

Epidemiología y genética: ¿alianza estratégica en el nuevo milenio?

*Gustavo Bergonzoli*¹

La epidemiología del siglo XXI no será, definitivamente, como la conocemos hoy. Durante el siglo pasado esta disciplina concentró sus esfuerzos en la identificación de factores de riesgo principalmente de origen biológico, mientras que en los últimos tres decenios las miras se han desplazado hacia los modos de vida en la perspectiva individual. En el último lustro se ha atestiguado una preocupación constante por las limitaciones inherentes al enfoque de factores de riesgo individuales y la escasa atención a los factores poblacionales que determinan el nivel de salud (1–5).

El debate prosigue y, aunque se ha logrado cierto consenso, hay voces que disienten de ese criterio (6–8) y reiteran la necesidad de desarrollar y aplicar un enfoque más holístico en la investigación epidemiológica, con la finalidad de alcanzar un equilibrio apropiado entre las variables de los niveles macro (poblacional), individual (estilos de vida) y micro (genético). El creciente interés por incluir en las investigaciones las variables derivadas del macroambiente (macrodeterminantes) ha fructificado en el desarrollo de marcos conceptuales novedosos y métodos analíticos nuevos, como el análisis “multinivel” o de niveles múltiples (9–12).

Históricamente la epidemiología, como disciplina, se ha servido de los métodos y técnicas de muchos otros campos del conocimiento científico. Una de sus mayores fortalezas deriva de su sustento en la estadística y la informática, a partir de las cuales desarrolló la capacidad de procesar con precisión y en un tiempo asombrosamente breve, grandes volúmenes de datos. Se ha beneficiado también de su interrelación con las ciencias sociales, la política, la economía, la antropología y muchas otras disciplinas.

En tiempos recientes, a partir del desarrollo del llamado Plan del Genoma Humano (13), han empezado a señalarse el enorme potencial que supondría para la epidemiología una alianza con el nuevo caudal de conocimientos desarrollados por la genética poblacional (14–17).

La labor de la epidemiología consiste fundamentalmente en calcular la fuerza de la asociación entre una exposición (factor) y un efecto (evento), si bien se admite que este esfuerzo está mediado por nuestra capacidad para definir con exactitud qué persona está expuesta y qué otra no, y quién constituye un caso (definición) y quién no. El grado

Palabras clave: epidemiología, genética de población, marcadores biológicos, validez.

¹ Epidemiólogo, OPS/OMS—Venezuela. Dirección electrónica: gustavob@ven.ops-oms.org

de exposición depende a su vez de la intensidad, frecuencia y duración de aquella, y el evento (resultado), del grado de propensión o susceptibilidad de los sujetos en estudio y de la sensibilidad y especificidad de los instrumentos que se usan para clasificarlos con certeza. Por esa razón, los sujetos que se clasifican como positivos falsos o negativos falsos vienen a ser una suerte de fantasmas que persiguen a los epidemiólogos con la constante amenaza de alterar la validez de sus trabajos. Dicho sea de paso, estas dos medidas (positivos falsos y negativos falsos) posibilitaron el desarrollo de una teoría extensa y técnicas variadas de medición a partir de la tabla de 2×2 , o tetracórica, que es la base de la mayor parte de los cálculos en epidemiología.

La mayor aportación de la genética a la epidemiología se refiere a la identificación de “marcadores” o indicadores biológicos (IB) potencialmente útiles para la clasificación del grado de exposición, el estado de propensión o resistencia (parcial o total), la dosis interna de algún compuesto, cambios biológicos (enzimáticos) precoces y los diferentes estadios de una enfermedad, sintomática o no, con el menor grado posible de error (18–20). El concepto aceptado de indicador biológico o genético es el de: “una característica susceptible de medirse y evaluarse objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (20).

Un IB suele brindar información sobre la presencia de un compuesto anormal en el organismo, el exceso de un compuesto normal o la presencia de un compuesto normal en un momento anormal; estos compuestos tienden a producir cambios que modifican propiedades fisiológicas, con la aparición ulterior de un evento por lo general anormal o patológico.

Los indicadores biológicos son muy variados en su estructura bioquímica y en sus mecanismos de activación, como lo son también los métodos para su detección. Es justamente en esta heterogeneidad donde radica la dificultad de proponer normas generales para el empleo de los indicadores biológicos en la investigación epidemiológica.

