

El hambre en la Guerra Civil española y la mortalidad por cardiopatía isquémica: una perspectiva desde la hipótesis de Barker

Laura Inés González Zapata^a / Carlos Alvarez-Dardet Díaz^b / Andreu Nolasco Bonmatí^c /
José Aurelio Pina Romero^c / María José Medrano^d

^aEscuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia; Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad de Alicante, España; ^bObservatorio de Políticas Públicas y Salud, Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad de Alicante, España; ^cUnidad de Investigación de Análisis de la mortalidad y Estadísticas Sanitarias, Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad de Alicante, España; ^dCentro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(Famine in the Spanish civil war and mortality
from coronary heart disease: a perspective from
Baker's hypothesis)

Resumen

Objetivo: Analizar si el hambre durante la Guerra Civil española y la inmediata posguerra influyó sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica de las personas que nacieron en este período, según lo planteado en la hipótesis de Barker acerca de la posible programación fetal de enfermedades de la edad adulta.

Métodos: Con los datos de mortalidad por edad y sexo por cardiopatía isquémica en el período 1990-2002, se calcularon las tasas anuales de mortalidad específicas y las tasas ajustadas por edad, por el método directo. Mediante análisis de regresión de Poisson se analizó el efecto de la edad, el período y la cohorte anual de nacimiento (1918-1957).

Resultados: Durante el período de estudio, la mortalidad por cardiopatía isquémica ha disminuido un promedio anual de -2,3% en ambos sexos y para todas las edades. En el descenso de mortalidad están presentes los efectos cohorte y período ($p < 0,001$); se observa un incremento del riesgo para todas las edades y ambos sexos en las muertes correspondientes a personas nacidas durante los años reconocidos como de mayor escasez alimentaria de la Guerra Civil y la inmediata posguerra (1937, 1940, 1943 y 1945).

Conclusiones: Los resultados obtenidos al estudiar anualmente la mortalidad por cardiopatía isquémica son compatibles con la hipótesis de Barker sobre el efecto del estrés alimentario durante el embarazo en la génesis de diversas enfermedades en el adulto. La Guerra Civil española, además de costes humanos, económicos y políticos, puede haber tenido consecuencias negativas para la salud de los nacidos en esas cohortes.

Palabras clave: Hipótesis de Barker. Análisis de mortalidad. Modelos edad-período-cohorte. Cardiopatía isquémica. Guerra Civil española.

Abstract

Objective: To determine whether the famine experienced during the Spanish civil war and immediate postwar period influenced mortality from coronary heart disease (CHD) in persons born in this period, following the lines of Barker's hypothesis on fetal programming of chronic diseases in adult life.

Methods: Using CHD mortality data by age and sex for 1990-2002, annual and age-adjusted rates were calculated by the direct method. Poisson regressions were used to estimate period, age and cohort effects by year of birth (1918-1957).

Results: During the study period, CHD mortality fell by a yearly average of -2.3% in both sexes and in all ages yearly. This trend was influenced by both cohort and period effects ($p < 0.001$); an increased risk was observed for both sexes and in all ages in the deaths corresponding to persons born during the war and postwar years when the famine was most intense (1937, 1940, 1943 and 1945).

Conclusions: The results obtained by studying yearly CHD mortality are compatible with those expected by Barker's hypothesis of the effect of nutritional stress during pregnancy. In addition to its human, economic and political costs, the Spanish civil war could also have had negative consequences for the health of persons born in this period.

Key words: Barker's hypothesis. Mortality. Age-period-cohort models. Coronary heart diseases. Spanish civil war.

Correspondencia: Dra. Laura Inés González Zapata.
Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad de Antioquia.
Carrera 75, 65-87 Bloque 44 Oficina 101. Medellín-Colombia.
Correo electrónico: laurag@pijaos.udea.edu.co

Recibido: 26 de septiembre de 2005.

Aceptado: 23 de febrero de 2006.

