
JOHN SNOW: DESARROLLOS METODOLÓGICOS EN EPIDEMIOLOGÍA

Alfredo Jácome- Roca¹

RESUMEN

En la Academia Nacional de Medicina para conmemorar el bicentenario del nacimiento del médico inglés John Snow, se llevó a cabo el foro: "Desarrollos Metodológicos en Epidemiología". Este médico británico es conocido como el padre de la epidemiología, al vincular en 1854 el agua contaminada procedente de una bomba de agua, como agente vector del brote de cólera que ocurrió en Londres, en Broad Street. Su contribución a la epidemiología matemática fue también destacada, por su aporte en el cálculo de tasas de infección y estimación de la probabilidad de infección. Se hizo un recuento de las enfermedades infecciosas en la historia y los aportes de los modelos epidemiológicos. También presentó ingeniosos instrumentos y procedimientos quirúrgicos en la Sociedad Médica de Westminster, descritos en la Gaceta Médica, una revista londinense. Fue pionero en anestesiología por sus estudios con el cloroformo, y diseñó un vaporizador para administrarlo adecuadamente a miles de pacientes, incluyendo anestesia obstétrica en dos partos de la Reina Victoria.

Palabras clave: John Snow, epidemiología, epidemiología matemática, tasa de infecciones, cólera, agua contaminada, cloroformo, anestesia.

¹ MD, Miembro de Número Academia Nacional de Medicina, Coordinador de la Comisión de Publicaciones, Editor Asociado, Revista MEDICINA. Relator del Foro.

JOHN SNOW: METHODOLOGICAL DEVELOPMENT OF EPIDEMIOLOGY

ABSTRACT

A workshop on the legacy of English physician John Snow took place at the National Academy of Medicine, on occasion of his bicentennial. This British doctor is remembered as the father of epidemiology, since he was able to link contaminated water coming out of a pump in Broad Street (London) and the cholera outbreak that happened in the same place. He did not know the bacteria, but he realized that an infectious agent present in the water they were using was the cause of disease spread, causing many casualties in 1854. He gave hints for recent developments in molecular epidemiology. His contribution to mathematical epidemiology included infections' rate calculation, making estimates on probability of disease. A summary of burden of infectious diseases throughout history and contributions to epidemiology models was made. Furthermore, Snow cleverly designed devices and surgical procedures in meetings of the Westminster Medical Society, some of the published in Medical Gazette, a London journal. He did pioneering studies on chloroform, designing an evaporator to deliver adequate doses, giving the drug to several thousand patients, including obstetric anesthesia for Queen Victoria in two instances.

Key words: John Snow, epidemiology, mathematical epidemiology, rate of infections, cholera, contaminated water, chloroform, anesthesia

El 4 de abril del presente año, la Academia Nacional de Medicina convocó el foro: "Bicentenario de John Snow: Desarrollos metodológicos en Epidemiología", con ocasión de los doscientos años del nacimiento de este científico inglés.

*El foro se inició con la presentación del Doctor Alvaro Moncayo, Profesor de la Universidad de los Andes, Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina y actual Vicepresidente de la misma, quien reseñó la biografía del Doctor John Snow y se refirió especialmente a la **epidemia de cólera en Londres en 1854** y al desarrollo del concepto de **tasa**. La exposición completa de la presentación del Doctor Moncayo se publica en este mismo número de la revista Medicina, bajo el título: "Bicentenario de John Snow 1813-2013." (Referencias 1-14).*

*A continuación de la exposición del Doctor Moncayo, el Doctor Mario Ortiz Yanine, PhD, vinculado actualmente al Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical –CIMPAT– de la Universidad de los Andes, se refirió a la **Epidemiología Molecular y la Salud Pública**, más allá de la bomba de agua de Broad Street. En seguida incluimos su presentación textual:*

"Ya desde 1853 el Dr. Snow se había cuestionado sobre las interacciones moleculares que se daban a nivel del agua que los vecinos de la calle Broad, en Londres habían tomado, y a través de la cual se habían infectado con cólera. Estos cambios moleculares continuos, como él los llamó, son ahora una realidad que a diario se analiza en cientos de laboratorios alrededor del mundo, lo que

fueran solamente conjeturas para la mente ávida y aguda del Dr. Snow, son en la actualidad factores categorizados y medibles que han llevado al surgimiento de la epidemiología molecular.

La epidemiología molecular se encuentra en la intersección de la epidemiología y la biología molecular, y es el resultado de la aplicación de las técnicas moleculares a los estudios epidemiológicos, para de esta forma tratar de entender las interacciones moleculares que llevan a la aparición o no de determinada enfermedad en una población específica.

La epidemiología molecular se basa en la identificación de marcadores moleculares a nivel de biomoléculas tales como: ADN, ARN y proteínas, entre otras. Estos marcadores permiten la identificación de variantes dentro de estas moléculas, variantes que llevan a que se dé determinada interacción para finalmente permitir o no la aparición de a determinadas infecciones, así como la distribución de estas características dentro de la población en general.