El uso de los IB no es nuevo en salud pública. Se han utilizado en disciplinas como la epidemiología ambiental y la ocupacional; por ejemplo, para la medición de plomo y otros microelementos presentes en la sangre (21, 22).

No obstante, como se expone a continuación, es posible visualizar algunas contribuciones potenciales de su uso como instrumentos analíticos básicos en las diferentes etapas de los estudios epidemiológicos.

POSIBLES APLICACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS EN EPIDEMIOLOGÍA

Etapa de diseño del estudio: definición de caso

El objetivo último en el diseño de cualquier estudio —y del cual depende la validez esencial de los resultados— es conseguir una definición lo más clara y homogénea posible del evento de interés. Sin embargo, lograrlo no es tarea fácil y con gran frecuencia esa falta de definición introduce el sesgo de mala clasificación en el grupo de los casos. Por tanto, los indicadores de enfermedades evidentes pueden reforzar la investigación al reducir la heterogeneidad de estas. Categorías amplias de enfermedades, como las cardiovasculares y el cáncer, abarcan distintos subtipos, de diferente origen, que pueden redefinirse mediante el uso de los indicadores genéticos. De esa manera, en la medida en que las enfermedades se clasifiquen en categorías más específicas, mejorará la validez del diseño epidemiológico que se propone evaluar la relación entre la exposición y el evento. Diversos indicadores de exposición, de propensión y de enfermedad, representarían un gran valor agregado para los epidemiólogos.

Medir el grado de exposición es uno de los grandes desafíos, aún no superado, de cualquier estudio epidemiológico. El problema se hace más patente en ciertos campos, como en la epidemiología ocupacional, donde la exposición o la dosis suele medirse introduciendo una variable sustitutiva o representativa (*proxy*), lo que en este ámbito podría ser el trabajo realizado durante algún periodo. Por supuesto, se trata de una medida bruta y de escasa validez.

El concepto de dosis interna se creó con la finalidad de cubrir los vacíos que se advierten cuando se intenta medir la exposición. Por tanto, el cálculo de la dosis interna que afecta a un individuo o grupo puede mejorarse en gran medida con el empleo de los indicadores biológicos. Las relaciones entre la exposición y la dosis interna pueden entenderse mejor en el modelo de la radiación ionizante. Está bien establecido que el grado de daño en un órgano, célula o molécula guarda relación directa con la cantidad de energía que se absorbe del material biológico por unidad de masa. En estos casos la magnitud del daño es directamente proporcional a la dosis de energía ionizante. Tales datos permitirían validar la información obtenida por medio de los instrumentos tradicionales (cuestionarios), mejorando de paso el sesgo introducido por el entrevistador o el sesgo de complacencia generado por el entrevistado.

En esta situación el indicador biológico suministra por lo menos información binaria, es decir, señala la presencia o no de la exposición en algún punto del tiempo. Una propiedad importante de virtualmente todo IB de exposición es su capacidad para estimar la dosis interna que el sujeto de estudio recibe del ambiente por todas las vías de entrada. Como es evidente, las estimaciones de la cantidad inhalada o ingerida derivadas de las concentraciones ambientales tienden al error por la diversidad de variables que participan en el proceso, muchas de las cuales pueden convertirse en factores de confusión que afectan gravemente a la validez del estudio. En tales condiciones, el IB de la dosis interna resultante de la exposición puede ayudar a superar este problema, porque representa intrínsecamente todas esas variables, así como todas las vías de entrada posibles.

Por ejemplo, un estudio epidemiológico acerca de un compuesto orgánico volátil y su efecto en el sistema nervioso central podría efectuarse con mayor precisión y facilidad si se empleara un indicador de la dosis interna en vez de la concentración ambiental del compuesto de interés.

