

4. El fenómeno de la enfermedad

Conceptos de definición, clasificación, detección y rastreo de enfermedades y otros estados de salud. El concepto de historia natural – el espectro del desarrollo y las manifestaciones de las condiciones patológicas en individuos y poblaciones. .

Definición y clasificación de las enfermedades

Aunque la profesión de salud pública a veces se siente inclinada a referirse al sistema de atención de salud como "sistema de atención de la enfermedad", otros han observado que la salud pública tiende a preocuparse por la enfermedad. Un problema con estas acusaciones es que tanto "salud" como "enfermedad" son conceptos esquivos.

Definiendo salud y enfermedad

Rene Dubos (*Man Adapting*, p348) ridiculizó los diccionarios y las enciclopedias de mediados del siglo XX por definir "enfermedad como cualquier circunstancia que se aparte del estado de salud y salud como el estado de normalidad libre de enfermedad o dolor". En su uso de los términos "normal" y "patológico", las definiciones contemporáneas (ver tabla) no han evitado completamente elementos de circularidad.

Rechazando la posibilidad de definir la salud y la enfermedad en abstracto, Dubos veía los criterios para la salud condicionados por las normas, la historia, las aspiraciones, y los valores sociales y el ambiente, una perspectiva que se mantiene vigente en el día de hoy (Temple y cols., 2001). Así las enfermedades muy generalizadas pueden llegar a ser consideradas "normales" o una parte inevitable de la vida. Dubos observó que en cierta tribu Sudamericana, la pinta (espiroquetosis discrómica) era tan común que los Indígenas consideraban que aquellos que *no* la tenían estaban enfermos. Los médicos japoneses han considerado la bronquitis crónica y el asma como dolencias inevitables, y a mediados del siglo XIX en EEUU, Lemuel Shattuck escribió que la tuberculosis creaba poca alarma por su constante presencia (Dubos, 251). En cuanto a la visión idealística de salud plasmada en la Constitución de la OMS, Dubos escribió:

"... una salud positiva ... es sólo un espejismo, porque el hombre en el mundo real debe enfrentarse a las fuerzas físicas, biológicas y sociales de su ambiente, que son permanentemente cambiantes, generalmente de manera impredecible, y frecuentemente con consecuencias peligrosas para él como persona y para la especie humana en general." (*Man Adapting*, 349)

Con la descripción de la secuencia del genoma humano, el tema de qué es enfermedad surge nuevamente, dado que cualquier variación genética o anomalía pueda ser etiquetada como asociada a una enfermedad (Temple y cols., 2001). Dicha rotulación puede tener severas consecuencias o alternativamente ser beneficiosa. Temple y cols. rechazan la definición de Boorse

["un tipo de estado interno que es, sea un trastorno de la capacidad funcional normal – es decir, una disminución de una o más capacidades funcionales por debajo de la eficiencia típica – o una limitación de la capacidad funcional producida por un agente ambiental"*] como poco práctica del punto de vista clínico y de poca ayuda para interpretar las variaciones genéticas. Estos autores plantean que el elemento clave es el riesgo de consecuencias adversas y dan la definición "enfermedad es un *estado* que pone a los individuos en *mayor riesgo de sufrir consecuencias adversas*" (Temple *y cols.*, página 807, cursivas en el original). La Organización Mundial de la Salud clasifica las consecuencias adversas como los trastornos físicos o psicológicos, restricciones a la actividad, y/o limitaciones de los roles, aunque estas pueden ser culturalmente dependientes (Temple *y cols.*, 2001, página 808). De hecho, dado que el riesgo de consecuencias adversas es a menudo variable entre pacientes, Temple *y cols.* Sugieren que el "punto de corte" entre las categorías de enfermo y no enfermo puede basarse en muchos factores, incluyendo ... posibilidad de tratamiento" (página 808) y que si el riesgo de una anomalía genética es muy bajo puede ser mejor caracterizarlo como un "factor de riesgo" que una "enfermedad". En respuesta a la crítica de Gerald Byrne (*Science* 7 Set 2001;293:1765-1766), James Wright (un co-autor de Temple *y cols.*) reconoce que ninguna definición va a servir en todos los contextos, ofrece otra definición más para incluir las conductas de riesgo, y sugiere que "dadas las potenciales explicaciones genéticas para trastornos del comportamiento (2), con el tiempo... el montañismo puede ser considerado por algunos como [una manifestación de enfermedad]" (página 1766; referencia 2 es un trabajo por DE Comings y K Blum en *Prog Brain Res* 2000)!

Claramente, las definiciones generales de salud y enfermedad involucran consideraciones biológicas, sociológicas, políticas, filosóficas y muchas otras. Dichas definiciones también tienen importantes implicancias, dado que delimitan campos apropiados para la epidemiología y la salud pública. Pero aún con un consenso sobre la definición general, enfrentamos desafíos importantes en el reconocimiento y clasificación de la enorme diversidad de fenómenos relacionados con la salud que se enfrentan la epidemiología y las otras ciencias de la salud (enfermedad).

Algunas definiciones de enfermedad y salud

Diccionario Médico Ilustrado de Dorland (Dorland's Illustrated Medical Dictionary)
(28th ed., Phila, Saunders, 1994):

Enfermedad – "cualquier desviación o interrupción de la estructura normal o función de cualquier parte, órgano o sistema (o combinación de los mismos) del cuerpo que se manifiesta por un conjunto característico de síntomas y signos . . .".

Salud – "un estado de bienestar óptimo, físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad y debilidad."

* C. Boorse, in *What is disease?* In: Humber JM, RF Almeder, eds, Biomedical ethics reviews, Humana Press, Totowo NJ, 1997, pp.7-8, quoted in Temple *et al.* (2001), p807.

Diccionario Médico de Stedman (Stedman's Medical Dictionary) (26th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1995):

Enfermedad –

1. Una interrupción, cese o trastorno de las funciones, sistemas u órganos del cuerpo;
2. Una entidad mórbida caracterizada habitualmente por lo menos por dos de los siguientes criterios: uno o más agentes etiológicos reconocidos, grupo de signos y síntomas identificables, o alteraciones anatómicas consistentes.
3. Literalmente en inglés "dis-ease", lo opuesto de "ease" (calma, tranquilidad,) cuando algo no está bien con una función corporal."

Salud

1. El estado del organismo cuando funciona óptimamente sin evidencia de enfermedad o anomalía.
2. Un estado de balance dinámico en el que la capacidad de un individuo o de un grupo para enfrentarse con todas las circunstancias de vivir está en un nivel óptimo.
3. Un estado caracterizado por la integridad anatómica, fisiológica y psicológico; capacidad de llevar a cabo personalmente los roles familiares, laborales y comunitarios; la capacidad de soportar el estrés físico, biológico, psicológico y social; una sensación de bienestar; libre del riesgo de enfermedad y de muerte prematura."

Diccionario Médico Ciclopédico de Taber (Taber's Cyclopedic Medical Dictionary) (17th ed. Phila., FA Davis, 1993. Ed. Clayton L. Thomas):

Enfermedad – "Literalmente falta de "ease" (tranquilidad); una condición patológica del cuerpo que presenta un grupo de signos y síntomas y hallazgos de laboratorio peculiares y que identifica la condición como una entidad anormal que difiere de otros estados del cuerpo normales o patológicos. El concepto de enfermedad puede incluir la condición de enfermedad o sufrimiento que no necesariamente proviene de cambios patológicos en el cuerpo. Hay dos interpretaciones de la palabra enfermedad, una es tangible y hasta puede ser medida, mientras que la segunda es muy individual y personal, como en el caso del dolor, el sufrimiento y la angustia. " [Los ejemplos que se presentan son : la hipertensión es una enfermedad en el primer sentido, pero no en el segundo; la histeria o la enfermedad mental son ejemplos de la segunda interpretación de enfermedad; no hay posibilidades de medir cambios patológicos en el cuerpo.]

La clasificación es la base

Como fue estipulado en una edición temprana (1957) del Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Lesiones y Causas de Muerte (CIE) [Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death (ICD)]:

"La clasificación es fundamental para el estudio cuantitativo de cualquier fenómeno. Es reconocida como la base de toda la generalización científica y por lo tanto un elemento esencial en la metodología estadística. Definiciones uniformes y sistemas uniformes de clasificación son requisitos para el avance del conocimiento científico. En el estudio de la enfermedad y la muerte, por lo tanto, una clasificación estándar de enfermedades y lesiones para uso estadístico es esencial." (Introducción, pp. vii-ix)

El ilustre estadístico australiano, Sir George H. Knibbs, acredita a Francois Bossier de Lacroix (1706-1777), mejor conocido como Sauvages, con el primer intento de clasificar sistemáticamente las enfermedades en su *Nosologia Methodica*.

Una clasificación no es meramente un conjunto de nombres para ponerle a los fenómenos, aunque una **nomenclatura** – una lista o catálogo de términos aprobados para describir y registrar observaciones – es esencial. Como se explica en la CIE:

"Cualquier condición mórbida que puede ser específicamente descrita necesitará una designación específica en una nomenclatura. . . Este especificidad completa de una nomenclatura impide que sea utilizada en forma satisfactoria como una clasificación estadística [que tiene como objetivo juntar aquellos casos que tienen considerable afinidad]. . . Una clasificación estadística de enfermedad debe limitarse a un número limitado de categorías que deberán englobar la gama total de condiciones mórbidas. Las categorías deben ser seleccionadas de manera de que faciliten el estudio estadístico del fenómeno de enfermedad. "

"Antes de poner en uso una clasificación estadística, es necesario que se tome una decisión en cuanto a qué debe ser incluido en cada categoría. . . Si la nomenclatura médica fuera uniforme y estándar, dicha tarea sería sencilla y bastante directa. En realidad los médicos que ejercen y que son los que escribirán en las historias clínicas o completarán los certificados médicos de defunción fueron educados en distintas escuelas médicas y durante un período de más de cincuenta años. Como resultado, las anotaciones médicas en las historias clínicas y los certificados de defunción seguramente estarán en terminología mixta que no puede ser modernizada o estandarizada con una varita mágica. Todos los términos, buenos y malos, deben ser considerados como posibilidades a incluir en una clasificación estadística. "

No hay necesariamente un sistema de clasificación "correcto". Al clasificar enfermedades, hay que tomar decisiones y hacer compromisos entre las clasificaciones basadas en etiología, lugar anatómico, edad y circunstancias de presentación, además de la calidad de la información que se obtiene de los registros médicos. También puede ser necesario hacer ajustes para cumplir con los requerimientos de las oficinas de estadísticas vitales, los hospitales, los servicios médicos de las fuerzas armadas, las organizaciones del seguro social, encuestas de enfermedad, y numerosas otras agencias. La adecuación de un sistema particular depende, en parte, del uso que se les darán a las estadísticas recopiladas y en parte a la información existente en la derivación y aplicación del sistema.