En cuanto a las enfermedades infecciosas, esto ha permitido la clasificación más exacta de los patógenos, llevando al entendimiento de la gran variabilidad genética que se encierra dentro de las especies de patógenos y como esta variabilidad afecta el desenlace de la infección y por ende como afecta la salud de las poblaciones que se encuentran en riesgo. Pero no solamente ha permitido explorar el papel de la variabilidad genética desde el punto de vista del agente infeccioso, sino también desde el punto de vista del huésped, permitiendo el entendimiento de fenómenos tales como la resistencia a determinadas infecciones, la mayor o menor susceptibilidad de diferentes individuos o poblaciones frente determinada manifestación clínica. Son muchos los marcadores moleculares que hasta el momento se

han utilizado y se reportan en la literatura, pero en términos generales son secuencias, repeticiones de secuencias o posiciones específicas dentro del genoma del ser humano o de los patógenos que lo afectan y que permiten el análisis epidemiológico de sus efectos (15).

Si tomamos como ejemplo la enfermedad que interesó al Dr. Snow a mediados del siglo XIX, el cólera, para entender el impacto de la epidemiología molecular, nos podemos dar cuenta que es significativo el avance en el entendimiento de los factores que determinan la aparición de una epidemia de cólera en determinado punto geográfico; de igual forma se han logrado avances importantes en el esclarecimiento de la patología molecular de la enfermedad, todo esto gracias a los estudios en epidemiología molecular que se han realizado durante los últimos 15 años (16).

El análisis a nivel molecular de las diferentes variantes que existen del agente etiológico de la enfermedad, la bacteria *Vibrio cholerae*, ha llevado al entendimiento de los factores de virulencia, incluyendo la toxina colérica, que intervienen en la aparición de la enfermedad. Se han tipificado diferentes factores de virulencia implicados en varios aspectos del proceso de infección como por ejemplo: El antígeno O, antígeno somático que permite la diferenciación de los serotipos de *V. cholera*; el antígeno H, péptido flagelar que está involucrado en la adherencia de la bacteria a la mucosa del intestino delgado; las hemolisinas, que pueden ser de tipo insoluble o soluble y están involucradas en procesos hemolíticos; La toxina Zot, que incrementa la permeabilidad de la mucosa del intestino delgado; el pili TCP, este factor de colonización se encuentra co-regulado con los genes que codifican la toxina colérica y la toxina colérica en sí misma, responsable en gran medida del síntoma característico del cólera, la diarrea. La identificación y

tipificación molecular de estos factores de virulencia involucrados en la patogénesis de la enfermedad, han permitido reconocer de manera más exacta y rápida los serotipos involucrados en las epidemias de la enfermedad o serotipos toxigénicos, estos serotipos son los denominados O1 y O139. De igual forma esto ha llevado al reconocimiento más exacto y detallado de un gran número de serotipos no productores de cólera (17).

Gracias a la tipificación de estos factores se han podido desarrollar métodos que permiten el seguimiento a nivel molecular de determinado serotipo a nivel del hábitat donde normalmente se encuentra la bacteria, ambientes acuáticos y estuarinos.

Este seguimiento ha permitido determinar las fluctuaciones poblacionales que sufren los serotipos toxigénicos a lo largo del año en ciertas partes del mundo donde se dan epidemias estacionales de cólera (16,17); demostrando la relación entre abundancia de células viables de estos serotipos y la aparición de un brote de cólera en la zona (16).

Los factores que llevan a la aparición y abundancia de un serotipo toxigénico en un área geográfica determinada han sido de interés durante mucho tiempo. Inicialmente se adjudicaron factores de tipo físico y químico, pero estudios a nivel epidemiológico que intentaban relacionar este tipo de factores tales como inundaciones con la aparición de determinado serotipo toxigénico, demostraron su influencia pero de manera indirecta (17).

Los factores que directamente determinan la aparición de una epidemia debida a un determinado serotipo productor de cólera (O1 y O139) seguían siendo un misterio. Un estudio de epidemiología molecular llevado a cabo durante tres años en el delta del río Ganges, llevo a la identificación de los posibles factores que intervienen en la dinámica de

las epidemias estacionales de cólera en esta región de la India. Este estudio, demostró el papel que juegan los fagos (virus que parasitan bacterias), en la aparición y abundancia de células viables de determinado serotipo de *V. cholerae*. Esta especie de bacteria hace parte de la flora acuática normal de los estuarios del delta del río Ganges, en este hábitat se encuentra en contacto con diferentes clases de fagos o vibriófagos como se denomina a los virus de bacterias que afectan Vibrios.

Al igual que los virus que afectan células eucariotas, los vibriófagos son altamente específicos, esa especificidad llega a nivel de serotipo, encontrándose fagos que infectan determinado serotipo únicamente. Después de un seguimiento de tres años, tanto a los serotipos bacterianos como a los diferentes tipos de vibriófagos presentes en las aguas del Ganges, se demostró que las epidemias estacionales son producidas por un determinado serotipo (O1 ó O139) y que la abundancia de fagos que infectan al serotipo implicado en la epidemia se correlaciona inversamente con la presencia de células viables de dicho serotipo de *V. cholerae*. Durante una epidemia el número de fagos que infectan el serotipo epidémico es bajo, pero eventualmente el número de estos fagos empieza a aumentar a partir de fagos lisogénicos presentes en otros serotipos de *V. cholerae*; este aumento disminuye paulatinamente la cantidad de células viables de *V. cholerae* epidémica en el ambiente y por ende el número de casos humanos de cólera hasta que esta epidemia desaparece. A su vez el número de células del otro serotipo, que no es infectado por el fago predominante en el momento, empieza a elevarse, llevando a que al cabo de un tiempo aparezca una segunda epidemia de cólera en la zona, causada por el otro serotipo toxigénico. De igual forma esta segunda epidemia de cólera es limitada por la aparición de un tipo de fago que infecta específicamente este segundo serotipo toxigénico (17).