Frecuencia de la enfermedad o evento de interés: etapa de registro

Los indicadores biológicos de las enfermedades pueden robustecer los estudios epidemiológicos de muy diversas maneras; por ejemplo, los indicadores del estadio preclínico (o presintomático) de la enfermedad podrían reducir el largo periodo de seguimiento que requieren los estudios de cohortes, porque permitirían detectar casos durante la fase preclínica de la enfermedad. Asimismo, cuando se trata de enfermos en estadios preclínicos que no avanzan a la fase de enfermedad sintomática, los IB ayudarían a decidir si deben o no incluirse como sujetos de estudio y de esa manera evitar que a la larga esos casos se pierdan, con el consecuente efecto en la potencia del tamaño de la muestra. El recurso mejoraría al mismo tiempo nuestra comprensión del fenómeno de autorremisión.

La razón de densidad de la incidencia (RDI), que es la medida de asociación por excelencia en epidemiología, puede estimarse directamente en los estudios de seguimiento prospectivos. Sin embargo, el desconocimiento de las diferencias de predisposición individual que estén presentes en los grupos que se investigan, obliga a utilizar grandes cohortes con el fin de incluir en el estudio esa gran variedad en la propensión poblacional, de tal manera que se obtengan resultados pertinentes a la salud pública. Tal condición determina que este tipo de estudio consuma mucho tiempo y dinero.

También es evidente que este diseño exige de manera estricta la exclusión de los individuos con enfermedad preexistente, ya que la asociación suele diferir entre los casos prevalentes y los incidentes, ante todo cuando se trata de enfermedades que de alguna forma se relacionan con la exposición de interés.

En otros casos la enfermedad puede afectar a la medición del grado de exposición, de manera que la naturaleza de la secuencia exposición-enfermedad suele resultar poco clara; por ejemplo, la relación entre el colesterol y el cáncer se ha atribuido al subdiagnóstico de las enfermedades presentes en el momento de la evaluación basal previa al estudio. En otras palabras, la enfermedad no reconocida pudo causar una baja (o alza) del colesterol, de manera que este puede no ser un factor de riesgo real de la enfermedad en cuestión, sino un factor de confusión al que erróneamente se le atribuye un valor causal.

Los indicadores biológicos de enfermedad con un alto valor pronóstico positivo podrían usarse para excluir a las personas con enfermedades preexistentes, con lo que se llevaría al mínimo el sesgo de mala clasificación de las enfermedades y se disminuiría, por consiguiente, el riesgo de reducir innecesariamente el número de sujetos en la cohorte (23, 24).

Otra aplicación importante de los IB sería calcular el "tiempo de inducción empírica", que está compuesto por el período de inducción y el intervalo de latencia. La duración individual de estos dos períodos no puede calcularse a partir de los datos de exposición y de enfermedad por sí solos. Los IB de la enfermedad presintomática permitirían comprender con mayor claridad esos dos períodos, en particular en el caso de enfermedades con largo período de inducción (25).

La evolución natural y social de la enfermedad: el curso habitual

En muchas situaciones los IB ayudan a dilucidar los detalles del proceso patológico en el período que media entre la exposición y la aparición de síntomas. Los indicadores que muestran interacciones moleculares con agentes cancerígenos conocidos, como los indicadores de aductos de ADN (26, 27) (compuestos covalentes unidos al ADN que producen distorsiones y reordenamientos erróneos en la espiral y la fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina (HGPRT)), son indicio de un mecanismo bioquímico en la carcinogénesis.

Algunos mecanismos apuntan hacia la formación de aductos en el material genético; otros, hacia la mutación de los genes. Sin duda, estas sutiles di-

ferencias afectarán a la evolución natural de la enfermedad (28, 29).

En otros casos, una respuesta similar a productos químicos no clasificados como cancerígenos podría señalar un potencial cancerígeno no reconocido, mejorando el conocimiento del proceso de enfermedad. Los indicadores de la dosis interna pueden también ayudar a identificar una posible vía metabólica común para diferentes productos químicos tóxicos. Estudios epidemiológicos que utilicen marcadores de la dosis interna brindarán la oportunidad extraordinaria de evaluar los grados reales de exposición.

Los estudios de este tipo ayudarán a dilucidar interrogantes aún no resueltas acerca de la dosis y las extrapolaciones entre especies. Al describir el proceso en el nivel bioquímico, estos datos mejorarán nuestra comprensión del proceso de aparición de las enfermedades.

