incapacidad funcional al momento de la admisión; el hábito de fumar o la presencia de condiciones copatológicas al momento de la admisión (diabetes, infarto del miocardio anterior, angina pectoris, claudicación intermitente o hipertensión); y edad, sexo y estado ocupacional a la admisión.

También hemos examinado el impacto potencial de los 118 enfermos inelegibles que se eliminaron de la prueba. Todos salvo seis (tres del grupo de terapia quirúrgica, tres del grupo de terapia médica) fueron seguidos hasta el final de la prueba. Los resultados observados entre estos 67 enfermos quirúrgicos y los 51 médicos incluyeron seis ataques mortales (tres quirúrgicos, seis médicos), 11 ataques no mortales (cinco quirúrgicos, seis médicos), y 16 otras causas de muerte (siete quirúrgicos, nueve médicos). Al añadirse a los resultados observados entre los casos elegidos estos resultados no cambiaron las conclusiones de la prueba.

No había ninguna evidencia de que la cirugía redujera el número de ataques. El 18% de los sujetos médicos y el 20% de los quirúrgicos sufrieron un solo ataque. Se produjeron dos o más ataques en el 10% de los sujetos médicos y en el 11% de los quirúrgicos.

También fue especificada una serie de análisis "secundarios" antes del análisis de datos, y los resultados de estos se muestran en los cuatro gráficos de la Figura 2. En el gráfico 2A, el análisis se restringió a los ataques de suficiente gravedad para causar la muerte o una incapacidad mayor (grados 5 a 11 de la escala de gravedad del ataque). Los sujetos quirúrgicos tuvieron una tasa postoperatoria de 30 días de ataques mayores no mortales del 2,5%; la tasa de mortalidad durante este período fue del 0,6%. De nuevo, no se observó ningún beneficio

Figura 2. Resultados de los análisis secundarios, mostrando los fallos del bypass en el total de la cohorte quirúrgica, al compararlos con el total de la cohorte médica, para reducir la aparición de ataques mayores y muertes por los mismos (A), todos los ataques y todas las muertes (B), todos los ataques isquémicos ipsolaterales en el hemisferio de los síntomas para el cual se efectuó la aleatorización (C), y ataques isquémicos ipsolaterales mayores en el hemisferio de tales síntomas (D).



quirúrgico, y estos resultados negativos no pudieron explicarse por los factores de punto de referencia descritos previamente.

El gráfico 2B muestra los resultados de un análisis de "gestión" o de "intención para tratar" *(3)* que incluye todos los ataques y todas las muertes (por todas las causas) que se produjeron después de la aleatorización. De nuevo, no se observó ningún beneficio quirúrgico, y se encontró que se produjeron ataques y muertes más prematuramente en el grupo quirúrgico. Estos resultados negativos no pudieron explicarse por los factores de punto de referencia anteriormente descritos. En el gráfico 2C el análisis se limita a la localización y el tipo de los ataques con la mayor probabilidad, por causas biológicas, de beneficiar del procedimiento de bypass: los ataques isquémicos ipsolaterales con cualquier grado de gravedad, considerados como debidos al infarto cerebral o retinal. Una vez más, los ataques y las muertes debidas a estos últimos se produjeron antes en el grupo quirúrgico, no se observó ningún beneficio, y estos resultados negativos no pudieron explicarse por los factores de punto de referencia anteriormente descritos. En el gráfico 2D, el análisis se limita a los ataques ipsolaterales mayores (grados 5 a 11). La tasa de ataques y muertes debidas a estos últimos, de acuerdo con el análisis de supervivencia, fue la misma en ambos grupos, y una vez más los resultados no pudieron explicarse por los factores de punto de referencia anteriormente descritos.

En los Cuadros 2 y 3 se muestra el estado funcional de todos los sujetos del estudio, tanto en el momento de su última evaluación como a lo largo de la prueba. Proporciones idénticas de sujetos médicos y quirúrgicos alcanzaron cada nivel de función al final de la prueba, y no se descubrió ninguna diferencia en el porcentaje

Cuadro 2. Estado funcional final de todos los sujetos del estudio.

Incapacidad[a]	Grupo de tratamiento	
	Médico	Quirúrgico
No. de enfermos	714	663
	Porcentaje	
Ninguna	56	57
Menor	19	19
Mayor	5	7
Muerte	20	17
Cerebrovascular	4,8	4,7
Infarto del miocardio	4,5	3,8
Muerte súbita	2,7	1,5
Otra enfermedad cardiovascular	2,1	3,2
Otras	5,6	3,8

[a]Las incapacidades abarcan dificultad para funcionar (menor), o incapacidad para funcionar sin asistencia (mayor) en cualquier campo, incluyendo comunicación, comprensión, deglución, autocuidado y movilidad.

Cuadro 3. Porcentaje del intervalo total de seguimiento consumido en cada nivel de estado funcional.

Incapacidad[a]	Grupo de tratamiento	
	Médico	Quirúrgico
No. de enfermos	714	663
	Porcentaje	
Ninguna	61	61
Menor	23	23
Mayor	5	6
Muerte	11	10

[a]Las incapacidades abarcan dificultad para funcionar (menor), o incapacidad para funcionar sin asistencia (mayor) en cualquier campo, incluyendo comunicación, comprensión, deglución, autocuidado y movilidad.

del tiempo de seguimiento pasado en cada nivel de estado funcional por ambos grupos de tratamiento.

El resultado fue negativo cuando se extendió el análisis para determinar si la cirugía mejoraba el pronóstico y la recuperación en los enfermos que sufrieron un ataque ipsolateral grave con posterioridad a la realización del bypass. Al comparar el estado funcional de los sujetos inmediatamente después de su primer ataque grave con su estado funcional uno o más años más tarde (intervalo medio de 3,5 y 3,8 años para el grupo médico y el grupo quirúrgico, respectivamente), resultó que iguales proporciones de ambos grupos de sujetos habían experimentado mejoras, permanecido en el mismo nivel de función, experimentado deterioros, o muerto (Cuadro 4).

El Cuadro 5 resume los análisis de ataques mortales y no mortales entre los subgrupos de sujetos de interés clínico especial, considerando: 1) la localización y gravedad de las lesiones arteriográficas; 2) oclusión de la arteria carótida interna con y sin síntomas continuos después de su manifestación y antes de la aleatorización; 3) sujetos con un inicio reciente de frecuentes ataques isquémicos transitorios, y 4) el tamaño y localización de los centros participantes. En ningún caso se encontró un beneficio quirúrgico estadísticamente significativo; de hecho, la mayoría de estos análisis revelaron un número más alto de ataques en los grupos quirúrgicos que el que se podía haber esperado si la cirugía no tuviera ningún efecto, lo cual indica que les iba peor a estos subgrupos de enfermos quirúrgicos que a los sujetos médicos correspondientes. Esto se observó particularmente en los subgrupos de enfermos con estenosis grave de la arteria cerebral media (chi cuadrado = 4,74), y en los sujetos que se sabía que padecían oclusión de la arteria carótida interna, pero con síntomas que continuaban después de su manifestación (chi cuadrado = 4,04). Estos análisis de subgrupos se repitieron para las otras combinaciones de puntos finales presentadas en la Figura 2, y de

Cuadro 4. Estado funcional final de 78 sujetos después del primer ataque isquémico ipsolateral mayor.[a]

Cambio desde el ataque hasta la evaluación final	Grupo de tratamiento	
	Médico	Quirúrgico
No. de enfermos	42	37
Mejora	14	14
Sin evolución	6	6
Empeoramiento	5	5
Muerte	17	12
Intervalo medio desde el ataque hasta la evaluación final de los supervivientes (años)	3,5	3,8

[a]Entre los enfermos en los cuales se pudo determinar el estado durante al menos un año después del primer ataque importante.

Cuadro 5. Ataques mortales y no mortales entre los subgrupos clínicamente interesantes.[a]

Enfermos[b]	Grupo médico			Grupo quirúrgico			
	No.	Observados	Esperados	No.	Observados	Esperados	Chi cuadrado de Mantel-Haenszel
	Número de enfermos						
Todos los enfermos	714	205	218,3	663	205	191,7	1,72
Excluyendo aquellos con oclusión ACI, sin síntomas[c]	438	133	148,0	418	148	133,0	3,23
Incluyendo solo aquellos con:							
Oclusión ACI, sin síntomas[c]	276	72	69,9	245	57	59,1	0,13
Oclusión ACI, con síntomas[d]	147	51	61,7	140	64	53,3	4,04
Incluyendo solo casos graves:[e]							
De estenosis ACI	72	26	27,1	77	29	27,9	0,10
De estenosis ACM	59	14	20,5	50	22	15,5	4,74
Incluyendo solo:							
Oclusión carótida bilateral	43	17	17,4	31	14	13,6	0,02
Oclusión ACM	79	18	16,9	80	16	17,1	0,15
Primer AIT dentro de los primeros 3 meses de la admisión, y un total de AIT >3	87	27	31,5	109	41	36,5	1,32
Tamaño del centro							
Pequeño (<25 enfermos)	350	98	112,1	337	113	98,9	3,81
Grande (≥25 enfermos)	364	107	105,9	326	92	93,1	0,02
Región geográfica							
América del Norte	352	115	126,8	327	120	108,2	2,37
Europa	247	60	64,9	230	63	58,1	0,77
Asia	115	30	26,8	106	22	25,2	0,78

[a]Los valores que aparecen bajo el título de "Observados" indican el número de pacientes observados en cada grupo de tratamiento que habían padecido un ataque. Los que aparecen bajo el título de "Esperados" indican el número de pacientes en cada grupo de tratamiento que se podría esperar que padecieran un ataque si la cirugía no tuviera ningún efecto, teniendo en cuenta las diferencias en el tamaño de la muestra y la duración del seguimiento.

[b]ACI indica la arteria carótida interna; ACM la arteria cerebral media, y AIT ataque isquémico transitorio.

[c]No se experimentaron síntomas entre el momento de la manifestación angiográfica de la oclusión y el de la aleatorización.

[d]Se experimentaron síntomas entre el momento de la manifestación angiográfica de la oclusión y el de la aleatorización.

[e]Estenosis grave es la estenosis del 70% o más del diámetro luminal.

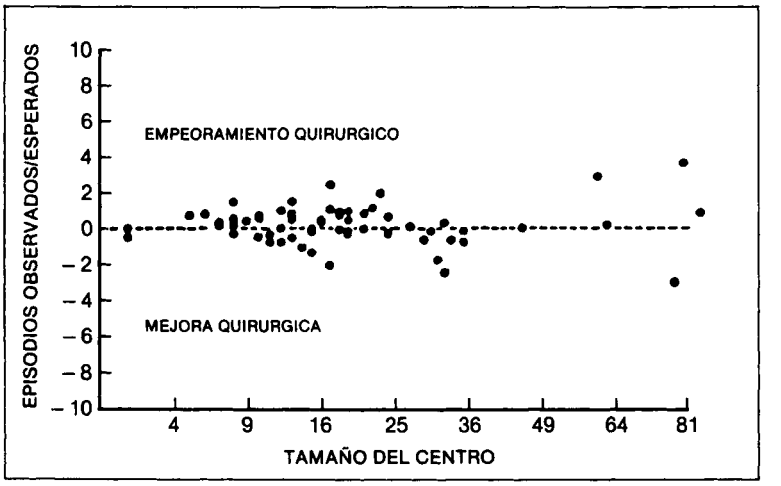
nuevo no hubo ninguna evidencia de un beneficio quirúrgico.

Todos los análisis anteriores se repitieron, sin hacer caso a los episodios producidos entre la aleatorización y la cirugía, y excluyendo a los 11 enfermos que, aunque fueron asignados aleatoriamente al grupo quirúrgico, no se sometieron a la operación. Este "escenario de casos óptimos", que se puede criticar por razones metodológicas por haber sesgado los resultados en favor de la cirugía, no logró producir ninguna evidencia de beneficio quirúrgico.

Un análisis comparó todos los desenlaces de ataques y muertes debidas a estos últimos en los 200 sujetos quirúrgicos cuyas bajas puntuaciones (de 0 a 4 de 12 puntos posibles) en la escala de valoración angiográfica del bypasss reflejaron un pobre aspecto angiográfico del injerto por bypass, y en los 225 sujetos quirúrgicos cuyas altas puntuaciones (de 9 a 12 puntos) reflejaron el mejor aspecto angiográfico del injerto. No había evidencia de un mejor desenlace en aquellos con un bypass impecable, según se determinó mediante la angiografía postoperatoria, que en aquellos con una anastomosis pequeña o no permeable.

Se hizo una comparación de la frecuencia de aparición de ataques después de la cirugía de bypass de acuerdo con los números de enfermos sometidos en los diferentes centros (Figura 3). No se logró identificar ninguna tendencia que indicara que los enfermos tuvieran mejores con-

Figura 3. Análisis del efecto de la cirugía de acuerdo con el tamaño del centro, para todos los ataques mortales y no mortales, mostrando que la diferencia media entre el número observado y esperado era similar en los pequeños y grandes centros. Cada centro participante está representado por un punto en el dispersograma.



secuencias si el centro contribuyó con un número mayor de enfermos, en lugar de con uno menor.