Estudios posteriores no solo han reafirmado el papel de los fagos en la regulación y aparición de epidemias de cólera en la zona del delta del Ganges, sino también han puesto en evidencia el papel de las personas infectadas con *V. cholerae*, al actuar como amplificadoras de los fagos infectantes de vibrios, ya que en la mucosa intestinal de estas personas no solo se multiplica la bacteria causante de la enfermedad sino también los fagos que infectan este serotipo. Estos fagos son eliminados en las heces de las personas infectadas e incrementan la cantidad de fagos en el ambiente, lo que lleva a la reducción en el número de células viables del serotipo epidémico y finalmente a la desaparición de la epidemia (16).

El esclarecimiento de este fenómeno ha permitido entender la dinámica de las epidemias de cólera en la India y otros lugares, llevando a la formulación y evaluación a nivel de laboratorio y campo de nuevos mecanismos de control que buscan evitar que las epidemias se puedan establecer en determinada época del año.

El conocimiento que se tiene hoy en día sobre la epidemiología del cólera hubiera sorprendido y emocionado al Dr. Snow; no solo por el hecho de poder entender estas complejas dinámicas y poder aplicar este conocimiento, sino también porque estos hallazgos le dan la razón, otorgándole soporte experimental a las afirmaciones que sobre el cambio continuo molecular alguna vez expresara por motivo del aniversario de la sociedad médica de Londres, de la cual era vicepresidente. Ciertamente el Dr. Snow tenía razón, los fenómenos epidemiológicos que han registrado los epidemiólogos durante largo tiempo, tienen una sólida base u origen en una interacción molecular que desemboca en un proceso co-evolutivo cimentado en las ideas de otro gran hombre de ciencia inglés, Charles Darwin.

El cólera es solo un ejemplo, ya que la epidemiología molecular se ha convertido en una herramienta de gran valor para el diseño de programas de control y prevención de enfermedades infecciosas, entre las que se encuentran enfermedades como la tuberculosis, el SIDA, la malaria, la amebiasis, el dengue, la enfermedad de Chagas, entre otras; enfermedades estas que afectan a miles y miles de personas en todo el mundo. Sería difícil hoy en día entender a la epidemiología sin su análisis desde el punto de vista molecular, de igual forma, la epidemiología ha permitido la aplicabilidad de un sin número de técnicas moleculares a la salud pública, dándole a la biología molecular un impacto claro en la vida de las personas”.

*Una vez finalizada la exposición del Dr. Ortiz, el Doctor Juan Manuel Cordovez Ing., MSc, PhD, Profesor Asistente de la Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental, de la Universidad de los Andes, se refirió a los **Modelos matemáticos en Epidemiología**. A continuación se transcribe el texto de su exposición:*

“Si bien John Snow es conocido por muchos como el padre de la epidemiología, su aporte a la epidemiología matemática es a veces olvidado. En este escrito destacamos su aporte al vincular el agua como agente vector del cólera pero también su aporte en el cálculo de tasas de infección y estimación de la probabilidad de infección. Para esto haremos un recuento de las enfermedades infecciosas en la historia y los aportes de la modelación en epidemiología.

Las enfermedades transmisibles como influenza, sarampión, SIDA o tuberculosis son un hecho de la vida moderna. Algunas pueden ser moderadas como la Varicela, es decir presentar síntomas leves y desaparecer, pero otras como el Ébola causan síntomas graves, posiblemente la

muerte y pánico entre las personas. Para algunas enfermedades sus agentes causales y los factores que afectan su transmisión son bien conocidos, como es el caso del Cólera, pero existen otras como Chagas, Esquistosomiasis o Leishmaniasis, que son endémicas de países tropicales con restricciones presupuestales, y sus factores determinantes son menos conocidos.

Para algunas enfermedades existen tratamientos que pueden incluir prevención de la infección o tratamiento de los síntomas. Para otras, en las cuales no existen tratamientos conocidos, una posibilidad de control es el aislamiento de las personas infectadas. Otra alternativa sería vacunar a una parte de la población. Sin embargo, en SIDA por ejemplo, experimentos para determinar el efecto de una droga son costosos y pueden durar bastante tiempo. De esta manera resulta claro que es imposible hacer experimentos para determinar cuál y en qué medida estas estrategias de control pueden ser exitosas, por una parte por limitaciones éticas (¿a qué grupo se previene de ser tratado con la droga?) y por otra por la dificultad de tener condiciones controladas por suficiente tiempo y con los recursos adecuados (18,19).

Estas dificultades han hecho manifiesto que la única forma de intentar comparar la efectividad de un método u otra forma de prevención o control es a través de modelos matemáticos. En este campo la contribución de personas como John Snow (20), Daniel Bernoulli (21), P.D. Enko (22), Ronald Ross (23), A.G. McKendrick y W.O. Kermack (24-26) ha sido crucial. En las próximas secciones me propongo hacer un breve recuento sobre el desarrollo de esta disciplina a través del aporte de estos autores a lo que hoy día se conoce como epidemiología matemática.