Introducción

Desde los estudios iniciales en animales en 1960¹, se sabe que las alteraciones en la nutrición durante la infancia o la vida fetal pueden impactar en el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo neurológico, así como en la génesis de ciertas enfermedades. En los últimos años se ha desarrollado la idea del origen fetal de las enfermedades de la edad adulta. Esta teoría, postulada en 1995 y conocida como la hipótesis de Barker², plantea un nuevo punto de vista sobre las relaciones de causalidad en epidemiología y se presenta como un interesante y complejo modelo explicativo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de diferentes enfermedades en la edad adulta³, como la obesidad⁴, la hipertensión⁵, la enfermedad cardiovascular⁶ o la diabetes⁷. El desarrollo de estas enfermedades sería, según dicha hipótesis, producto de una adaptación del feto a su estado de desnutrición, proceso conocido como programación fetal.

Los primeros estudios epidemiológicos sobre este tema fueron desarrollados en Gran Bretaña⁸ y posteriormente reproducidos y complementados en otros países de Europa, Asia, Australia y EE.UU.^{9,10}. Algunos de los trabajos que apoyan esta teoría encuentran que la mortalidad fetal e infantil es más elevada de lo esperado en los hermanos de pacientes con enfermedad coronaria¹¹. Un estudio realizado en Noruega encontró mayor incidencia de enfermedad coronaria en las mismas regiones que habían tenido una elevada mortalidad infantil 50 años antes¹². Posteriormente se asoció la condición del recién nacido en el parto con la hipertensión¹³, la diabetes tipo 2 y determinadas anomalías en el metabolismo de los lípidos y la coagulación sanguínea, al suponer que la desnutrición motiva el desvío de los recursos hacia zonas más urgentes, como el cerebro, en detrimento de otros órganos.

El escenario del presente estudio, la Guerra Civil ocurrida en España durante los años 1936-1939, se convierte en un espacio social propicio para poner a prueba la hipótesis de Barker, dado el panorama de privación y hambre que incidió en la mortalidad de la población general¹⁴ y la población infantil. Este último indicador se caracterizó en España por un marcado descenso a lo largo del siglo *xx*^{15,16}.

Los estudios realizados sobre la evolución de la alimentación de la población¹⁷⁻¹⁹ muestran que, con el inicio de la Guerra Civil, la escasez de alimentos y el hambre pasaron a un primer plano de la vida cotidiana, lo que fue especialmente crítico, en el caso específico de Madrid, el período comprendido entre septiembre de 1936 y marzo de 1939, además de la escasez en períodos críticos durante la posguerra.

En España, entre las primeras 10 causas identificadas como de mayor frecuencia de muerte desde 1980 hasta la actualidad se han encontrado las enfermedades del corazón, la enfermedad cerebrovascular, la diabetes mellitus y la aterosclerosis²⁰. En particular, la cardiopatía isquémica constituye la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda en mujeres²¹, y ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares²² (un 31% total, el 40% en hombres y el 24% en mujeres). En la enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio es la más frecuente, con un 64% (el 67% en varones y el 60% en mujeres).

