

# Definiendo Enfermedad

## El modelo, sus dificultades y las implicaciones para la práctica médica.

Jairo Echeverry Raad M.D.\*

*La tierra, dijo el, tiene una piel,  
y esa piel tiene enfermedades.  
Una de esas enfermedades,  
por ejemplo, es llamada "hombre".*

Federico Nietzsche (1844 – 1900)

### INTRODUCCIÓN

Le parecerá extraño que dediquemos todo un capítulo a la definición de enfermedad, después de la existencia de extensos tratados consagrados sólo a ello. Es un tanto tortuoso y posiblemente pretencioso el abordaje de este trascendental tema, la esencia del ejercicio médico, pero vital, en principio, para que Usted y yo compartamos ciertos conceptos y principios, que subyacen en el núcleo epistemológico del proceso científico, y para que de alguna manera empecemos hablando el mismo lenguaje.

La práctica de la Medicina Clínica es un constante ejercicio de ciencia y arte, o sea una permanente complementación entre las teorías científicas y evidencias empíricas existentes por un lado y la distinción entre lo blanco y lo negro, dentro de la zona gris de incertidumbre del conocimiento reinante, por el otro<sup>1</sup>.

Las teorías científicas son Sistemas Hipotético – Deductivos donde muchas de sus hipótesis (pero no todas) han sido ya verificadas empíricamente y son entonces una explicación válida y una descripción de la naturaleza más que simplemente meras especulaciones no probadas o simples hipótesis<sup>2</sup>. El brazo de la ciencia aplicada en Medicina es la Epidemiología y como cualquier práctica científica opera en dos campos: el empírico y el teórico y el vínculo entre ambos se da a través del recurso de la hipótesis. El campo teórico de la epidemiología se construye basándose en modelos que son, finalmente, instrumentos creativos<sup>3</sup>; estructurados de acuerdo con sus funciones fundamentales de comunicación de ideas. Hacer ciencia, en últimas, es un acto de convencer a otros de que disponemos de argumentos importantes para el mejor conocimiento de la naturaleza, de la vida, de la sociedad y del hombre<sup>4</sup>.

Sin embargo la ciencia, es un compuesto de las filosofías del "positivismo lógico" quien sostiene que la única fuente de la verdad es empírica y el "utilitarismo" quien se centra en que "lo que trabaja o funciona es útil". Con este modelo hemos hecho progresos pero limitados<sup>5</sup>.

El presente capítulo pretende explorar los conceptos, teorías, hipótesis y evidencias, o sea lo teórico y lo empírico, en cuanto a la definición de enfermedad, desde la aproximación positivista (para algunos un tanto reduccionista) de la epidemiología moderna, haciendo uso de un modelo lineal creativo, de alguna manera interpretativo del autor, que será contrastado permanentemente con las pruebas y las teorías relacionadas. Este modelo, el de la causalidad, será importante para entender además, el sitio y el papel del ejercicio médico en las acciones diagnósticas, terapéuticas, de rehabilitación, de tamizaje, de prevención de enfermedad y de promoción de la salud, en fin, todas las acciones médicas en su contexto general.

Es importante que se detenga por un instante, y el tiempo necesario, incluso de manera reiterada, en aquella jerga que le sea extraña, para que la conozca y encuentre en ella un significado.

### EL MODELO

Resulta desafortunado definir Enfermedad en términos elusivos, esto es, "la ausencia de salud", de la misma manera como se hizo lo propio durante muchos años con respecto a la misma definición de Salud. Es probable también que tengamos una definición de enfermedad un tanto estrecha y que sea la

\* Médico Pediatra. MSc (c) EMJNC. Profesor Asociado Departamento de Pediatría e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia  
jechever@bacata.usc.unal.edu.co

responsable de nuestra perturbación al ver reportes, por ejemplo, de la existencia de Asma sin sibilancias <sup>6</sup>, Síndrome de Choque Tóxico sin estado de choque<sup>7</sup> y Angina de pecho sin la presencia de dolor <sup>8</sup>. El diccionario de la Real Academia Española de la Lengua define a la enfermedad como, "Del latín *infirmitas*, atis, afección bien definida, ya sea por su causa cuando esta es conocida o ya sea, cuando la causa es desconocida, por manifestaciones semejantes que crean una entidad clínica (los resaltados son nuestros). El diccionario terminológico de ciencias médicas<sup>9</sup>, a su vez como, "Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo. Género o clase de trastorno morboso al que puede referirse un caso en particular. Conjunto de fenómenos que se producen en un organismo que sufre la acción de una causa morbosa y reacciona contra ella (los resaltados son nuestros).

Aunque haya opiniones diferentes desde ciertas perspectivas religiosas, de filósofos escépticos o incluso de científicos, nuestra vida diaria acepta que la explicación tradicional de los eventos, por ejemplo como la aparición de una enfermedad o de ciertos signos o síntomas, sigue en general un modelo de Causa y Efecto. Es decir nosotros hemos aceptado el "paradigma de la causalidad y de la causa-efecto"<sup>10</sup>. Todo tiene una causa y ésta siempre genera una reacción (el efecto). En medicina la reacción o el efecto es la aparición de una enfermedad con o sin sus manifestaciones. Contraste lo precitado con lo que hemos resaltado de las definiciones previas y encuentre las similitudes con el paradigma al que nos referimos.

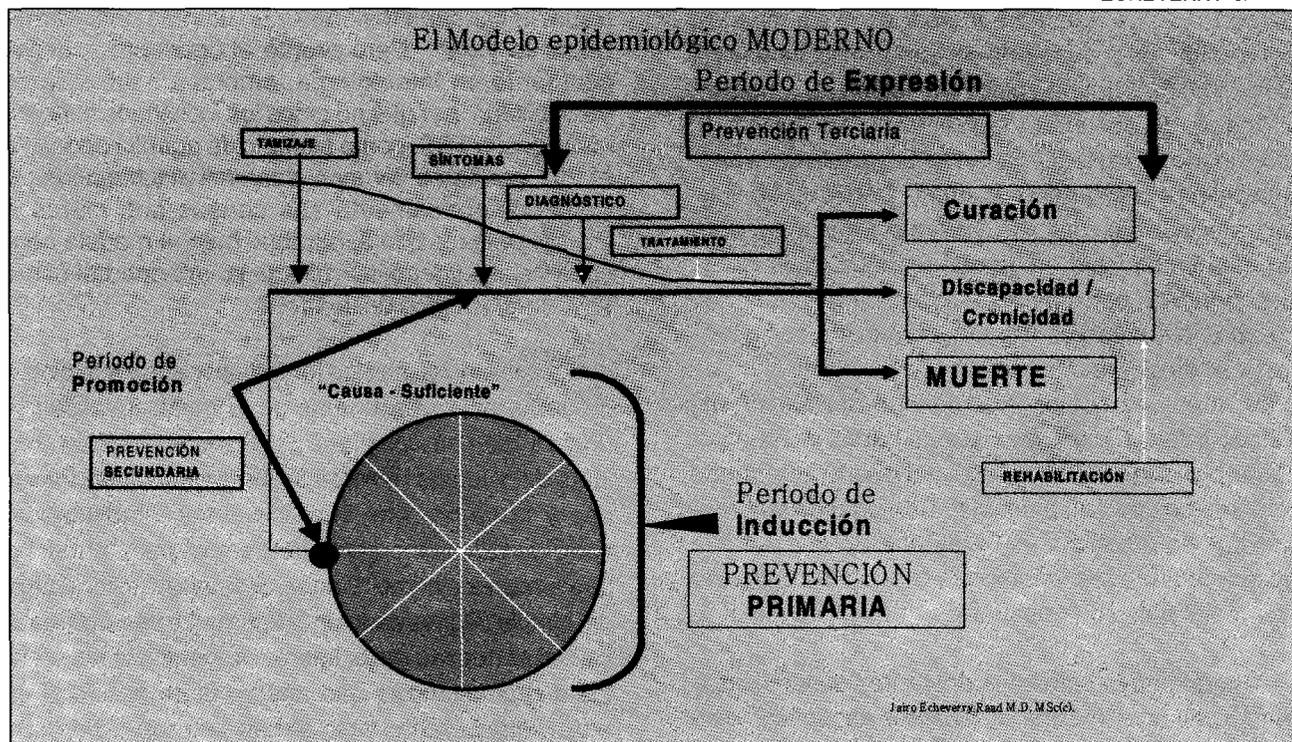
El pensamiento humano de manera tradicional, se ha preguntado siempre sobre cuál es el determinante o sobre quién puede recaer la culpa de los acontecimientos (cuál es la causa?), bajo la noción de que dicho determinante es único y a éste se le puede imputar todo el efecto verificado. Este pensamiento, el de la uncausalidad, tomó fuerza a partir de la era microbiológica, cuando se le empezó a dar explicaciones coherentes y reproducibles a muchas de las enfermedades, hasta ese momento de "causa" desconocida, mediante la identificación y postulación de un agente microbiológico. Esta etapa fue la de la concepción ontológica de la enfermedad, que asumía que una entidad independiente y externa al individuo, lo invadía, lo pene-