Enfermedades transmisibles en la historia

A través de la historia la humanidad ha estado constantemente expuesta a las enfermedades infecciosas. Tal vez el relato más ancestral se encuentra en la Biblia en el libro del éxodo donde se describen las plagas de Egipto y la salida de los judíos hacia la tierra prometida. La derrota de millones de aztecas por Cortés y su ejército se puede explicar en parte por la viruela, a la cual los españoles tenían inmunidad adquirida. La peste bubónica en Europa que apareció por primera vez en 1350 y regresó varias veces acabó con un tercio de la población de este continente. El primer intento de construir el Canal de Panamá en 1881 ocasionó miles de muertes por Fiebre Amarilla y Malaria entre los Escoceses. Su construcción solo fue posible en 1907 cuando los mosquitos vectores fueron erradicados de la zona (27).

Mientras que las epidemias pueden causar muchas muertes y luego desaparecer nuevas enfermedades aparecen y pueden convertirse en endémicas. Es el caso del SIDA, aproximadamente en 1981 en San Francisco, California. Le tomó años a los científicos aislar el virus y el desarrollo de la droga AZT que demora el desarrollo de la enfermedad, ya presenta muchas personas resistentes. Se estima que actualmente hay más de dos millones de muertes al año en el mundo y 33 millones de personas viviendo con SIDA incluyendo niños (18).

Las descripciones de las epidemias en tiempos medievales usualmente incluían el término plaga como un reflejo del sentido común que estas enfermedades eran enviadas por los dioses por un pueblo en pecado (27). Esta visión no ha desaparecido totalmente muchas personas piensan en el SIDA como el precio a pagar por actividades inmorales, y

como tal estas visiones han impedido o desacelerado los intentos de controlar esta epidemia moderna.

Un evento muy importante en el entendimiento de los agentes causantes de las enfermedades ocurre en el año de 1854 cuando Snow presenció en Londres tal vez el último de los episodios de cólera. En esa época la enfermedad se suponía transmitida por el aire y las personas presentaban un cuadro clínico típico de enfermedad gastrointestinal: vómito, diarrea no dolorosa y malestar general. Snow atendió varios pacientes sin contraer la enfermedad, pero fueron tan numerosos los casos (y las muertes) que se presentaron en la noche del primero y dos de septiembre de ese año (143 (70) y 116 (127) respectivamente) que él mismo decidió investigar el asunto (20). Hoy 200 años después de su nacimiento celebramos este episodio porque Snow demostró la relación entre el agua y la enfermedad y alertó a las autoridades parando lo que hubiera podido ser aún más trágico. Sin embargo, tal vez el aporte más importante de John Snow es su intento por calcular tasas o la forma matemática de expresar una tasa de cambio, que es central a la modelación en epidemiología.

Más sobre historia de la epidemiología matemática

La idea de criaturas invisibles como agentes infecciosos va hasta los escritos de Aristóteles (384 BC -322 BC). Solo se convirtió en una teoría en el siglo 16 y fue demostrada por Leeuwenhoek (1632–1723) con la ayuda de los primeros microscopios. Los mecanismos de transmisión son conocidos para muchas enfermedades (20). En general enfermedades transmitidas por virus (influenza, rubeola, sarampión) confieren inmunidad contra el agente, mientras enfermedades transmitidas por bacterias (gonorrea, meningitis, tuberculosis)

no confieren inmunidad al que las padece. Otras enfermedades como malaria, no son transmitidas directamente entre humanos pero por agentes vectores (típicamente insectos) previamente infectados.

El primer modelo matemático fue el trabajo de Daniel Bernoulli (21) contra el sarampión, su trabajo contenía la idea de mortalidad diferencial para estimar la tasa de muerte asociada a una enfermedad (20). Los primeros cimientos de la epidemiología matemática se hicieron a principios del siglo XX por los médicos en salud pública y biólogos como P.D. Enko (22), W.H. Hamer (28), J. Brownlee, Sir R. A. Ross (23), A.G. McKendrick y W.O. Kermack (24-26).

El modelo de Ross en malaria (23) es tal vez uno de los acontecimientos más importantes en la historia de la epidemiología matemática. Ross demostró que los mosquitos eran responsables por la transmisión de la malaria y construyó un modelo para estudiar su esparcimiento. El modelo predecía que la enfermedad podría ser controlada si la población de mosquitos se reducía por debajo de un valor umbral. El concepto del umbral es central en epidemiología desde entonces (29,30). Incluso modelos matemáticos epidemiológicos con mayor heterogeneidad y complejidad aun exhiben esta propiedad (23). En términos epidemiológicos el concepto del umbral se puede describir así: si el número promedio de infecciones secundarias causadas por un solo individuo infectado introducido en una población originalmente susceptible es menor que uno, la enfermedad tendrá a desaparecer, si es mayor que uno, habrá una epidemia.