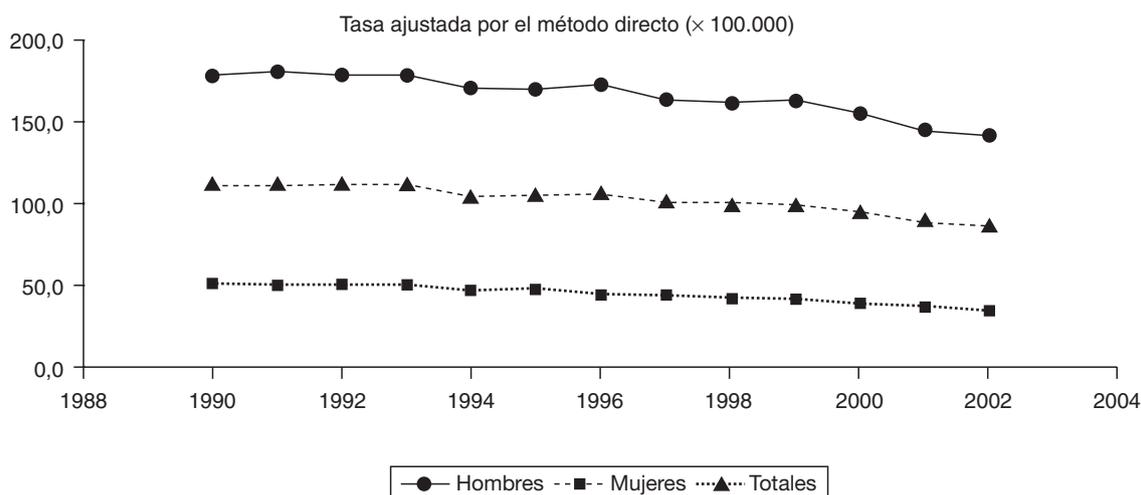
El objetivo de este trabajo es comprobar si la frecuencia de mortalidad por cardiopatía isquémica en las cohortes de personas que nacieron en España durante la Guerra Civil y la inmediata posguerra difiere de las cohortes anteriores y posteriores a este período. Dado que el período de exposición se corresponde con una mayor escasez alimentaria, en caso de encontrar esta diferencia, el hallazgo sería compatible con la hipótesis de Barker.

Método

Se han analizado todas las muertes ocurridas en el grupo de edad entre 45 y 72 años, siguiendo los criterios considerados en otras investigaciones^{23,24}, en personas nacidas en España y residentes en el país en el momento del fallecimiento. El período analizado fue 1990-2002. El año de nacimiento fue deducido del año y la edad de la muerte, de forma que se establece un total de 40 cohortes de nacimiento correspondientes a los nacidos entre 1918 y 1957. Los datos de mortalidad por cardiopatía isquémica en España durante los años de estudio fueron suministrados en ficheros anónimos por el Centro Nacional de Epidemiología para cada uno de los años de interés, correspondiendo a los registrados oficialmente por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Para crear el grupo de cardiopatía isquémica en el período de estudio se han utilizado revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), de tal forma que para los años 1990-1998 se utilizó la 9.^a revisión (rúbricas 410-414), y para los años 1999-2002 se empleó la 10.^a revisión (rúbricas I20-I25), por lo que se garantiza la homogeneidad de las series. Se han utilizado las proyecciones de población de España elaboradas por el INE con fecha de referencia 31 de diciembre a partir del censo de 1991 y disponibles con desagregación por edades simples a partir de 1990²⁵.

A partir de estos datos, para cada edad se han obtenido las tasas de mortalidad específicas para cada período de calendario, separadas por sexos y considerando un amplitud de un año, tanto para la edad como

Figura 1. Tasas anuales de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustadas por el método directo (población estándar 1991) para hombres y mujeres. España, 1990-2002.



para el período. Para cada año de muerte se ha calculado su tasa ajustada por el método directo y se ha tomado como referencia a la población de 1991. Los porcentajes promedio de cambio y sus intervalos de confianza fueron estimados a través de un análisis de regresión lineal simple.

El análisis del efecto de la edad, el período de muerte y la cohorte de nacimiento sobre la evolución de la mortalidad en el período de 1990-2002 se realizó mediante modelos de Poisson siguiendo la propuesta de Decarli y LaVecchia²⁶. A partir del número de muertes y personas-año, por año de edad, año de defunción y cohorte de nacimiento, se realizó un análisis de regresión múltiple, en el que la variable dependiente (el número de muertes) sigue una distribución de Poisson y se modeliza el logaritmo de la tasa como función lineal del resto de los efectos. Para el ajuste de estos modelos se utilizaron funciones escritas en R²⁷. El efecto período representa las variaciones en las tasas de mortalidad según los períodos que serán comunes en todos los grupos de edad y las cohortes, y que se mantienen de forma constante. Un efecto cohorte evidenciaría un cambio de las tasas de mortalidad en relación con el año de nacimiento, de forma constante para cualquier edad y período de muerte²⁸. Las variables predictivas (edad, cohorte y período) fueron secuencialmente incluidas en el modelo. La edad fue considerada primero porque la mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta notablemente con la edad. En un segundo paso se consideraron modelos de 2 factores: «edad + período» (EP) y «edad + cohorte» (EC). Finalmente, el modelo incluye los 3 factores: «edad + período + cohorte» (EPC).