El efecto de la cirugía en los ataques isquémicos transitorios se determinó comparando la frecuencia de ataques durante los tres meses que precedieron a la admisión con el número registrado durante el período de tres meses que terminó con la conclusión del primer año del estudio. Entre los 207 sujetos médicos y los 175 quirúrgicos que entraron en la prueba con ataques isquémicos transitorios y que no murieron ni sufrieron un ataque durante el primer año de seguimiento, proporciones casi idénticas (80% del grupo médico y 77% del grupo quirúrgico) experimentaron al menos una reducción en la mitad de la frecuencia de ataques isquémicos transitorios al cabo de un año. Se habían producido ataques o muertes al cabo de un año en el 13,8% de los sujetos médicos que fueron inscritos debido a isquemia transitoria, y en el 20,3% de los sujetos quirúrgicos comparables.

DISCUSION

La razón fundamental de esta prueba fue la posibilidad de que el bypass microquirúrgico de las arterias mayores con estenosis u oclusión en la circulación anterior (carótida) al cerebro pudiera prevenir importantes episodios isquémicos subsiguientes. Se reconoció que los episodios isquémicos cerebrales y retinales experimentados por los enfermos pudieran ser de origen hemodinámico, debido a una pobre irrigación circulatoria, o bien ocasionados por embolias de arteria a arteria, y que en muchos de ellos no sería posible determinar qué mecanismo era el responsable *(4, 5)*. No obstante, los partidarios de la operación postularon que podría beneficiar a los enfermos con isquemia debida a una u otra de estas causas, mejorando la irrigación cerebral, y suministrando circulación colateral adicional, o en los enfermos con isquemia de origen embólico, suministrando un aumento suficiente en la irrigación para promover la eliminación y desintegración precoz de la embolia.

Los resultados indican con una fuerte potencia estadística que los ataques mortales y no mortales no se evitaron mediante la anastomosis de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media. Un beneficio tan pequeño del orden del 3% (clínicamente insignificante) puede rechazarse a nivel de confianza del 0,05. Este resultado negativo era aplicable a todos los enfermos y a todos los subgrupos individuales, tanto si los enfermos tuvieron ataques isquémicos transitorios o infartos menores, si sus lesiones fueron oclusivas o estenóticas, como si afectaban a la arteria carótida interna, la arteria cerebral media, o ambas.

Creemos que nuestra conclusión de que la cirugía EC-IC falla en su intento de evitar infartos o incluso en reducir ataques isquémicos transitorios es tanto estadísticamente poderosa como clínicamente creíble, debido a que nuestro estudio trató con: 1) un gran número de enfermos con un largo período de seguimiento; 2) una uniformidad del proceso de enfermedad en la población estudiada; 3) un método de aleatorización que produjo grupos equilibrados de tratamiento; 4) un registro completo y preciso de todos los datos de admisión y de episodios; 5) un juicio externo "a ciegas" de los datos de elegibilidad y de episodios; 6) una uniformidad de tratamiento auxiliar para toda la población de enfermos, y 7) el logro de anastomosis efectivas con tasas aceptablemente bajas de morbilidad y mortalidad.

Tal como en estudios anteriores sobre la ligadura mamaria interna *(6)* y la hipotermia gástrica *(7)*, este resultado negativo de una prueba aleatoria está en desacuerdo con informes previamente publicados sobre series de casos. Es imposible realizar comparaciones directas, debido a que ningún otro estudio de series publicado ha incorporado un grupo testigo aleatorizado de forma concomitante. Se han efectuado estudios que han utilizado a los enfermos como sus propios testigos y han notificado mejoras en el torrente sanguíneo cerebral regional *(8-12)*, en la función metabólica en estudios utilizando la tomografía de emisión de positrones *(13-16)*, índices "neuropsicológicos" *(17-19)* o descubrimientos electroencefalográficos *(20)*. La prueba aleatoria presentada aquí se centró en los puntos finales clínicos, y no en estas medidas fisiológicas o psicológicas "sustitutivas". Sin el establecimiento de cualquier correlación clínica, tales puntos finales sustitutivos fallan en proporcionar datos concluyentes sobre el beneficio clínico de la anastomosis de la arteria temporal superficial a la cerebral media.

El efecto de la cirugía fue examinado en ciertos subgrupos que se ha pretendido que constituían entidades clínicas particularmente prometedoras con grandes posibilidades de beneficiarse del procedimiento (Cuadro 5). Ante un resultado global que no muestra ningún beneficio, no podríamos esperar identificar beneficios quirúrgicos estadísticamente significativos en estos subgrupos. No obstante, si la cirugía fuera eficaz, deberíamos poder encontrar al menos algunas fuertes tendencias que justificaran pruebas más intensas. Sin embargo, no se manifestó ninguna tendencia positiva hacia el beneficio quirúrgico en cualquiera de los subgrupos analizados. Cuando se analizaron los datos sobre ataques mortales y no mortales en los enfermos con la arteria carótida interna ocluida, que habían continuado experimentando episodios isquémicos entre el momento de la evidencia clínica de la oclusión y el de la aleatorización ($n = 287$), se encontró que los resultados eran peores (chi cuadrado = 4,04) después de la cirugía que con la terapia médica, descubrimiento que falla en apoyar la sugerencia de que tales enfermos fueran candidatos prometedores para la cirugía de bypass *(21)*. Se desconoce el motivo por el cual los resultados de este subgrupo eran peores con la cirugía. Se han aducido evidencias de que un número de enfermos con oclusión de la arteria carótida interna tienen una propensión para el tromboembolismo a través de la arteria carótida externa, pasando la embolia a través de las comunicaciones naturales o yatrogénicas entre la arteria carótida externa e interna *(22-24)*. No obstante, no es seguro el motivo por el cual esta vía del tromboembolismo hubiera sido seguida con más frecuencia en la cohorte quirúrgica que en la médica. El aumento del torrente sanguíneo a través de la arteria carótida externa creado por una anastomosis puede ser una posible explicación. No se encontró ninguna tendencia de beneficio quirúrgico en el grupo mayor de 521 enfermos "más estables" con oclusión de la arteria carótida interna, que no experimentaron episodios entre el momento en el cual se manifestaron sus oclusiones y el de la aleatorización.

También se había postulado que los enfermos con isquemia cerebral asociada con estenosis graves de la arteria carótida interna intracraneal o la cerebral media tenían grandes probabilidades de beneficiarse de la cirugía de bypass. Las series de casos de 105 enfermos con estenosis de la arteria carótida interna *(25)* y de 47 enfermos con estenosis de la arteria cerebral media *(26)* fueron comparadas con testigos históricos, y se estimó que el beneficio quirúrgico era demostrable. Nuestra prueba aleatoria contenía números más altos de ambas lesiones (149 con estenosis grave de la arteria carótida interna y 109 con estenosis grave de la arteria cerebral media). No hubo ninguna diferencia en el desenlace entre el tratamiento médico y el quirúrgico de los enfermos con estenosis carótida

inaccesible grave. Además, los resultados eran considerablemente peores en los 50 enfermos con estenosis grave de la arteria cerebral media sometidos a cirugía, que en los 59 enfermos idénticos del grupo médico, tanto si el análisis fue sobre el desenlace primario de ataque mortal y no mortal (chi cuadrado = 4,74) como sobre cualquiera de las otras combinaciones de puntos finales. Esto es consistente con la progresión de una estenosis de la arteria cerebral media hasta la oclusión después de un procedimiento con éxito de bypass de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media, tal como se describió en un informe anterior *(27)*. Algunos informes clínico-radiológicos han advertido que la estenosis de la arteria carótida interna o de la cerebral media presenta un riesgo potencial en términos de cirugía de bypass *(28-31)*. Se registró una tasa de morbilidad y mortalidad del 9,8% en una serie de 47 enfermos con estenosis de la arteria cerebral media y en 18 enfermos con oclusión de la arteria cerebral media *(26)*. En otra serie de 18 enfermos con lesiones estenóticas (siete en la arteria cerebral media, 11 en la carótida interna), se desarrollaron complicaciones isquémicas postoperatorias en siete (39%) *(28)*. Puede formarse un trombo en la parte estenosada próxima de la arteria cuando un bypass proporciona un medio alternativo de irrigación distal; la obliteración de la arteria cerebral media estenosada produce un infarto en el territorio de sus ramas ganglionares. Los resultados de esta prueba y el descubrimiento en los angiogramas postoperatorios de un 14% de conversión de la estenosis en oclusión de la arteria cerebral media prestan apoyo a estas observaciones biológicas anteriores.

Aunque la capacidad de la cirugía de reducir o eliminar ataques isquémicos transitorios no era una cuestión básica de este estudio, se mantuvieron registros cuidadosos sobre la presentación y frecuencia de tales ataques en todos los enfermos. La frecuencia resultó ser igual entre los enfermos médicos y los quirúrgicos, y no había evidencia que sugiriera un beneficio de la cirugía en la reducción o eliminación de ataques isquémicos transitorios. Las pretensiones previas de un beneficio quirúrgico para la isquemia transitoria han procedido de observaciones no controladas que han pasado por alto el hecho de que los episodios isquémicos transitorios se producen a ráfagas, y que existe una tendencia hacia la remisión espontánea *(32, 33)*. Así, un observador, al informar sobre su serie no controlada, declaró que "el 86% de los 400 enfermos tuvieron un alivio sintomático" *(34)*. En la prueba aleatoria actual, se notó una reducción en el número de ataques isquémicos transitorios en el 77% de los enfermos quirúrgicos, pero—lo que es más importante—en un número igual (80%) de los enfermos médicos. Los enfermos con altos números de ataques isquémicos transitorios (llamados "TIA crescendo") no sufrieron menos ataques después de la cirugía que con la terapia médica exclusivamente.

A pesar de la participación de muchos cirujanos, la morbilidad total de 30 días debida a ataques mayores en el grupo quirúrgico fue del 2,5%, y la tasa de mortalidad de 30 días fue del 0,6%. Este rendimiento se compara favorablemente con el de los cirujanos de máxima experiencia y con el registrado en las series de mayor tamaño. Zumstein y Yasargil (este último es el pionero innovador del procedimiento de unir la arteria temporal superficial a la cerebral media) informaron sobre una serie reciente de 100 enfermos que se sometieron al procedimiento y experimentaron una tasa de morbilidad quirúrgica del 3,0% *(35)*. Uno de los pioneros de América del Norte de este procedimiento de bypass relató una experiencia de cinco años con 70 enfermos, con empeoramiento neurológico permanente en tres enfermos (4,2%), incapacidad neurológica transitoria en tres, y muerte dentro de 1 a 17 días después del procedimiento en tres *(36)*. Una revisión anterior de la mayor parte del trabajo publicado en 1978, presentó una tasa de morbilidad neurológica permanente del 2,4%, una tasa de morbilidad transitoria del 4,3%, y una mortalidad operatoria media del 4,3% *(37)*. Un cirujano informó sobre 400 enfermos y citó una "tasa de morbilidad neurológica permanente" del 2% y una "tasa de mortalidad operatoria actual" del 2,5% *(34)*. Un grupo de cirujanos de una sola institución notificaron una tasa de morbilidad del 4% y una tasa de mortalidad del 1% en 415 de tales procedimientos realizados en 403 enfermos *(38)*. En otro estudio en el cual un cirujano realizó 150 procedimientos se notificó una tasa de morbilidad que "excedía ligeramente del 20%" y una mortalidad postoperatoria del 6,3% *(39)*.

La permeabilidad del bypass fue confirmada por angiogramas en el 96% de los enfermos de esta prueba. Este éxito es difícil de compa-

rar con otras tasas publicadas, puesto que la mayoría de ellas no utilizaron la angiografía, optando en lugar de esta por exámenes Doppler por ultrasonidos, o por medidas del torrente sanguíneo cerebral regional como evidencia de la permeabilidad *(40)*. En lugar de la perfusión cortical la irrigación dural puede dar falsas lecturas positivas en exámenes Doppler *(41)*. Los estudios regionales del torrente sanguíneo cerebral están asimismo expuestos a errores *(42)*. Zumstein y Yasargil publicaron una tasa de permeabilidad del 94,3% en 100 enfermos en un período reciente de 10 años *(35)*. En otra serie de 400 enfermos, el 96% de los injertos resultaron que estaban "aparentemente abiertos" según exámenes Doppler y la auscultación por ultrasonidos *(34)*. El efecto de la experiencia quirúrgica en la mejoría del rendimiento se vio reflejado en los resultados de tres períodos en un centro *(38, 43)*: el 25% de permeabilidad en ocho enfermos entre 1971 y 1973; el 95% de permeabilidad en 58 enfermos entre 1974 y 1976, y el 99% de permeabilidad en 403 enfermos entre 1974 y 1982. De nuevo, la permeabilidad fue evaluada en su mayor parte mediante sonda Doppler de medida de la velocidad del torrente sanguíneo *(38, 44)*.

El impacto del éxito del procedimiento de bypass se consideró comparando los 200 enfermos que tuvieron los peores angiogramas postoperatorios y los 225 con los mejores angiogramas, de acuerdo con la puntuación multifactorial asignada a cada angiograma al ser medido. Este análisis demostró que los resultados no eran mejores en aquellos con irrigación exuberante que en aquellos con una anastomosis pequeña o no funcional. Por cierto, un número de factores contribuyen al éxito de un bypass, incluyendo el grado con el cual la enfermedad se extiende en la arteria utilizada para el bypass, el grado de presión diferencial entre los lechos arteriales donantes y receptores, la cantidad del suministro colateral disponible, y el éxito técnico de la anastomosis. Sin embargo, consideramos razonable extraer de este análisis la consecuencia de que el logro de un torrente exuberante mediante la anastomosis no fue un factor crítico en la determinación del beneficio o falta del mismo del bypass.