El concepto del umbral se cuantificó en los modelos en una cantidad que se conoce como el número reproductivo R_0 (31). El concepto de R_0 fue extendido enormemente por el trabajo de McKendrick y Kermack en sus trabajos en mo-

delos compartimentales, donde la población es ubicada en grupos que comparten características relevantes con respecto a la transmisión de la enfermedad (24-26). De esta manera aparecen el modelo Susceptible-Infectado- Recuperado (SIR), y sus derivados que incluían estructura de edades e inmunidad temporal.

Después del trabajo de Kermack y McKendrick (29,30) hubo muchas extensiones de los modelos compartimentales. Algunas de estas extensiones incluyen la inclusión en los modelos de tiempos de latencia, periodos de baja habilidad para transmitir el parásito e inmunidad temporal (32). Una heterogeneidad importante introducida en modelos recientes en la estructura de edades, importante para estudiar enfermedades transmitidas en la primera infancia y que tiene repercusiones en las actividades de vacunación (33).

Otro aspecto importante ha sido la pregunta de cómo representar adecuadamente la tasa de transmisión del parásito de un individuo infectado a uno susceptible. Los primeros modelos asumieron la ley de acción de masas, posiblemente sugerida por Hamer y presente en el modelo de Ross (18,23,28). Esta ley asume que el número promedio de encuentros suficientes para producir infección en un individuo por unidad de tiempo es proporcional a la densidad de las poblaciones. Más recientemente se ha encontrado que algunas enfermedades no obedecen esta ley y se ajustan a otras que exhiben saturación (o que el número de encuentros es constante) (34). En este aspecto rara vez se cita a Snow, sin embargo su trabajo con los pacientes de Cólera en el brote de Soho en el cual él calcula la probabilidad de infección si se consume agua de una u otra fuente es un claro ejemplo de estimación de riesgo de infección.

Un aspecto muy importante en epidemiología es el cálculo del número reproductivo. Si el modelo asume que la enfermedad es corta y no hay cambios significativos en los grupos por nacimiento y muertes, el número reproductivo marca el umbral entre aparición y desaparición de la epidemia. Si, por el contrario, existe un flujo poblacional la situación es diferente. Si R_0 es menor que 1 existe un equilibrio sin enfermedad y desaparecen los infectados, y si R_0 es mayor que 1 existe un equilibrio endémico y la enfermedad permanece (31). Muchos modelos asumen un equilibrio entre nacimientos y muertes para mantener la población constante, esta situación puede diferir de la realidad en países en desarrollo o enfermedades que producen muertes significativas (35,36).

Aportes de la epidemiología matemática

En la sección anterior se mencionó el concepto del número reproductivo como una de las contribuciones más fundamentales. Otro suceso importante fue la eliminación de la viruela luego que Edward Jenner en 1776 describiera la primera vacuna usando viruela del ganado. Un modelo matemático sugirió que una tasa de vacunación del 70 – 80 % erradicaría la enfermedad (18). Esta iniciativa fue respaldada por OMS en 1967. El último caso reportado fue en Somalia en 1977. De la misma manera se pudo establecer que la tasa de vacunación para erradicar el sarampión debe ser de alrededor del 95%, como esto es poco probable no se espera que el sarampión pueda ser completamente erradicado (18).

Otro aporte importante de la epidemiología matemática en el campo del control de enfermedades infecciosas es el hecho que para un epidemiólogo la medida de control es el número reproductivo (31).

Solo si está por debajo de 1 se puede decir que el brote ha sido controlado.

La modelación matemática ha sido un vínculo vital entre los matemáticos y los físicos por muchos años. Un lazo igual de fuerte entre las matemáticas y la epidemiología probablemente proveerá de muchos frutos al modelamiento epidemiológico.”

*Para cerrar las exposiciones del Foro, la Doctora Olga Lucía Sarmiento, PhD, Profesora Asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, se refirió al tema: **Meta-análisis**. Su exposición se transcribe a continuación:*

“El volumen de estudios que el médico necesita consultar está constantemente incrementándose y expandiendo. En muchas áreas, el volumen de literatura es tan extenso que es prácticamente imposible que el médico se mantenga actualizado. Actualmente, se estima que aparecen 17.000 libros y 30.000 revistas nuevas cada año lo cual conlleva a un incremento anual del 7% (37). Por lo tanto, para mantenerse actualizado se necesitaría leer en promedio 17 artículos originales cada día. En este contexto, las revisiones sistemáticas, incluyendo el meta-análisis, son esenciales para que el personal de la salud se mantenga actualizado.

Tipos de revisiones sistemáticas

De acuerdo con Chalmers y Altman (38), una revisión sistemática es una revisión de la literatura que utiliza un método sistemático con el fin de disminuir los sesgos y errores aleatorios de la literatura disponible. Las revisiones sistemáticas son clasificadas en revisiones cualitativas y cuantitativas (38). Dentro de las revisiones sistemáticas cuantitativas, se destaca el meta-análisis. Este último consiste en un análisis estadístico de los resultados independientes de los estudios primarios, el cual permite obtener

una medida de resumen y evaluar la heterogeneidad entre los resultados de los estudios (39). Los tipos de meta-análisis dependen de los estudios y son clasificados en meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (40), estudios observacionales (41,42) y meta-análisis de pruebas diagnósticas (43).