Resultados

Durante el período de estudio, la tasa ajustada de mortalidad por cardiopatía isquémica ha disminuido, con un porcentaje promedio de cambio anual de $-2,3\%$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-2,8$ a $-1,9$), pasando en los hombres de 176,3 por 100.000 en 1990 a 136,0 por 100.000 en 2002, con una disminución promedio anual del $-2,1\%$ (IC del 95% $-2,6$ a $-1,7$), mientras que en las mujeres pasó de 51,8 por 100.000 a 34,8 por 100.000 durante el mismo período, con una disminución promedio anual del $-3,1\%$ (IC del 95%, $-3,6$ a $-2,8$) (fig. 1). Esta tendencia a la disminución es apreciable en todos los grupos de edad y es más evidente en los últimos 4 años de estudio y en las edades mayores, tanto para los hombres como para las mujeres.

Las figuras 2 y 3 representan las tasas de mortalidad específicas por año de edad con respecto a la cohorte de nacimiento en hombres y mujeres, respectivamente. Es importante tener en cuenta que, dado que 1990 es el primer año de estudio, no se dispone de tasas de las edades mayores para las cohortes más recientes. Un seguimiento completo es caracterizable sólo para las cohortes centrales. Como se esperaba, la mortalidad es mayor con la edad en todas las cohortes, encontrándose tasas más altas para los hombres en todas las edades.

En la tabla 1 se muestran los resultados del análisis de regresión de Poisson, que indican una reducción significativa en la falta de ajuste (*deviance*) en el cambio del modelo de edad, a los modelos que incluyen EP

Figura 2. Tasas específicas de mortalidad por cardiopatía isquémica, por cohorte de nacimiento y edad en hombres españoles.