Un tema importante en relación con la evolución natural es el estado de propensión o susceptibilidad de los sujetos de estudio. La experiencia acumulada indica que tanto en las poblaciones como en las subpoblaciones y aun dentro de los grupos más pequeños, como las familias, la respuesta a los mismos factores de riesgo varía ampliamente de un individuo a otro. Puesto que el grado de propensión no es el mismo entre individuos, es evidente que ejerce una influencia importante en el proceso de salud-enfermedad. Hasta ahora no se sabe cómo distinguir adecuadamente entre los que tienen y los que no una propensión, ya sea total o parcial, de modo que lo que los epidemiólogos han hecho tradicionalmente es clasificar a los sujetos de estudio en dos grupos: expuesto y no expuesto. Esta clasificación es errónea desde luego, porque se sabe que en cada grupo habrá una combinación de personas propensas, otras menos y otras que definitivamente no lo son. De esa manera, al utilizar IB que permitan identificar las diferencias en propensión sería factible una mejor clasificación de los sujetos de estudio según su grado real de susceptibilidad al factor de exposición.

Otro factor limitante que suele enfrentarse se refiere a la evaluación de la relación dosis-respuesta. La razón de que no logre identificarse una tendencia puede ser la dificultad para conocer el verdadero grado de propensión, puesto que el criterio de aplicación más frecuente en la creación de los diferentes estratos es exclusivamente el estado de exposición, con lo que se pasa por alto el grado de susceptibilidad al factor de interés.

Los indicadores genéticos de la propensión podrían ayudar a superar este problema. En este caso contribuirían a evitar el sesgo de una mala clasificación de los sujetos según los grados de exposición y de propensión.

El control de enfermedades

Como es evidente, la utilización de los IB permitiría lograr una definición más homogénea del evento de interés, además de una medida más precisa de la incidencia real de la enfermedad, ya que posibilitaría identificar casos nuevos aun mucho antes de que los síntomas se hicieran presentes. De esa manera, el concepto de fracción etiológica y preventiva (30–32) será útil para definir la importancia del indicador de una exposición en salud pública; se sabe que estos indicadores reflejan tanto la prevalencia del factor (la exposición) como el aumento o disminución del riesgo de desarrollar la enfermedad a partir de una exposición particular (33, 34).

Por definición, indicadores de exposición con una fracción etiológica (o preventiva) alta de desarrollo (o no) de una enfermedad serán de interés para la salud pública en la medida en que se asocien con una proporción sustancial de la carga de morbilidad, discapacidad o muerte. Desde el punto de vista de la salud pública, los indicadores vinculados a una fracción etiológica grande del surgimiento de enfermedad tendrán poca trascendencia si esta no es tanto frecuente como importante. Según estas hipótesis, el IB será de gran utilidad en el esfuerzo por asignar prioridades a las distintas enfermedades para la formulación de políticas de control.

PROBLEMAS PENDIENTES

No obstante lo promisorio que se muestra el empleo de los IB en epidemiología, quedan aún ciertas dificultades por resolver, en particular las referentes a los distintos tipos de sesgos, como se expone en los párrafos siguientes.

Sesgo de selección

Resulta evidente que las técnicas de ADN distan mucho todavía de ser perfectas y que por eso mismo pueden introducir sesgos. La biotecnología actual, en fase de desarrollo, tiene aún poca capacidad para evitar del todo que ocurran resultados falsos, ya sean positivos o negativos, en condiciones de uso masivo, como es la norma en los programas de salud pública.

En otros casos es probable que la transformación de las secuencias presentes en algunas enfermedades no se detecte hasta que estas alcancen una etapa muy avanzada. Por ejemplo, en el caso de los tumores sólidos se reconocen dos factores que pueden impedir la detección de los genes activados mediante mutaciones:

1. El ADN de los tumores humanos primarios se degrada levemente por efecto de la necrosis o por deterioro durante la intervención quirúrgica o la obtención de muestras.
2. En general, los especímenes de tumores sólidos contienen una proporción importante de células normales, que podría anular cualquier señal positiva de las células neoplásicas en la valoración de transecciones.

La conclusión al respecto es que, en el caso de las mutaciones somáticas y a causa de estas dos limitaciones, el sesgo de selección no ha quedado completamente resuelto; puede incluirse como sujetos de estudio a algunos que no deberían participar y excluirse a otros que deberían aceptarse, con lo cual la medición de la asociación se ve sesgada hacia el valor nulo.