Esta prueba no fue diseñada para medir el beneficio en la función neurológica. Muchos informes anecdóticos han propuesto un beneficio del bypass de la arteria temporal superficial a la arteria cerebral media en estas circunstancias, en base a la consideración teórica de que una "penumbra" de tejido isquémico, o una área de "irrigación mísera", rodea las áreas recientes o en evolución de infarto cerebral, un concepto apoyado por la medida de cambios hemodinámicos y metabólicos mediante la tomografía de emisión de positrones *(39, 40, 45, 46)*. Se ha notificado que la anastomosis de la arteria temporal superficial a la cerebral media, realizada en pocos enfermos con incapacidad neurológica leve, es continuada por una mejora en la presión local de la irrigación cerebral en algunos y por una mejora en el torrente sanguíneo local en otros. No se ha informado sobre ningún enfermo en el cual estas funciones mejoradas, detectadas por observaciones tomográficas de emisión de positrones, hayan estado asociadas con notables mejoras clínicas *(47)*.

Los 37 enfermos de este estudio que fueron asignados de forma aleatoria a cirugía y que llegaron a sufrir un infarto isquémico ipsolateral grave a pesar de la cirugía de bypass, no tuvieron una mejor recuperación funcional al final de la prueba que la experimentada por los 42 enfermos comparables del grupo médico. Estos resultados en enfermos en los cuales el procedimiento de bypass se realizó antes de que se produjeran los ataques no prestan apoyo a la sugerencia de que una anastomosis precoz de la arteria temporal superficial a la cerebral media, después de un ataque incipiente, en evolución o desarrollado, en la región carótida, tuviera probabilidades de aumentar la recuperación de un número suficiente de neuronas para que se redujera la incapacidad final. Además, las dos terceras partes de todos los enfermos fueron inscritos en este estudio después de haber experimentado un ataque no incapacitante. La falta de diferencia en el desenlace funcional de los grupos quirúrgicos y médicos con ataques leves o moderados no fomentan la proposición de que la cirugía de bypass acelere o mejore la recuperación neurológica después de una lesión isquémica.

* * *

Agradecemos a Linda Hill, Dane Woelfle y Rebecca Taylor, por su ayuda en la preparación del manuscrito.

ANEXO

El Grupo de Estudio sobre el Bypass EC/IC estuvo formado por los siguientes investigadores, comités y centros participantes (los miembros del Comité Ejecutivo están señalados con un asterisco): Oficina Central (University of Western Ontario) London, Ontario: investigador principal, H. J. M. Barnett; investigador principal en neurocirugía, S. J. Peerless; investigador principal en neurorradiología, A. J. Fox; miembros del personal ejecutivo, B. Valberg, J. Peacock. Centro de Metodología (McMaster University), Hamilton, Ontario: investigador principal en epidemiología, D. L. Sackett; jefe epidemiólogo, R. B. Haynes; jefe de estadística, D. W. Taylor; miembros del personal principal, C. Collis, J. Mukherjee, P. Flanagan. Comité Organizador: University of Western Ontario, H. J. M. Barnett (Presidente), S. J. Peerless, A. J. Fox, B. Valberg, V. C. Hachinski; McMaster University, D. L. Sackett, D. W. Taylor, R. B. Haynes, J. Mukherjee. Comité de Control: M. Goldstein (Presidente 1977-1982); National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke),* M. D. Walker (presidente desde 1982 hasta el presente, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke),* J. B. Benedict (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke),* W. Weiss (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke), J. R. Marler (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke), J. P. Whismant (Mayo Clinic), H. G. Schwartz (Washington Univerity), A. Herman (Duke University Medical Center), W. H. Feindel (Montreal Neurological Institute).

Centros participantes (por orden, de acuerdo con el número de pacientes elegibles ingresados): University of Western Ontario, London, Ontario: H. J. M. Barnett,* C. W. McCormick, V. C. Hachinski, S. J. Peerless,* G. G. Ferguson; neurorradiólogos, J. Allcock, A. J. Fox;* otros colaboradores, K. Meguro, R. Cote, D. Moulin, P. C. Gates, S. Lauzier. University of Toronto, Toronto, Ontario: R. Wilson, G. Sawa, H. Schultz, M. C. Chiu. University of Tennessee, Memphis, Tennessee: A. Heck. J. Robertson,* B. Gerald. National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungría: L. Ronai. E. Pasztor* (neurocirujano patrocinante), J. Vajda, M. Horvath, I. Nyary, G. Deak. University of Essen, Essen, República Federal de Alemania; A. Buch, H. M. Mehdorn, C. Nahser. Universitá di Firenze, Florencia, Italia; L. Amaducci,* D. Inzitari, S. Briani (fallecido), R. Gagliardi, A. Nori. Neurochirurgia und Neurologica University Klinik Giessen, República Federal de Alemania: O. Busse, E. Grote, C. Hornig, R. Schonmayr. Kyoto University Medical School, Kioto, Japón: M. Kameyama, I. Akiguchi, H. Shio, H. Handa (Neurocirujano patrocinante), Y. Yonekawa.* Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Francia: J. M. Orgogozo, J. J. Pere, J. P. Castel, J. M. Caille. New York University, Nueva York: W. K. Hass,* E. S. Flamm.* University of Pecs, Pecs, Hungría: M. Bodosi, G. Gacs, F. T. Merci. Westeinde Zieckenhuis Den Haag, Holanda: J. Th. T. Tans, C. A. F. Tulleken,* P. Hoogland. University of Mississippi, Jackson: A. F. Haerer, R. R. Smith. Institute of Brain and Blood Vessels, Gunma, Japón: G. Araki, K. Nagata, M. Mizukami, C. Yunoki. Tokyo Medical and Dental University, Tokio, Japón: H. Tsukagoshi, U. Ito, Y. Inaba (neurocirujano patrocinante), T. Fujimoto, K. Komatsu. Neurochirurgische University Klinik Universitatsspital, Zurich, Suiza: H. Zumstein, H. Keller, B. Zumstein, H. G. Imhof. Upstate Medical Center, Syracuse, Nueva York: A. Culebras, C. J. Hodge. Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio: D. L. Jackson, K. Chandar, R. Spetzler, R. B. Daroff, L. A. Hershey. University of Tokushima, Tokushima, Japón: S. Yasuoka, K. Matsumoto (neurocirujano patrocinante), S. Ueda. Neurological Institute of Savannah, Savannah, Ga.: O. E. Ham, E. P. Downing, F. P. Wirth. Universitá di Milano, Milán, Italia: P. Perrone, G. Cabrini. State University of New York at Buffalo, Buffalo, Nueva York: E. J. Manning, D. Ehrenreich, L. N. Hopkins. University of Minnesota, Minneapolis: M. C. Lee, D. Erickson. Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne, Inglaterra: D. A. Shaw, D. Bates, G. Venables, R. Sengupta. Veterans General Hospital, Taipei, Taiwán: Fu-li- Chu, Han-Hau Hu, W. Wen-Jang Wong, A. L. Shen.* Johns Hopkins University, Baltimore: T. J. Preziozi, M. H. Epstein. University of Oregon, Portland: B. Coull, F. Yatsu,* F. Waller, C. Tanabe. Sophia Hospital Zwolle, Países Bajos: W. G. M. Teunissen, P. W. Gelderman. Universitá degli Studi Naples, Italia: R. Cotrufo, P. Conforti, F. Tomasello, V. Albanese. Neurosurgical University Hospital, Belgrado, Yugoslavia: M. Panic, B. Milosavljevic, S. Domonji. Fujita-Gakuen University School of Medicine, Nagoya, Japón: M. Nomura, T. Kanno, H. Sano. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts: P. Kistler, R. Crowell.* University of Pavia, Pavia, Italia: G. Brambilla, D. Locatelli, R. Rodríguez, P. Paoletti. University of North Carolina, Chapel Hill: J. N. Hayward, S. C. Boone, J. D. Mann. Emory University School of Medicine, Atlanta: H. Karp, R. Schnapper, A. Fleischer. University of Iowa, Iowa City: H. Adams, C. Gross. Uni-

versity of Texas, Dallas: E. Ross, D. Samson. Legnano General Hospital, Legnano, Italia: G. Tonnarelli, I. Piazza. Tufts New England Medical Center, Boston: M. Pessin, R. M. Scott. University of Missouri, Columbia: J. Byer, C. Watts, M. Dittmore. University of Mainz, Mainz, República Federal de Alemania: G. Kramer, G. Meinig. University of South Alabama, Mobile: J. P. Mohr,* C. S. Mostellar. National Cardiovascular Center, Osaka, Japón: T. Yamaguchi, T. Sawada, H. Kikuchi. Mayfield Neurological Institute, Cincinnati: R. Reed, J. Tew. Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia: T. J. Murray, C. W. McCormick, W. J. Howes, M. Riding. Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio: A. Furlan, J. Little, D. Dohn. Institute of Brain Diseases Tohoku University, Sendai, Japón: H. Saito, J. Suzuki (neurocirujano patrocinante), N. Kodama, T. Yoshimoto. University of California, San Francisco: M. S. Edwards. Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japón: K. Tashiro, M. Tsuru (neurocirujano patrocinante), Y. Nakagawa. North Manchester General Hospital, Manchester, Inglaterra: D. Shepherd, G. M. Yuill, C. Bannister, I. W. Turnbull. Henry Ford Hospital, Detroit: R. Teasdall, J. Ausman. Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita, Japón: T. Kutsuzawa, N. Nakajima, T. Kobayashi, N. Yasui, Z. Ito (fallecido). University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio: C. Olinger, R. Singh, G. Khodadad. Duke University Medical Center, Durham, N. C.: W. C. Olanow, R. H. Wilkins. Ciudad Sanitaria v. del Rocío, Sevilla, España: R. Alberca-Serrano, F. Morales-Ramos. Barrow's Neurological Institute, Phoenix, Arizona: A Yudell, R. Thompson, P. Carter. Missisippi Baptist Medical Center, Jackson: W. Bowlus, L. Mahalak, D. Stringer. Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokio, Japón: S. Maruyama, K. Kitamura, M. Kagawa. University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.: O. Reinmuth,* R. Heros. University of Nagasaki Medical School, Nagasaki, Japón: H. Matsumura, M. Takamori, K. Mori (neurocirujano patrocinante), H. Ono. Osaka University Medical School, Osaka, Japón: M. Imaizumi, S. Yoneda, H. Mogami, T. Hayakawa. Nassau County Medical Center, East Meadow, Nueva York: R. Carruthers, R. Decker. Naval Regional Medical Center, Oakland, California: A. Chalmers, T. H. Rockel, R. Hodosh. University of Arizona, Tucson: J. Laguna, P. Weinstein. Tokyo University Medical School, Tokio, Japón: T. Takasu, T. Eguchi, H. Sugiyama, N. Basugi, T. Asano. Queens University Kingston, Ontario: H. B. Dinsdale, P. Murray. Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Nueva York: L. J. Thal. Hôpital Neurologique, Lyon, Francia: D. Deruty. Daniel Freeman Memorial Hospital, Inglewood, California: B. Dobkin. Scarborough General Hospital, Scarborough, Ontario: M. R. Goldman. Long Island-Jewish Hillside Medical Center, New Hyde Park, Nueva York: M. Nathanson.

Comité elaborador del presente trabajo: H. J. M. Barnett, D. L. Sackett, D. W. Taylor, S. J. Peerless, R. B. Haynes, P. C. Gates, A. J. Fox, J. Mukherjee, B. Valberg, V. Hachinski, S. Lauzier, J. M. Orgogozo.

Referencias

(1) Yasargil, M. G. (ed.), *Microsurgery Applied to Neuro-surgery.* Stuttgart, Georg Thieme, 1969, págs. 105-115.

(2) EC/IC Bypass Study Group. The International Cooperative Study of Extracranial/Intracraneal Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study): methodology and entry characteristics. *Stroke* 16:397-406, 1985.

(3) Sackett, D. L. y M. Gent. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. *N Engl J Med* 301:1410-1412, 1979.

(4) Barnett, H.J.M. Pathogenesis of transient ischemic attacks. En: Scheinberg, P. (ed.), *Cerebrovascular Diseases.* Nueva York, Raven Press, 1976, págs. 1-21.

(5) Idem. Progress towards stroke prevention. *Neurology* (NY) 30:1212-1225, 1980

(6) Barsamian, E. M. The rise and fall of internal mammary ligation in the treatment of angina pectoris and the lessons learned. En: Bunker, J. P., B. A. Barnes y F. Mosteller (eds.), *Costs, Risks and Benefits of Surgery.* Nueva York, Oxford University Press, 1977, págs. 212-220.

(7) Miao, L. L. Gastric freezing: an example of the evaluation of medical therapy by randomized clinical trials. En: Bunker, J. P., B. A. Barnes y F. Mosteller (eds.), *Costs, Risk and Benefits of Surgery.* Nueva York, Oxford University Press, 1977, págs. 198-211.

(8) Norrving, B., B. Nilsson y J. Risberg. CBF in patients with carotid occlusion: resting and hypercapnic flow related to collateral pattern. *Stroke* 13:155-162, 1982.

(9) Tsuda, Y., K. Kimura, Y. Iwata *et al.* Improvement of cerebral blood flow and/or CO_2 reactivity after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass in patients with transient ischemic attacks and watershed-zone infarctions. *Surg Neurol* 22:595-604, 1984.

(10) Yonas, H., D. Gur, B. C. Good *et al.* Stable xenon CT blood flow mapping for evaluation of patients with extracranial-intracrenial bypass surgery. *J Neurosurg* 62:324-333, 1985.

(11) Yonckura, M., G. Austin y W. Hayward. Long-term evaluation of cerebral blood flow, transient ischemic attacks, and stroke after STA-MCA anastomosis. *Surg Neurol* 18:123-130, 1982.