traba, le causaba lesiones y en últimas podía amenazar la vida<sup>11</sup>. Pero pronto el concepto, especialmente en Infectología, empieza a dar indicios de debilidad: por qué no todos los individuos expuestos al bacilo TBC, como ejemplo de aquella época, o el VIH, por éstos tiempos, desarrollan tuberculosis o SIDA, si teóricamente sus causas son claras e identificables y si lo esperable, bajo el modelo conceptual, es el del desarrollo de la enfermedad como su natural y lógico desenlace?.

La explicación ha sido tomada por la epidemiología moderna bajo el esquema de la multicausalidad <sup>12</sup> (Figura 1 página siguiente). Según este, existe un conjunto de diversos factores o elementos, unos conocidos y otros no, que con diferentes intensidades, coinciden en un momento del tiempo, para "armar" lo que se conoce como "*Causa-Suficiente*" (toda el área del círculo segmentado en la figura). La interpretación causal es nuestro mejor intento de identificar los eventos o circunstancias que *alteran la probabilidad de enfermedad*. Dichos factores han sido agrupados, con afanes pedagógicos, en tres dominios, aquellos dependientes del individuo (anfitrión), del medio ambiente y del agente agresor (huésped?), constituyendo la *tríada ecológica*. George Engel rotuló a paquete como la aproximación "*biosicosocial*" al ser humano y Sistemas de Salud avanzados <sup>13</sup> los han agrupado en condiciones dependientes de la Dotación Genética, del Medio Ambiente Físico y del Medio Ambiente Social.

Cada uno de los factores, unos más importantes que otros, unos aparecidos cronológicamente primero que otros, han sido llamados también "*factores componentes causales*" y más coloquialmente "*factores de riesgo* (o "*factores pronósticos*" cuando la enfermedad ya ha sido instaurada). Con tiempos variables, después de la implementación y obtención de niveles críticos de los diversos factores de riesgo para una condición, se ensambla completamente la *Causa-Suficiente* y se desarrolla a continuación su reacción, su efecto, la enfermedad.

Existe dentro de todos un factor de riesgo o un componente causal *sinequanon*, o indispensable, para que la *Causa-Suficiente* se colme, como podría ser por ejemplo la exposición al bacilo tuberculoso en la tuberculosis. A este factor se le conoce como "*Causa-Necesaria*" o "*Causa-Indispensable*". Es posible que



**Figura 1.** El modelo general de enfermedad desde la perspectiva epidemiológica.

existan diferentes paquetes causales para una misma enfermedad, pero todas deben compartir al menos la misma *Causa-Necesaria*. Con el desarrollo del proyecto *Genoma Humano* futuros determinantes genéticos serán los principales componentes de estos paquetes causales y la mayoría de las *Causas-Necesarias*. En el modelo infeccioso, ser portador de un bacilo tuberculoso significa estar infectado más no enfermo de tuberculosis, la sola presencia del bacilo no es suficiente para enfermarse a menos que se conjuguen otras condiciones críticas. Si un individuo en edades extremas, con alguna deficiencia inmunológica (por ej. SIDA) o predisposición genética, vive en condiciones de pobreza, hacinamiento o desnutrición, tiene virtualmente todos los elementos para el desarrollo de la tuberculosis, a menos que se le impida su contacto con la *Causa-Necesaria*, esto es, con el bacilo tuberculoso. Por el contrario, aquel inmunológicamente competente y sin otros factores de riesgo, es poco probable que desarrolle la enfermedad así se exponga reiteradamente al antígeno de marras. El tiempo requerido para el ensamblaje total, hasta un nivel crítico, de la *causa-suficiente* ha sido llamado *período de inducción de la enfermedad* y es diferente para cada elemento y paquete causal.

Una vez colmada la *Causa-Suficiente* se desarrolla la enfermedad, que no es otra cosa que el efecto en la economía humana, o la reacción orgánica, ante el paquete causal. Sitúese por un instante en la figura 1. Dadas las limitaciones del plano bidimensional, hemos ubicado el momento de inicio de la enfermedad en el punto rojo donde el círculo causal desprende de la línea hacia la izquierda. Esto naturalmente representa en la mayoría de los casos un fenómeno a nivel ultraestructural (molecular) y por lo tanto silencioso, imperceptible por el propio individuo, hasta tanto se llegue a una intensidad de la reacción tal, que se generan alteraciones funcionales o manifestaciones morfológicas o estructurales significativas. Ese tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el momento en que se hace clínicamente evidente, se denomina *período de promoción de la enfermedad*. En el ejercicio clínico suele llamársele fase preclínica o presintomática.

En los seminarios de pruebas diagnósticas que hemos realizado hacemos la misma pregunta: ¿Cuándo una mujer tiene Cáncer de Seno?. Sin excepciones, y sin relación con el sesgo de la especialidad, la respuesta es muy similar. "Una mujer tiene Cáncer de Seno cuando ante una masa sospechosa o una mamografía sugestiva, la patología de su biopsia así

lo confirma". Estudios en autopsias de mujeres de todas las edades, fallecidas por causas no relacionadas a Cáncer de Seno han demostrado un número significativo de Carcinomas Ductales in Situ en dichas mujeres<sup>14</sup>. Si asumimos que el Carcinoma Ductal in situ es un estadio temprano del Carcinoma Invasivo, podríamos decir entonces que es posible que las mujeres tengan un "reservorio de cáncer in situ" mucho tiempo antes de que sea evidente.

Desde el modelo que se plantea, una mujer tiene Cáncer de Seno, cuando se han incorporado y conjugado en ella, durante cierto tiempo, las variables conocidas como la edad, mutación genética, antecedentes en primera línea de Cáncer de Seno, fecha de menarquia, edad en momento del primer hijo, lactancia materna, uso de terapia de suplencia hormonal, grupo étnico, etc <sup>15</sup>, y otras aun desconocidas, superando en esa tensión dinámica a los factores protectores y propiciando entonces la pérdida del equilibrio pre-existente y la aparición NO CONTROLADA de la primera célula tumoral, no la aparición de una masa ya que esto es tardío. Este concepto se ajusta a la concepción dinámica de la enfermedad <sup>16</sup>. Es posible que transcurra un tiempo significativo (para algunos hasta décadas) hasta que el cúmulo tumoral sea detectado por una mamografía de tamizaje o la aparición clínica de una masa sospechosa y que ésta sea sujeta a diagnóstico por parte de la biopsia. Las personas están enfermas cuando "verdaderamente" lo están y no cuando tenemos las capacidades técnicas, tecnológicas o científicas de decírselos. Esto hace necesario que cambiemos de paradigma y que siempre contemplemos los individuos más con CRITERIO DE RIESGO que con criterio nosológico.