Sesgo de confusión

A partir de la información disponible es difícil señalar los posibles factores de confusión que pueden modificar la expresión de los indicadores genéticos. Factores cuya influencia claramente confunde la asociación son la quimioterapia, la radiación, las dietas, los antibióticos, el ciclo circadiano, el origen étnico, el sexo y la edad. Por consiguiente, los estudios que busquen establecer si los IB están presentes en las diversas enfermedades que se producen en seres humanos deberán tener en cuenta estos factores y estratificar la información de los sujetos de estudio de acuerdo con su importancia para la investigación.

Sesgo de comparación

La mayor parte de las técnicas estadísticas que ayudan a controlar los sesgos de comparación durante el análisis se basan en la tradicional tabla de 2×2 , o tetracórica, que debe su utilidad precisamente a la posibilidad de que ocurran resultados falsos, sean positivos o negativos. Si en algún momento los IB llegasen a evitar la clasificación incorrecta en estas dos categorías, ninguno de los recursos conocidos que se basan en dicha tabla podría ya utilizarse para medir la relación entre la exposición y el evento. En otras palabras, no podrían emplearse procedimientos tan usuales como la prueba de χ^2 al cuadrado, el método de estratificación de Mantel-Haensel, los métodos de regresión logística y de Poisson, procedimientos actuariales como la tabla de vida, el método de Kaplan-Meier, el modelo de Cox y muchos más. De hecho, cuando en el modelo logístico se incluye más de una variable in-

dependiente, se produce a menudo el fenómeno estadístico del “problema numérico”, en el que alguna de las celdas de la tabla tetracórica no contiene observaciones. Es común también el fenómeno denominado “transposición”, en el cual la superposición de algunas características de los sujetos entre los dos grupos del estudio (expuestos o no, casos y testigos) origina precisamente una mala clasificación de los participantes a partir de lo que se considera resultados positivos falsos y negativos falsos (35, 36). Igual afirmación se aplicaría al cálculo de la razón de posibilidades (*odds ratio*), derivada de diseños en que las variables se miden en una escala continua discreta, y que no es otra cosa que el cociente de dividir el producto de los resultados positivos verdaderos por los negativos verdaderos, entre el producto de los positivos falsos por los negativos falsos; es evidente, pues, que a la larga tampoco este valor podría calcularse. Lo anterior significaría una verdadera calamidad, por cuanto todo un acervo de instrumentos quedaría inservible, en un momento en que muchos países en desarrollo apenas están adoptándolos como recursos sistemáticos para el tratamiento estadístico de datos e información epidemiológica.

Por otro lado, es de esperar que tales condiciones alienen la investigación de nuevos recursos para la labor de análisis de la información.

VENTAJAS DEL USO DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS

Los IB reportan posibles beneficios no solo en términos de una mejor investigación epidemiológica al incrementar su validez gracias a un mejor control de los sesgos de selección, información y clasificación errónea, sino también en cuanto a precisión, dada la mayor cantidad de sujetos que serían elegibles para estudio al poder incluirse casos en fase presintomática. De ese modo la investigación no solo consumiría en general menos tiempo y recursos, sino que permitiría también comprender mejor la evolución natural de las enfermedades y, con ello, dar mayor prioridad a aquellas que traen consigo una mayor carga de morbilidad, discapacidad o mortalidad (incluso combinaciones de estas), todo lo cual ayudaría a formular mejores políticas y programas de control y facilitaría la monitorización y evaluación de las intervenciones o estrategias aplicadas.

La elección del indicador dependerá en gran medida de su capacidad discriminadora y del problema de interés para la salud pública. Un buen IB será aquel que permita una alta reproducibilidad de los resultados por parte de evaluadores externos; sea fácil de obtener y procesar y que pueda aplicarse a bajo costo. Además, el conocimiento pro-

fundo de su farmacocinética ayudará a reconocer el momento preciso en que interactúa con los mecanismos biológicos, al producir cambios evidentes y detectables.

DESVENTAJAS DEL USO DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS

Para efectos de la salud pública, la mayor parte de los IB que se conocen se han examinado solo en un grado limitado en seres humanos y algunos se han evaluado solo en modelos experimentales. Los requisitos para la aplicación de los indicadores en la investigación epidemiológica incluyen consideraciones de factibilidad y aplicabilidad en un gran número de personas, en entornos no experimentales.