(12) Laurent, J. P., P. M. Lawner y M. O'Connor. Reversal of intracerebral steal by STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 57:629-632, 1982.

(13) Powers, W. J., W.R.W. Martin, P. Herscovitch, M. F. Raichle y R. L. Grubb, Jr. Extracranial-intracra-

nial bypass surgery: hemodynamic and metabolic effects. *Neurology* (NY) 34:1168-1174, 1984.

(14) Baron, J. C., M. G. Bousser, A. Rey, A. Guillard, D. Comar y P. Castaigne. Reversal of focal "misery perfusion" syndrome by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with ^{15}O positron emission tomography. *Stroke* 12:454-1259, 1981.

(15) Grubb, R. L., Jr., R. A. Ratcheson, M. E. Raichlo, A. B. Flicfoth y M. H. Gado. Regional cerebral blood flow and oxygen utilization in superficial temporal-middle cerebral artery anastomosis patients: an exploratory definition of clinical problems. *J Neurosurg* 50:733-741, 1979.

(16) Gibbs, J. M., R.J.S. Wise, K. L. Leenders y T. Jones. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1:182-186, 1984.

(17) Binder, L. M., C. T. Tanabe, F. T. Waller y N. E. Wooster. Behavioral effects of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass surgery: preliminary report. *Neurology* (NY) 32:422-424, 1982.

(18) Younkin, D., J. P. Hungerbuhler y M. O'Connor *et al.* Superficial temporal-middle cerebral artery anastomosis: effects on vascular neurologic and neuropsychological functions. *Neurology* (NY) 35:462-469, 1985.

(19) Drinkwater, J. E., S. K. Thompson y J.S.P. Lumley. Cerebral function before and after extra-intracranial carotid bypass. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1041-1043, 1984.

(20) de Weerd, A. W., M. M. Verring, P.C.M. Mosmans, A. C. van Huffelen, C.A.F. Tulleken y E. J. Jonkman. Effect of the extra-intracranial (STA-MCA) arterial anastomosis on EEG and cerebral blood flow: a controlled study of patients with unilateral cerebral ischemia. *Stroke* 13:674-679, 1982.

(21) Whisnant, J. P., T. M. Sundt y N. C. Fode. Long-term mortality and stroke morbidity after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass operation. *Mayo Clin Proc* 60:241-246, 1985.

(22) Barnett, H.J.M. Delayed cerebral ischemic episodes distal to occlusion of mayor cerebral arteries. *Neurology* (Minneap) 28:769-674, 1978.

(23) Barnett, H.J.M. y S. J. Peerless. Collaborative EC/IC bypass study: the rationale and a progress report. En: Moossy, J. y O. M. Reinmuth (eds.), *Cerebrovascular Diseases.* Nueva York, Raven Press, 1981, págs. 271-288.

(24) Conley, F. K. Embolization of a superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass: case report. *Neurosurgery* 12:342-345, 1983.

(25) Weinstein, P. R., R. Rodriguez y Baena y N. L. Chater. Results of extracranial-intracranial arterial bypass for intracranial internal carotid artery stenosis: review of 105 cases. *Neurosurgery* 15:787-794, 1984.

(26) Andrews, B. T., N. L. Chater y R. Weinstein. Extracranial-intracranial arterial bypass for middle cerebral artery stenosis and occlusion: operative results in 65 cases. *J Neurosurg* 62:831-838, 1985.

(27) Chater, N. L. y P. R. Weistein. Progression of middle cerebral artery stenosis to occlusion without symptoms following superficial temporary artery bypass: case report. En: Fein, J. M. y O. H. Reichman (eds.), *Microvascular Anastomoses for Cerebral Ischemia.* Nueva York, Springer-Verlag, 1974, págs. 269-271.

(28) Gumerlock, M. K., H. Ono y E. A. Neuwelt. Can a patent extracranial-intracranial bypass provoke the conversion of an intracranial arterial stenosis to a symptomatic occlusion? *Neurosurgery* 12:391-400, 1983.

(29) Nakagawa, Y., M. Tsuru, S. Mabuchi, K-h. Echizenya, M. Satoh y T. Kashiwaba. EC-IC bypass surgery for the middle cerebral artery stenosis: outcomes and postoperative angiography. En Spetzler, R. F., L. P. Carter, W. R. Selman y N. A. Martin (eds.), *Cerebral Revascularization for Stroke.* Nueva York, Thieme-Straton, 1985, págs. 449-457.

(30) Awad, I., A. J. Furlan y J. R. Little. Changes in intracranial stenotic lesions after extracranial-intracranial bypass surgery. *J. Neurosurg* 60:771-776, 1984.

(31) Furlan, A. J., J. R. Little y D. F. Dohn. Arterial occlusion following anastomosis of the superficial temporal artery to middle cerebral artery. *Stroke* 11:91-95, 1980.

(32) Tanahashi, N., J. Stirling Meyer *et al.* Long-term assessment of cerebral perfusion following STA-MCA by-pass in patients. *Stroke* 16:85-91, 1985.

(33) Barnett, H.J.M. Stroke prevention and treatment: milestones, perspectives and challenges. En: Plum, F. y W. Pulsinelli (eds.), *Cerebrovascular Diseases.* Nueva York, Raven Press, 1985, págs. 27-41.

(34) Chater, N. Neurosurgical extracranial-intracranial bypass for stroke: with 400 cases. *Neurol Res* 5(2):1-9, 1983.

(35) Zumstein, B. y M. G. Yasargi. Verbesserung der Hirndurchblutung durch mikrochirurgische Bypass-Anastomosen. *Schweiz Rundschau Med* (Praxis) 70:1866-1873, 1984.

(36) Reichman, O. H. Complications of cerebral revascularization. *Clin Neurosurg* 23:318-335, 1976.

(37) Samson, D. S. y S. Boone. Extracranial-intracranial (EC-IC) arterial bypass: past performance and current concepts. *Neurosurgery* 3:79-86, 1978.

(38) Sundt, T. M., Jr., J. P. Whisnant, N. C. Fode, D. G. Piepgras y O. W. Houser. Results, complications, and follow-up of 415 bypass operations for occlusive disease of the carotid system. *Mayo Clin Proc* 60:230-240, 1985.

(39) Kletter, G. *The Extra-Intracranial Bypass Operation for Prevention and Treatment of Stroke.* Nueva York, Springer-Verlag, 1979, págs. 117-128.

(40) Gratzl, O. y P. Schmiedek. STA-MCA bypass: results 10 years postoperatively. *Neurol Res* 5(2):11-18, 1983.

(41) Ausman, J. I. y F. G. Diaz. Correlation of noninvasive Doppler and angiographic evaluation of extra-intracranial anastomoses. En: Peerless, S. J. y C. W. McCormick (eds.), *Microsurgery for Cerebral Ischemia.* Nueva York, Springer-Verlag, 1980, págs. 125-127.

(42) Halsey, J. H., Jr., R. B. Morawetz y U. W. Blauenstein. The hemodynamic effect of STA-MCA bypass. *Stroke* 13:163-167, 1982.

(43) Sundt, T. M., Jr., R. G. Siekert, D. G. Piepgras, F. W. Sharbrough y O. W. Houser. Bypass surgery for vascular disease of the carotid system. *Mayo Clin Proc* 51:677-692, 1976.

(44) Conforti, P., F. Tomasello y V. Albanese. *Cerebral Revascularization by Microncurosurgical Bypass.* Padua, Italia, Piccin Nuova Libraria, 1984, págs. 124-128.

(45) Lee, M. C., J. I. Ausman, J. D. Geiger *et al.* Superficial temporal to middle cerebral artery anastomosis: clinical outcome in patients with ischemia of infarction in internal carotid artery distribution. *Arch Neurol* 36:1-4, 1979.

(46) Rhodes, R. S., R. F. Spetzler y R. A. Roski. Improved neurologic function after cerebrovascular accident with extracranial-intracranial arterial bypass. *Surgery* 90:433-438, 1981.

(47) Powers, W. J. y M. B. Raichle. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 16:361-376, 1985.

PARTE V

PERSPECTIVAS Y ORIENTACIONES

DISCUSION

TERRIS: Pudiera ser útil enunciar las tareas de la epidemiología en el futuro.

En primer lugar, la epidemiología debería expandir el alcance y la intensidad de los estudios de las enfermedades de etiología desconocida; de los riesgos ocupacionales y ambientales (que no son enfermedades sino riesgos), y de la salud positiva, es decir, todos los elementos que entran en la salud positiva: vigor, vitalidad y desempeño; los efectos de la nutrición, del ejercicio físico, el descanso y el recreo, las relaciones sociales, la participación en la toma de decisiones, etc.

En segundo término, apoyar al movimiento de la salud pública en relación con la prevención de enfermedades mediante la determinación de los grupos de población expuestos al mayor riesgo, a cuyo efecto realizaría, por ejemplo, estudios de niveles de colesterol sérico, de prevalencia en el hábito de fumar y de presión sanguínea, y obtendría asimismo datos sobre la morbilidad y mortalidad de esos grupos con objeto de dirigir hacia ellos los mayores esfuerzos. Los epidemiólogos también deberían efectuar estudios experimentales a fin de determinar las medidas más eficaces para la prevención, vigilar los resultados de los programas de prevención en salud pública y evaluar el impacto de esos programas.

Por último, la epidemiología debería estudiar el sistema de atención médica, sus procedimientos —como los de índole clínica— y la tecnología en términos de efectos tanto positivos como negativos en la salud de la población, así como llevar a cabo estudios experimentales con diferentes formas y métodos de organización y varios procedimientos clínicos para determinar cuáles pueden mejorar de manera más eficaz la salud de la población.

BUCK: Esa es una amalgama coherente de todos nuestros puntos de vista, pero tengo una pregunta. Quisiera que nos explicara ese aspecto de "riesgo" de que habla en su segundo punto. Da la impresión de que trata de establecer categorías de personas en términos de factores etiológicos aceptados y luego termina usted considerando los datos sobre su morbilidad y mortalidad. ¿Está usted tratando de verificar si esos son verdaderamente factores etiológicos?

TERRIS: El cáncer cervical, por ejemplo, es una enfermedad de la gente pobre, no de la rica. Un amigo mío que ejerce en la ciudad de Nueva York tiene una clientela de clase media y practica una citología vaginal a cada una de sus pacientes. Ya son miles las examinadas y nunca ha encontrado nada; está perdiendo el tiempo. Es obvio que el programa de citologías vaginales no debería concentrarse en la población rica, sino en la clase obrera, en la gente más pobre, en donde se sabe que el riesgo es mucho mayor. La citología vagi-

nal también debería aplicarse a grupos de personas promiscuas, prostitutas y prisioneras, por ejemplo. Se han hecho estudios que muestran mayor incidencia de cáncer cervical en prisioneras.

LLOPIS: Ese es un problema que ocurre con varias pruebas. En enfermedades venéreas, por ejemplo, se realizan muchas pruebas en grupos que no se encuentran en riesgo.

BUCK: Ahora está claro lo que dijo Terris. Se trata únicamente de que su manera de expresarlo me hizo pensar que usted se refería a algo más que a concentrar el tamizaje en enfermedades específicas con niveles altos de morbilidad y mortalidad.

TERRIS: Les pondré otro ejemplo. Sabemos que el fumar es más común en las poblaciones urbanas que en las rurales; por consiguiente la atención debiera concentrarse en las zonas urbanas más bien que en las rurales. Sabemos también que en los países muy grandes los problemas de salud varían de una región a otra. En la Unión Soviética, por ejemplo, no hay que preocuparse de los niveles de colesterol sérico en las poblaciones del este del país; es en el oeste donde se plantea el problema. Austria y Checoslovaquia también tienen niveles elevados de colesterol sérico debido a que por un siglo han estado consumiendo alimentos abundantes en grasas saturadas. Se trata de averiguar qué parte de la población está expuesta a mayor riesgo, para dirigir los esfuerzos hacia ese sector. Ahora esto debería hacerse no solo en términos de morbilidad y mortalidad, sino también en términos de factores de riesgo. Esto es lo que realmente quise decir, y es lo que siempre hemos hecho en las enfermedades infecciosas. Recuerdo, por ejemplo, una gran campaña desplegada en los Estados Unidos en el decenio de 1940 para hacer estudios en masa de rayos X del tórax de trabajadores de fábricas porque tenían la incidencia más alta de tuberculosis.

NAJERA: Me gusta la presentación de Terris sobre las tareas de la epidemiología. Cuando hablamos de la función de la epidemiología con respecto a los grupos de alto riesgo, creo que deberíamos ir más allá de los grupos conocidos y tratar de encontrar otros nuevos. Considero que deberíamos insistir en que los grupos de alto riesgo queden definidos por su mortalidad y morbilidad. Y debemos alentar a que se hagan estudios generales. El tipo de estadísticas vitales o de datos de población que poseemos ahora no siempre nos permiten hacer un estudio de la población de acuerdo con la ocupación o la clase social. Debemos insistir en la obtención de datos demográficos más precisos. En la actualidad es difícil determinar cómo están constituidos los grupos ya que las categorías no se encuentran bien definidas o son heterogéneas. Esto afecta la precisión de la investigación epidemiológica.