Definición y medición del fenómeno

Talvez el primer y más importante punto en la planificación o interpretación de un estudio epidemiológico es la definición y medición de la enfermedad y/o fenómeno bajo estudio. La posibilidad de resolver satisfactoriamente este tema depende de la naturaleza del fenómeno, la cantidad de conocimientos que hay sobre él, y la capacidad de tecnología existente. Las circunstancias específicas pueden ir desde el informe de un caso o una serie de casos que no cumplen las características de ningún trastorno conocido a una enfermedad que ha sido intensamente estudiada y para la cual hay procedimientos diagnósticos muy precisos y específicos.

En la primer categoría encontraríamos la investigación de la condición que ahora llamamos síndrome de fatiga crónica, en que un vago conjunto de síntomas no específicos fue propuesto para constituir una entidad nosológica previamente no reconocida, que aún aguarda un consenso en cuanto a su existencia. En situaciones como esta, la primer tarea es formular por lo menos una definición provisoria de caso para poder proceder con la investigación. En el otro extremo encontraríamos la rabia, en que se ha identificado un organismo específico, muy virulento y que produce manifestaciones muy típicas. Los trastornos siquiátricos caen en algún lugar intermedio entre estos dos ejemplos. La clave del problema es la claridad con que las características de la condición – factores etiológicos, cofactores, historia natural, respuesta al tratamiento – pueden ser asociadas a la condición, dependiendo de qué tan efectivas son la definición y la medición para excluir otras entidades cuyas rasgos diferentes se mezclan con los que son verdaderamente característicos de la condición.

Consideremos un ejemplo. Aunque la angina de pecho había sido descrito en el siglo XVIII (por William Heberden), y algunos médicos del siglo XIX reconocían una asociación entre este síntoma y la esclerosis de la arteria coronaria hallada en las autopsias, el síndrome del infarto agudo de miocardio (IAM) no fue reconocido hasta el siglo XX. Según W. Bruce Fye [El diagnóstico retrasado del infarto agudo de miocardio: demoró medio siglo (The delayed diagnosis of myocardial infarction: it took half a century.) *Circulation* 1985; 72:262-271] la demora se debió a la creencia hasta 1912 de que el IAM era invariablemente fatal y también a: (1) la relación no constante entre los síntomas y los hallazgos patológicos, (2) la confianza excesiva en la auscultación como indicador de enfermedad cardíaca, (3) la falla en el examen rutinario de las arterias coronarias o el miocardio en la autopsia, (4) la lentitud de los clínicos para incorporar descubrimientos fisiopatológicos nuevos a la práctica médica, (5) la voluntad para aceptar teorías no apoyadas por la evidencia científica sobre enfermedades, (6) la preocupación con el nuevo campo de la bacteriología, y (7) la falta de técnicas diagnósticas con las cuales identificar objetivamente la obstrucción de las arterias coronarias o sus consecuencias en vida. (Esta lista de razones coincide muy bien con la descripción de Thomas Kuhn del proceso de los cambios de paradigmas – ver las citaciones de los capítulos 1 y 2.)

Criterios de clasificación y definición de enfermedades

Dado que no existen dos entidades exactamente idénticas, uno tiende (a menudo inconscientemente) a agruparlas o diferenciarlas según lo que creemos que es importante para nuestros propósitos. Aún condiciones con distintas etiologías pueden tener el mismo pronóstico o la misma respuesta al tratamiento. La decisión de hasta donde subdividir las categorías de lo que parece ser una única

entidad depende, entonces, de la diferencia que puede producir, el nivel de conocimientos, y nuestro modelo conceptual.

A medida que logramos una comprensión más sofisticada de los mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos de las condiciones de enfermedad –a los cuales han contribuido mucho los avances en la biología molecular – se vuelven más frecuentes las oportunidades para diferenciar entre condiciones tratadas actualmente como una única entidad y las interrogantes sobre si hacerlo. Por ejemplo, una mutación en el gen p53 se encuentra en el 50% de los cánceres. ¿Deben clasificarse los cánceres según se encuentre o no presente el gen p53 aberrante? ¿Este aspecto es más importante que el lugar anatómico o el tipo histológico? Si dos cánceres del mismo lugar y el mismo tipo histológico tienen mutaciones en diferentes loci de p53, ¿deben ser clasificados en grupos diferentes?

Hay dos enfoques amplios para definir una entidad. Estos son el criterio de manifestaciones y el criterio de causalidad [ver la discusión en MacMahon and Pugh].

Criterio de manifestaciones

El criterio de manifestaciones se refiere a los síntomas, signos, comportamientos, hallazgos de laboratorio, comienzo, evolución, pronóstico, respuesta al tratamiento, y otras manifestaciones de la condición. Definiendo una enfermedad en términos del criterio de manifestaciones confía en la propuesta de que las enfermedades tienen un conjunto característico de manifestaciones. El término "síndrome" (literalmente, "corriendo juntos" [Feinstein, 2001]) se refiere a un grupo de síntomas u otras manifestaciones que aparentemente representan una enfermedad o una condición cuya etiología aún se desconoce. La mayor parte de las enfermedades crónicas y psiquiátricas se definen por el criterio de las manifestaciones (ejemplo: diabetes mellitus, esquizofrenia, cánceres, enfermedad cardíaca coronaria).

Criterio causal

El criterio causal se refiere a la etiología de la condición que, por supuesto, tiene que haber sido identificada para poder ser utilizada. El criterio causal está más disponible cuando la condición simplemente se define como las consecuencias de un determinado agente o proceso (p.ej., traumatismo del nacimiento, envenenamiento por plomo). El otro grupo de condiciones en que el criterio causal es útil es fundamentalmente el de las enfermedades infecciosas para las cuales se conoce el agente patógeno, p.ej., sarampión. Con el uso del criterio causal, distintas manifestaciones que se reconoce son producidas por el mismo agente etiológico (p.ej., las diversas presentaciones de la infección por *Treponema pallidum* [sífilis] o de *Borrelia burgdorferi* [enfermedad de Lyme]) pueden ser clasificadas como la misma enfermedad. De igual manera, las condiciones que tienen una presentación similar (p.ej., gonorrea, chlamydia) pueden ser diferenciadas. Temple y cols. (2001) asocia estos dos enfoques con dos escuelas opuestas, que ellos llaman, respectivamente, "nominalista" (definiendo la enfermedad en términos de los síntomas llamativos) y "esencialista (reduccionista)" (definiendo la enfermedad en términos de la etiología patológica subyacente). [Scadding sugiere que el enfoque nominalista puede ser "groseramente preciso", mientras que el enfoque esencialista puede ser "equivocado con precisión".]

Criterio de manifestaciones versus criterio causal

El fundamento para definir enfermedades con criterio de manifestaciones surge sobretodo de la necesidad – hasta que conozcamos la etiología, ¿que más podemos hacer? – y en parte por la esperanza de que condiciones con manifestaciones similares tengan similar etiología o por lo menos una etiología relacionada. Aunque esta situación a menudo se ha cumplido, no es de ninguna manera una seguridad. El hecho de que dos condiciones tengan manifestaciones idénticas (por lo menos en la medida que podamos medirlas y tengamos los conocimientos para ello) simplemente no asegura que son la misma entidad en todos los demás aspectos relevantes, notoriamente la etiología. Por ejemplo, aún si los trastornos de depresión mayor pudieran ser diagnosticados con un consenso del 100% entre los expertos siquiátras, seguiría existiendo la posibilidad de que el diagnóstico incluya múltiples enfermedades con etiologías muy diferentes. De igual manera, un proceso etiológico que produce un trastorno depresivo puede expresarse con distintas manifestaciones dependiendo de las circunstancias y las características del huésped.

Reemplazo del criterio de manifestaciones por el criterio causal

Sin embargo, el proceso parece tener éxito. La evolución de la definición y detección de una enfermedad con el reemplazo de las definiciones basadas en criterios de manifestaciones con definiciones basadas en criterios causales, es demostrado en el caso de VIH/SIDA. En 1981, los clínicos de San Francisco informaron que estaban viendo jóvenes hombres norteamericanos con sarcoma de Kaposi, un tumor que previamente solo se veía en hombres mayores de origen mediterráneo. Los médicos europeos encontraban tumores similares en personas provenientes de África. Poco tiempo después, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) notó que las solicitudes de pentamidina, un antibiótico raramente indicado, usado fundamentalmente para la neumonía por pneumocystis carinii (NPC – una infección oportunista habitualmente observada en pacientes que han recibido inmunosupresión), había aumentado en forma notoria en California. La investigación mostró que la NPC estaba produciéndose en hombres jóvenes aparentemente sanos.

El primer paso en la investigación de una enfermedad nueva, o por lo menos diferente, es formular una definición de caso que sirva de base para identificar los casos y hacer la vigilancia. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue definido por el CDC en términos de criterio de manifestaciones como base para instituir la vigilancia (registro y rastreo) de esta aparentemente nueva enfermedad. La definición operacional agrupaba diversas manifestaciones – sarcoma de Kaposi que ocurre fuera de su habitual subpoblación, NPC y otras infecciones oportunistas en personas sin razones conocidas para una inmunodeficiencia – en una única entidad basado en similares observaciones epidemiológicas (similar población afectada, distribución geográfica similar) y que comparten un tipo particular de déficit de la inmunidad (elevación de la razón de linfocitos T supresores a linfocitos T colaboradores).

Después de varios años se descubrió el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, previamente llamado virus linfotrópico humano tipo III) y se demostró que era el agente causal del SIDA, de manera que el SIDA podía entonces ser definido por criterios causales. Sin embargo, por la larga latencia entre la infección y el desarrollo del SIDA, el criterio de manifestaciones aún es parte de la definición de SIDA aunque no de la infección por VIH. La definición original del CDC para notificación fue modificada en 1985 (*Morbidity and Mortality Weekly Report [MMWR]* 1985;34:373-5) y

de nuevo en 1987 (*MMWR* 1987:36 [suppl. no. 1S]:1S-15S) para incorporar (1) una gama más amplia de condiciones y enfermedades indicadoras de SIDA y (2) pruebas diagnósticas de VIH. La proporción de casos de SIDA que cumplen sólo con las definiciones más nuevas varía según género, raza y categoría de riesgo.