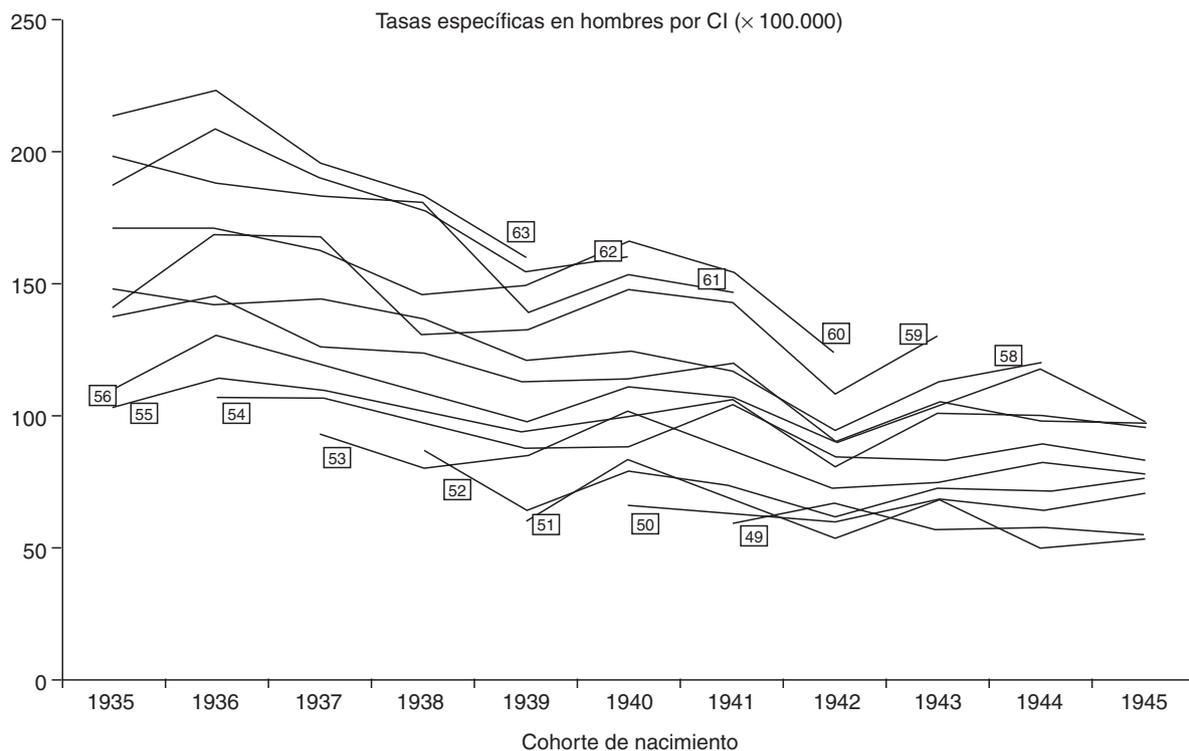


Figura 3. Tasas específicas de mortalidad por cardiopatía isquémica, por cohorte de nacimiento y edad en mujeres españolas.

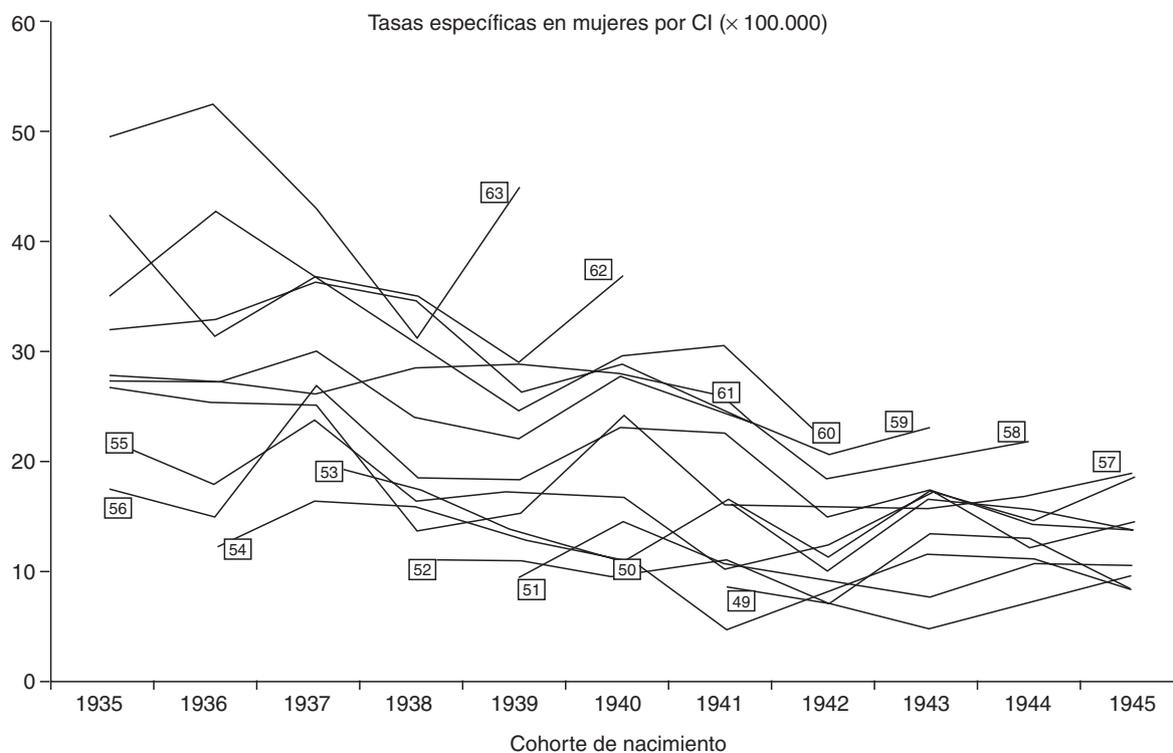


Tabla 1. Ajuste de los modelos edad-período-cohorte para la mortalidad por cardiopatía isquémica. España, 1990-2002.