Otro punto que se debe resaltar es que nuestros servicios de salud se han desarrollado tanto, en especial en lo que se refiere a la atención médica, que poblaciones enteras se han vuelto "medica-

lizadas". A esto lo llamamos sistema de atención de salud, pero en realidad es un sistema orientado hacia las enfermedades, un sistema de atención médica. Hay demasiada "medicalización" en nuestro sistema de salud. Quizá haya llegado el momento de agregar una cuarta dimensión a la tríada epidemiológica básica de tiempo, lugar y persona. Deberíamos incluir el sistema particular de salud que presta servicio a una población. Al clasificar poblaciones, en especial países, la OPS siempre los ha agrupado por región geográfica: Caribe, Sudamérica, Centroamérica y así sucesivamente. Esto engloba a países tan diferentes como Nicaragua y Honduras. En efecto, son vecinos, pero sus sistemas de salud son diferentes, tanto que no deberían figurar en la misma categoría. Esas diferencias existen incluso dentro del mismo país. Aun en casos en que se tiene un sistema nacional de salud como en Inglaterra, en ocasiones hay diferencias en la utilización del sistema por parte de los diferentes grupos sociales. Esto es muy importante debido a que la atención o la prevención están determinadas por la forma en que la gente utiliza los servicios. Me parece que ha llegado el momento de considerar el sistema de salud como una cuarta dimensión importante en todos los estudios epidemiológicos.

TERRIS: Da la impresión de que usted está refiriéndose ahora a la investigación de los servicios de salud como una totalidad, pero de lo que estamos hablando es de la función de la epidemiología. Creo que si no nos limitamos a los estudios del impacto, a los estudios del efecto que ejercen los servicios de salud en las enfermedades y en la situación de salud, entonces, de pronto, estamos haciendo de todo. Ya no estamos haciendo exclusivamente epidemiología. ¿Quién está utilizando los servicios? A mi juicio esto lo debe determinar la investigación de los servicios de salud. Como usted dice, ni aun en Inglaterra, con un Servicio Nacional de Salud, los pobres están obteniendo tanto como los ricos, por un sinnúmero de razones. Entre ellas puede ser que los pobres no comprenden a cabalidad lo que los servicios de salud pueden hacer por ellos. Pero este es un problema general de investigación de los servicios de salud. El estudio de la utilización es parte de la totalidad de la investigación de los servicios de salud. Considero que tenemos que atenernos al papel de la epidemiología porque en realidad no tenemos una función ahora. Nadie nos hace caso.

BUCK: Estoy de acuerdo con todo lo que está diciendo usted. Creo que nos pudiera servir de ayuda el recordar las raíces históricas de la epidemiología: es el estudio de las causas y los efectos. Los efectos incluyen el impacto de la atención de salud. No es una distorsión del enfoque epidemiológico original insistir en que tenemos una función que desempeñar en los estudios etiológicos del impacto. Ahí no hay desviación.

NAJERA: Lo que quiero decir es que la utilización de los servicios de salud es una dimensión muy importante de la epidemiología de las enfer-

medades crónicas; la función de la epidemiología no se limita a la etiología. Considérese, por ejemplo, la diferencia que hay en la evolución de la hipertensión en las personas que tienen acceso a los servicios de salud y en las que no lo tienen. Esto es lo que quiero poner de relieve. Las personas también difieren según el tipo de servicios de salud de que disponen, el grado de "medicalización" que reciben, y si son objeto de observación ulterior o no. Nuestros servicios de salud se han vuelto tan complicados y sofisticados que ahora son un factor de salud. Y muchas veces son un factor negativo, razón por la que también podríamos incluir la importancia de las enfermedades yatrógenas.

LLOPIS: También tenemos que decir algo en cuanto a la evaluación de las nuevas tecnologías en términos del impacto y la sobrevida, porque la tecnología es muy costosa. Esta evaluación reviste importancia extrema para los países latinoamericanos ya que son grandes consumidores de tecnología importada.

NAJERA: Este punto es de gran trascendencia. ¿Quién decide qué tecnologías son importantes para aquellos países que no las producen directamente? ¿Por qué se utilizan o importan o se introducen en el sistema? ¿Qué prioridades representan? La epidemiología proporciona la única respuesta a esto, pero en la actualidad los fabricantes de tecnologías y los ministerios de salud son los que toman esas decisiones. La tecnología puede ser la solución para algunos problemas, pero a un costo muy elevado. Además, puede que haya otros problemas más importantes. Considero, pues, que ese es el lugar para la epidemiología.

Otro aspecto es el del papel de la epidemiología en cuanto a definir las clases sociales. ¿Qué es clase social? Debemos interesarnos en el origen de las clases sociales desde un punto de vista laboral: lo que gana la gente, dónde trabaja. Debemos interesarnos en cómo las clases sociales influyen en el desarrollo de las enfermedades. La epidemiología debería utilizarse para definir grupos, a los que podemos llamar clases sociales, que están sujetos a diferentes condiciones. Deberíamos utilizar la epidemiología para reclasificar profesiones u ocupaciones o maneras de vivir con objeto de llegar a una mejor definición de las clases sociales.

Hemos dicho antes que el sistema de salud en Inglaterra no es tan bueno. Es cierto, no es tan bueno, pero es mejor que el de los Estados Unidos o el de España. Nosotros no tenemos nada y algo es mucho mejor que nada. Pero de todos modos, no es lo bastante bueno. Entonces, ¿por qué no utilizar la epidemiología para descubrir cómo se puede mejorar?

BUCK: Expuso usted un buen argumento acerca de las clases sociales y de las categorías ocupacionales, y estoy de acuerdo en que el sistema británico de estadísticas ocupacionales puede tener muchas imperfecciones, y que ellos lo saben, pero, como usted dice, la mayoría

de los países no tiene ningún sistema. Mi propio país es un caso ilustrativo. El Canadá podría tener datos sobre mortalidad ocupacional debido a que en el certificado de defunción se registra la ocupación principal en vida. Sin embargo, por alguna razón esto no se incluye en el sistema estadístico; es probable que por la misma razón no aparezca en el sistema de los Estados Unidos.

TERRIS: La razón por la que así ocurre en los Estados Unidos es que la ideología dominante insiste en que no hay clases sociales en este país. ¿No sabía usted que se supone que este es el país sin clases sociales?

BUCK: Bueno, usted nos está dando una razón filosófica.

TERRIS: Es que no quieren estudiar las clases sociales.

NAJERA: ¿Cuál es la razón en el Canadá?

BUCK: Tampoco nosotros las queremos estudiar. Es la misma razón.

NAJERA: ¡Los países sin clases sociales!

BUCK: La cuestión es que antes de que podamos comprender plenamente el factor clase social necesitamos tener este tipo de datos de diversos países.

Quisiera reiterar que debería haber más estudios como el de Cassel. Este fue uno de los investigadores modernos que estableció de nuevo una modalidad de investigación que probablemente tiene orígenes clásicos. Esa modalidad comienza con la fecunda hipótesis de una causa que puede conducir a muchas enfermedades. Creo que tenemos algunas enfermedades que son manifestaciones intercambiables de una gran causa. Si toda nuestra investigación se relaciona exclusivamente con una enfermedad, puede que pasemos por alto esas grandes causas. Hay mucho que no sabemos, ya que por cada enfermedad que uno examina, incluso cuando uno parece que ya sabe bastante de su etiología, siempre hay una variación en frecuencia sustancial no explicada. Es posible que la variación no explicada surja de manera diferente para cada enfermedad, pero bien puede ser igualmente que gran parte de ella proceda de una fuente común. Esa fuente común sería una gran causa. Una razón por la que descuidamos este enfoque es que los fondos de investigación se aplican para enfermedades específicas.

NAJERA: Usted ha planteado un punto en verdad muy importante, la definición de enfermedad. Puede que no sea tan necesario para las enfermedades agudas, pero sí lo es para las crónicas. Para colaborar en el estudio de enfermedad, tenemos que pensar mucho en la redefinición de las enfermedades desde los puntos de vista clínico y epidemiológico. Yo siempre uso el ejemplo de las fiebres antes del siglo XIX. Casi todas las enfermedades agudas de la época se clasificaban simplemente como fiebres. ¿Por qué no podríamos decir que nos encontramos ahora en la misma posición con res-

pecto a los tumores, al cáncer, o a las llamadas enfermedades cardiovasculares? Tenemos que recurrir a la epidemiología para llegar a mejores definiciones, en un sentido práctico. Esta es también una de las funciones de la epidemiología: redefinir los problemas de la salud. Esto es algo que la Organización Mundial de la Salud podría incorporar a la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Nos encontramos al final del siglo XX y ha habido muy pocos cambios desde el final del siglo XIX, cuando se adoptó la primera clasificación internacional. Tenemos una tecnología un poco más sofisticada, pero no hemos tenido ningún cambio conceptual.

TERRIS: Quisiera referirme a algunos de los temas examinados antes. Estimo que, pese a todas las críticas de que ha sido objeto, el sistema inglés de definir las clases sociales es bastante bueno. Ha producido más labor de epidemiología y más indicaciones, más inferencias, que cualquier otro sistema que se les ocurra a ustedes. No se le debe restar importancia. Por ejemplo, si examinan ustedes algunos de los estudios ingleses y escoceses a largo plazo sobre el desarrollo infantil, una cosa interesante que se observa en ellos es que tomaron la Clase III, los trabajadores especializados, y la dividieron en trabajadores manuales y trabajadores de oficina. Los resultados fueron fascinantes, porque resultaron ser dos clases diferentes. Los trabajadores manuales de la Clase III se parecían más a los trabajadores semiespecializados (Clase IV) y a los trabajadores no especializados (Clase V), en tanto que los trabajadores de oficina de la Clase III se asemejaban más a las clases superiores (I y II). Lo que se tenía realmente era la diferencia entre trabajadores intelectuales y manuales dentro de la clase de trabajadores especializados.

Otro punto que hay que señalar es que el campo de las enfermedades mentales precisa de gran atención. No es mucho el trabajo que se ha hecho en él. Antes hablamos de los problemas de la mala adaptación y de la falta de bienestar. Además de la necesidad de ocuparnos de los graves problemas psiquiátricos, también necesitamos concentrarnos en las personas neuróticas, en las que se sienten infelices, en las que no son realmente parte de su sociedad, en aquellas cuya vida consiste en trabajar y después volver al hogar a ver televisión, o sea, en las personas que en realidad no están viviendo. Este tipo de problema tiene que ver con el bienestar, con la salud positiva y con el desempeño de las personas y nosotros deberíamos abordarlo.

BUCK: En verdad ha puesto usted el dedo en la llaga. Cassel, por ejemplo, no se limitaba al estudio de la enfermedad manifestada en perturbaciones emocionales. Los estudios que llevó a cabo de la población rápidamente urbanizada del Valle de los Apalaches, o los que hizo de los maoríes que se trasladaron de islas remotas a Nueva Zelandia, indicaron que cambios sociales profundos estaban aso-

ciados no solo con lo que llamaríamos perturbaciones psicológicas, sino también con enfermedades cardiovasculares y muchas otras enfermedades supuestamente físicas. Me imagino que nadie de los aquí presentes va a poner en tela de juicio la relación psicosomática. No deberíamos separar como con un muro las enfermedades físicas de las psicológicas.

TERRIS: Yo sí lo haré. Aunque creo que existe esa relación, a mi juicio se ha exagerado.

BUCK: Pero es que solo tenemos que mirar a la anatomía del cuerpo humano, su fisiología, para darnos cuenta de que todo él es una pieza, ¿no es cierto?

TERRIS: Puede que todo él sea una pieza, pero creo que ha habido mucha teoría con base en eso, sin demostración real.

BUCK: Convengo con usted en eso. Pero mi argumento es que necesitamos más demostración. Aparte de los posibles efectos de los fenómenos culturales en todas las enfermedades, de todos modos es importante considerar los trastornos psicológicos. Mire toda la mala salud y violencia relacionada con el maltrato a los niños que se transmite de una generación a otra. Esto es una parte muy grave de nuestra mala salud y simplemente no sabemos dónde tratar de romper el ciclo. Creo que esta cuestión es profundamente ilustrativa del tipo de malestar psicológico que no refleja su verdadera índole en ninguna de las tasas de mortalidad con que contamos.

TERRIS: En efecto, si toma usted la drogadicción o el alcoholismo como ejemplo, encuentra que son en verdad enfermedades sociales. Se registran sobre todo en los negros, chicanos, puertorriqueños, en los grupos más oprimidos de la sociedad estadounidense. Y el maltrato infantil se encuentra en su mayor parte entre los trabajadores industriales, de nuevo entre los grupos más necesitados de nuestra sociedad.

BUCK: Algunos consideran que se encuentra en todas partes, pero que no se diagnostica de igual manera en todas las clases.

NAJERA: Aquí hay una cuestión interesante que señalar. Tomemos como ejemplo el abuso de drogas. Hoy lo encontramos entre los pobres, pero hace 30 años ocurría entre los ricos. Deberíamos preguntarnos porqué el abuso de los estupefacientes se ha desplazado desde los grupos de altos ingresos a los de bajos ingresos en la sociedad. Alguien ha hecho algo que ha puesto los estupefacientes en manos de otra parte de la sociedad. Deberíamos interesarnos en conocer las razones que hay detrás de ese cambio.