La fase clínica es el siguiente período en el modelo, es el espacio en el que se manifiestan los diferentes signos, síntomas o síndromes y es llamada *período de expresión clínica*, cuya duración se extiende hasta la aparición de posibles desenlaces. La expresión de la enfermedad en su intensidad, compromiso, espectro y duración de signos y síntomas, momento y probabilidad de los desenlaces, son determinados por la penetración, intensidad, frecuencia y tiempo de exposición a los diferentes factores de su paquete causal específico. Por supuesto que cada enfermedad tiene su propia historia natural <sup>16</sup>, pero específica de cada individuo, dependiendo, no sobra reiterarlo, de la penetración, intensidad y secuencia de cada uno de sus componentes causales para ese individuo en particular.

Entonces las definiciones de las enfermedades, síndromes o condiciones, en términos de las manifestaciones, o su expresión, como lo hacen al menos los diccionarios profanos y aun muchos textos médicos, omiten la posibilidad de diagnosticarlas en estadios tempranos asintomáticos. Estos signos y síntomas, más que una enfermedad, son su expresión, su fenotipo, su epifenómeno tardío. Dejarle a los signos o síntomas la posibilidad de diagnosticar enfermedades determinaría que pasen desapercibidas algunas de ellas hasta bien avanzadas, que dado el amplio espectro habitual de sus manifestaciones puedan ser confundidas o mal clasificadas, o que sencillamente cada síntoma sea visto y tratado (por médicos y sociedad) como una enfermedad por separado, determinando la necesidad de "medicalizar" condiciones humanas claramente no médicas (más bien culturales) como ha sucedido por ejemplo con el envejecimiento, la calvicie, la baja talla, el aburrimiento, las bolsas bajo los párpados, las canas, la fealdad, las pecas, la celulitis, la resaca y la ansiedad por el tamaño del pene <sup>17</sup>. Sólo hasta hace muy pocos años se pudo establecer los tres fenotipos clínicos de los niños con cuadros sibilantes a repetición hasta los 11 años de edad <sup>18</sup> y en los cuales, por definición operativa, tan sólo uno de ellos pudo ser clasificado como "Sibilancias asociadas a IgE-Asma".

Es innegable que la INTERPRETACIÓN de la expresión de una enfermedad es eminentemente cultural y por lo tanto cambiante de país a país, pero realmente la enfermedad es la "verdad", es ubicua, es la misma independiente del nombre que se le asigne, está o no está presente en un individuo. Hace más de 50 años se postuló la concepción sociológica de la enfermedad <sup>19</sup>, la del rol del enfermo, según la cual se puede discriminar un fenómeno clínico, que se presenta ante nosotros, entre *enfermedad* (del inglés *disease*), definida como un conjunto de eventos biológicos o psíquicos con existencia objetiva, y *mal o dolencia* (del inglés *illness*), como estado subjetivo experimentado por el individuo encuadrado en su rol de enfermo. El lindero entre ambas posibilidades es técnico y está determinado por la capacidad (muy limitada por cierto) que tiene la ciencia para hacer evidentes los eventos. Un agravante es que bajo este criterio entrarían por ejemplo, todas las condiciones siquiátricas negando su condición de enfermedad.

Piense por un instante las interpretaciones disímiles de que puede ser objeto una paciente con Síndrome de Fatiga Crónica según sea vista por un

especialista en psiquiatría, medicina interna, infectología o terapéuticas alternativas<sup>20</sup>. La "Espasmo-filia", una condición que incrementó siete veces su diagnóstico en la década de 1970 en Francia, es diagnosticada por la presencia de un signo de Chvostek positivo e irregularidades en el electromiograma. En los Estados Unidos es un Trastorno de Pánico y en el Reino Unido no existe. Como lo puntualizó Saunders<sup>1</sup> la manera más fácil de curar a un Francés que padezca Espasmo-filia es prescribirle un viaje a Londres en el Eurostar.

Existen entonces dificultades, como lo hemos enfatizado, cuando las manifestaciones son objeto de interpretación y entonces, dada su existencia construimos "enfermedades" sin un paquete causal evidente y sin una historia natural definida. Hay una gran lista de condiciones que podríamos nombrar aquí como el Lupus Eritematoso Sistémico, el Asma, el Síndrome de Colon Irritable, el Trastorno de Atención, el Autismo o la Disritmia cerebral, entre otros, que son de difícil caracterización y diagnóstico, pres-tándose a demasiadas interpretaciones. La tecnología ha aumentado nuestras capacidades para reconocer signos, pero la falta de tiempo, habilidades y claridad han inhibido nuestras habilidades para reconocer al paciente y su verdadera enfermedad.

Ya que tradicionalmente los diagnósticos se basan en las expresiones de las enfermedades y que éstos se verifican temporalmente en una fase tardía, no es de extrañar la pobre efectividad de la mayoría de las pruebas de tamizaje en la reducción de la mortalidad por enfermedades graves. En este sentido, por ejemplo, es necesario tamizar 2451 mujeres, entre 50 y 59 años de edad, con mamografía bianual durante 5 años para evitar una muerte por Cáncer de Seno<sup>21</sup>; en el contexto del Sistema de Salud Británico, tamizar a 1000 mujeres con citología vaginal durante 35 años para evitar una muerte por Cáncer de cuello uterino<sup>22</sup>; realizar 1274 detecciones de sangre oculta en heces durante 5 años para evitar una muerte por Cáncer de Colon<sup>21</sup>, o tamizar, detectar y tratar con diuréticos tiazídicos de 274 a 1307 pacientes hipertensos durante 5 años para evitar una muerte por todas las causas<sup>21</sup>. Este concepto es también sostenido por el hecho que un número no escaso de mujeres, diagnósticas (incluso muy temprano) con Cáncer de Seno Invasivo, tratadas exitosamente con cirugía radical, radio y quimioterapia, fallecen a consecuencia de metástasis muy distantes, muchos años después del suceso neoplásico y del "éxito terapéutico". La *Causa-Suficiente* de Cáncer de seno

en esas pacientes perduró allí, inmodificable, a pesar de que la masa neoplásica y sus posibles extensiones y expresiones, que no fueron sino su epifenómeno, fuesen removidas completamente.

Retomando el modelo, existe un momento donde ocurren los desenlaces finales de la enfermedad. Estos descansan en un amplio espectro de posibilidades pero pueden resumirse en tres mutuamente excluyentes: Curar, morir, o ingresar en una condición de incapacidad, discapacidad o cronicidad, de los que se tiene apreciable cuenta en las enfermedades prevalentes a través de la realización de estudios de seguimiento.

El conjunto de elementos del paquete causal, la presentación y expresión de la enfermedad y los posibles desenlaces, con sus diversas probabilidades, a lo largo del tiempo, ha sido denominados HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. La temporalidad de cada historia natural es diferente para cada enfermedad y tipo, por ejemplo puede tardarse toda la vida en el caso de enfermedades neoplásicas o degenerativas, ¿sin la existencia de una inmunodeficiencia congénita, durar tan sólo una semana como en los casos de infección respiratoria similares a la *Influenza*.