Modelo	Hombres					Mujeres					Modelo
	Residual		Comparación		p	Residual		Comparación		p	
	Deviance	g.l	Deviance	g.l		Deviance	g.l	Deviance	g.l		
Edad	1.270,3	336	908,1	39	< 0,001	949,9	336	620,5	39	< 0,001	EP + EC
			787,8	12	< 0,001			529,4	12	< 0,001	EC + EP
EP	482,5	324	186,6	38	< 0,001	420,5	324	110,87	38	< 0,001	EP + EPC
EC	362,2	297	66,3	11	< 0,001	329,4	297	19,77	11	0,05	EC + EPC
EPC	295,9	286				309,6	286				

EP: edad + período; EC: edad + cohorte; EPC: edad + período + cohorte.

o EC. Las tendencias en la mortalidad para ambos sexos fueron mejor explicadas por el modelo que incluyó los 3 factores (EPC). Tanto los efectos cohorte como período fueron estadísticamente significativos para los hombres, aunque el modelo de cohorte presentó un mejor ajuste. En el caso de las mujeres, el modelo EC obtuvo un ajuste con respecto al modelo EPC con una significación estadística límite ($p = 0,05$).

El resultado del análisis de regresión (efectos período y cohorte) está representado gráficamente en las figuras 4 y 5 (a la izquierda se representa la mortalidad por cohortes de nacimiento). Este efecto es el que tiene más importancia en ambos sexos y muestra una tendencia hacia la disminución del riesgo a medida que se avanza en las generaciones, con aumento en la mortalidad para las personas nacidas en los años 1936 en hombres y 1937 en mujeres, y en los años 1940, 1943-1945 y 1948 en ambos sexos. El exceso de mortalidad por cohortes es superior en los hombres hasta los nacidos en 1952; a partir de este año, el riesgo relativo es superior entre las mujeres.

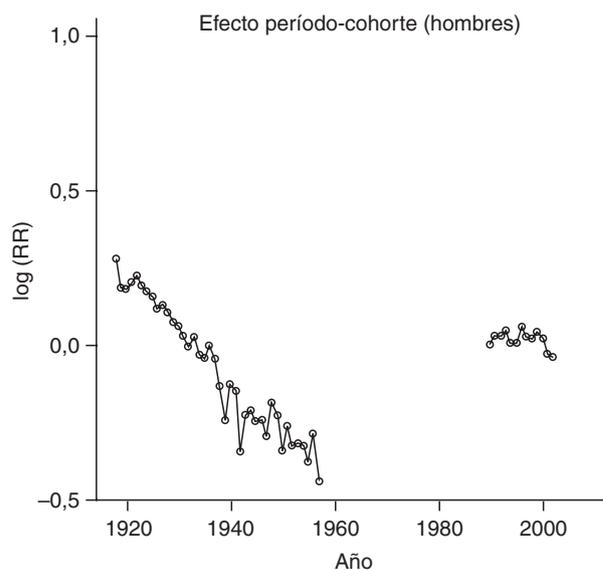
En ambos sexos se refleja un efecto período, durante los años 1999-2002 para los hombres y desde el año 1997 para las mujeres. En estos años se observa una disminución del riesgo de muerte, presentándose mayores riesgos de muerte por período en los hombres que en las mujeres.

La información presentada en las figuras se limita a las cohortes de 1935-1945 para facilitar su visibilidad y comprensión.