La función de la familia también es un punto importante que investigar. Puede abrir una puerta completamente nueva para la epidemiología. O bien puede indagarse la función de la mujer en la prevención de las enfermedades, o en la mortalidad infantil,

o con respecto a problemas relacionados en general con la reproducción. El papel de la mujer, aunque todavía tiene un largo camino que recorrer, ha cambiado de manera drástica en el curso de los últimos 20 a 60 años, dependiendo del país. En muchos países se dice que se considera a las mujeres como iguales a los hombres, pero no es cierto. Las mujeres tienen aún mucho que avanzar. El objetivo debe ser no solo lograr que las mujeres trabajen en empleos dominados tradicionalmente por los hombres, sino que también debe permitírseles que participen en toda la formulación de decisiones. Estas cuestiones no deben aplicarse nada más a un puñado de mujeres, sino que todas ellas deben tener las mismas oportunidades que los hombres. Pero todo esto es todavía muy difícil, es decir, el definir su función psicológica u ocupacional, el determinar el lugar que ocupan. Hemos venido estudiando los efectos que los papeles cambiantes de la mujer han tenido en la familia a partir del decenio de 1930. Es muy interesante ver estos efectos y sus repercusiones en algunas cosas como la mortalidad infantil. A menudo damos por sentado que solo enfermedades como la diabetes están claramente vinculadas con las diferencias por sexo y que todo lo demás es lo mismo, toda vez que las diferencias no aparecen en las estadísticas de mortalidad o bien no son significativas desde el punto de vista estadístico. Debemos analizar el comportamiento de diferentes enfermedades en cada sexo. Nos debemos preguntar, por ejemplo, a qué se debe que las mujeres siempre constituyan el 60% o más de los pacientes que acuden a las clínicas o a las consultas. ¿Se debe esto a que no están trabajando o a que se enferman en mayor número? ¿Cuáles son los efectos de esta situación en los niños? No analizamos estas cosas con la profundidad suficiente porque siempre miramos la mortalidad; también debemos prestar más atención a la salud positiva. ¿Cuál es la salud positiva en el hombre o la mujer que trabaja, en especial si él o ella no es un trabajador industrial? ¿Qué es una vida saludable en un ama de casa? En el caso de las mujeres, ¿cuál es el efecto combinado de las labores del hogar y un trabajo en malas condiciones fuera del hogar? Todos estos son nuevos campos interesantes de estudio.

BUCK: Lo que acabo de oír me induce a decir que los epidemiólogos puede que estén listos para volver a trabajar con algunos de sus antiguos asociados. Anteriormente mencionamos el período en que trabajábamos estrechamente con los sociólogos. No puedo asegurarlo, pero me parece que nos hemos estado alejando un poco de esa relación. Lo que me hizo pensar en esto fue el reciente libro de Yuri Brockson-Brynner, *The Handbook of Evaluation Research* (Manual de investigación evaluativa), el que tiene un capítulo acerca de la evaluación de la Head Start Operation (Operación Ventaja Inicial), un programa educativo y cultural para niños preescolares menos favorecidos. En ese largo y detallado examen se expone el argu-

mento de que en las familias con más privaciones, las que viven en las circunstancias más terribles, no se observó efecto alguno de la ambientación cultural y educativa, ni siquiera de índole transitoria. El autor menciona algunas referencias que sugieren que si se introdujeran transformaciones fundamentales en el ambiente de esa gente—en oposición a solamente la enseñanza en el hogar, la participación de los padres y la escolaridad adicional—podría haber una mayor posibilidad de cambio. Simplemente estoy tratando de llegar gradualmente a la idea de que tal vez los epidemiólogos interesados en los aspectos amplios de la etiología de las enfermedades debieran aliarse con los psicólogos y sociólogos. Puede que nos estemos arraigando demasiado en la biología para hacer sentir todo nuestro efecto. Además, nuestros conocimientos pueden incluso prestar un poco de asistencia a algunas personas que actúan en esos otros campos. Pero aun en el caso de que no nos necesiten, mediante nuestra asociación con ellas pudiéramos encontrar que nuestras propias ideas adquieren nuevo valor.

NAJERA: En 1983, en un seminario de la OPS en Buenos Aires, analizamos los usos de la epidemiología, en especial en materia de investigación. Recordemos que la epidemiología es una ciencia. No olvidemos quién se supone que va a beneficiarse de ella y traemos de mantenerla libre de los intereses de los grupos más poderosos de la sociedad. Si no hacemos algo para liberarnos de esos intereses, no podremos concentrarnos realmente en esos grupos más necesitados de nuestra sociedad que se supone son el objeto de nuestros estudios. Eso no es fácil. Aun cuando queramos concentrarnos en ellos, hay algo que nos distrae. De alguna manera siempre encontramos razones o bien no hallamos los fondos necesarios para llevar a cabo los estudios que hacen falta.

TERRIS: En los Estados Unidos e Inglaterra tenemos una tradición bien establecida de investigación epidemiológica, y la OPS ha enviado a personas de numerosos países latinoamericanos para que reciban el mejor adiestramiento que puede obtenerse en el mundo en instituciones de renombre de esos dos países. Sin embargo, cuando esas personas regresaron a sus países no aconteció mucho en términos de investigación. Por alguna razón se vieron involucrados en la enseñanza, o en alguna otra cosa. De alguna manera deberíamos hacer que nuestra tarea consistiera en indicar que la labor de un epidemiólogo es dejar de hablar y realizar algún trabajo, un trabajo de investigación. Si los epidemiólogos no realizan algunos estudios buenos de investigación, no están cumpliendo su cometido. Y tenemos que hacer hincapié en esto, toda vez que parece ser un verdadero problema en América Latina. Creo que probablemente es así también en gran parte del mundo en desarrollo que no tiene una tradición de investigación. Es en estos lugares donde debe desarrollarse.

BUCK: Creo que tiene usted razón. Tal vez el problema que surge con muchas de esas personas es que cuando regresan a sus países, si no tienen una "masa crítica" a la que volver, se convierten en solitarios. Esto es muy duro, muy desmoralizador. Uno tiene que poseer una gran curiosidad intelectual para seguir haciendo investigación cuando no se tiene a nadie para hablar acerca de ella. La tarea es doblemente ardua si se está rodeado de personas que tratan de desviar de la investigación las energías de uno. La solución a este problema es difícil. Por una parte, no se quiere situar a todas esas personas en un lugar y privar al resto del país del adiestramiento que han recibido. Por otra parte, tampoco se quiere dispersarlos como si fueran semillas. Nadie planta jamás una sola semilla en un jardín con la esperanza de obtener un lecho de flores. Por lo común se plantan varias semillas en un lugar, ¿no es cierto?

NAJERA: Lo que probablemente ocurre en América Latina, al igual que en muchas otras regiones, es que se ve con temor a la epidemiología porque puede revelar los problemas reales, las raíces sociales de la mayoría de nuestros problemas de salud. Esa es la razón por la que no se estimulan en absoluto el trabajo epidemiológico y la investigación epidemiológica. A los epidemiólogos se les dice que no hay dinero, se les indica que deben ser prácticos. Bueno, este es un caso en que el ser práctico significa ¡no ser práctico! Si no se hace ninguna labor de investigación, si no se desarrollan los propios servicios epidemiológicos, no se está procediendo de manera práctica. Lo que uno está haciendo es prestar servicio a otro. Eso es lo que está ocurriendo. Los epidemiólogos son adiestrados en los Estados Unidos o en Inglaterra y después son absorbidos por los servicios de salud o los ministerios, es decir, la maquinaria burocrática que quiere ser práctica. Llegan allí como una pequeña pieza de la maquinaria y son completamente absorbidos por ella. Terminan haciendo lo que los jefes quieren que hagan.

TERRIS: Pero ¿no podría esta discusión destacar el concepto de la masa crítica y los centros de excelencia en la investigación epidemiológica? Pongamos empeño especial en que debe procurarse realmente crear esos centros de investigación en epidemiología donde uno puede tratar de obtener una masa crítica.

BUCK: Aunque fui yo la que planteé la cuestión de una masa crítica, ahora me siento un poco temerosa de ella. El peligro estriba en que en un mundo científico empresarial habrá unos pocos centros que simplemente harán acopio de todo el talento disponible y empobrecerán al resto del país. ¿No sería posible obtener una masa crítica sin un grado indebido de centralización? Puede que una masa crítica no tenga que ser tan grande, porque cuando se vuelve grande esto conduce en realidad a una labor de investigación por comité.

TERRIS: Cuatro o cinco personas en un lugar, eso es suficiente para una masa crítica.

BUCK: En efecto, eso podría evitar el complejo del "centro de excelencia" gigantesco. Debe tratarse de evitar esto debido a que, en los países pequeños en especial, siempre hay un centro al que le gustaría concentrar los recursos de todo el país.

NAJERA: La masa crítica es un problema muy difícil de discutir. Si utilizamos tasas cuando comparamos países, también deberíamos usar tasas cuando hablamos de masas críticas de epidemiólogos. Por ejemplo los Estados Unidos, un solo país, tiene 250 millones de habitantes. Se necesitaría toda Sudamérica para alcanzar una población similar. La población de Sudamérica se divide en varios países, cada uno de los cuales actúa de manera separada. En consecuencia, el problema de tener una masa crítica para la labor de análisis o investigación se complica por el hecho de que todos los países, con excepción de cuatro o cinco, tienen menos de 20 millones de habitantes. En su mayoría tienen poblaciones muy pequeñas y cada uno quiere tener de todo.

TERRIS: La otra cosa que ocurre es que en un instituto de cardiología, por ejemplo, tendrán un epidemiólogo muy bien adiestrado en la Escuela de Higiene de Londres. Después, en una institución de neurología o en un instituto de enfermedades vasculares periféricas encontrará usted también un epidemiólogo aislado. En cada instituto habrá un epidemiólogo rodeado de 100 clínicos. Pero si tienen ustedes un epidemiólogo rodeado de cientos de clínicos y de personal de laboratorio, no podrá hacer nada. Lo que tendrían que hacer es mantener un epidemiólogo en cada instituto, pero dejarles también que sean parte de un grupo, de un centro en el que haya dos, tres o más individuos no afiliados con los institutos, que sean los teóricos del grupo. De esa manera se pueden reunir regularmente con los epidemiólogos procedentes de todos los institutos y compartir unos con otros. Lo que la gente necesita realmente es hablar entre sí para examinar los problemas. Deben crearse mecanismos para que los epidemiólogos de los diferentes centros se reunan y examinen de manera conjunta lo que están haciendo.

NAJERA: En España fundamos una sociedad epidemiológica donde tratamos de reunirnos.

TERRIS: ¿Cuál es la experiencia de América Latina? ¿Hay centros allí?

LLOPIS: Casi todos los países tienen centros, pero estos en su mayoría no son parte de los servicios de salud. Otro problema es que aunque muchos individuos se califican a sí mismos de epidemiólogos, un buen número de ellos no está trabajando en la disciplina. La mayor parte del tiempo administran programas de control de enfermedades y esto sigue la tradición de la práctica de la epidemiología en América Latina. La labor de investigación no es una prioridad. Esta asociación estrecha con los programas de control de enfermedades no es mala por sí misma. Se trata simplemente de que si solo comprende

administración, y la epidemiología no se utiliza en absoluto, entonces en lugar de que el epidemiólogo se encargue de las actividades de control, son estas quienes se adueñan del epidemiólogo.

BUCK: Considero que deberíamos hacer algunas observaciones con respecto a las tendencias en el adiestramiento en epidemiología porque son importantes. Por mi parte desalentaría el que hubiera una tendencia hacia la especialización rígida dentro de la epidemiología. Digo esto porque en la actualidad se habla mucho de la epidemiología clínica. Aunque en el curso del trabajo y los contactos de un epidemiólogo puede producirse cierto grado de especialización, es un gran error dar carácter institucional a la fragmentación en un campo que todavía es relativamente nuevo. Me asusta realmente la utilización de una "E" mayúscula y una "e" minúscula, o los términos "dura" y "blanda", como si se tratara de pornografía, o bien epidemiología "clínica" y "clásica". Creo que deberíamos hacer todo lo que esté a nuestro alcance para suprimir la especialización excesiva, que ha sido la perdición de la medicina y pudiera ser también la ruina de nuestra disciplina.

NAJERA: Creo que va en contra de la esencia de la epidemiología dividirla en ramas. La epidemiología tiene que ser integral. No se puede ser realmente un epidemiólogo si uno no está pensando en todos los aspectos de la salud. Aunque los epidemiólogos pueden estar en contacto con un tipo específico de trabajo, o aplicar la epidemiología a un grupo específico de enfermedades o a un grupo específico de la población, nunca deben perder de vista el problema de la salud en conjunto.

La mejora en el adiestramiento en epidemiología debe comenzar antes de la graduación, debe iniciarse en las facultades de medicina. Para que la gente ingrese en el campo de la epidemiología, se necesitan tal vez dos cosas: poseer un interés científico y un interés por la comunidad. Lo que las facultades de medicina hacen ahora es admitir a los estudiantes y lograr que estos se interesen solo por los individuos, con lo que convierten a los estudiantes en médicos típicos, biológicos, orientados hacia el individuo y que atienden nada más a problemas de salud muy específicos. Tenemos que cambiar eso. Debe nutrirse y fomentarse el interés social. Si lo hacemos tendremos un médico más científico, más orientado hacia la comunidad, un médico al que se puede adiestrar entonces como un verdadero epidemiólogo.

LLOPIS: He participado en muchos programas de adiestramiento para epidemiólogos, especialmente sobre vigilancia epidemiológica, y en conjunto todos han sido sumamente decepcionantes. A mi juicio, tenemos que cambiar todo nuestro enfoque. Creo que no debemos empezar con programas de adiestramiento, sino más bien con programas de investigación. Considero que ningún esfuerzo que despleguemos orientado hacia el adiestramiento tendrá éxito si la

gente no tiene dónde trabajar ni dónde desarrollar sus aptitudes e intereses cuando terminen esos programas. Debe adiestrarse al personal en programas de investigación cooperativa de modo que podamos tener ambas cosas al mismo tiempo: un lugar donde trabajar al volver que puede proporcionar la masa crítica y ese centro de excelencia del que estábamos hablando. Si no hacemos esto tendremos los mismos problemas a los que nos hemos enfrentado durante muchos decenios y no obtendremos resultados muy buenos.