Siendo absolutos y heteróclitos sería válida la sentencia que la "enfermedad es su causa" o que enfermedad y causa son una sola cosa, sin embargo este es sólo un momento y una fase de ella. Entonces, podemos definir enfermedad en términos del modelo, como el *continuo* de eventos en el que a la inducción completa de la *causa-suficiente* para ella, le siguen períodos y formas de reacción y expresión variables y ciertos desenlaces posibles, que finalmente determinan una disminución en la expectativa de vida o una alteración, transitoria o permanentemente, en la calidad de ella. O sea, una Historia Natural más o menos clara y definida. Esto significa hablar de enfermedad, ampliando significativamente el espectro, más en términos de criterios de riesgo e historia natural que de sus reacciones o efectos intermedios o definitivos (signos, síntomas o desenlaces).

El homosexualismo dejó de ser considerado por muchos, incluso en ambientes homofóbicos, una enfermedad (al menos como una patología sexual) cuando quiera que sus factores causales fueron poco o nada conocidos, cuando sus manifestaciones fueron exclusivamente el producto del juicio de valor de la sociedad, la moralidad, o la cultura, cuando el es-

pectro de su presentación era absolutamente impredecible, cuando quiera que fracasaron, desde la década de 1950, los intentos médicos de "reversión" o "curación" de la condición y finalmente cuando no existen variables de desenlace aplicables al modelo que estamos tratando.

Por otro lado, un varón de 55 años, obeso, hipertenso, diabético, fumador, con un alto cociente colesterol total/hdl, y con historia familiar de eventos cardiovasculares, está padeciendo una enfermedad cardiovascular (ECV). Está esperando, con una probabilidad de 20% a 30% <sup>23</sup>, la ocurrencia de un evento vascular agudo, que altere su calidad de vida o que determine su fallecimiento. Ese evento agudo no es la enfermedad sino un epifenómeno, que a su vez tiene manifestaciones y desenlaces variables. Salir "airoso" de un evento cardiovascular agudo, no significa para este paciente que el verdadero problema (la enfermedad) se haya resuelto. Más temprano que tarde, otro evento agudo, posiblemente fatal, hará emergencia si su causa-suficiente de ECV no es modulada, detenida o revertida. La ECV tiene una historia natural más o menos bien definida.

Las anteriores consideraciones permiten entonces el que hayamos ubicado en el modelo los hitos del ejercicio médico tradicional, con una aparición tardía (figura 1), o sea, el tamizaje un tiempo antes del inicio de la fase sintomática, el diagnóstico en el momento de aparición de los síntomas y el tratamiento, un tiempo variable después de ello, unos instantes justo antes de los desenlaces probables de la enfermedad (posiblemente sólo determinados por su historia natural).

La definición de Enfermedad propuesta, parece similar a la de epidemiología, esto es, la ciencia que estudia en forma sistemática la frecuencia, distribución y los factores determinantes de las enfermedades en seres humanos <sup>24</sup>. Es extraño que los médicos sintamos gran atracción por el estudio de las enfermedades pero cierta reticencia, cierto temor o displacer al referirnos a la epidemiología, cuando quiera (o toda vez) que Enfermedad y Epidemiología son modelos conceptuales similares, pero vistos desde diferente perspectiva. Es posible, que la enfermedad sea el arte y la Epidemiología la ciencia de la Medicina.

El primer elemento del método epidemiológico, consiste en identificar la enfermedad. El segundo, identificar la distribución en la población y el tercero medir su frecuencia. El conocimiento de la distribución y frecuencia de la enfermedad, lleva a la formulación de hipótesis sobre los factores determinantes o causales de la misma, los cuales deben ser analizados de forma sistemática. El estudio de la frecuencia y distribución de las enfermedades es el objeto de la *epidemiología descriptiva*, mientras que el análisis de los factores determinantes o causales de las enfermedades es objeto de la *epidemiología analítica*. La epidemiología clínica (para algunos un entuerto) consiste en la aplicación de todo esto en el estudio de los problemas clínicos de pacientes individuales <sup>25</sup>.

Para puntualizar y resumir, el modelo de salud-enfermedad es un proceso continuo en el que existen tres períodos y cuatro momentos. Los períodos son la inducción de la causa, la promoción del efecto (enfermedad) y su manifestación. Los momentos críticos son la culminación de la *Causa-Suficiente*, el inicio de la enfermedad, el inicio de los síntomas y la ocurrencia de eventos intermedios o definitivos.

## **LAS DIFICULTADES DEL MODELO**

El abordaje de las enfermedades en términos multicausales, sin embargo ofrece algunas limitaciones por el cuerpo de conocimiento disponible y su teoría asociada.

En primer lugar, los factores causales permanecen "ocultos" a menos que algún ser humano se imagine que X pueda ser un factor para determinada enfermedad y proceda a continuación a su verificación a través del método científico. Hace cerca de 40 años, se postuló que la Enfermedad Cardiovascular (ECV), por aquella época epidémica, era exclusivamente el resultado de la acumulación de colesterol en el endotelio, sumado al daño de las paredes por efecto de la hipertensión y el cigarrillo. A partir de ese conocimiento, se estimuló en los ciudadanos el consumo de dietas bajas en grasas, cuyo real efecto, aunque parezca paradójico, sólo inició su evaluación a partir de 1993 por la *Iniciativa Americana para la Salud de la Mujer*, a través de un Mega Ensayo Clínico Controlado, a escala nacional, en los Estados Unidos, cuyos resultados definitivos a este respecto aun no han sido publicados <sup>26</sup>. La cohorte de

Framingham (USA) ha aportado un mayor y más preciso número de factores con los que se han construido actualmente modelos multivariantes, de los "principales" factores de riesgo en la ECV, que además tienen valor pronóstico para eventos vasculares en el futuro<sup>27,28,29</sup>. El género, la existencia de diabetes, el hábito de fumar, la edad, la cifra de tensión arterial y la relación colesterol total/hdl, determinan el riesgo (la probabilidad) de un Evento Cardíaco Coronario (Infarto, Angina, Insuficiencia coronaria o Evento Coronario Agudo), de un Evento Vascular no cardíaco (Accidente cerebro-vascular, Isquemia Cerebral Transitoria) o muerte por esas causas, en los próximos 5 años. La reducción aceptable en las probabilidades de los eventos, mediante la intervención efectiva en los diferentes factores de riesgo, ha demostrado que este modelo de alguna manera es consistente y que el camino seguido en este aspecto es adecuado. Cada día la lista continúa y continuará aumentando (afortunadamente) con "nuevos y extraños" factores para la enfermedad cardiovascular, como la infección crónica por *Helicobacter Pylori*, la prematuridad o los niveles elevados de Proteína C Reactiva<sup>30</sup>.

Recuerde el gran recorrido moderno en las "causas" de algunas condiciones como el Asma, la gastritis, la Úlcera Gastro-duodenal, la disfunción eréctil o el autismo. Es posible que en algunos años sean agregados nuevos elementos causales y que sean "descubiertas las verdaderas causas de las enfermedades", sin embargo en el fondo se resalta el principio de que el conocimiento de las causas, al igual que el propio conocimiento, es tentativo y transitorio en espera de confirmación o refutación.

Una segunda dificultad emerge por la existencia de condiciones en las cuales los componentes causales aun no están tan claros como quisiésemos. El Cáncer, las condiciones inmunológicas, psiquiátricas o genéticas, son ejemplo de ello.

La inferencia causal depende de obtener suficiente y consistente evidencia tal que, en cualquier juicio razonable, haya alta probabilidad de que la relación observada entre la exposición y resultado de salud, refleje una relación causal subyacente más que el efecto del azar (error aleatorio), el sesgo (error sistemático) o la contusión. El proceso epidemiológico no produce "pruebas inobjetables" sino que adiciona evidencia más allá de la duda razonable. La imputación de causalidad, como puntualizó David Hume, es siem-

pre una inferencia del conjunto de eventos observados; el proceso causal en sí no puede ser observado. Hay que recalcar que la evidencia epidemiológica es la única fuente DIRECTA de los factores de riesgo y las enfermedades prevenibles en seres humanos. Desde principios de los años sesenta, Hill<sup>31</sup> postuló sus criterios para definir más allá de la duda razonable cuándo un elemento podría ser postulado como causa de una condición (o mejor, de ser incluido en la causa-suficiente de esa enfermedad) y estos son:

1. *Fuerza de Asociación*: Existe mayor asociación si existe un mayor Riesgo Relativo entre exposición y desenlace.