Discusión

Los resultados muestran que la mortalidad por cardiopatía isquémica en España ha descendido en el período 1990-2002 para las edades estudiadas y el conjunto del país; esta disminución se ha acelerado en ambos sexos a partir de 1999 y con la presencia de

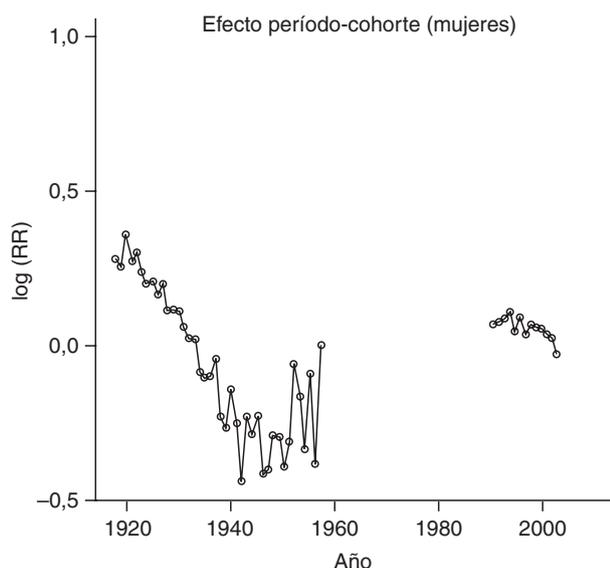
Figura 4. Efectos cohorte y período en la mortalidad por cardiopatía isquémica para hombres.



ambos efectos, período y cohorte. Los picos observados en la mortalidad por cardiopatía isquémica ocurridos en las cohortes de nacimiento de los años 1937, 1939 y 1941 son compatibles con lo esperado a la luz de la hipótesis de Barker.

Estos resultados son coherentes con otros estudios realizados en la población de 35-64 años de edad²⁹ y con la tendencia de los últimos 25 años, en la que se observa una disminución significativa de un 0,9% en hombres y un descenso no significativo de un 0,6% en mujeres³⁰. Sin embargo, es importante señalar que la velocidad del descenso es menor en los jóvenes, mientras que los estratos de edad > 60 años son los que están contribuyendo en mayor medida a la disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica, es decir, los

Figura 5. Efectos cohorte y período en la mortalidad por cardiopatía isquémica para mujeres.



que tienen tasas más altas y cada vez mayor peso en la tasa global, dado el progresivo envejecimiento de la población.

En las muertes correspondientes a generaciones de personas nacidas durante los años siguientes a los períodos de escasez alimentaria ocurridos durante los años de Guerra Civil e inmediata posguerra¹⁷⁻¹⁹, se observan picos ascendentes para todas las edades y ambos sexos, consistentes con la hipótesis de Barker. Un precursor de esta hipótesis escribió en 1995: «la hipótesis de los orígenes fetales establece que la baja nutrición fetal durante la gestación favorece un desproporcionado crecimiento fetal que programa el desarrollo de la ulterior enfermedad coronaria»². Nuestros resultados son también compatibles con los de otros estudios que han valorado el aumento de riesgo en poblaciones nutricionalmente desabastecidas y con altas tasas de mortalidad infantil en dichos períodos. Así, con un diseño de estudio ecológico, Barker²³ evidencia altas correlaciones de la mortalidad por cardiopatía isquémica en el período 1968-1978 con la mortalidad infantil del período 1921-1925 en unidades geográficas de Inglaterra y Gales, lo que señala la influencia de las condiciones de déficit nutricional por medio de la mortalidad infantil. En un estudio de cohortes nacidas en el período de hambruna holandesa ocurrido durante la Segunda Guerra Mundial, Roseboom et al³¹ indican que la exposición a la desnutrición durante la gestación podría afectar a la salud de los adultos a lo largo de su vida. Forsdahl¹⁰ encuentra en un estudio reciente diferencias en la mortalidad adulta entre población autóctona e inmigrante,

y atribuye tales diferencias a las condiciones de privación en la infancia y la adolescencia.