Un obstáculo importante, y ciertamente difícil de vencer, ha sido la imposibilidad de obtener información sobre los indicadores biológicos más comunes sin tener que recurrir a procedimientos invasores. Los indicadores de exposición pueden no ser estables en el tiempo y su respuesta puede no ser específica para una exposición determinada. Falta mucho por hacer para entender el problema de la variabilidad intra e interindividual, aun cuando algunos consideren que la variabilidad entre grupos es la que realmente importa. De cualquier manera, la variabilidad intraindividual será importante en la medida en que se consideren los modificadores del efecto (interacción estadística). Por esas razones, los indicadores de respuesta a eventos pueden no ser un buen recurso para pronosticar la futura aparición de enfermedad.

Por otro lado, conocer los diferentes niveles de acción de los factores en la cadena de causalidad (niveles molecular, individual, familiar o social) será crucial para mejorar la comprensión de la interfase presente entre la exposición y el surgimiento de enfermedad.

Se ha visto que los IB son muy heterogéneos, y es precisamente esa heterogeneidad lo que da lugar a sesgos, confusión e inexactitud (falta de sensibilidad y especificidad). Por ello habrán de aparecer, en el futuro cercano, técnicas cada vez más refinadas que nos harán, indefectiblemente, más dependientes de la tecnología (32).

También preocupa, hoy en día, el alto costo que representará para la salud pública la introducción para uso masivo de este tipo de tecnología.

CONCLUSIONES

En resumen, se debe reconocer que el empleo de la información derivada de los IB podría significar un notable avance para superar algunos de los

problemas que tradicionalmente han afectado a casi todos los diseños epidemiológicos; por ejemplo, la definición de un caso, la estimación del grado real de exposición, el estado de propensión, la resistencia frente a algún factor de interés o la clasificación de resultados en positivos o negativos falsos. Sin embargo, la información disponible hasta ahora no permite suponer que su aplicación logrará resolver todos esos problemas.

Los indicadores biológicos parecen más promisorios como medidas del grado de exposición y de propensión, que como indicadores del efecto o de la enfermedad; hoy se perciben aún grandes necesidades de refinamiento. En la actualidad los IB encontrarían su aplicación más factible en la detección poblacional (tamizaje o cribado) de muchas enfermedades, es decir, en el ámbito de la salud pública.

Por otro lado, los nuevos conocimientos aportados por los IB podrían incidir negativamente, al causar una reducción importante del actual repertorio de recursos tecnológicos para el procesamiento de la información, en un momento en que no se cuenta todavía con otras opciones.

Por último, también de gran importancia, deberá atenderse a ciertas implicaciones éticas antes de aprobar el empleo generalizado de los indicadores genéticos en seres humanos, puesto que su uso indiscriminado y no reglamentado podría significar violaciones a los derechos humanos de individuos, familias y comunidades (37, 38).

No hay duda de que el universo de la epidemiología está cambiando rápidamente, y así habrá de continuar en este nuevo siglo. Tales cambios afectarán no solo a los instrumentos de análisis, sino también a las hipótesis de trabajo a las cuales dichos instrumentos habrán de aplicarse (39-41).

Una de esas nuevas áreas de trabajo proviene de la hipótesis de que muchos de los problemas de salud que se expresan en la vida adulta se originan en el período fetal, dentro del útero (42-45).

Este campo de conocimiento se vislumbra como de enorme interés para la comunidad científica en los próximos años, lo que motiva a reforzar la investigación y el análisis encaminados a dilucidar muchas de las interrogantes que aún no encuentran una respuesta satisfactoria.

SYNOPSIS

Epidemiology and genetics: a strategic alliance in the new millennium?