2. *Consistencia de la Asociación*: Siempre existe dicha asociación en observaciones repetidas, en diferentes poblaciones y con diferentes diseños.

3. *Especificidad de la Asociación*: Existe una relación uno-a-uno entre la exposición y el desenlace.

4. *Secuencia temporal de la Asociación*: El efecto siempre debe seguir a su causa.

5. *Gradiente Biológico*: A mayor intensidad del factor de exposición, mayor intensidad del efecto (dosis respuesta).

6. *Plausibilidad Biológica*: La conexión postulada es lógica y enmarcada dentro del pensamiento científico global.

Dadas las controversias acaloradas que esto genera, la existencia de detractores acérrimos, la imposibilidad de encontrar un factor que cumpla a cabalidad todos los criterios, y que la mayoría de los diseños de investigación no permiten explorar algunas de esas cualidades, se ha optado por un término intermedio en la expresión de las relaciones: *No decimos X factor es la "causa" de Y condición, sino X factor se ha visto "asociado" con la condición Y*. Estamos esperando con impaciencia las pruebas que demuestren que el SIDA no es "causado indispensablemente" por el VIH; mientras tanto seguiremos diciendo que el Virus de Inmunodeficiencia Humana se ha asociado a SIDA, tal como ha sido "demostrado" desde hace cerca de 25 años.

Un tercer obstáculo del modelo propuesto, es la dificultad que ostenta la tecnología moderna para encontrar el lindero que justo delimita el inicio de la enfermedad (aunque sea tautológico el momento en el que a la *Causa-Suficiente* le sigue su daño orgánico) que como hemos enfatizado se verifica en un pla-

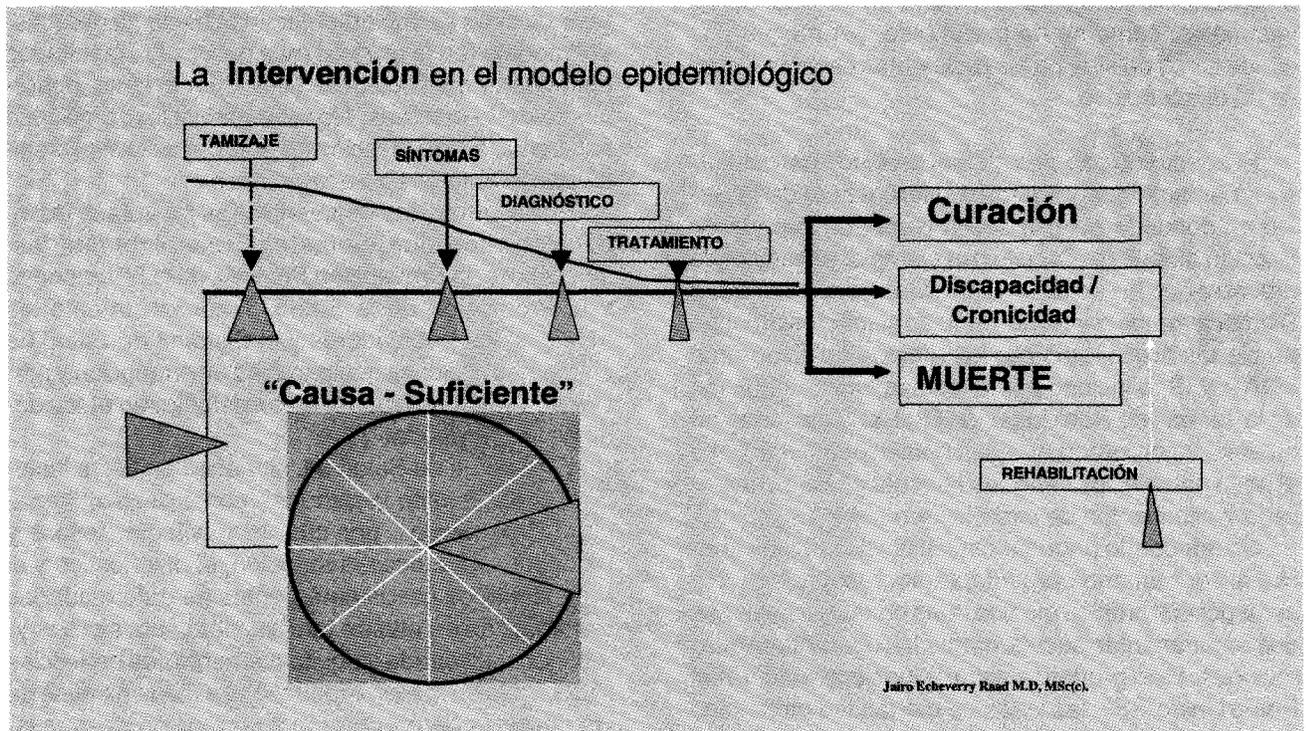
no posiblemente bioquímico o ultraestructural. Esto es todavía más intenso en el grupo de enfermedades cuya alteración fundamental es funcional. El concepto aceptado por consenso científico es que el SIDA es el efecto de una alteración en la inmunidad, en donde la *Causa-Necesaria* (indispensable) es el VIH, que entonces favorece la aparición de eventos infecciosos y neoplásicos<sup>32</sup>. Recuerde que ser VIH positivo (estadio 1) significa que se está infectado, no que se está enfermo. Esperar la aparición de síntomas o signos (estadio 2), como lo hemos visto, sería demasiado tarde. Una exagerada carga viral o una disminución significativa de los CD4 tampoco son un oportuno momento (muy seguramente tardíos) de expresar la ocurrencia del inicio de la enfermedad en un individuo. Las limitaciones tecnológicas nos obligan entonces, a establecer criterios subjetivos para formular ese lindero pero con importantes implicaciones y riesgos. El tratamiento inmediato versus diferido con AZT en pacientes adultos en estadio 1 ó 2, no ha mostrado mayor supervivencia a corto y largo plazo<sup>33</sup>.

Sin sonar iconoclasta, la realización de *nanopartículas superparamagnéticas linfotrópicas con Resonancia Magnética Nuclear*, realmente no pueden detectar el justo instante (o incluso cercano) en que un Cáncer de Próstata hace su metástasis.

### IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

La postulación de este modelo tiene además implicaciones importantes para la práctica. La intervención médica, farmacológica o no farmacológica, puede verificarse en las fases de inducción, promoción o expresión de la enfermedad, constituyéndose por ende en otro factor del paquete causal (esta vez de orden protector) en el intento de prevenir la aparición de la condición, atenuar su expresión o modificar la calidad de los desenlaces esperados por historia natural. Estas intervenciones son representadas con triángulos grises en la figura 2.

Las acciones explícitamente diseñadas para que ejerzan su acción, intentando impedir la "construcción definitiva" de la *Causa-Suficiente* o durante la fase



**Figura 2.** Sitios de intervención médica y no médica en el modelo general de enfermedad desde la perspectiva epidemiológica.

de inducción de las diferentes enfermedades, constituyen la verdadera PREVENCIÓN PRIMARIA. En este sentido, la cimentación de un estilo de vida saludable desde la infancia con buenos hábitos alimenticios, el estímulo al ejercicio, la adecuada respiración y calidad del ambiente físico y social, la calidad de lo que se conoce, piensa y siente por sí mismo, por el ambiente y por la sociedad, en otras palabras un adecuado "paquete causal biosicosocial", pueden ser considerados importantes factores protectores de la mayoría de las condiciones patológicas del ser humano, garantes de bienestar, donde paradójicamente la acción médica es y ha sido históricamente un escaso protagonista de tales acciones.