Utilidad del meta-análisis

El meta-análisis presenta las siguientes ventajas: 1) agregación de los resultados de diferentes estudios lo cual resulta en estimadores más precisos y reconocimiento de patrones de los mismos; 2) evaluación de los estimadores en subgrupos poblacionales; 3) evaluación de las razones de heterogeneidad entre resultados de estudios; 4) obtención de estimadores para cálculos de tamaño de muestra en futuros estudios; 5) identificación de preguntas e hipótesis prioritarias para futuras investigaciones y 6) transformación de conclusiones de estudios con resultados heterogéneos en recomendaciones claras para la práctica clínica y la salud pública.

Limitaciones de las revisiones sistemáticas

A pesar de las múltiples ventajas de las revisiones sistemáticas y meta-análisis presentan las siguientes limitaciones en su alcance: 1) la heterogeneidad inherente de los diferentes estudios no permite que el estimador de resumen como resultado de la combinación de estudios reemplace el resultado de un estudio con tamaño de muestra adecuado, y 2) los meta-análisis no deben ser usados como única evidencia para la aprobación de nuevos medicamentos e intervenciones en salud pública.

Perspectiva histórica

Desde el siglo 17, astrónomos notaron que las observaciones de los mismos objetos eran diferentes

incluso cuando se realizaban por los mismos observadores. Esta observación es parte de los principios de la realización de meta-análisis (44). Estos principios estadísticos utilizados en meta-análisis son basados en el trabajo de Laplace y Gauss (45). A finales del siglo 17, La Place desarrolló un método para combinar y cuantificar incertidumbre al combinar observaciones lo cual requería una distribución de probabilidad de los errores en las observaciones individuales. Sin embargo, dicha distribución no existía. Con base en experiencia empírica, Gauss determinó que la distribución de probabilidad correspondía a la distribución normal o Gaussiana la cual se aplicó teniendo en cuenta la formulación del teorema del límite central de La Place.

Estas ideas de Laplace y Gauss fueron presentadas en el libro de texto publicado por el astrónomo británico George Biddell Airy, lo cual constituyó el primer libro de meta-análisis (46). George Biddell Airy diseminó este trabajo en 1861 en un libro de astronomía el cual incluía la primera formulación de los modelos de efectos aleatorios para evaluar heterogeneidad. Actualmente el concepto de heterogeneidad es fundamental en la realización del meta-análisis. Los conceptos de heterogeneidad fueron aplicados por primera vez en investigación clínica en el siglo 20 por el estadístico británico Karl Pearson (47). Pearson con base en el libro de George Biddell Airy aplicó estos conceptos por primera vez para combinar estudios de eficacia en la vacunación de fiebre tifoidea (46). Este estudio de eficacia combinó datos de soldados voluntarios y no voluntarios utilizando conceptos meta-analíticos.

Posteriormente, Ronald Fisher utilizó métodos meta-analíticos del libro de Biddell Airy para combinar múltiples estudios en el área de agricultura los cuales fueron publicados y discutidos ampliamente por la comunidad académica marcando la pauta para la combinación de estudios (48,49).

William Cochran continuó el trabajo de métodos meta-analíticos para la combinación de estudios y extendió esta aproximación de Fisher desarrollando parte la metodología que actualmente utilizamos de modelos aleatorios en meta-análisis (50). Adicionalmente, Cochran aplicó este trabajo en estudios observacionales de los efectos de la vagotomía para el tratamiento de la úlcera duodenal publicados en el libro *Cost, Risks and Benefits of Surgery* (51,52). Este concepto fue revisado por Dersimonian and Laird y es el método utilizado en la mayoría de software disponible actualmente para metanálisis.

En 1976 Gene Glass desarrolló el término meta-análisis en su artículo "*Primary, Secondary and meta-analysis of research*" para referirse al análisis estadístico de estudios individuales con el propósito de integrar los resultados (52). Posteriormente múltiples libros y artículos acerca de meta-análisis fueron publicados utilizando esta terminología.

La aplicación de meta-análisis por parte de investigadores médicos empezó pocos años después. Particularmente importante fue el trabajo de Peter Elwood y Archie Cochrane. Estos investigadores realizaron un ensayo clínico para evaluar la efectividad de la aspirina en la recurrencia de infarto agudo de miocardio (53). Los resultados mostraron un patrón benéfico pero no era estadísticamente significativo. Por lo tanto estos investigadores posteriormente realizaron un meta-análisis que apoyo las recomendaciones clínicas actuales. El estadístico Richard Peto lo publicó como un editorial en *The Lancet* en 1980 (54). Adicionalmente, Cochrane realizó una crítica importante en la cual expresó lo siguiente: "Es una gran crítica para nuestra profesión que no hallamos organizado un resumen crítico de todos los ensayos clínicos aleatorizados por especialidades y sub especialidades el cual se pueda adaptar periódicamente" Como un tributo a Cochrane se crea el Instituto *Cochrane Collaboration* que ha facilitado la realización, y actualización de

meta-análisis. Posteriormente, Chalmers y Altman para clarificar terminología definieron meta-análisis como la síntesis estadística de los datos de múltiples estudios lo cual lleva a un resumen cuantitativo (38). Como conclusión consideramos que las revisiones sistemáticas son esenciales para los trabajadores e investigadores en áreas de la salud quienes requieren información actualizada. Las revisiones sistemáticas proveen una evaluación más objetiva que aquellas revisiones narrativas. Los metanálisis pueden en algunas ocasiones incrementar la precisión de los estimadores y proveen importante evidencia de la efectividad de tratamientos e intervenciones. El análisis de subgrupos y la exploración de la heterogeneidad entre estudios permiten desarrollar nuevas hipótesis para futuros estudios. Las revisiones sistemáticas permiten demostrar la falta de evidencia adecuada en poblaciones específicas.”