Although the information derived from biological markers could conceivably be used to overcome some of the problems intrinsic to virtually all epidemiologic study designs—case definition, true exposure level, host susceptibility and resistance to factors of interest, the misclassification of study sub-

jects (false positive and false negative test results), etc.—, we are still unable to resolve all such problems with the tools available at present. Biological markers seem more promising as potential indicators of the degree of susceptibility than as indicators of disease occurrence, an application requiring further technical refinement. Currently biological markers are employed in public health mainly to screen for particular diseases. Unfortunately, these markers have their limitations. For one thing, it is unlikely that they will completely eliminate the problem of false positive and false negative results, since DNA from solid tumors undergoes slight degradation due to necrosis and since genetic markers are susceptible to the effects of exposure to medication, diet, sex, ethnicity, and even the circadian cycle. And even if false positives and negatives were ultimately eliminated, it would be impossible to use many of the analytical tools based on two by two tables, such as the chi squared test, logistic regression, the Poisson regression, Cox' proportional hazards ratio, etc., since such

tools rely on comparisons of the number of false positives and negatives in the exposed and non-exposed groups. Finally, albeit no less important, certain ethical issues must be carefully considered before allowing the massive use of human genetic markers, which could lead to violations of the rights of individuals, families, and communities if carried out in an indiscriminate, unregulated fashion. Epidemiology is rapidly broadening its scope, a trend that will continue into the future; new analytical tools will be developed, and the working hypotheses to which such tools will be applied will change. At present the scientific community is paying increased attention to this field of study, but more research and discussion are needed to respond to many of the questions for which we have no satisfactory answers yet.

Key words: epidemiology; genetics, population; biological markers; validity.

REFERENCIAS

1. Saracci R. Epidemiology in progress: thoughts, tensions and targets. *Int J Epidemiol.* 1999;28:S997-9.
2. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Publ Health.* 1996a;86:668-73.
3. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From black boxes to Chinese boxes. *Am J Publ Health.* 1996b;86:674-8.
4. Pearce N. Traditional epidemiology, modern epidemiology, and public health. *Am J Publ Health.* 1996;86:678-83.
5. McMichael AJ. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *Am J Epidemiol.* 1999;149:887-97.
6. Savitz DA. In defense of black box epidemiology. *Epidemiology.* 1994;5:550-2.
7. Rothman KJ, Adami H-O T. ¿Should the mission of epidemiology include the eradication of poverty? *Lancet.* 1998;352:810-3.
8. Poole C, Rothman KJ. Our conscientious objection to the epidemiology wars. *J Epidemiol Comm Health.* 1998;52:613-4.
9. Greenland S. Principles of multilevel modeling. *Int J Epidemiol.* 2000;29:158-67.
10. Krieger N. Epidemiology and social sciences: towards a critical reengagement in the 21st century. *Epidemiol Rev.* 2000;22:155-63.
11. Thacker SB, Buffington J. Applied epidemiology for the 21st century. *Int J Epidemiol.* 2001;30:320-5.
12. Goldstein Harvey. Multilevel statistical models, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003.
13. U.S. Department of Energy Office of Science [página principal en Internet]. Human Genome Program. [Acceso: 8 Dic 2004]. Hallado en: www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml
14. Li CC. Population Genetics. Pacific Grove (CA): Boxwood Press; 1988.
15. Greim H, Csanády G, Filser Jg, Kreuzer P, et al. Biomarkers as tools in human health risk assessment. *Clin Chem.* 1995;41(12):1804-08.
16. Beaty TH, Khoury MJ. Interface of genetics and epidemiology. *Epidemiol Rev.* 2000;22:120-5.
17. Pearce N, Foliaki S, Sporle A. Genetics, race, ethnicity, and health. *BMJ* [serie en Internet]. 2004 [acceso: 8 Dic 2004];328: [aprox. 3p]. Hallado en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7447/1070>
18. Cullen MR, Redlich CA. Significance of individual sensitivity to chemicals: elucidation of host susceptibility by use of biomarkers in environmental health research. *Clin Chem.* 1995;41(12):1809-13.
19. Grandjean P, Brown SS, Reavey P, Young DS. Biomarkers of chemical exposure: state of art. *Clin Chem.* 1994;40(7):1360-07.
20. Khoury MJ, Stewart W, Beatty TH. The effect of genetic susceptibility on causal inference in epidemiology studies. *Am J Epidemiol.* 1987;126:561-67.
21. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
22. Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD. Biological markers in epidemiology. New York: Oxford University Press; 1990.
23. Grandjean P. Biomarkers in epidemiology. *Clin Chem.* 1995;41(2):1800-03.
24. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press; 1986.
25. Selvin S. Statistical analysis of epidemiologic data. New York: Oxford University Press; 1991.
26. Rothman KJ. Modern epidemiology. Little, Brown and Company, 1986.
27. Pottenger LH, Penman M, Moore NP, Priston RA, Thomas M. Biological significance of DNA adducts: summary of discussion of expert panel. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004 Jun;39(3):403-8.
28. BioHealth Diagnostics [página principal en Internet]. DNA adducts. [Acceso: 8 Dic 2004]. Hallado en: www.biodia.com/test859.html
29. Srám RJ. Future research directions to characterize environmental mutagens in highly polluted areas. *Environ Health Prospect.* 1996;104(suppl 3):603-07.
30. Perera FP, Whyatt RM. Biomarkers and molecular epidemiology in mutation/cancer research. *Mutat Res.* 1994;313:117-29.
31. Miettinen OS. Theoretical epidemiology. New York: John Wiley & Sons; 1985.
32. Abramson JH. Making Sense of Data. New York: Oxford University Press; 1988.
33. Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, and analysis. New York: Oxford University Press; 1982.
34. Pearce N, de Sanjose S, Boffetta P, Kogevinas M, Saracci R, Savitz D. Limitations of biomarkers of exposure in cancer epidemiology. *Epidemiology.* 1995;6(2):190-4.
35. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. Belmont (CA): Van Nostrand-Reinhold-International Thomson Publishing; 1982.
36. Bergonzoli G. La epidemiología y la planificación local: medidas para la evaluación del impacto. *Colombia Médica.* 2004;35:2.