En forma paralela a las definiciones de notificación norteamericanas ha habido una evolución en la clasificación internacional de enfermedades para el SIDA. Se planteó una clasificación CIE original provisoria para el SIDA el 1 de octubre de 1986, con el supuesto que se necesitarían revisiones periódicas. La primer revisión (1 de enero 1988) caracterizaba el agente causal y el cambio de terminología de virus humano linfotrópico de células T III (HTLV-III) a VIH [Centro para el Control de Enfermedades. Códigos de infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y nuevos códigos para el sarcoma de Kaposi: agregado oficial autorizado a CIE-9-MC (2ª. Revisión) que entró en efecto el 1 de octubre 1991. *MMWR* 1991; 40(RR-9):1-19). Centers for Disease Control. Human immunodeficiency virus (HIV) infection codes and new codes for Kaposi's sarcoma: official authorized addenda ICD-9-CM (Revision 2) effective October 1,1991. *MMWR* 1991; 40(RR-9):1-19).] La revisión de 1991 trató sólo la notificación de morbilidad y dio más detalles sobre las manifestaciones de la infección por VIH. Todas las manifestaciones de infección por VIH debían ser codificadas, pero se creó una clasificación jerárquica para el estado de la infección por VIH. Se hicieron distinciones entre las condiciones que ocurren con la infección por VIH (p.ej. 042.0 VIH con toxoplasmosis) y aquellas que ocurren debido a la infección por VIH (p.ej., 042.1: VIH que causa tuberculosis).

Para resumir la discusión anterior, cuando tenemos suerte, la clasificación basada en el criterio de las manifestaciones se corresponderá en forma estrecha con aquella basada en el criterio causal, pero esto no está asegurado para nada porque:

1. Un único agente causal puede tener efecto polimorfo (p. ej. , el hábito de fumar es un factor causal para diversas enfermedades, el herpes zoster produce varicela y culebrilla);
2. Múltiples caminos etiológicos pueden llevar a manifestaciones idénticas (o por lo menos aparentemente idénticas), de manera que una entidad nosológica (definida por las manifestaciones) puede incluir subgrupos con diferentes etiologías;
3. La multicausalidad requiere cierto grado de arbitrariedad para asignar una causa única o necesaria a una categoría de enfermedad. Por ejemplo, el estado nutricional y la constitución genética son factores contribuyentes a la tuberculosis. Si el conocimiento médico se hubiera desarrollado de manera diferente, la tuberculosis podría ser conocida como un trastorno nutricional en el que el bacilo es un factor contribuyente.
4. A menudo, no todas las personas con el agente causal (p.ej., hepatitis A) desarrollan la enfermedad.

En la práctica epidemiológica de verdad, la mayor parte de las definiciones de enfermedad se basan en criterios de manifestaciones y siguen el supuesto general de que cuanto más similares las manifestaciones, más probable que la enfermedad constituya una entidad nosológica única. El objetivo es crear una clasificación que será útil para el estudio de la historia natural de la enfermedad y su etiología y también para el tratamiento y la prevención. Hay numerosos ejemplos contemporáneos (p.ej., Síndrome de la Guerra del Golfo, síndrome de fatiga crónica) además de

ejemplos históricos de este enfoque básico. En su ensayo sobre "El síndrome de culpar a X", (2001) ("The Blame-X syndrome") Feinstein señala algunas de las dificultades que surgen al tratar de asociar manifestaciones con etiologías cuando no se ha identificado un mecanismo fisiopatológico causal y como factores culturales, sociales, políticos y legales se entremezclan con las interrogantes científicas.

Sistemas de clasificación de enfermedades

A medida que las enfermedades se definen se organizan en una clasificación. El sistema de clasificación de enfermedades principal en uso es la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), publicada ahora por la Organización Mundial de la Salud. Introducida en 1900 con el fin de clasificar las causas de muerte, aparentemente tuvo sus orígenes en una lista de categorías preparada por William Farr y Marc D'Espine en 1852 (ver Feinstein, 2001, para la cita). La CIE fue expandida para cubrir enfermedades y lesiones en 1948. En Estados Unidos, El Centro Nacional para Estadísticas de Salud (National Center for Health Statistics) publica una versión adaptada de la CIE para incorporar síndromes y enfermedades que no están en la lista de la edición de la OMS. La Asociación Norteamericana de Siquiatría cumple una función similar para la clasificación de los trastornos mentales con su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (ver más adelante).

Los sistemas de clasificación de enfermedades no necesariamente proveen el tipo de información necesaria para la investigación en salud pública y la elaboración de políticas. Las enfermedades y las muertes relacionadas con el uso del tabaco, por ejemplo, no pueden ser identificadas a partir de los códigos de la CIE, aunque ha habido un movimiento para que el uso de tabaco aparezca como causa en el certificado de defunción. En el sector de las lesiones, éstas son clasificadas según la naturaleza de la lesión (p.ej. laceración, lesión punzante, quemadura) más que según la naturaleza de la fuerza que la causó (p.ej. arma de fuego, accidente automovilístico, caída, fuego). Los investigadores de la prevención de lesiones promueven el uso de los códigos E (de causa externa) para permitir la tabulación por la causa externa de la lesión.

Los sistemas de clasificación deben, por supuesto, ser revisados periódicamente para incorporar los conocimientos nuevos y los nuevos conceptos. Las revisiones típicamente incluyen cambios en:

1. uso de términos diagnósticos (p.ej., para enfermedad cardíaca);
2. definiciones de enfermedades;
3. organización de categorías basado en nuevas percepciones sobre similitudes entre condiciones (p.ej., ocurrencia simultánea de hipertensión y enfermedad cardíaca coronaria);
4. reglas de codificación (p.ej., prioridades para la selección de la causa básica de muerte cuando están presentes varias enfermedades).

Los cambios tienen su costo, como la discontinuidad de las tasas de las enfermedades a través del tiempo y la confusión que esto produce en los que no estén alertos. Por ejemplo, antes de 1986, los tumores carcinoides eran de declaración obligatoria al Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results program, SEER) sólo si específicamente eran descritos

como "carcinoide gástrico maligno". En 1986, cualquier tumor descrito como "carcinoide gástrico" se consideró maligno y por lo tanto fue de declaración obligatoria al SEER. Este cambio produjo un aumento en la tasa de tumores carcinoides gástricos en 1986.

Problemas similares en la comparación de las tasas a través del tiempo, o entre áreas geográficas, entre distintos proveedores de atención médica pueden surgir a partir de diferencias o cambios en las "costumbres diagnósticas" o preferencias por distintos términos (ver Sorlie y Gold, 1987). Además, el sistema de Grupos de Diagnóstico Relacionados (GDR) introducido en EEUU para controlar los costos del reembolso federal a los hospitales por la atención médica, sin duda influyó en los diagnósticos de alta a favor de aquellos que son mejor reembolsados. Refiérase a Feinstein (2001) para más detalles sobre estos y otros temas de nomenclatura y clasificación.

Problemas conceptuales en la clasificación de enfermedades

Las clasificaciones, por su propia naturaleza plantean problemas conceptuales, aún sin las complicaciones adicionales de las costumbres en la selección de diagnósticos o los cambios en los sistemas de clasificación. La resolución de estos problemas depende de la definición de enfermedad que empleemos. Algunos ejemplos:

1. ¿Qué constituye una "similitud"?
Ejemplos: diabetes del adulto versus diabetes juvenil; melanoma en la retina versus en la piel; neumonía de origen viral, bacteriano o químico; cánceres con distintas "firmas" genéticas.
2. ¿Cuál es el punto de corte apropiado en una escala continua?
Ejemplos: presión sanguínea e hipertensión; glicemia y diabetes; consumo de alcohol y alcoholismo; muerte fetal y edad gestacional.
3. ¿Cómo deben manejarse las situaciones ambiguas?
Ejemplos: la hipertensión controlada con drogas; la infección subclínica; alcoholismo, esquizofrenia o trastornos depresivos en remisión.

A medida que cambian las percepciones y los conocimientos, también cambian las respuestas a las preguntas. Por ejemplo, al pasar del DSM-III al DSM-IV, La Asociación Norteamericana de Siquiatría quitó la distinción entre los trastornos "orgánicos" e "inorgánicos", agregó categorías para el síndrome premenstrual y los problemas de identidad de sexo e introdujo un código V (descriptor no de patología) para problemas religiosos o espirituales ("Psychiatrists set to approve DSM-IV", *JAMA* 7/7/93, 270(1):13-15).

Clasificación de la causa de muerte

Dado que los datos de mortalidad son los que se encuentran más disponibles, los epidemiólogos se enfrentan a los problemas descritos más arriba más frecuentemente para la evaluación de la precisión de las tasas de mortalidad específicas por causas. Las tasas de mortalidad específicas por causa se tabulan usando la "causa básica de muerte", y hasta muy recientemente, esta era la única causa que se podía obtener en formato electrónico. La causa básica de muerte se define como "la enfermedad o lesión que inicia la secuencia de eventos mórbidos que llevan directamente a la muerte, o las circunstancias o actos de violencia que precedieron la lesión fatal" (*Manual de la Clasificación*

Internacional de Enfermedades, Lesiones y Causas de Muerte, Ginebra, OMS, 1977: 609-701, citado en Kircher y Anderson, *JAMA* 1987:349). Según Kircher y Anderson, la mayoría de los médicos confunden causa y mecanismo. Por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, asfixia, y falla renal son mecanismos – la manera por la cual la causa ejerce su efecto letal.