Un adecuado paquete causal biosicosocial más la incorporación masiva de inmunización activa, han sido los responsables de la erradicación (provisional) de enfermedades como la Viruela y el control a niveles significativos de Polio, Sarampión, Rubéola, Difteria y Tosferina en un hito histórico, y además único, en los anales de la Medicina, no verificable en ninguna otra patología en la que se trabaja exclusivamente en su curación no en su prevención. Sin embargo, las enfermedades inmunoprevenibles no podrán ser erradicadas con la simple mejoría en las coberturas vacunales, como se ha pretendido, sin mejorar las condiciones de vida de los recipientes de ellas, como se ha desconocido.

El adecuado paquete causal depende del concurso de estamentos y sectores diferentes al de la Salud en donde la política social tiene una importante fracción atribuible. Por citar un ejemplo, es muy poco probable que las tasas de mortalidad por Enfermedad Diarreica Aguda hayan descendido significativamente, en ciertas áreas, sólo por los efectos del Programa EDA-OMS, o incluso por la exitosa implementación de la Terapia de Rehidratación Oral, si la sociedad no hubiese incorporado en esas poblaciones el acceso al agua potable, los servicios adecuados de alcantarillado y eliminación de excretas y residuos.

Un adecuado paquete causal biosicosocial capacita al ser humano para adaptarse, responder y superar por sus propios medios, a las noxas y agresiones que experimentan secularmente las diferentes generaciones. Esto garantiza salud y funcionalidad. En el Reino Unido <sup>35,36</sup>, las tasas de mortalidad atribuibles a Tuberculosis Respiratoria, Neumonía, Difteria, Tosferina, Polio, Escarlatina y Sarampión, empezaron su descenso gradual "espontáneo" muchos años antes de que se hubiesen identificado los agentes

causales, se hubiese aplicado inmunización activa o pasiva, o estuviesen disponibles antibióticos específicos, otros elementos tecnológicos y técnicos de la Medicina, o iniciativas de los servicios de salud de la época. Como lo ha señalado Sagan <sup>37</sup>, la reducción en las tasas de mortalidad por la tuberculosis, no fue debida a una reducción en las tasas de exposición al bacilo, ya que la mayoría de la población continuó teniendo anticuerpos para éste hasta bien entrada la década de 1940. La resistencia de la población simplemente se incrementó. En consonancia con nuestro modelo, una mejoría en las condiciones de vida de los británicos, una mejor nutrición, una mejor capacitación y optimización del sistema inmune (incluyendo la propia inmunización activa artificial), en resumen un mayor bienestar y un conocimiento incipiente en las normas de higiene y manejo del agua, del ambiente y de los residuos, fueron posiblemente "las causas" de los descensos en la mortalidad de las enfermedades prevalentes. Varios autores han propuesto que el paquete causal biosicosocial es factible de ser intervenido, de ser maleable, y de traducirse en mayores beneficios comparativos con las acciones que tradicionalmente se realizan en etapas posteriores en la enfermedad por el Sistema de Salud <sup>38</sup>. Dicho en otras palabras, en la medida en que las intervenciones se implementen más hacia "la derecha" del modelo (en la gráfica) más pobres los resultados obtenidos y más costosas serán, por lo tanto, pobremente costo-efectivas. No sería preferible prevenir una falla renal, a la realización de diálisis peritoneal crónica-transplante-terapia antirrechazo?

En resumen, las intervenciones en la fase de inducción, son dos elementos complementarios, simbióticos, la Prevención Primaria de la Enfermedad y la Promoción de la Salud. Tradicionalmente los médicos, los trabajadores y el Sistema de Salud no ejercemos acciones equiparables en promoción y prevención a las realizadas, más adelante, en el "cuidado de la enfermedad".

El Sistema de Salud es, al menos en éstas latitudes, si se permite respetuosamente decirlo, ligeramente "perverso", por cuanto privilegia, valora y reconoce con creces la atención, el diagnóstico y el tratamiento de casos emergentes de enfermedades sintomáticas en etapas tardías, pero subvalora y no reconoce adecuada y equitativamente, los beneficios y utilidades en la morbi-mortalidad evitada a través de las acciones de prevención y promoción desarrolladas. ¿Cuándo fue la última vez que a un prestador de la salud se le reconoció, por ejemplo, el evitar 100 casos de neumonía comunitaria, dadas sus acciones de prevención y promoción?.

Las acciones verificables en la fase de promoción de la enfermedad (etapa preclínica o presintomática) constituyen la PREVENCIÓN SECUNDARIA, y se han restringido casi exclusivamente, con resultados poco halagadores como lo mencionamos previamente, a la realización de pruebas de Tamizaje o de Hallazgos de Casos, con el eslogan "enfermedad descubierta a tiempo es curable". Estos resultados poco halagadores han surgido recientemente cuando quiera que las bondades de las pruebas diagnósticas de tamizaje han sido medidas no en función de su rendimiento operativo (sensibilidad o valor predictivo negativo) como tradicionalmente, sino en función de su efectividad clínica, esto es, en el número de casos, de muertes o de discapacidades evitadas, o en el número de pruebas necesarias a realizar para evitar o reducir un evento desafortunado<sup>21</sup>. El agravante es que una prueba de tamizaje positiva "etiqueta" de tener o estar en riesgo de una enfermedad a un individuo que no es conciente de que, dada la esencia de este tipo de pruebas, puede ser un caso falso positivo con alta probabilidad. Esto genera preocupaciones a los pacientes durante mucho tiempo, a veces décadas, antes de que la pronosticada enfermedad haga su expresión. Sin embargo, por sus mismas características operativas, sólo una pequeña proporción de los individuos tamizados como positivos desarrollan la enfermedad o el evento que se está pretendiendo tamizar<sup>39</sup>. Una primera mala interpretación de fondo surge entonces al homologar factores de riesgo unicausales como verdaderas enfermedades. Un formidable estudio observacional<sup>40</sup>, puso de presente los inconvenientes de rotular individuos como "enfermos" cuando a hasta ese preciso instante se sentían y se sabían sanos. Se quiso establecer el comportamiento de una cohorte de trabajadores, antes y después de que fueran objeto de detección, diagnóstico y tratamiento para Hipertensión Arterial (hasta ese momento no diagnosticada o conocida por dichos trabajadores). Hubo un incremento en el abstencionismo, disminución en el bienestar psicológico, y una progresiva pérdida de ingresos en el grupo tamizado que resultó positivo, adherente y no adherente al tratamiento sugerido, comparado con los demás trabajadores tamizados que resultaron negativos. La reducción en la tasa de eventos prevenidos por el tamizaje no fue clínicamente diferente. La paradoja que asoma de esta evidencia es que algunos resultados de tamizaje pueden simplemente aumentar el tiempo de saberse "enfermo", disminuir la de sentirse saludable, alterar la calidad de vida y no hacerla más prolongada.

La mayor parte de los factores que son objeto de búsqueda, tamizaje y por supuesto "tratamiento" en esta fase de la enfermedad, son de alguna manera construcciones instrumentales y tecnológicas (laboratorios, imágenes, etc) que son inadecuadamente evaluadas desde el punto de vista metodológico y mal interpretadas desde el punto de vista de lo que ese dato es útil y aplicable para la práctica. Una segunda mala interpretación generalizada, de la utilización de los datos obtenidos en esta fase de enfermedad, es la inadecuada interpretación de "normal", normalidad, o "dentro de límites normales" o sus antónimos. Para no extendernos, la palabra normal se homologa como "sano" y anormal como "enfermo" utilizando un criterio estadístico como si fuera biológico. Anormal no significa enfermedad<sup>41</sup>.