TERRIS: Quiero abordar varios problemas y voy a hablar con base en mi propia experiencia. En un país del Asia están comenzando a crear una escuela de salud pública. Como parte de ese esfuerzo, el Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología me pidió que diera un curso acerca de los fundamentos de la epidemiología, el mismo que he estado impartiendo en la sesión de graduados de verano de la Universidad de Minnesota por 20 años. Tuve 28 estudiantes: 14 hombres y 14 mujeres. Todos eran médicos, salvo uno o dos estadísticos, lo cual también es típico de los países en desarrollo; todos trabajaban en epidemiología en la facultad de medicina o en el ministerio o los diversos institutos, sin embargo apenas sabían algo de epidemiología. (Me han dicho que esto también es típico.) Lo que se les enseña como epidemiología es la prevención de las enfermedades infecciosas, de suerte que saben mucho acerca de los aspectos clínicos de las enfermedades infecciosas y de los métodos de control de esas enfermedades, pero no saben cómo hacer un estudio epidemiológico. No tienen ni la más ligera idea de cómo hacerlo. Esto ilustra, me parece, uno de los grandes problemas que se plantean en el adiestramiento en epidemiología.

La principal tarea en el mundo entero consiste en enseñar epidemiología esencialmente en términos de métodos de estudio y métodos de investigación. ¿Cuáles son los conceptos básicos? ¿Cuáles son los métodos de investigación básicos? Creo que ese sería mi primer punto.

El segundo punto, también con base en mi propia experiencia, lo aprendí de John Fox y Henry Gelfand, en Tulane University, donde yo enseño. Aunque en Tulane dictamos conferencias, no enseñamos primordialmente por medio de conferencias, sino que enseñamos principalmente mediante ejercicios. Sé que están ustedes familiarizados con mis ejercicios orientados hacia las enfermedades que aparecen en *The Bank of Epidemiology Exercises* (El banco de ejercicios en epidemiología). Cada ejercicio sigue desde su origen la evolución de la epidemiología de una enfermedad específica, como la poliomielitis o las enfermedades coronarias o la tuberculosis. Creo que este enfoque es muy importante, porque los ejercicios utilizan datos de problemas de investigación reales, no son simplemente conferencias. Tengo la impresión que casi toda la epidemiología que se enseña en el Tercer Mundo es a base de conferencias. La enseñanza por medio de conferencias entra por

un oído y sale por el otro, a menos que uno trate de trabajar con datos y pensando a fondo en el problema.

El tercer punto que quiero exponer es que nos estamos engañando a nosotros mismos si pensamos que vamos a llegar a alguna parte sin estimular el trabajo de investigación. Estoy completamente de acuerdo con Llopis en que la gente tiene que aprender haciendo; debe participar en una situación de investigación y aprender de esa experiencia, y la única manera de que esto ocurra es si se facilita el dinero para ello. Ahí radica la razón principal del tremendo desarrollo de la epidemiología en los Estados Unidos, mayor que en cualquier otro país, mucho mayor que en Inglaterra, ya que allí nunca tuvieron nuestros recursos. Derrochamos millones de dólares en investigación epidemiológica de todos los niveles de calidad, tal como hicimos con la investigación médica. Asignamos dinero en abundancia a esto. Ahí tenemos, por ejemplo, el MRFIT, que costó millones de dólares. En América Latina no se puede asignar esa cantidad de dinero; no se la tiene. Me parece que la idea de la OPS es reservar un cierto monto de dinero de subvenciones para que los países latinoamericanos hagan labor de investigación. Para la investigación epidemiológica en América Latina, la OPS sería como los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América. Esto es muy importante. Por último, nosotros los epidemiólogos debemos tratar de convencer a los gobiernos, a los ministerios de salud, para que destinen dinero a la epidemiología. Debemos cortejarlos.

LLOPIS: El problema con aumentar los recursos financieros es que en la presente coyuntura la mayor parte de los fondos va a la atención médica. En algunos casos más del 80% del dinero se destina al pago de sueldos. Hay muy poca posibilidad de redistribuir los recursos, lo cual se debe a que hemos sido unos planificadores deficientes y hemos malgastado el poco dinero que se tenía disponible.

NAJERA: Creo que este problema del adiestramiento es muy complicado. Lo que dijo Llopis acerca de tener un lugar donde la gente pueda hacer trabajo de investigación al regresar es probablemente lo más importante. Hacen falta no solo servicios sino también investigaciones para atraer a la gente y mantenerla interesada en ese campo. Pero, de todos modos, quisiera volver a referirme al adiestramiento de los estudiantes universitarios no graduados, porque si no hacemos algo en esa etapa después será muy difícil cambiar a la gente que ya ha sido adiestrada para pensar en términos de individuos y reformarla transformándola en epidemiólogos. En 1962 comencé a comparar los planes de estudios de las facultades de medicina de muchos países, sobre todo en los llamados países desarrollados. Estuve tratando de encontrar el lugar para la epidemiología, para la medicina preventiva y para la medicina comunitaria, y descubrí que prácticamente ningún plan de estudios hacía hincapié en la prevención ni en la salud de la comunidad durante los cuatro

primeros años de la enseñanza universitaria. Desde entonces la situación ha cambiado muy poco en la mayoría de los países.

TERRIS: Se ha empeorado.

NAJERA: Recuerdo que por aquel entonces sometí a consideración una propuesta para incorporar la epidemiología al plan de estudios de medicina. Primero propuse introducir lo que denominé "anatomía de la comunidad", o sea demografía, al principio del plan de estudios, al mismo tiempo que se enseñaba anatomía individual a los estudiantes. El objetivo consistía en sembrar la idea en la mente de los estudiantes de que no solo eran individuos, sino que estos individuos viven juntos en una comunidad. Esta comunidad tiene una forma y una distribución por edad y otras características, y se puede estudiar a través de la demografía. Luego, en el momento en que estudiaban fisiología individual, propuse también introducir a la sociología como "fisiología de la comunidad". Por último, la epidemiología se introduciría al mismo tiempo que estudiaran patología general. En otras palabras, de igual modo que comprenden el proceso de la enfermedad en el individuo también deben comprender el proceso de la enfermedad en la comunidad. Pero mi propuesta no se ha aplicado jamás en ninguna parte. Ha habido varios intentos de cambiar el plan de estudios médicos de graduados, pero no creo que ninguno de ellos se ha planificado—en realidad—de manera radical.

TERRIS: Mi experiencia me ha convencido de que nos estamos engañando a nosotros mismos si pensamos que vamos a cambiar a la mayoría de los estudiantes de medicina. Sin embargo, creo firmemente que en las facultades de medicina debemos tener departamentos de medicina de la comunidad, preventiva y social. Pero, si dependiera de mi decisión, si yo fuera a comenzar de nuevo desde el principio, no pediría que se diera un curso obligatorio de epidemiología para todos los estudiantes. En lugar de eso desearía que se ofreciera un atractivo curso electivo de epidemiología para los estudiantes que se interesaran en él. En los Estados Unidos, solo del 5 al 10% de todos los estudiantes son socialmente conscientes, de verdad socialmente conscientes, y esos son los que van a dedicarse a la salud pública. Algunos comenzarán su carrera como clínicos, de pronto les entrará el entusiasmo y pasarán a la salud pública. Estos son los que hay que descubrir entre los estudiantes de medicina y a los que debe enseñarse y alentarse para que se orienten hacia la salud pública y el adiestramiento de graduados en esta disciplina.

BUCK: Estoy completamente de acuerdo con usted acerca del curso electivo. Pero el problema es que no se puede hacer que la gente vaya a ver una película a menos que se le muestre una sinopsis. Si no hay un curso básico de epidemiología, ¿cómo puede atraer usted a estudiantes interesados al curso electivo?

TERRIS: Creo que tiene usted razón. No se trata de enseñar epidemiología a todo el mundo, sino de hacer que el curso de introducción absorba a las personas interesadas y trabajar con ellas. De lo contrario uno se engaña a sí mismo. En realidad yo fui un gran fracaso, y cada vez que visitaba una facultad que decía que su programa de adiestramiento en epidemiología funcionaba con éxito, después de hablar un rato con ellos, descubría que la epidemiología era un fracaso allí también.

BUCK: Yo también pensé siempre que yo era un gran fracaso, pero el otro día, por razones que no vienen al caso, me puse a reflexionar y traté de calcular el número de personas en las que sabía con certeza que había ejercido alguna influencia. Fue un número muy reducido pero que, multiplicado por sí mismo, podría ser suficiente. Es como utilizar la tasa neta de reproducción que mide cuántas hijas nacerán de una cohorte de niñas recién nacidas. Si el promedio es una, se logra el reemplazo. En consecuencia, podríamos calcular cuántos epidemiólogos tenemos que producir para tener un número suficiente. En primer lugar, por supuesto, tenemos que decidir cuántos serían suficientes. Evidentemente no queremos convertir en epidemiólogos al 50% de cada clase de medicina. Pudiera ser muy peligroso si lo hiciéramos.

NAJERA: Bueno, hay otra posible solución a este problema que mi padre propuso hace muchos años. Enseñaba en la Argentina después de haber tenido buena experiencia como epidemiólogo en los servicios de salud de España. Creía que era imposible hacer que los estudiantes de medicina se dedicaran a la epidemiología, que era un esfuerzo estéril. Expuso el criterio de que lo que necesitaba la sociedad era una carrera completamente nueva, y que la salud pública y la epidemiología deberían ser disciplinas independientes; que deberían incluir sociología, economía, demografía y todas las asignaturas que sabemos necesitamos, pero con mucha menos medicina. Por lo menos no tanta otorrinolaringología, oftalmología, cirugía, ni anatomía.

BUCK: Antes solía pensar que esta era una solución atractiva. Pero si echamos una mirada a la Unión Soviética vemos que puede que no resulte. Su plan de estudios médicos se divide en áreas separadas, de modo que algunos estudiantes se dedican a la estomatología, otros se encauzan hacia la medicina clínica o la pediatría, y algunos se dedican a la salud pública. Ahora bien, de este mecanismo de áreas separadas no parece haber surgido gran cosa, tal vez debido a que el área de salud pública no contiene suficiente instrucción en epidemiología.

NAJERA: El ejemplo de la Unión Soviética no es válido porque las divisiones de los planes de estudios son todas especialidades de la medicina, y ese no es realmente el punto. Lo que mi padre proponía era una carrera completamente diferente, otra carrera. Hasta tal punto que

uno no podía pasar de la salud pública a la práctica clínica. Esto hubiera sido como pasar de la medicina a la ingeniería. El plan de estudios pudiera tener cierto contenido médico, principalmente las ciencias básicas y patología general, o conocimiento sobre el proceso de las enfermedades, pero no tendría mucho contenido clínico. Otro enfoque, el de la escuela premédica en Inglaterra, tampoco ha tenido mucho éxito debido a que nunca fue lo bastante ambicioso. En España tenemos algo semejante en una de nuestras facultades, en Alicante, pero tampoco va lo bastante lejos. A los estudiantes de primer año les dan esta introducción previa a los aspectos de salud, pero después pasan al componente clínico y médico más o menos como de costumbre.

TERRIS: Considero que lo que está aconteciendo en los Estados Unidos es muy interesante desde ese punto de vista. En los tiempos de antaño, en mi generación, para ser epidemiólogo uno tenía que ser médico y hombre. Ahora tenemos programas de doctorado en epidemiología. Mi conjetura es que en las escuelas de salud pública casi todos los candidatos al doctorado que tienen éxito no son médicos, y que por lo menos la mitad son mujeres. Lo que también está ocurriendo es que todo el campo de la salud pública y de la administración de la atención médica, tanto en las escuelas de salud pública como en la práctica, se está convirtiendo en un campo no para médicos, sino para gente adiestrada en salud pública y administración de la atención médica. Eso es lo que está aconteciendo en los Estados Unidos. No hablo en teoría, simplemente ha sucedido de esa manera.

NAJERA: Tal vez este sea un medio de evolucionar hacia la nueva profesión de la que estuve hablando. En España todavía hay que ser médico, pero ahora hay más mujeres que hombres en los campos de prevención y epidemiología. En eso ha habido un cambio.

BUCK: Me parece que ahí hay un problema potencial. A menos que a los que no son médicos se les ofrezcan mucho más que cursos de metodología en epidemiología y estadística, en especial si su formación es muy general, esos cursos no los van a preparar realmente para la investigación epidemiológica creativa, ni tampoco para el desempeño de cargos administrativos en salud pública o administración de servicios médicos. Milton Roemer tuvo razón cuando dijo que a los estudiantes debería dárseles una abundante combinación de biología humana, economía, ciencias políticas, teoría de la administración, estadística y epidemiología. Esto no es lo mismo que el plan de estudios de medicina estructurado en áreas, ya que ofrece mucho más de lo que se puede brindar hoy en una facultad de medicina.

NAJERA: Tal vez con la ayuda de los epidemiólogos no médicos podamos cambiar nuestra definición de enfermedad; sin ellos estamos estancados.