Los siguientes son problemas operacionales adicionales en la asignación de la causa de muerte (ver Israel y cols. 1986):

1. Muchas condiciones pueden coexistir sin ser parte de una cadena etiológica. Cuando una combinación de causas son consideradas a la fuerza una única causa, la elección de ésta puede ser arbitraria, aún si es sistemática, e impide ver claramente las verdaderas circunstancias.
2. Hay confusión sobre términos referidos a la enfermedad; p.ej., a menudo no es claro si enfermedad "metastásica" se refiere a un tumor primario o secundario.
3. Existe confusión entre los certificadores sobre la significación de los términos de clasificación (p.ej., causa "básica", "inmediata" y "contribuyente"). [Probablemente la confusión sea esperable dada la complejidad del concepto y las circunstancias. Según la CIE, "Las palabras 'debido a (o como consecuencia de)' . . . incluyen no solo las secuencias etiológicas o patológicas, sino también secuencias en que no hay una causalidad directa pero en que una condición previa se cree que preparó el camino para la causa directa dañando los tejidos o alguna función aún después de un intervalo prolongado. (Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Lesiones, y Causas de Muerte, basado en las recomendaciones de la Conferencia de la Novena Revisión, 1975. Ginebra: OMS, 1977:700, citado en MMWR 1991 (26 Julio); 40:3)]
4. Los certificados de defunción a menudo son llenados tarde en la noche o de apuro, a veces para facilitar el trámite del velorio, por un médico sin dormir que no ha visto anteriormente al fallecido y para quien la atención de los vivos es, como se comprende, una prioridad. Por estas razones y otras, la información del certificado de defunción es a menudo desordenada o incompleta. Certificados enmendados con información más completa a veces son registrados aunque es raro, y los diagnósticos poco probables raramente son cuestionados.

Tanto las estadísticas de mortalidad como la comprobación de casos para estudios epidemiológicos pueden ser afectados por problemas y circunstancias como estas (ver Percy, y cols. 1981). En los estudios epidemiológicos en los que la causa de defunción es importante a menudo se obtiene una copia de cada certificado de defunción para ser revisado por un especialista en nosología, un experto en la clasificación de enfermedades, para confirmar o corregir información dudosa sobre la causa de muerte. Si existen los recursos, se pueden obtener las historias clínicas para validar una muestra de certificados de defunción y/o resolver las dudas.

Para ilustrar el desafío de clasificar la causa de muerte, consideremos el siguiente ejemplo planteado por Kircher y Anderson:

Una mujer de 65 años fue vista por su médico por primera vez cinco años antes de su muerte cuando consultó por disnea y dolor precordial desencadenado por el esfuerzo. El electrocardiograma de la prueba de ejercicio estándar mostró una

depresión del segmento ST de 1.5 mV. Los síntomas de la paciente se aliviaron con un tratamiento en base a la combinación hidroclorotiazida-triamtireno y nitroglicerina sublingual hasta nueve meses antes de su muerte, en que la frecuencia y la severidad de su angina aumentó. Se le indicó entonces propranolol clorhidrato.

Un mes antes de la muerte y diez días después del comienzo de una afección de tipo gripal, la paciente presentó escalofríos, fiebre y dolor pleural. Una radiografía de tórax mostró una condensación inhomogénea de ambos pulmones. La leucocitosis era de 20,000/mm³. Los hemocultivos fueron positivos para neumococo. Setenta y dos horas luego de comenzar el tratamiento con penicilina G potásica los síntomas retrocedieron.

Un mes después del episodio de neumonía, la paciente sufrió un infarto agudo de miocardio. Cinco días después de su ingreso al hospital falleció de forma súbita. La autopsia reveló una severa arteriosclerosis, trombosis de la arteria coronaria descendente anterior, infarto agudo de miocardio, ruptura del ventrículo izquierdo, hemopericardio y taponamiento cardíaco

En este caso, la causa inmediata de la muerte fue la ruptura del miocardio. La ruptura se debió a un infarto agudo de miocardio que ocurrió cinco días antes de la muerte. La causa básica de la muerte – la condición que desencadenó la cadena de eventos que llevaron a la muerte – fue la enfermedad cardíaca isquémica crónica. La fallecida había sufrido esta condición durante por lo menos cinco años antes de su muerte. La influenza y la neumonía neumocócica también deben figurar como condiciones significativas que contribuyeron a la muerte.

Se pueden encontrar las instrucciones para codificar la causa de muerte en los certificados de defunción en la página web del Sistema Nacional (de EEUU) de Estadísticas Vitales del Centro Nacional para Estadísticas de Salud del CDC (National Vital Statistics System of the National Center for Health Statistics, CDC) (<http://www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/handbk.htm>). Desde agosto de 2000 la página web incluye vínculos con una guía didáctica de la Asociación Nacional (Norteamericana) de Examinadores Médicos (National Association of Medical Examiners) y con varios manuales.

Trastornos psiquiátricos• un desafío especial

Los desafíos de la clasificación de las enfermedades físicas son tremendos, pero los trastornos psiquiátricos presentan un desafío aún mayor debido a la dificultad de encontrar respuestas satisfactorias a la más básica de las interrogantes, "¿qué es un caso?" (John Cassel, *Psychiatric Epidemiology*. En: S. Arieti (ed), *American handbook of psychiatry*. 2a ed. NY, Basic Books, 1974, vol. 2, 401-410; Kendell, *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:374-376). A pesar de un aumento (modesto) en los recursos y esfuerzos destinados a desentrañar la etiología de estos trastornos, las relaciones causales han sido muy difíciles de demostrar. Una razón clave para la falta de progreso puede ser los problemas con la definición de los trastornos mentales (Jacob KS. The quest for the etiology of mental disorders. *J Clin Epidemiol* 1994;47:97-99).

Los datos de laboratorio y otros signos fisiológicos objetivamente medibles han sido un aporte valioso para la definición y clasificación de enfermedades. De acuerdo con esto, la necesidad de confiar casi exclusivamente en síntomas, observaciones del comportamiento, respuesta al tratamiento, evolución de la enfermedad y resultado – manifestaciones que son más difíciles de medir con confiabilidad y precisión – ha hecho que la nosología psiquiátrica tenga una gran desventaja en comparación con las enfermedades físicas. Aunque los recientes avances en la nosología psiquiátrica reflejados en la DSM III, III-R, y IV parecen haber mejorado la confiabilidad de los diagnósticos, las clasificaciones de diagnósticos resultantes son probablemente heterogéneas con respecto a la etiología. La sub-clasificación basada en variables biológicas y moleculares, aprovechando los significativos avances en biología y biotecnología, y las mediciones refinadas de variables ambientales y psicológicas puede revelar asociaciones etiológicas que están enmascaradas por la actual dependencia sobre las definiciones basadas en síndromes (Jacob). Por otro lado, si un trastorno representa un "camino final común", como se ha planteado con respecto a los trastornos depresivos mayores unipolares, entonces es concebible que etiologías diversas puedan resultar en un fenómeno biológicamente cohesivo.

Midiendo la precisión en la clasificación y detección

En general, cualquier desviación entre la entidad biológica verdaderamente relevante (a menudo desconocida) y el resultado del sistema usado para definir, detectar o cuantificarla puede ser considerada como un error de medición. Más adelante en el curso retomaremos el concepto de sesgo de información, que trata de los efectos del error de medición en los hallazgos de un estudio. Aquí, sin embargo, presentaremos las medidas básicas que se usan en epidemiología para cuantificar la precisión de los métodos de detección y clasificación. Estas medidas pueden ser aplicadas a la detección de cualquier entidad, por supuesto, sea un trastorno, una exposición o cualquier característica. Además de su uso en epidemiología en general, estas medidas son importantes para la selección e interpretación de las pruebas diagnósticas usadas en la práctica clínica.

Si una condición o características puede estar presente o ausente, la precisión de nuestro sistema de detección y etiquetado puede ser evaluada por la habilidad para detectar la condición en aquellos que la tienen además de su habilidad para clasificar correctamente a las personas en las cuales la condición está ausente. En aquellos fenómenos poco frecuentes, la precisión global $[(a+d)/n]$ en la tabla más abajo] refleja fundamentalmente la identificación correcta de los sanos, dando de esta manera poca información sobre la correcta identificación de los casos. Además, la precisión global ignora el hecho de que distintos tipos de errores tienen distintas implicancias.

Por lo tanto, los epidemiólogos emplean medidas diferentes y complementarias para la correcta clasificación de casos y sanos. Las medidas básicas son:

Sensibilidad – la proporción de personas que tienen la condición y que son correctamente identificadas como casos.

Especificidad – la proporción de personas que no tienen la condición y que son correctamente clasificadas como sanos.

Las definiciones de estas dos medidas de validez se muestran en la siguiente tabla.

Tabla de contingencia de clasificación

		Verdadera situación			
		+	-		
Clasificación por la prueba	+	a	b	(a + b)	(pruebas positivas)
	-	c	d	(c + d)	(pruebas negativas)
Total		a + c (Casos)	b + d (Sanos)		

En esta tabla:

Sensibilidad (precisión en la clasificación de **casos**) = $a / (a + c)$

Especificidad (precisión en la clasificación de **sanos**) = $d / (b + d)$

A veces se usan los siguientes términos para referirse a las cuatro celdas de la tabla:

a = verdaderos positivos, VP – personas con la enfermedad que tuvieron una prueba positiva

b = falso positivo, FP – personas sin la enfermedad que tuvieron una prueba positiva

c = falso negativo, FN – personas con la enfermedad que tuvieron una prueba negativa

d = verdadero negativo, TN – personas sin la enfermedad que tuvieron una prueba negativa

Sin embargo, estos términos son algo ambiguos ("positivo" y "negativo" se refieren al resultado de la prueba y no necesariamente a la verdadera condición). Los costos (tanto financieros como humanos) de los falsos negativos y falsos positivos son factores claves en la selección entre sensibilidad y especificidad cuando hay que elegir entre ellos. Cuanto más urgente es la necesidad de detectar la condición, mayor la necesidad de alta sensibilidad. Así, una condición que tiene severas consecuencias si no es tratada, y que tiene un buen tratamiento si es detectada en forma precoz implica la necesidad de una prueba con alta sensibilidad de manera que los casos no pasen desapercibidos. Una condición para la cual hay sólo un método costoso, invasivo y doloroso de confirmación de una prueba positiva implica la necesidad de una prueba con alta especificidad, para evitar los falsos positivos.