El modelo de enfermedad cardiovascular ha sido uno de los caballitos de batalla de las acciones de prevención secundaria por antonomasia. Si se revisan detenidamente sus componentes existen algunos que son inmodificables por ahora (género, edad, historia familiar, diabetes) y otros (hábito de fumar, cifras tensionales, y dislipidemia) que podrían ser impactados por efectos de una intervención médica. Bajo este contexto podría resultar para muchos pacientes descorazonador, el conocer que una reducción de 12 mm Hg en la tensión arterial sistólica y 6 mmHg en la diastólica cuando quiera que se tenga más de 140-150/90 de presión arterial basal o que una reducción mayor del 20% en el colesterol si las cifras iniciales eran mayores de 5.0-5.5 mmol/L, produce una Reducción en el Riesgo Relativo de su condición basal pre-tratamiento, para un evento cardiovascular mayor en los próximos 5 años, tan solo del 30%<sup>23</sup>.

Finalmente, llegamos al conjunto de actividades ejecutables en la fase clínica de la Enfermedad, la PREVENCIÓN TERCIA, y que la literatura anglosajona ha llamado inadecuadamente, en contravía del modelo, "*Health Care*" o cuidado de salud. Inadecuadamente por cuanto son las intervenciones en un punto de la enfermedad en que está claramente definida y posiblemente difícilmente modificable. Por lo tanto una mejor definición sería "*Disease Care*" cuidado de enfermedad. Desafortunadamente hemos aprendido (y nos han enseñado) a cuidar la enfermedad en un momento de ella cuando la historia natural o su curso clínico ya vienen signados con la ocurrencia del desenlace (sea este incluso el de curarse espontáneamente por su historia natural), independiente de la acción que nuestro ejercicio e intervención pretende. Muchas Causas-Suficientes es-

tán profundamente arraigadas a lo largo de años de promoción (desde la infancia o incluso desde la propia concepción), por lo tanto se hace virtualmente imposible cualquiera modificación.

Las fracciones atribuibles de la mayoría de las intervenciones, de cualquier índole, ideadas y diseñadas por el hombre, para diagnosticar y tratar las enfermedades, tienen pocos efectos clínicamente significativos, sin embargo cuando un clínico experimenta y da fe de las bondades de sus resultados, desconoce abiertamente que esos desenlaces tan positivos, pudieron deberse a factores muy diferentes al simple tratamiento instaurado. Desconoce, por ejemplo, que los resultados pudieron ser debidos al azar (suerte), a que era natural que así sucediera (historia natural), al efecto placebo, al sesgo y la manera confusa como solemos ver e interpretar nuestros pacientes y sus resultados, al tipo de pacientes que solemos tratar, a que la terapia es realmente efectiva, o a una mezcla de todos esos aspectos. La investigación científica, y sus diseños, permiten de alguna manera escudriñar el "pedacito" que cada factor aporta a los desenlaces definitivos. Una terapia es realmente efectiva si logra demostrar que aporta, más que los otros factores, un mayor peso atribuible en los desenlaces. Las terapias también son multicausales, y requieren de un paquete *Causa.Suficiente* en donde, por supuesto, la relación médico-paciente con su acompañamiento y apoyo deberían ser factores componentes predominantes.

Contrariamente a lo que muchos creen y desean creer, la Medicina Basada en Evidencias ha mostrado la "fea verdad de la Medicina", real y en su justo contexto, con sus claras limitaciones y beneficios, antes que modificar punitivamente la autonomía, las decisiones y las conductas formidables de clínicos y cirujanos experimentados <sup>42</sup>.

En una clara inversión del modelo presentado, el ejercicio médico se concentra casi exclusivamente en la prevención terciaria, se ocupa escasamente de la secundaria, pero casi nunca, enfila sus baterías a la prevención primaria y si lo hace, se prodiga con desdén y sin el ahínco y la acuciosidad tradicionales.

Cualquiera podría pensar que la forma como se viene ejerciendo es la "manera", es la forma que aprendimos y que debemos hacer, con la satisfacción del deber cumplido, y que cada quien está desempeñando un papel y participando significativamente en las condiciones de Salud del país lo mejor posible. Sin embargo se desconoce que todo ello tiene un costo

en términos económicos y humanos, no sólo para los pacientes, los proveedores y prestadores de servicios sino, para la Sociedad a escala macro. Los conocedores de estos temas enfatizan que los recursos financieros no son ilimitados, que hacer economía significa distribuir equitativamente y con justicia, los recursos donde es más eficiente hacerlo desde la perspectiva de la sociedad <sup>43</sup>. La sobre expansión creciente del Sistema de Cuidado de Salud (más bien de Cuidado de Enfermedad como lo dijimos) tiene en principio un efecto negativo directo no sólo en el bienestar de la población sino también en su Salud <sup>38</sup>. Aunque suene anacrónico, a mayor inversión en el Cuidado de Salud, menores condiciones de salud y bienestar en la Sociedad. Esto podría ser debido en parte a que la provisión de Cuidado de Enfermedad "sustrae" un porcentaje significativo de los recursos disponibles del Sistema (que siempre son escasos), e impide que dichos recursos entonces puedan ser utilizados en otras instancias e instantes del modelo, como en prevención de enfermedades y en la promoción de salud, esto es, en Prevención Primaria, que teórica y evidentemente tienen propósitos más valiosos <sup>38</sup>. Defender la posición de que la inversión exagerada y desigual de recursos en Cuidado de Enfermedad es justificado porque eso es necesario, ético, humano y es nuestro quehacer, que ostentan las mayorías de los sistemas de salud reinantes, contrasta de manera dramática con la evidencia de que sociedades desarrolladas, en la medida en que han entendido que el cuidado de enfermedad es tan sólo el fracaso de sistemas preventivos biosociales y de bienestar público, distribuyen menores proporciones de su presupuesto nacional en el cuidado de salud y ostentan los mayores estándares de bienestar, prosperidad y expectativa de vida en el mundo. Japón distribuye tan sólo 6% de su presupuesto nacional en el Cuidado de Salud (la mitad que de los Estados Unidos), uno de los más bajos de los países desarrollados y paradójicamente, se ha convertido en el patrón de referencia para la expectativa de vida en el planeta dada la longevidad de sus habitantes <sup>44</sup>.

Lo que subyace de lo anterior es el hecho que entre más "by-pass" coronarios, laparotomías por heridas de trauma, diálisis, transplantes, UCI-angioplastia-stent-abciximab, quimioterapias de cáncer hagamos, no estamos mejorando las condiciones de salud de la población, estamos empobreciendo nuestro sistema, estamos desconociendo el fracaso de las medidas preventivas y estamos perdiendo la oportunidad de ayudar a más personas. Muy

posiblemente adecuadas medidas preventivas hubiesen reducido significativamente esos eventos devastadores y dolorosos. Hacer un trasplante renal, significa cambiar una enfermedad grave por otra igualmente grave pero controlada, por ello el mejor trasplante renal es aquel que nunca hubiese sido necesario realizar.

Lógicamente en un sentido ético, moral y de principios, Usted, yo, ni nadie, pueden negarse a atender y hacer por esos pacientes lo "humanamente posible", pero estos deberían ser eventos contingentes. El problema se suscita cuando lo contingente se vuelve habitual y cotidiano, su efecto es la de pérdida de recursos más que la inversión en salud. Por simple proceso lógico, cien laparotomías exploratorias por heridas por arma corto-punzante no sólo no mejoran sino empeoran las desigualdades y violencia social que generaron esas lesiones traumáticas. El resultado esperado de las medidas preventivas no es el de prevenir los desenlaces de manera absoluta sino el de reducir sus probabilidades y frecuencias.