Figura 1. John Snow

Pero John Snow (Figura 1) no sólo fue un pionero de la epidemiología, sino también de la anestesiología (2). Administró cloroformo a la Reina Victoria en sus dos últimos partos (Leopoldo, 1853, Beatriz, 1857). Desapasionado y analítico, estudió las muertes por este fármaco (descubierto por el escocés Simpson). Encontró que con frecuencia, los muertos eran jóvenes y sanos. Sus estudios en animales demostraron la toxicidad del cloroformo, ya que si un tercio de cucharada dormía un paciente, media le producía un paro cardíaco. Los jóvenes, y aquellos que hacían un esfuerzo inspiratorio grande, podrían recibir una dosis letal. En un comienzo el cloroformo se rociaba en un pañuelo y se le hacía inspirar al enfermo. Snow inventó un vaporizador, con el cual se podía calcular mejor la dosis. Le aplicó anestesia a 4000 pacientes, sin que se produjera una sola muerte (12). Snow y Simpson cazaron una polémica científica por esto, aunque a nivel de la memoria en documentos, placas y monumentos, es más recordado Simpson, algo similar a lo que ocurrió en París entre Pasteur y Claude Bernard, mucho más recordado el primero.

El mundo académico de diferentes países se ha interesado en recordar la obra del médico inglés. Por ejemplo, en la primavera de 2013, la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres realizó una serie de eventos para celebrar el bicentenario del nacimiento de John Snow, sus logros y la nueva investigación que continúa su legado en toda la sociedad (14).

Un evento se tituló: Cartografías de la Vida y la Muerte, John Snow y Enfermedad. Se presentaron la cartografía de tesoros históricos y nuevas obras de arte por encargo inspiradas en la ciencia, en una exposición pública que celebra su trabajo y legado. Presentado en el estilo de una pista detectivesca de un mapa de enfermedades, miles de personas vieron espectáculos callejeros semanales, con cantantes,

lectores del tarot y geólogos, y descubrieron objetos raros en los archivos de la facultad, incluyendo los mapas de enfermedades que muestran cómo los científicos han rastreado brotes mortales en todo el mundo desde el año 1900 hasta la actualidad.

Otro evento se tituló: Cartografía de la enfermedad, John Snow y el cólera. Coincidiendo con el aniversario de su nacimiento, se dictó una conferencia referente a los aspectos históricos de su obra. Finalmente se organizó una reunión de dos días con el título: Epidemiología hoy y mañana. Se hizo una evaluación contemporánea de su legado y se exploró la evolución en los métodos epidemiológicos y su aplicación en las disciplinas de la salud, además de la evolución en otros campos del saber (12).

AGRADECIMIENTOS

El doctor Juan Manuel Cordovez agradece a los estudiantes graduados María C. Quintero, Diana C. Erazo Y Perla C. Chaparro por sus comentarios y ayuda con la edición de la parte del manuscrito que le correspondió en este artículo.

REFERENCIAS

1. Snow J. Medical Times and Gazette, London 1854 General Correspondence, p. 247
2. Espert S. John Snow (1813-1858), pionero de la epidemiología y de la anestesia. 2010. <http://medicinahistoriayarte.blogspot.com/2012/01/el-dr-john-snow-1813-1858-pionero-de-la-epidemiologia.html>
3. Cerda L, Valdivia G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna, Rev Chil Infectol 2007; 24 (4): 331-334
4. Snow, J. On the mode of communication of Cholera, Hafner Publishing Company, New York, 1965, p. 45
5. Snow J. On the mode of communication of Cholera, Hafner Publishing Co. 1965, p.69-89
6. Snow J. On the mode of communication of Cholera, Hafner Publishing Co. 1965, p.49
7. Farr W. Influence of elevation on the fatality of cholera. J Stat Soc Lond 1852; 15:1565, MAP 1
8. Snow J. On the mode of communication of Cholera, Hafner Publishing Company, New York, 1965, pp.3-61
9. Hempel S. The strange case of the Broad Street Pump, University of California Press, Berkeley 2007, pp. 164-165
10. Snow J. On the mode of communication of Cholera, Hafner Publishing Company, New York, 1965, p. 42
11. Lee, Sidney (ed.) Dictionary of National Biography, Vol. 53 (Smith to Stanger), Smith, Elder, & Co., 15 Waterloo Place, London, 1898.
12. Snow J. Chloroform and other Anesthetics, edited, with a Memoir, by B. W. Richardson, 8vo, London, 1858.
13. The John Snow Society. <http://www.johnsnowsociety.org/>
14. UCLA, Department of Epidemiology. <http://www.ph.ucla.edu/epi/snow.html>
15. Ortiz MI. Métodos moleculares y su aplicación en salud pública. En: Salud Pública Perspectivas. Londoño-Malagón G, Moncayo A Eds. Editorial Médica Panamericana 2011.
16. Faruque MS, Islam MJ, Ahmad QS, Faruque ASG, Sack DA, Nair GB, Mekalanos JJ. Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. PNAS 2005; 102(17): 6119-6124.
17. Faruque MS, Naser IB, Islam MJ, Faruque ASG, Ghosh AN, Nair B, Sack DA, Mekalanos JJ. Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. PNAS 2004; 102(5): 1702-1707.
18. Fred, B. BMC Public Health 2009, 9(Suppl 1):S2
19. Smith RJ: Modelling Disease Ecology with Mathematics. American Institute of Mathematical Sciences, Springfield; 2008.
20. Jhon Snow. On the mode of communication of cholera. Jhon Churchill 1855, London.
21. Bernoulli D: Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole. Mém Math Phys Acad Roy Sci Paris 1760, 1:1-45.
22. En'ko PD: On the course of epidemics of some infectious diseases. Vrach. St. Petersburg; 1889:1008-1010. 1039-1042, 1061-1063.
23. Ross R: The Prevention of Malaria 2nd edition. (with Addendum), John Murray, London; 1911.
24. Kermack WO, McKendrick AG: A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc Royal Soc London 1927, 115:700-721.
25. Kermack WO, McKendrick AG: Contributions to the mathematical theory of epidemics, part II. Proc Roy Soc London 1932, 138:55-83.
26. Kermack WO, McKendrick AG: Contributions to the mathematical theory of epidemics, part III. Proc Roy Soc London 1933, 141:94-112.