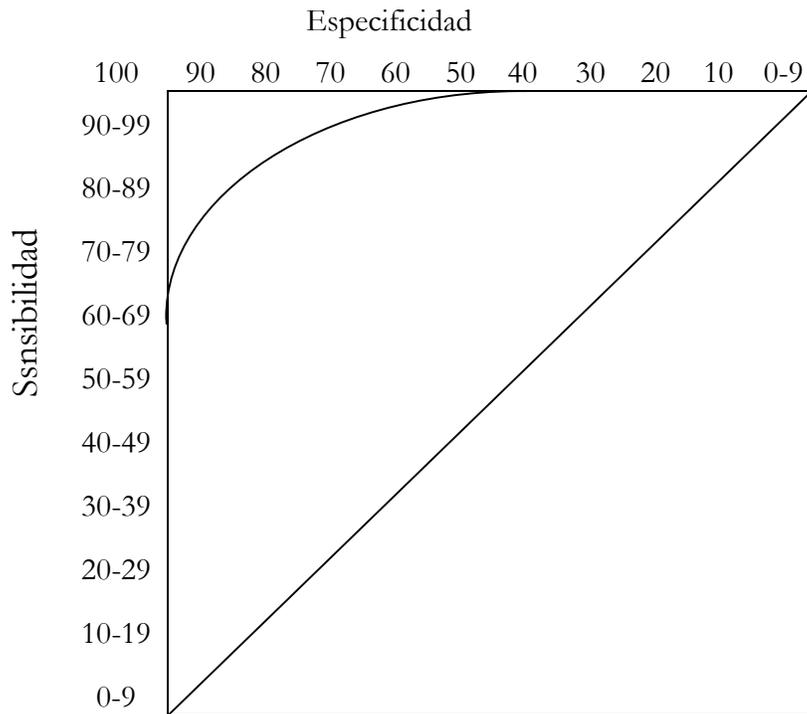
Criterio de positividad y la curva ROC

A menudo, sin embargo, las diferencias entre casos y sanos son sutiles en relación a los sistemas de clasificación o métodos de detección existentes. En esos casos podemos aumentar un tipo de precisión solo a expensas del otro cuando fijamos el "criterio de positividad", el punto de corte usado para clasificar los resultados de la prueba como "normales" o "anormales".

El cribado para valores anormales de parámetros fisiológicos es la situación típica. Si estamos intentando clasificar a las personas como diabéticas o no diabéticas basándonos en sus niveles de glicemia en ayunas, podemos fijar nuestro punto de corte en niveles bajos para asegurarnos de no dejar sin diagnosticar ningún diabético (i.e., alta sensibilidad para la detección de casos) pero al hacerlo también incluiremos más personas cuya glicemia se encuentra en el extremo derecho de la distribución pero no son diabéticos (i.e., baja especificidad). Si, en cambio, elegimos un punto de corte alto para evitar hacer el diagnóstico de diabetes cuando no está presente, tenemos más posibilidad de no diagnosticar los diabéticos (baja sensibilidad) cuya glicemia cae en el extremo inferior de la distribución. Las pruebas que exigen tomar una decisión basado en una imagen o una muestra (p.ej., mamografía y citología) también implican similares compensaciones aunque menos cuantificables. Como veremos más adelante, además de las consecuencias de las pruebas falso negativas y falso positivas, la decisión de donde colocar el criterio de positividad debe tomar en cuenta la prevalencia de la condición en la población en la que se investigará.

Una técnica útil para comparar el desempeño de pruebas alternativas sin tener que seleccionar previamente un criterio de positividad y también para seleccionar el punto de corte es graficar la característica de operador receptor/respuesta [*receiver/response operating characteristic (ROC)*] para cada prueba (el concepto y la terminología provienen de la ingeniería). La curva ROC muestra los valores de sensibilidad y especificidad asociados con cada posible punto de corte, de manera que la gráfica nos muestra una imagen completa del desempeño de la prueba. Por ejemplo, la curva ROC de ejemplo que vemos en la figura indica que para una sensibilidad de 80%, la prueba tiene una especificidad de aproximadamente 95%. Con una sensibilidad de 95%, la especificidad es solo de 74%. Si una alta sensibilidad es esencial (p.ej., 98%), la especificidad será solo del 60%.

Ejemplo de Curva ROC



Una curva ROC que fuera una línea recta desde la esquina inferior izquierda hasta la esquina superior derecha significaría que la prueba no es mejor que el azar. Cuanto más se acerca la curva a la esquina superior izquierda, más precisa la prueba (mayor sensibilidad y especificidad).

Valor predictivo

La sensibilidad y la especificidad son, en principio, características de la prueba misma. En la práctica, todo tipo de factor puede influir en el grado de sensibilidad y especificidad que se logran en cada situación particular (p.ej., calibración de los instrumentos, nivel de entrenamiento del lector, control de calidad, severidad de la condición que se quiere detectar, expectativa de obtener un resultado positivo). Sin embargo, para cualquier sensibilidad y especificidad particular, el rendimiento de la prueba (resultados positivos de la prueba exactos y erróneos) será determinado por cuán extendida es la condición en la población que está siendo investigada. La dificultad típica es que, dado que el número de personas sin la condición es generalmente mucho mayor que el número con la condición, aún una muy buena prueba puede dar más falsos positivos que verdaderos positivos.

El concepto de **valor predictivo** se utiliza para evaluar el desempeño de una prueba en relación con la frecuencia de la condición que se busca detectar. El **valor predictivo positivo** (VPP) se define como la proporción de personas con la condición entre todos aquellos que tuvieron un resultado de la prueba positiva. De manera similar, el **valor predictivo negativo** (VPN) es la proporción de

personas sin la condición entre todos aquellos que recibieron un resultado de la prueba negativo.
Utilizando la misma tabla que anteriormente:

Tabla de contingencia de clasificación

		Verdadera situación			
		+	-		
Situación Clasificada	+	a	b	(a + b)	(Pruebas positivas)
	-	c	d	(c + d)	(Pruebas negativas)
Total		a + c	b + d		
		(Casos)	(Sanos)		

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = a / (a + b)$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = d / (c + d)$$

El valor predictivo es una medida esencial para evaluar la efectividad de un procedimiento de detección. Además como el valor predictivo puede ser considerado como la probabilidad de que un resultado de prueba dado ha clasificado correctamente al paciente, este concepto es también fundamental para interpretar una medición clínica o una prueba diagnóstica además de la presencia de signos o síntomas. El VPP da una estimación de la probabilidad de que alguien con un resultado de prueba positivo tenga en realidad la condición; el VPN da una estimación de que una persona con resultado de prueba negativo, de hecho no tenga la condición. (Para más información sobre el uso del valor predictivo y los conceptos relacionados en la interpretación diagnóstica, refiérase a un texto de epidemiología clínica, como el de Sackett *y cols.*)

En una consulta clínica planteada a raíz de la aparición de síntomas, hay a menudo una probabilidad considerable de que el paciente tenga la condición, o sea que la sensibilidad y la especificidad son importantes en la determinación de los casos y los que no lo son entre los que reciben un resultado positivo de la prueba. Sin embargo, en un programa de cribado en la población general, típicamente será más importante el tema de la especificidad. Aún con una sensibilidad perfecta, el número de casos verdaderos no puede ser mayor que el tamaño de la población multiplicado por la prevalencia, que generalmente es baja. El número de falsos positivos es igual a la tasa de falsos positivos (1-especificidad) multiplicado por el número de sanos, que para una enfermedad rara es casi igual a la población total. De esta manera, salvo que la prevalencia sea mayor que la tasa de falsos positivos, la mayoría de los que presentan un resultado de la prueba positiva serán sanos. Por ejemplo, si sólo el 1% de la población tiene la enfermedad, aunque la especificidad sea de 95% (tasa de falsos positivos de 5%) el grupo que obtiene resultados positivos en la prueba consistirá fundamentalmente de personas sanas:

Casos detectados (suponemos una sensibilidad de 100%):

100% sensibilidad x 1% de enfermos = 1% de la población

Falsos positivos:

95% especificidad x 99% sanos = 94.05% de la población correctamente clasificada, dejando un 5.95% incorrectamente etiquetados como positivos

Total positivos:

1% + 5.95% = 6.95% de la población

Proporción de los positivos que son enfermos (VPP) = $1\% / 6.95\% = 14\%$

En una población de 10,000 personas, los números calculado arriba se convierten en 100 casos (1%), todos los cuales son detectados, y 9,900 sanos, de los cuales 595 reciben un resultado positivo en la prueba, sumando así un total de 695 personas que reciben una prueba positiva, de los cuales 100 tienen la enfermedad. Retomaremos estos temas al final de la discusión de historia natural.

Historia natural de la enfermedad

Las enfermedades y otros fenómenos de interés para la epidemiología son procesos. Por ejemplo, el proceso por el cual aparece un cáncer pulmonar broncogénico implica una progresión durante muchos años del desarrollo de células anormales en el epitelio bronquial. Se han descrito varios grados de anomalía (metaplasia, displasia leve, displasia moderada, displasia severa). En la mayor parte de los casos, estas anomalías tienen la capacidad de desaparecer espontáneamente o regresar. Sin embargo en una o algunas células la anomalía progresa hasta convertirse en un carcinoma *in situ* y luego un carcinoma invasivo. Dependiendo del foco de la investigación, el proceso puede llevarse a etapas muy precoces. Si nuestro enfoque es sobre la prevención primaria, podemos considerar el proceso del comienzo del hábito de fumar, habitualmente en la adolescencia, el desarrollo de la adicción a la nicotina y el hábito de fumar, y repetidos intentos de dejarlo. Podemos también considerar los efectos del márketing del tabaco sobre el comienzo del hábito y su manutención, y los efectos de la legislación, los pleitos, la competencia y las oportunidades de inversión sobre las prácticas de la industria tabacalera.

De esta manera, la definición, observación y medición de la salud y enfermedad requiere una apreciación del concepto de la historia natural – la evolución del proceso fisiopatológico. "Natural" se refiere al proceso en ausencia de intervención. La historia natural engloba la secuencia completa de eventos y sucesos desde la ocurrencia del primer cambio patológico (o aún antes) hasta la resolución de la enfermedad o la muerte. La historia natural de una enfermedad puede ser descrita en **etapas**. Esta división en etapas ayuda a la definición de grupos de estudio uniformes para los trabajos de investigación, la determinación de regímenes de tratamiento, predicciones pronósticas, y para proveer puntos intermedios y finales de evaluación en los ensayos clínicos.