TERRIS: Quisiera subrayar un aspecto que expuse cuando examinamos porqué la Escuela de Higiene de Londres era tan importante para el movimiento de transición de la epidemiología antigua a la nueva. El factor clave en todo el proceso fue la estrecha colaboración que sostuvieron los epidemiólogos con los estadísticos. A mi juicio, no va a haber una buena labor de investigación si no hay un equipo de epidemiólogos médicos o no médicos —y en América Latina va a ser médico en su mayoría, no nos engañemos acerca de esto— y de estadísticos que trabajen muy juntos. Los epidemiólogos médicos no están lo suficientemente seguros de sí mismos en lo que se refiere a metodología; necesitan a los estadísticos. El trabajar con estadísticos tiene problemas, pueden causar dificultades, pero los necesitamos. Me parece que esto es crucial. La masa crítica debe incluir tanto epidemiólogos como estadísticos. De eso estoy convencido.

LLOPIS: En la actualidad nos preocupa el futuro de las escuelas de salud pública en América Latina. La Fundación Rockefeller, que tiene tradición de apoyar a la salud pública en la región, dice ahora que está mucho más interesada en las escuelas de medicina que en las de salud pública. Ese interés llega a tal punto que está financiando programas de epidemiología clínica a través de las escuelas de medicina de varios países latinoamericanos.

BUCK: Creo que todos conocemos el problema, pero nuestra reacción ante él debe ser activa en lugar de pasiva. Tenemos que presentar una alternativa convincente y lógicamente impecable.

TERRIS: El personal de la Fundación Rockefeller está vendiendo este programa, con dinero real para respaldarlo, en toda Asia, Africa y América Latina. Van a interesar a gentes prometedoras hacia el ensayo de medicamentos. Tanto el programa de la Fundación Rockefeller como el programa de "especialistas clínicos" de la Fundación Robert Wood Johnson evitan las escuelas de salud pública como la peste. Creo que eso es un absurdo. Aquí tenemos al Tercer Mundo, con todos sus terribles problemas de hambre, desnutrición, diarrea infantil, malaria y todas las demás enfermedades infecciosas y no infecciosas, y se está gastando todo ese dinero en enseñar a clínicos cómo hacer ensayos clínicos. Esas fundaciones operan bajo un estandarte falso y están haciendo un mal empleo del término "epidemiología". ¿Por qué? Eso se debe al gran prestigio que tiene hoy la epidemiología y también al hecho de que las escuelas de salud pública son los centros destacados de enseñanza e investigación en epidemiología. Esto resulta amenazador. Quieren que las facultades de medicina sigan siendo dominantes; quieren que los clínicos mantengan su poder político; quieren asegurarse que los servicios de salud no invadan los estrechos intereses profesionales de los clínicos.

BUCK: El estrangulamiento de la medicina preventiva en las facultades de medicina es fomentado por la doctrina de que la prevención es asunto de todo el mundo. Debe serlo, pero el peligro radica en que lo que es asunto de todo el mundo se convierte en el asunto de nadie. Cuando los profesores de la facultad de medicina que desempeñan un papel modelo para los estudiantes no están orientados hacia la prevención, la abolición de un departamento de medicina preventiva es muy peligrosa.

TERRIS: Aunque la epidemiología clínica debería ser epidemiología, no lo es. Se compone de ensayos clínicos. Esto es útil: ya es hora de que los clínicos lleguen a ser un poco más científicos acerca de lo que hacen. Además, estimo que algunas de las personas a quienes se está adiestrando para que lleven a cabo ensayos de medicamentos, se percatarán de que la epidemiología es más importante que las pruebas de medicamentos y entonces llegarán a ser verdaderos epidemiólogos y trabajadores de salud pública. Pero de todos modos, la verdadera razón para la existencia del programa es de índole política. Según dije antes, los clínicos de los Estados Unidos y de otras partes temen que los no clínicos asuman el liderazgo de los servicios de salud. Esa es la razón por la que la Fundación Robert Wood Johnson tiene un programa de especialistas clínicos y la Fundación Rockefeller tiene otro programa de epidemiología clínica. Quieren que los clínicos sepan bastante de epidemiología, salud pública y organización de la atención médica para introducirse como líderes y dirigir la función. Y algunas de esas personas, con su arrogancia médica, no vacilan en denigrar a las escuelas de salud pública porque son multidisciplinarias.

BUCK: Es justo criticar a las escuelas de salud pública deficientes. Pero el enfoque de esas fundaciones es equivalente a recetar la eutanasia, y eso es inapropiado. Si una escuela de salud pública está agotada, estancada, debe ser fortalecida, no eliminada.

TERRIS: Este libro servirá de ayuda; presenta un cuadro del campo de acción, del ámbito de la epidemiología.

LLOPIS: Por otra parte, ya hemos señalado que las escuelas de salud pública deben modernizarse.

TERRIS: Esa debe ser una función importante de los epidemiólogos en el futuro: poner a las escuelas de salud pública en la nueva era.

LLOPIS: Eso es, y la OPS debe asumir el liderazgo en lo que se refiere a actualizar y remodelar los programas de epidemiología de América Latina.

TERRIS: Si en 10 años la OPS no ha mejorado las escuelas de salud pública en América Latina, volveremos para molestarla y perseguirla.

LLOPIS: Eso no puede esperar 10 años. Tenemos que hacerlo ahora.

ANEXO

LISTA DE COLABORADORES EN LA SELECCION DE ARTICULOS[a]

Dr. Helen Abbey
Professor of Biostatistics
Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health
Baltimore, Maryland, E.U.A.

Dr. Dionisio Aceves Saínos
Director de Normas para la Prevención de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
Subsecretaría de Servicios de Salud, Secretaría de Salud
México, D.F., México

Dr. E. D. Acheson
Chief Medical Officer
Department of Health and Social Security
Alexander Fleming House
Londres, Inglaterra

Prof. Anders Ahlbom
Department of Epidemiology
National Institute of Environmental Medicine
Estocolmo, Suecia

Dr. Rolando Armijo
Ex Professor of Epidemiology
School of Public Health
University of California
Walnut Creek, California, E.U.A.

Dra. Mary Jane Ashley
Professor and Chairman
Department of Preventive Medicine and Biostatistics
Faculty of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canadá

Dr. Frederico S. Barbosa
Diretor
Escola Nacional de Saúde Publica
Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil

Prof. D.J.P. Barker
Director of MRC Environmental Epidemiology Unit
University of Southampton
Southampton General Hospital
Southampton, Inglaterra

Dr. Hugo Behm
Apartado 293
San Pedro Montes de Oca
Costa Rica

Prof. Ettore Biocca
Diretore dell' Istituto di Parassitologia della Universitá di Roma
Roma, Italia

Dr. Paul A. Blake
Chief, Enteric Diseases Branch
Division of Bacterial Diseases
Center for Infectious Diseases
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Carlos Bloch
Centro de Estudios Sanitarios y Sociales
Asociación Médica de Rosario
Rosario, Argentina

Dr. Francisco Bolumar
Departamento de Medicina Preventiva
Facultad de Medicina
Universidad de Alicante
Alicante, España

Dr. Phillip S. Brachman
Professor, Master of Public Health Program
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Luis Cayolla da Motta
Professor de Epidemiologia
Escola Nacional de Saúde Publica
Lisboa, Portugal

Dr. Joan Clos
Concejal Director, Area de Salud
Barcelona, España

Dr. Tom D.Y. Chin
Professor and Chairman
The University of Kansas Medical Center
School of Medicine
Department of Preventive Medicine
Kansas City, Kansas, E.U.A.

[a]Los cargos son los que ocupaban al momento de hacer la selección.

Dr. John Frank
Department of Preventive Medicine
and Biostatistics
Faculty of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canadá

Dr. Julio Frenk Mora
Director General
Instituto Nacional de Salud Pública
México, D.F., México

Dr. George Friedman-Jiménez
Mount Sinai Medical Center
Division of Environmental and
Occupational Medicine
Nueva York, Nueva York, E.U.A.

Dr. John Fry
Beckenham, Kent
Inglaterra

Dr. Truls W. Gedde-Dahl
Department of Infectious Diseases
National Institute of Public Health
Oslo, Noruega

Profesor Miguel Gili-Miner
Cátedra de Medicina Preventiva y Social
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla
Sevilla, España

Dr. Carlos Luis González
Calle El Parque
Quinta María Elisa
La Lagunita, El Hatillo
Caracas, Venezuela

Dr. Germán González Echeverri
Profesor de Epidemiología
Facultad Nacional de Salud Pública
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Dr. Michael B. Gregg
Deputy Director
Epidemiology Program Office
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Rodrigo Guerrero
Universidad del Valle
División de Salud
Cali, Colombia

Dr. B. Scott Halstead
Associate Director
Health Sciences Division
The Rockefeller Foundation
Nueva York, Nueva York, E.U.A.

Professor Walter W. Holland
Department of Community Medicine
United Medical and Dental Schools
St. Thomas' Campus
Londres, Inglaterra

Dr. Donald R. Hopkins
Deputy Director
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Michael A. Ibrahim
Dean and Professor of Epidemiology
University of North Carolina
School of Public Health
Chapel Hill, Carolina del Norte, E.U.A.

Dr. Philip J. Landrigan
Director, Division of Environmental
and Occupational Medicine
Department of Community Medicine
Mount Sinai School of Medicine
Nueva York, Nueva York, E.U.A.

Dr. John M. Last
Professor of Epidemiology
School of Medicine
University of Ottawa
Ottawa, Ontario, Canadá

Prof. W. Harding le Riche
University of Toronto
Faculty of Medicine
Toronto, Ontario, Canadá

Dra. Martha S. Linet
Associate Professor
Department of Epidemiology
Johns Hopkins School of
Hygiene and Public Health
Baltimore, Maryland, E.U.A.

Dr. Vicente E. Mazzáfero
Profesor Titular de la Cátedra de
Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dr. Ernesto Medina Lois
Director, Escuela de Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Santiago, Chile

Dr. J. Donald Millar
Director, National Institute for
Occupational Safety and Health
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Arnold S. Monto
Department of Epidemiology
University of Michigan
School of Public Health
Ann Arbor, Michigan, E.U.A.

Dra. Nubia Muñoz
Division of Epidemiology
and Biostatistics
International Agency for Research
on Cancer
Lyon, Francia

Dr. Rafael Nájera
Director
Centro Nacional de Microbiología,
Virología e Inmunología Sanitarias
Madrid, España

Dr. Aníbal Osuna
Prados del Este
Calle San Pablo
Quinta Elba
Caracas, Venezuela

Dr. Zoran M. Radovanovíc
Professor of Epidemiology and
Head, Institute of Epidemiology
Faculty of Medicine
Belgrado, Yugoslavia

Dr. Karel Raska
V. Ondrejove 2
Praga, Checoslovaquia

Dr. Conrado Ristori
Departamento de Programación
Ministerio de Salud
Santiago, Chile

Dr. Leon S. Robertson
Institute of Social and Policy Studies
Department of Epidemiology and
Public Health (Injuries)
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut, E.U.A.

Dr. Antonio Ruffino Netto
Professor Titular de Medicina Social
Departamento de Medicina Social
Facultade de Medicina
Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

Dra. Susana Sans
Médica Epidemióloga
Departamento de Medicina Preventiva y
Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, España

Dr. Philip E. Sartwell
Emeritus Professor of Epidemiology
The Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland, E.U.A.

Dr. Wolfgang Schmidt
Addiction Research Foundation
Toronto, Ontario, Canadá

Dr. Andreu Segura
Societat Catalana de Salut Pública
Barcelona, España

Mr. Sam Shapiro
Past Director,
Health Services Research and
Development Center
Professor Emeritus, Department of Health
Policy and Management
The Johns Hopkins University
School of Hygiene and Public Health
Baltimore, Maryland, E.U.A.

Dr. Jack Siemiatycki
Professor,
Université du Quebec
Institut Armand-Frappier
Laval-des-Rapides, Quebec, Canadá

Profesor Antonio Sierra López
Cátedra de Medicina Preventiva y Social
Facultad de Medicina
La Laguna, Tenerife
Islas Canarias, España

Prof. Sir Kenneth L. Standard
Department of Social and Preventive
Medicine
University of the West Indies
Mona, Kingston, Jamaica

Dr. Mervyn Susser
Gertrude H. Sergievsky Professor of Epidemiology
Director, Gertrude H. Sergievsky Center
Columbia University
Nueva York, Nueva York, E.U.A.

Dr. Moyses Szklo
Professor and Director
Chronic Disease Epidemiology Program
Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health
Baltimore, Maryland, E.U.A.

Prof. Benedetto Terracini
Profesor de Epidemiología de Cáncer
Departamento de Ciencias Biomédicas y Oncología Humana
Universidad de Turín
Torino, Italia

Dr. David B. Thomas
Professor and Member
Program in Epidemiology
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington, E.U.A.

Dra. Yolanda Torres de Gálvis
Profesora Titular de Epidemiología
Facultad Nacional de Salud Pública
Medellín, Colombia

Professor Dimitrios Trichopoulos
Director of Hygiene and Epidemiology
University of Athens Medical School
Atenas, Grecia

Dr. Carl W. Tyler, Jr.
Director,
Epidemiology Program Office
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia, E.U.A.

Dr. Yoshikazu Watanabe
Managing Director
International Medical Foundation of Japan
Tokio, Japón

Dr. Karl A. Western
Assistant Director for International Research
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Bethesda, Maryland, E.U.A.

Dra. Christine L. Williams
Associate Professor of Pediatrics, and Community and Preventive Medicine
Director, Maternal and Child Health
New York Medical College
Valhalla, Nueva York, E.U.A.

Dr. Warren Winkelstein
Professor and Chairman
School of Public Health
Department of Biomedical and Environmental Health Sciences
University of California
Berkeley, California, E.U.A.

Dr. Emilio Zapatero
Jefe del Servicio de Documentación y Publicaciones
Consejería de Bienestar Social
Junta de Castilla y León
Valladolid, España