27. McNeill WH: *Plagues and Peoples*, Doubleday, New York; 1976.
28. Hamer WH: Epidemic disease in England - the evidence of variability and of persistency of type. *The Lancet* 1906, 167(4306):655-662.
29. Hethcote HW: A thousand and one epidemic models. In *Frontiers in Theoretical Biology, Lect Notes in Biomath Volume 100*. Edited by: Levin SA. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York; 1994:50-515.
30. Hethcote HW: The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review* 2000, 42:599-653.
31. Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ: On the definition and the computation of the basic reproductive ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol* 1990, 28:365-382.
32. May RM: Population biology of macroparasitic infections, *Mathematical Ecology*. In *An Introduction to Biomathematics Volume* Edited by: Hallam TG, Levin SA. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New York; 1986:405-442.
33. Capasso V: *Mathematical Structures of Epidemic Systems*. In *Lect Notes in Biomath Volume 83*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York; 1993.
34. Heesterbeek JAP, Metz JAJ: The saturating contact rate in marriage and epidemic models. *J Math Biol* 1993, 31:529-539.
35. Hoppensteadt FC: *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics, and Epidemics*, SIAM, Philadelphia 1975.
36. Bailey NTJ: *The Mathematical Theory of Infectious Diseases*, Hafner, New York; 1957
37. The Cochrane Collaboration. Disponible en: <http://www.cochrane.org/index0.htm>. Acceso en Abril 2013.
38. Chalmers I, Altman DG. *Systematic Reviews*. London: BMJ Publications, 1995
39. Egger M, Smith G, O'Rourke. *Rationale potential, and promise of systematic reviews*. In: Egger M, Smith G, and Altman D, editors, *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*, pp.3-19. London BMJ Publishing Group, 2001.
40. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(1):167-171.
41. Egger M, Smith G. *Principles of and procedures for systematic reviews*. In: Egger M, Smith G, and Altman D, editors, *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*, pp.23-42. London BMJ Publishing Group, 2001.
42. Egger M, Smith G, Schneider M. *Systematic reviews of observational studies*. In: Egger M, Smith G, and Altman D, editors, *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*, pp.211-227. London BMJ Publishing Group, 2001.
43. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7):3233-3240
44. Chalmers I. Randomised controlled trials of fetal monitoring 1973-1977. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak a. eds. *Perinatal Medicine*. Stuttgart: Thieme, 1979:260-5. 1979.
45. O'Rourke K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *J R Soc Med*. 2007 Dec;100(12):579-82.
46. Airy GB. *On the Algebraical and Numerical Theory of Errors of Observations and the Combination of Observations*. London: Macmillan and Company, 1861
47. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904;3:1243-6
48. Fisher RA. *The Design of Experiments*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1935
49. Fisher RA. *Statistical Methods and Scientific Inference*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1956
50. Cochran WG. Summarizing the Results of a Series of Experiments. 80-2, 21-33. Durham, NC: Proceedings of the 25th Conference on the Design of Experiments in Army Research Development and Testing, U.S. Army Research Office, 1980
51. Cochran WG, Diaconis P, Donner AP, et al. Experiments in surgical treatments of duodenal ulcer. In: Bunker JP, Barnes BA, Mosteller F, eds. *Costs, Risks and Benefits of Surgery*. Oxford: Oxford University Press, 1977:176-97
52. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Researcher* 1976;10:3-8
53. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomised controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1974;1:436-40
54. Peto R. Aspirin after myocardial infarction (Editorial). *Lancet* 1980;1:1172-3

Fecha de recibido: Mayo 12, 2013.

Fecha de aceptado: Julio 4, 2013.

Dirección para correspondencia:
publicaciones@anmdecolombia.org.co