Por lo tanto la historia natural incluye un período **presintomático** y un período **postmórbido**. Para los epidemiólogos el primero es de particular interés, el período de tiempo antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y para las enfermedades infecciosas, el período de tiempo entre la infección y la transmisibilidad. Para enfermedades no infecciosas, el término **período de inducción** se refiere al "período de tiempo desde la acción causal hasta el inicio de la

enfermedad" (Rothman y Greenland, página 14). El período de inducción puede ser seguido por un **período de latencia** (también llamado **latencia**), que es el "intervalo de tiempo entre la ocurrencia de la enfermedad y su detección" (Rothman y Greenland, página 15). Esta distinción, aunque no es realizada por todos los autores, es importante para enfermedades que pueden ser detectadas a través de pruebas de cribado, dado que el período de latencia representa la etapa de la historia natural de la enfermedad en que la detección precoz es posible.

Esta distinción también es importante para el diseño de estudios epidemiológicos. Dado que el momento de la detección de la enfermedad puede adelantarse a través de la realización de pruebas de cribado y de diagnóstico, el número de casos detectados puede cambiar con la tecnología. Además, la recolección de datos históricos sobre la exposición debe ser guiada por el concepto de cuando esa exposición hubiera sido biológicamente relevante. Si se cree que un factor contribuye a la iniciación de una enfermedad, la exposición al mismo debe ocurrir antes del punto de inicio de la enfermedad. Si se cree que un factor contribuye a la promoción o progresión de la condición, la exposición al mismo puede ocurrir después del inicio.

Para las enfermedades infecciosas, hay dos marcadores de importancia epidemiológica: la detección de la enfermedad y el desencadenamiento de la transmisibilidad. El **período de incubación** se refiere al "tiempo desde la infección hasta el desarrollo de la enfermedad sintomática" (Halloran, página 530). El término a veces se usa en las enfermedades no infecciosas, pero sin un significado preciso. El período de incubación cubre así tanto los períodos de inducción como de latencia tal cual están definidos para las enfermedades no infecciosas. En contraste, el término período de latencia tiene un significado diferente para las enfermedades infecciosas, en las cuales significa "el intervalo de tiempo desde la infección hasta el desarrollo de la transmisibilidad" (Halloran, página 530). Dado que una persona infectada puede ser infecciosa antes de desarrollar los síntomas, mientras es sintomático, o después de que desaparecen los síntomas, no hay ninguna relación entre los períodos de latencia y de incubación en las enfermedades infecciosas. Son conceptos relevantes **infección inaparente o silenciosa** (asintomático, sea infeccioso o no infeccioso) y **portador** (post sintomático pero aún infeccioso) (Halloran, páginas 530-531).

Enfermedad infecciosa	
Incubación	"intervalo de tiempo desde la infección hasta el desarrollo de la enfermedad sintomática" (Halloran, página 530)
Latencia	"intervalo de tiempo desde la infección hasta el desarrollo de la transmisibilidad" (Halloran, página 530)
Enfermedades no infecciosas	
Inducción	"período de tiempo desde la acción causal hasta el inicio de la enfermedad" (Rothman y Greenland, página 14)
Latencia	"intervalo de tiempo entre la ocurrencia de la enfermedad y su detección" (Rothman y Greenland, página 15)

Enfermedades agudas versus crónicas

Históricamente, las historias naturales de las enfermedades han sido clasificadas en dos grandes categorías: agudas y crónicas. Las ***enfermedades agudas*** (típicamente las infecciones) tienen historias naturales cortas. Las ***enfermedades crónicas*** (p.ej., cáncer, enfermedad cardíaca coronaria, enfisema, diabetes) tienen historias naturales largas. Ha sido tan grande la dicotomía enfermedades aguda/infecciosa versus crónica/no infecciosa que muchos epidemiólogos y hasta departamentos de epidemiología se consideran frecuentemente de un tipo u otro.

En 1973 en la primer Conferencia Wade Hampton Frost, Abraham Lilienfeld lamentó el concepto de "Dos Epidemiologías" y buscó enfatizar los aspectos comunes entre la epidemiología infecciosa y no infecciosa (ver *Am J Epidemiol* 1973; 97:135-147). Otros autores [p.ej., Elizabeth Barrett-Connor, Epidemiología de las infecciones y de las enfermedades crónicas: separadas y distintas? (Infectious and chronic disease epidemiology: separate and unequal?) *Am J Epidemiol* 1979; 109:245] también han criticado la dicotomía tanto en términos de su validez como por sus efectos sobre la investigación epidemiológica.

El aumento de la evidencia de la etiología viral para varios cánceres (en particular las leucemias a células T y el cáncer de cuello uterino) además de otras enfermedades crónicas (p.ej., diabetes mellitus de inicio juvenil y posiblemente la esclerosis múltiple) y del rol central de las funciones del sistema inmune en las enfermedades crónicas demuestra la importancia de construir puentes entre las dos epidemiologías. Además es problemático para las identidades aguda=infeccioso y crónico=no infeccioso la existencia de los virus lentos, como el VIH. El VIH puede o no producir un síndrome parecido a la gripe, breve, aproximadamente a la semana de la infestación. Durante las siguientes semanas o meses, se desarrolla una respuesta antigénica en el huésped, y el virus entra en

un estado subclínico prolongado durante el cual parece permanecer en estado quiescente. Pueden pasar muchos años hasta que se comienza a notar un descenso en los linfocitos CD4 que resulte en una deficiencia inmunológica (crónica).

El conocimiento de la fisiopatología de la infección temprana por VIH es la base del Algoritmo para las Pruebas Serológicas de la Seroconversión reciente por VIH (STARHS: Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion , Janssen *y cols.*, 1998). La técnica del STARHS usa un ensayo cuya sensibilidad ha sido disminuida a propósito. Las muestras que dan positivo para VIH en un ensayo sensible son repetidas con la prueba "atenuada". Si no se detecta la respuesta inmunológica con la prueba "atenuada" menos sensible probablemente signifique que la infección es de adquisición reciente y que la respuesta inmune aún no está totalmente desarrollada. Así la técnica permite establecer qué proporción de las infecciones por VIH en una población ocurrieron recientemente, indicando un nivel de transmisión continuo.

Espectro de la enfermedad

Las enfermedades típicamente involucran una gama de cambios patológicos, algunos de los cuales se consideran estados de enfermedad, y algunos estados pre-enfermedad. El espectro del concepto de enfermedad ha sido estudiado, a nivel celular y molecular, tanto para la enfermedad coronaria como para el cáncer. El poder apreciar más del espectro completo o la secuencia nos hace menos seguros de cuando la "enfermedad" realmente ocurre.

Enfermedad de la arteria coronaria:

La patogénesis de la enfermedad de la arteria coronaria se conoce actualmente con bastante detalle [p.ej., ver Fuster *y cols.* *N Engl J Med*, Ene 23, 1992;326(4):242 y Herman A. Tyroler, Enfermedad Cardíaca Coronaria en el Siglo XXI (Coronary heart disease in the 21st century). *Epidemiology Reviews* 2000; 22:7-13]. La aterosclerosis "espontánea" se inicia por lesiones crónicas mínimas (Tipo I) en el endotelio arterial, producidas sobretodo por un trastorno en el patrón del flujo de circulación de la sangre en ciertos sectores del árbol arterial. Esta lesión crónica puede también ser potenciada por varios factores, incluyendo hipercolesterolemia, infección y elementos contenidos en el humo de tabaco.

La lesión Tipo I lleva a un acúmulo de lípidos y monocitos (macrófagos). La liberación de productos por los macrófagos lleva al daño Tipo II, que se caracteriza por la adhesión de plaquetas. Factores de crecimiento liberados por los macrófagos, las plaquetas, y el endotelio llevan a una migración y proliferación de las células de músculo liso, contribuyendo a la formación de una "lesión fibrointimal", o una "lesión lipídica". La ruptura de una lesión lipídica lleva a un daño Tipo III, con formación de un trombo.

Pequeños trombos contribuyen al crecimiento de una placa de ateroma. Trombos grandes pueden contribuir a síndromes coronarios agudos como la angina inestable, el infarto agudo de miocardio, y la muerte súbita isquémica. Los estudios de autopsia han revelado lesiones precoces, microscópicas en lactantes, aunque a veces regresan. En adolescentes se observan a veces estrías adiposas con células de músculo liso con gotas de lípidos. A esta edad las estrías adiposas no están rodeados de

una capa fibrótica, que se desarrolla en algunas lesiones en personas de 20 a 30 años. El progreso a placas ateroscleróticas mayores, clínicamente manifiestas, como las que causan angina de esfuerzo, puede ser lento (probablemente en respuesta a las lesiones de Tipo I y Tipo II) o rápido (en respuesta a lesiones de Tipo III). ¿En qué momento de este proceso podemos decir que existe "enfermedad de la arteria coronaria"?

Cáncer:

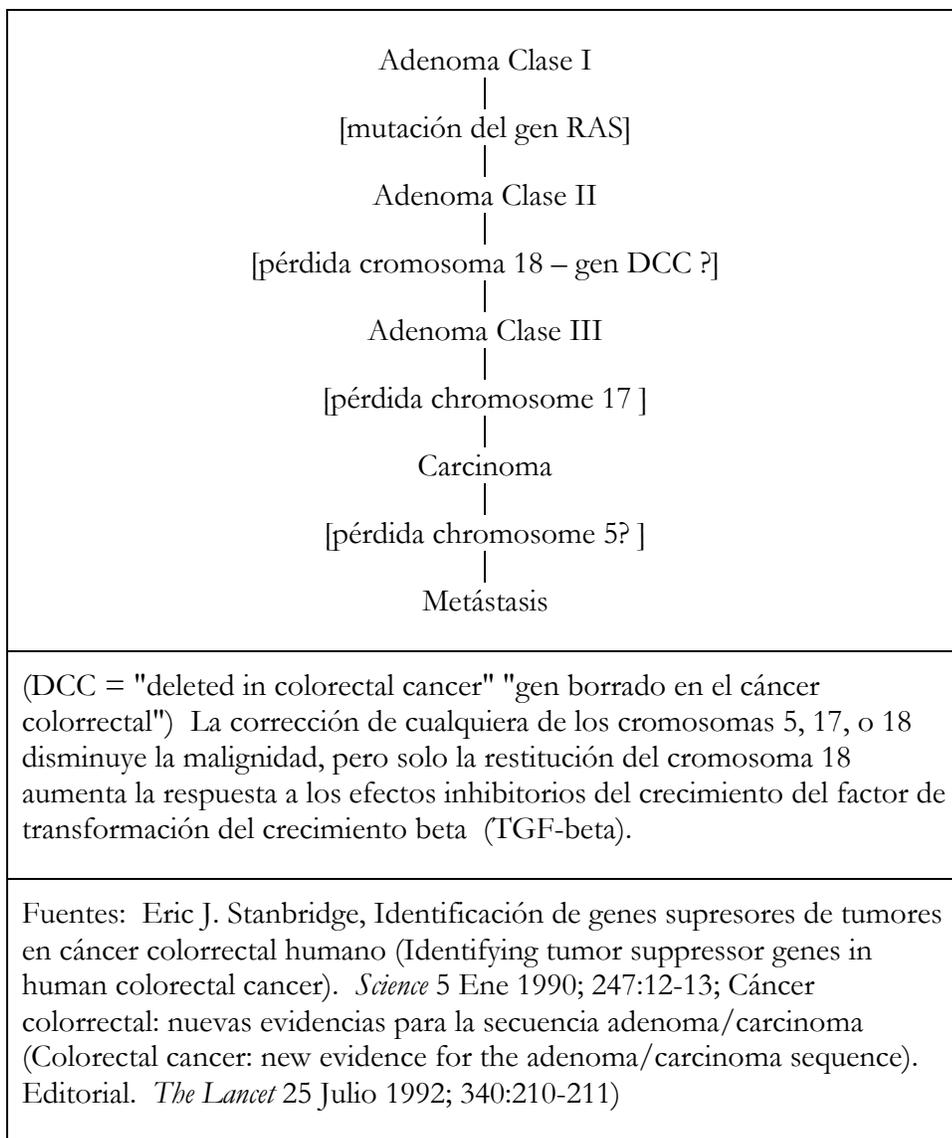
El cáncer también es un proceso de múltiples etapas, que incluyen inicio del tumor, promoción, conversión y progresión. Shields y Harris [Epidemiología molecular y la genética del cáncer ambiental (Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer) *JAMA* Agosto 7, 1991;266(5):681-687] describen el proceso como sigue: "El comienzo del tumor involucra los efectos directos de los agentes carcinogénicos sobre el ADN, mutaciones, y expresiones alteradas de los genes. Los defectos correspondientes están involucrados en la promoción del tumor, en la cual las células tienen capacidad reproductiva selectiva y de expansión clonal a través del crecimiento alterado, resistencia a la citotoxicidad, y desregulación de la diferenciación terminal. La promoción del tumor involucra además un clon celular 'iniciado' que también puede ser afectado por los factores de crecimiento que controlan la señal de transducción. Durante ese proceso, hay cambios fenotípicos progresivos e inestabilidad genómica (aneuploidía, mutaciones, o amplificaciones de genes). Estos cambios genéticos aumentan la probabilidad de que las células iniciadas se transformen en un neoplasma maligno, cuyas posibilidades están aumentados durante repetidos episodios de replicación celular. Durante la progresión del tumor, la angiogénesis permite que el tumor aumente su tamaño en más de 1 o 2 mm. Al final, las células tumorales pueden diseminarse a través de los vasos, invadiendo los tejidos lejanos y estableciendo colonias metastásicas." (681-682) ¿Cuándo comenzó el "cáncer?"

Uno de los cánceres para los cuales nuestros conocimientos de la historia natural han llegado hasta la identificación de mutaciones genéticas específicas es el cáncer de colon. El proceso comienza con una iniciación, p.ej., un daño genético de la célula, químico o por radiación. Se cree ahora que la alteración de un gen en el cromosoma 5 induce una transformación del epitelio colónico normal a un epitelio hiperproliferativo. Las células iniciadas pueden entonces pasar por una serie de etapas claramente diferenciadas. El proceso de transformación es realizado por "promotores", que pueden ser inocuos en ausencia de iniciación. Las etapas que se han identificado hasta ahora y las alteraciones genéticas que las acompañan se pueden apreciar en la figura que sigue. La progresión desde el epitelio normal hasta el cáncer toma unos diez años.

El estadio de un cáncer en el momento del diagnóstico es influido por varios factores, incluyendo el cribado, y es determinante en gran parte del resultado del tratamiento. Las etapas básicas son: localización (en el tejido de origen), extensión regional (extensión directa a los tejidos adyacentes a través del crecimiento del tumor), y siembra metastásica (el tumor libera células que forman nuevos tumores en áreas lejanas). Se desarrollan síntomas variados dependiendo de los tejidos y órganos afectados, y aún del tipo de célula tumoral (p.ej., los tumores en tejidos no endocrinos a veces producen hormonas).

De esta manera, la historia natural de una enfermedad puede incluir muchos procesos y eventos complejos mucho antes de la aparición de un síndrome clínico y aún antes de que la existencia de la

"enfermedad" pueda ser detectada con las pruebas clínicas más sofisticadas. Es más, dado que algunas de las etapas tempranas son espontáneamente reversibles, no es claro aún, teóricamente, cuándo la "enfermedad" por sí misma está presente.



La comprensión de la historia natural de la enfermedad y otras condiciones de interés es fundamental para la prevención y tratamiento, además de la investigación. La eficacia de los programas para la detección y tratamiento precoces del cáncer, por ejemplo, depende de la existencia de un período prolongado en que el cáncer o la lesión premaligna es asintomática pero detectable y en que el tratamiento es más eficaz que después de que aparecen los síntomas. Para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, es crucial conocer la historia natural en ausencia de tratamiento. Demostraremos estos conceptos considerando el cribado para el cáncer.

Historia natural y cribado

El cribado de la población se define como la aplicación de una prueba a personas asintomáticas para detectar enfermedades ocultas o estados precursores (*Screening in Chronic Disease*, Alan Morrison, 1985). El objetivo inmediato es clasificar las personas según sus probabilidades de tener o no la enfermedad investigada. La meta es disminuir la mortalidad y la morbilidad basado en que hay evidencia de que el tratamiento precoz mejora el resultado para el paciente. El diseño y la evaluación de los programas de cribado poblacional dependen en forma crucial de la historia natural de la enfermedad particular.

Para que un programa de cribado sea exitoso tiene que estar dirigido a una enfermedad adecuada y utilizar una buena prueba. Las enfermedades para las cuales el cribado puede ser apropiado son típicamente cánceres de varias localizaciones (p.ej., mama, cuello de útero, colon, próstata), enfermedades infecciosas con períodos de latencia largos como HIV y sífilis, y alteraciones fisiológicas o trastornos metabólicos como la hipertensión, hipercolesterolemia, fenilcetonuria, etc. Estas afecciones tienen en común el tener consecuencias serias que pueden ser aliviadas si el tratamiento se comienza en forma suficientemente precoz. Las historias naturales de estas afecciones tienen un período de tiempo en que la condición o un precursor importante de la misma (p.ej., displasia) está presente pero durante el cual no hay síntomas que lleven a la detección.

Al principio de este tema hemos definido el período latente como el tiempo entre el inicio de la enfermedad y su detección. Cole y Morrison (1980) y Morrison (1985) se refieren al período de latencia total como la **fase preclínica total** (FPCT) (**total pre-clinical phase**, TPCP). Sin embargo, sólo una parte de la FPCT es relevante para el cribado – el período en que la condición puede ser detectada con la prueba de cribado. Cole y Morrison se refieren a este período como la **fase preclínica detectable** (FPCD) (**detectable pre-clinical phase**, DPCP). Las fases preclínicas terminan cuando el paciente busca atención médica por la aparición de síntomas diagnósticos. La FPCD es la parte de la FPCT que comienza cuando la prueba de cribado puede detectar la enfermedad. Así la FPCD puede ser adelantada si la prueba usada para el cribado puede ser mejorada. La fase preclínica puede ser disminuida enseñándole a la gente a observar síntomas precoces o sutiles y a actuar rápidamente.

Para que una condición sea adecuada para cribado poblacional, debe tener una FPCD prolongada, permitiendo así mucho tiempo para adelantar la fecha de la detección de la enfermedad y el tratamiento. Para que una prueba de cribado sea adecuada, debe ser poco costosa, adecuada para uso en masa, y sin riesgos. Debe tener buena sensibilidad, de manera que no se dejen pasar muchos casos, lo cual le daría una falsa confianza a los clientes. Es más, la sensibilidad relevante es para la detección de la FPCD, y no la enfermedad clínica, dado que es la detección de la FPCD que da la ventaja por medio del cribado. La prueba debe tener excelente especificidad, para evitar un número excesivo de pruebas falso positivas. Es muy importante que la prueba sea capaz de mantener estos atributos cuando se administra e interpreta en forma masiva en la práctica rutinaria.

Un escollo importante en la recomendación del cribado en la población es la necesidad de balancear cualquier beneficio de la detección temprana con el gasto, los inconvenientes, la ansiedad, y el riesgo de los exámenes médicos (p.ej., colonoscopia, biopsia) que serán necesarios para el seguimiento de las pruebas positivas en las personas que de hecho no tienen la condición. Como se demostró

anteriormente, aún una prueba muy precisa puede producir más falsos positivos que verdaderos positivos cuando se aplica en una población en que la condición es muy rara. Un valor predictivo positivo muy bajo (alta proporción de falsos positivos) ha sido el argumento principal contra el cribado para VIH entre los que se registran para casarse, las mamografías preventivas en mujeres menores de 50 años de edad, y el cribado de cáncer de próstata con el antígeno protático específico (PSA).

(Es importante distinguir el uso de una prueba para cribado y su uso para diagnóstico, aunque la prueba misma pueda ser igual. En el segundo contexto la prueba ha sido indicada por la presencia de signos o síntomas y la historia clínica, la prevalencia de la enfermedad entre los sujetos a los cuales se realiza la prueba es mucho más alta, de manera que una prueba positiva tiene un valor predictivo positivo mucho mayor. A veces se le llama "hallazgo de casos" al uso de la prueba en pacientes asintomáticos en el entorno de atención primaria. Esto le asegura un seguimiento efectivo a las personas que tienen una prueba positiva, aunque los temas relacionados con los costos económicos y personales de los falsos positivos siguen siendo un problema).