37. Hosmer DW, Lemeshow SA. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
38. Kleinbaum DG. Logistic regression: a self-learning text. New York: Springer; 1996.
39. Schulte PA, Sweeney MH. Ethical considerations, confidentiality issues, right of human subjects, and uses of monitoring data in research and regulation. *Environ Health Prospect.* 1995;103(suppl 3): 69-74.
40. Schulte PA. Biomarkers in epidemiology: scientific issues and ethical implications. *Environ Health Prospect.* 1992; 98:143-47.
41. Samet JM. Epidemiology and policy: the pump handle meets the new millennium. *Epidemiol Rev.* 2000;22:45-54.
42. Pearce N. The future of epidemiology: a problem-based approach using evidence-based methods. *Australas Epidemiol.* 2001;8.1:3-7.
43. Giele JZ, Elder Jr GH (eds). *Methods of Life-Course Research: Qualitative and Quantitative Approaches.* Thousand Oaks (CA): Sage Publications; 1998.
44. O'Brien PMS, Wheeler T, Barker DJP, eds. *Fetal programming: influences on development and disease in later life.* London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press; 1999;365-73.
45. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life-course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges, and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol.* 2002;31:285-93.
46. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life-course epidemiology. Glossary. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:778-83.

Eighth Annual Conference on Vaccine Research

Dates: 9-11 May 2005

Location: Baltimore Marriott Inner Harbor Hotel
Baltimore, Maryland, United States of America

The Annual Conference on Vaccine Research is the largest scientific conference devoted exclusively to vaccinology. The Eighth Annual Conference will feature both submitted abstracts and invited presentations across many disciplines in order to encourage the exchange of ideas and approaches for immunization against diverse human and veterinary pathogens and conditions. The conference is cosponsored by the United States Centers for Disease Control and Prevention, the United States National Foundation for Infectious Diseases, and 10 other national and international agencies, institutes, and organizations.

Conference highlights will include a keynote address by Dr. David Heymann, the World Health Organization's Executive Director of Communicable Diseases, on lessons learned responding to the first global outbreak of SARS. Conference symposia will cover such topics as conjugate vaccines, vaccines against enteric and oral infections, influenza and vaccines for emergency pandemics, malaria vaccinology, and recent advances in immunology.

The registration fee for the conference is US\$ 375 if paid by 1 April, and US\$ 450 after that date. There are lower fees for medical students.

Information:

National Foundation for Infectious Diseases
4733 Bethesda Avenue, Suite 750
Bethesda, Maryland 20814-5278
United States of America
Telephone: 301-656-0003, ext. 19
Fax: 301-907-0878
E-mail: vaccine@nfid.org
Web site: <http://www.nfid.org/conferences/vaccine05>