Como veremos en otros capítulos existen diversas formas de establecer la posible existencia de enfermedades. El punto medular es que la "verdad" es la Enfermedad y el individuo de manera absoluta la padece o no la padece, no existen probabilidades intermedias para ello. Los diagnósticos y sus probabilidades, son interpretados y asignados por nosotros (no por los pacientes) en virtud de las grandes incertidumbres reinantes y, por lo tanto, la Enfermedad va en un sentido (paciente-médico) y el Diagnóstico en otro (médico-paciente). La Enfermedad es lo que realmente tiene un Paciente y el Diagnóstico lo que su Médico cree que realmente tiene<sup>39</sup>. Aunque los sentidos son contrarios, su coincidencia son la esencia del proceso diagnóstico en Medicina. El *método diagnóstico cuantitativo* es la forma escogida por el pensamiento epidemiológico y científico para lidiar con esas incertidumbres y ayudar a establecerlo.

## CONCLUSIÓN

La Enfermedad es un conjunto de factores y momentos que determinan una reducción en la expectativa de vida y/o una alteración en su calidad, enmarcado en un modelo multicausal y con manifestaciones, expresiones, fenotipos y desenlaces probables, determinados por la propia incorporación de

"ingredientes causales" en cada individuo en particular. Esto es llamado Historia Natural de la Enfermedad. Por lo tanto no existen enfermedades sino Enfermos con Historia Natural.

La aproximación a la Enfermedad más con criterio de Riesgo o de Historia Natural y las intervenciones diligentes en sus fase de inducción y promoción, o sea Prevención Primaria, Promoción de salud y Prevención Secundaria, darán mayores dividendos en los desenlaces clínicos en la Salud en general y en el bienestar Raad, que será publicado en el 2004. Está siendo cedido sin cargo, para ser utilizado por los lectores de la Revista Colombiana de Neumología. Para uso personal exclusivamente. Cualquiera otra utilización requiere permiso explícito del autor. Todos los derechos reservados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Saunders J. The practice of clinical medicine as an art and as a science. *J Med Ethics: Medical Humanities* 2000;26:18-22.
- 2 Popper KR; Sánchez de Zavala V. (trans.). *La lógica del la investigación científica*. Madrid, Tecnos 1962; 57-54. Originally published, in English: *The logic of scientific Discovery*. London, Hutchinson 1959.
- 3 Kaplan D, Manners RA. *Introducción a la teoría antropológica*. México, Nueva Imagen 1979.
- 4 De Almeida N. *Epidemiología sin números: Una introducción crítica a la ciencia epidemiológica*. Serie Patex N.28. OMS. 1992.
- 5 Leach DC. Changing education to improve patient care. *Quality in Health Care* 2001; 10(suppl II):ii54-ii58.
- 6 Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J of Asthma* 1991;28:85-90.
- 7 Yoffe RW, Williams DN. Toxic Shock Syndrome. Evidence of a broad clinical spectrum. *J Of Am Med Ass* 1981;246:2162-7.
- 8 Maseri A. Coronary vasoconstriction : visible and invisible. *New Engl J Med* 1991;325:1579-80.
- 9 *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. 11 Ed. Barcelona, Salvat Editores 1979.
- 10 Hall AJ. *Extended Epidemiology*. Guides London School of Hygiene and Tropical Medicine. London 1995.
- 11 Canguilhem G. *Le normal et le pathologique* 1966. Paris: Presses Universitaires deFrance.
- 12 Rothman KJ, Greenland S. *Causation and Causal inference*. In: *Modern Epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S. Editors. Second Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA. 1998;7-29.
- 13 Canada A *New Perspective on the Health of Canadians (Lalonde Report)*. Department of National Health and Welfare, Ottawa, 1974.
- 14 Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast?: how much more breast cancer can we find?. *Ann Intern*

- Med 1997;127:1023-28. \_ \_ \_
- 15 <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>
  - 16 Quadra AAF. Vivir é Resistir. A historia Natural da doenca. Rio de Janeiro: Chiame.
  - 17 Smith R. In search of "non-disease". *BMJ* 2002;324:883-5.
  - 18 Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
  - 19 Parsons T. The social system 1951. New York Free Press.
  - 20 Burnum JF. Medical Practice a la Mode: how medical fashions determine medical care. *New Engl J Med* 1987;317:1220-22.
  - 21 Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998;317:307-12.
  - 22 Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ* 2003;326:901.
  - 23 <http://cebmr2.ox.ac.uk>
  - 24 MacMahon B, Pugh TF. Epidemiology: Principles and Methods. Boston, Little, Brown, 1970.
  - 25 Echeverry J, Pardo R. Reporte de casos y series de casos. *Rev Col Cardiol* 1999;7(1):15-20.
  - 26 The Women's Health Initiative. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; Vol.288 (3):321-333.
  - 27 Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(3):312-8.
  - 28 Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. *Circulation* 1991; 83(1):356-62.
  - 29 Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ* 2002;325:1271.
  - 30 Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Nr Cook. Comparison Of C-Reactive Protein And Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels In The Prediction Of First Cardiovascular. *New Engl J Med* 2002;347: 1557-65.
  - 31 Hill B. The Bradford Hill Criteria. *J Roy Soc Med* 1965; 58: 295-300.
  - 32 Grant AD, De Cock KM. ABC of AIDS. HIV infection and AIDS in the developing world. *BMJ* 2001;322:1475-1478
  - 33 Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto T, Walker A. Immediate versus deferred zidovudine (AZT) in asymptomatic or mildly symptomatic HIV infected adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
  - 34 Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, y cols. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer . *New Engl J Med* 2003; 348(25): 2491-2499.
  - 35 McKeown T. The Medical Contribution. En: *The Modern Rise of Populations*. Londres. Edward Arnold 1976; Cap 5
  - 36 McKeown T. The Role of Medicine: Dream, Mirage or Némesis?. 2nd edn. Blackwell. Oxford 1979.37 Sagan LA. *The Health of Nations*. Basic Books, New York;1087.
  - 38 Evans RG, Stoddart GL. Producing Health, Consuming Health Care. *Soc Sci Med* 1990;31(12):1347-1363.
  - 39 Echeverry J, Ardila E. Pruebas diagnósticas y proceso diagnóstico. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry J, Eds. *Estrategias de investigación en Medicina Clínica*. El Manual Moderno. Bogotá. 2001; Cap 13.
  - 40 Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW, Gibson ES, Johnson AL. Increased absenteeism from work after detection and labeling of hypertensive patients. *New Engl J Med* 1979;224:741-44.
  - 41 Echeverry J. Anormal no significa Enfermedad. *Rev Col Neumol* 2003;15(1):2-6.
  - 42 EBM: unmasking the ugly truth. Clinicians for the Restoration of Autonomous Practice (CRAP) Writing Group. *BMJ* 2002;325:1496-48 .
  - 43 Russel LB. Data watch. Opportunity Cost in Modern Medicine. *Health Affairs* 1992;161 -69.
  - 44 Marmot MG, Smith GD. Why are the Japanese living longer? *Br Med J* 1989;299:1547-51.

*El presente capítulo, pertenece al libro: "La ciencia y el arte del proceso diagnóstico: Una aproximación desde la Medicina Basada en Evidencias"®, de Jairo Echeverry Raad, que será publicado en el 2004. Está siendo cedido sin cargo, para ser utilizado por los lectores de la Revista Colombiana de Neumología. Para uso personal exclusivamente. Cualquiera otra utilización requiere permiso explícito del autor. Todos los derechos reservados.*