Criterios para la detección temprana de la enfermedad mediante el cribado

Los criterios que deben cumplirse para realizar el cribado para una enfermedad dada son:

1. Debe ser conocida la historia natural de la enfermedad
2. Existe un tratamiento efectivo
3. Existe una prueba que detecta la enfermedad en su fase pre-clínica
4. La aplicación del cribado permite una mejor utilización de los recursos limitados que los procedimientos médicos ya existentes

Evaluación de los programas de cribado

Los resultados tempranos para la evaluación de un programa de cribado son el estadio de la enfermedad y la mortalidad de los casos. Si el cribado es efectivo, la distribución por estadios de los casos debe inclinarse hacia estadios más tempranos y una mayor proporción de pacientes deberían sobrevivir un período de tiempo dado. Los resultados tardíos son disminución de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, todas estas medidas de resultado pueden ser afectadas por características de la definición de la enfermedad y de la historia natural. Hay tres potenciales peligros: adelanto del diagnóstico, sesgo por duración de la enfermedad, y diagnóstico excesivo.

El adelanto del diagnóstico ("lead time") es la cantidad de tiempo que el cribado adelanta la detección de la enfermedad (es decir, el tiempo entre la detección por la prueba de cribado y la detección sin la prueba de cribado). Aunque el intervalo entre el comienzo biológico (desconocido) de la enfermedad y la muerte no cambie, un diagnóstico más precoz prolongará el intervalo entre el diagnóstico y la muerte de manera que parezca que la sobrevida se prolonga. El sesgo de adelanto en el diagnóstico resulta cuando un programa de cribado parece postergar la morbilidad y mortalidad pero en realidad no altera la historia natural.

El sesgo por duración de la enfermedad ("length time bias") resulta cuando los tumores son heterogéneos con respecto a su agresividad; tumores que crecen más lentamente tienen un mejor pronóstico (o por lo menos demoran más en producir la muerte). Los tumores de crecimiento más lento tienen más probabilidad de ser detectados por el cribado, dado que están presentes y son asintomáticos durante más tiempo (es decir, tienen una FPCD mayor) que los tumores agresivos de rápido crecimiento. De esta manera los tumores detectados por el cribado constituyen una sobre-representación de los de crecimiento lento, y con una mayor sobrevida, que los cánceres detectados por la aparición de síntomas (estos últimos llamados "casos de intervalo" porque se detectan durante el intervalo entre cribados).

El diagnóstico excesivo ("overdiagnosis") resulta de la detección por la prueba de cribado, de lesiones no malignas que se creen malignas o potencialmente malignas. Antes del uso de la prueba de cribado, dichas lesiones no hubieran sido detectadas, o sea que su pronóstico verdadero puede ser desconocido. Si las personas con estas lesiones aparentemente muy precoces se cuentan como que tienen la enfermedad, pero dichas lesiones no se convertirían de ninguna manera en tumores clínicamente significativos, la experiencia de sobrevida de los casos detectados por el cribado aparenta ser mejor. El diagnóstico excesivo es de especial preocupación en la evaluación de la eficacia del cribado del cáncer de próstata.

Los ensayos clínicos aleatorizados, en los que se compara la mortalidad entre un grupo al que se le ofrece cribado y otro al que no se le ofrece, protegen contra estos sesgos [el estudio clásico de este tipo es el ensayo del Plan de Seguro de Salud (Health Insurance Plan) de cribado para el cáncer de mama]. Como estos ensayos deben ser muy grandes y prolongados en el tiempo, en general son muy difíciles y costosos. El Instituto Nacional del Cáncer (de EEUU) está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado muy importante y prolongado (74,000 hombres y 74,000 mujeres) para tratar de evaluar los programas de cribado para los cánceres de próstata, pulmón, colon y recto y ovario.

Las consideraciones sobre la historia natural y el cribado entran en juego en temas como la interpretación de las modificaciones seculares en incidencia y mortalidad. Según el programa SEER [Surveillance, Epidemiology and End Results, (Vigilancia, Epidemiología y Resultados)] del Instituto Nacional de Cáncer (de EEUU), los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama aumentaron entre 1950 y 1979 a una tasa anual de 1%, y entre 1980 y 1984 a una tasa anual de 3% [Breast cancer incidence is on the rise – but why? (La incidencia del cáncer de mama está aumentando – ¿pero porqué?) *JNCI* Junio 20, 1990; 82(12):998-1000]. También ha habido un "alarmante" aumento del cáncer de mama *in situ* diagnosticado desde 1983. La mortalidad global por cáncer de mama era estable en los años 70 y comenzó a fluctuar a mediados de los años 80. ¿Se deberán los cambios observados a un uso aumentado de la mamografía? A favor de esa interpretación está el hecho de que entre mujeres blancas de 50 años o más, la enfermedad localizada ha aumentado (es decir un cambio en la distribución por estadíos) durante los años 80. También ha habido un rápido aumento en la venta e instalación de mamógrafos durante los años 80, y el número de mamografías aumentó en forma notoria. O, ¿pueden los cambios observados deberse a cambios en los factores de riesgo (p.ej., anticonceptivos orales, consumo de alcohol, dieta)? La observación de un llamativo aumento en los cánceres positivos a los receptores de estrógenos sugiere que ha ocurrido algún cambio biológico.

Otro cáncer donde los temas de la historia natural y la detección temprana son de gran importancia es el cáncer de próstata. La prevalencia alta de cáncer de próstata previamente no detectado (p.ej.,

aproximadamente 30% en hombres de 50 años o más) que se halla en las autopsias demuestra que muchos más hombres mueren con cáncer de próstata que de cáncer de próstata. Aunque los cánceres de próstata "indolentes" tienen las características patológicas de cáncer, si su crecimiento es tan lento que nunca serán clínicamente manifiesto, ¿deben ser considerados como la misma enfermedad que los cánceres de importancia clínica? Además, la historia natural tan larga de la mayor parte de los cánceres de próstata hace preocupante los problemas de los sesgos de adelanto en el diagnóstico, por duración de la enfermedad y de diagnóstico excesivo en cualquier investigación observacional de evaluación de la eficacia del cribado para el cáncer precoz de próstata. Encima, hay dudas importantes sobre la efectividad de tanto los tratamientos existentes como las formas actuales de detección temprana. La incidencia del cáncer de próstata se **duplicó** de 90 por 100,000 en 1985 a 185 por 100,000 en 1992, sin duda como resultado de la generalización del cribado con antígeno prostático específico (PSA). Mientras tanto, la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido, aunque más modestamente. Estas tendencias son consistentes con la afirmación de que el cribado con PSA disminuye la mortalidad, aunque sigue siendo discutible por muchas razones.

Bibliography

Lilienfeld and Lilienfeld – *Foundations of epidemiology*, Chapters 3-7; MacMahon & Pugh – *Epidemiology principles and methods*, Chapters 4, 7-10; Mausner & Kramer – *Epidemiology: an introductory text*, Chapter 1-2, 6. Kelsey, Thompson & Evans – *Methods in observational epidemiology*, pp. 23-31 and 46-53.

Chorba, Terence L.; Ruth L. Berkelman, Susan K. Safford, Norma P. Gibbs, Harry F. Hull. Mandatory reporting of infectious diseases by clinicians. *MMWR* 1990 (June 20); 39(9):1-6.

Cole, Phillip; Alan S. Morrison. Basic issues in population screening for cancer. *JNCI* 1980; 64:1263-1272.

Dubos, Rene. *Man adapting*. New Haven, CT, Yale, 1965.

Feinstein, Alvan R. The Blame-X syndrome: problems and lessons in nosology, spectrum, and etiology. *J Clinical Epidemiol* 2001;54:433-439.

Goodman, Richard A.; Ruth L. Berkelman. Physicians, vital statistics, and disease reporting. Editorial. *JAMA* 1987; 258:379-380.

Halloran, M. Elizabeth. Concepts of infectious disease epidemiology. In: Rothman and Greenland, *Modern Epidemiology* 2ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, ch 27.

Israel, Robert A.; Harry M. Rosenberg, Lester R. Curtin. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol* 1986; 124:161-179. See also: Comstock, George W.; Robert E. Markush. Further comments on problems in death certification. 180-181.

- Jacob KS. The question for the etiology of mental disorders. *J Clin Epidemiol* 1994;47:97-99.
- Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998; 280:42-48.
- Kircher, Tobias; Robert E. Anderson. Cause of death: proper completion of the death certificate. *JAMA* 1987;258:349-352.
- Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N Engl J Med* 1985; 313:1263-9.
- Lindahl, B.I.B; E. Glatte, R. Lahti, G. Magnusson, and J. Mosbech. The WHO principles for registering causes of death: suggestions for improvement. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:467-474.
- Mirowsky, John and Catherine E. Ross. Psychiatric diagnosis as reified measurement. *J Health and Social Behavior* 1989 (March): 30:11-25 plus comments by Gerald L. Klerman (26-32); Marvin Swartz, Bernard Carroll, and Dan Blazer (33-34); Dan L. Tweed and Linda K. George (35-37); and rejoinder by Mirowsky and Ross (38-40).
- Morrison, Alan S. *Screening in chronic disease*. NY, Oxford, 1985. (His chapter on screening in Rothman and Greenland is an excellent succinct presentation of concepts related to screening programs and their evaluation.)
- National Vital Statistics System, National Center for Health Statistics, CDC. Various handbooks on completing death certificates. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/handbk.htm>
- Percy, Constance; Calum Muir. The international comparability of cancer mortality data. *Am J Epidemiol* 1989; 129:934-46.
- Percy, Constance; Edward Stanek III, Lynn Gloeckler. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health* 1981; 71:242-250.
- Rothman, Kenneth J. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol* 1981; 114:253-9.
- Sorlie, Paul D., Ellen B. Gold. The effect of physician terminology preference on coronary heart disease mortality: an artifact uncovered by the 9th Revision ICD. *Am J Public Health* 1987; 77:148-152.
- Stallones, Reuel A. The rise and fall of ischemic heart disease. *Scientific American* 1980; 243:53-59.
- Stanbridge, Eric J. Identifying tumor suppressor genes in human colorectal cancer. *Science* 5 Jan 1990; 247:12-13)

Temple LKF, McLeod RS, Gallinger S, Wright JG. Defining disease in the genomics era. *Science* 3 August 2001;293:807-808. See also letters by Byrne GI and Wright JG, 7 Sept 2001;293:1765-1766.

World Health Organization. *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death*. Based on recommendations of the Seventh Revision Conference, 1955. Vol I. World Health Organization, Geneva, 1957.