Ante este panorama, y dadas las actuales condiciones de inmigración que se viven en la actualidad en España, podría decirse que si los inmigrantes de una edad determinada, comparados con los nacidos en España de la misma edad, hubieran estado bajo unas condiciones de déficit nutricional mayor durante el período de gestación y niñez temprana, la mortalidad por cardiopatía isquémica en España podría aumentar entre los inmigrantes de países menos favorecidos. De igual forma, dada la mejoría en las condiciones nutricionales de las sucesivas cohortes de nacidos en España tras la posguerra, cabría esperar una reducción en las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica entre los españoles.

Por otro lado, los distintos patrones en las tendencias de la mortalidad para hombres y mujeres en las distintas generaciones pueden tener una explicación en los cambios de los hábitos de vida de las mujeres, con la incorporación al trabajo de la mujer fuera del hogar y la progresiva adopción de estilos de vida que hasta entonces habían sido propios de los hombres. También puede deberse a la inestabilidad en las tasas, dados los pocos datos disponibles sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica entre mujeres de edades jóvenes.

La mayor variabilidad de la tendencia de la mortalidad en las mujeres de las cohortes más jóvenes puede ser debida a que los datos están basados en tasas específicas de edades inferiores y de menor mortalidad, que son menos precisos que los valores de las cohortes centrales. Por otra parte, la tendencia descendente en el efecto período podría estar influida por los cambios en el diagnóstico y la codificación de la mortalidad. De hecho, coincide con la implementación en España de la 10.^a revisión de la CIE en 1999.

Sin embargo, se debe señalar que nuestros resultados pueden estar influidos por un patrón de comportamiento geográfico: el desabastecimiento alimentario no tuvo la misma magnitud para toda la población, el descenso continuado en la mortalidad no es general y se ha documentado la presencia de amplias áreas geográficas donde la mortalidad no desciende²⁹. También es importante considerar las pérdidas en mortalidad por la emigración o el exilio a otros países. Se desconocen los resultados de mortalidad de estos individuos, así como los múltiples factores de riesgo propios del estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, inadecuados hábitos alimentarios), que pueden interactuar o confundir los resultados en el desarrollo de este tipo de enfermedades y que no han sido incluidas en este estudio. No se consideran tampoco las muertes que pudieran haberse producido por otras causas competitivas con la cardiopatía isquémica con anterioridad al período estudiado. Respecto a los modelos edad, período y cohorte utilizados, hay que tener en cuenta que las

3 variables independientes consideradas están aritméticamente interrelacionadas; por tanto, es imposible representar sus efectos relativos en una tendencia general identificados separadamente (lo que se denomina el problema de la identificabilidad). Para resolver este problema, en la bibliografía se encuentran diversas propuestas³². En este trabajo se ha optado por la propuesta de Decarli y LaVecchia²⁶, que entre las posibles infinitas soluciones selecciona la que minimiza la suma de las distancias euclideas desde el modelo de 2 factores.

Este estudio aporta diferentes aspectos novedosos, como el uso de cohortes anuales para identificar mejor las cohortes expuestas (y no plurianuales, como suele ser habitual), el uso de los modelos EPC como una nueva manera de intentar comprobar la hipótesis de Barker y superar el típico análisis de período, e incluso la perspectiva de una interesante vertiente de posteriores consecuencias a medio y largo plazo de las guerras en general, y de la Guerra Civil española en particular, sobre el estado de salud de los supervivientes.

Sabemos que el desarrollo de enfermedades no transmisibles está asociado con diferentes pautas de crecimiento, en las que una misma enfermedad puede ser originada desde diferentes vías y múltiples interacciones³³ y, obviamente, está también relacionado con la medición del resultado. Desde el punto de vista de la salud pública, es importante considerar que las enfermedades de la edad adulta no están programadas como tales, pero la tendencia hacia una enfermedad sí puede estar programada. Los factores de riesgo tempranos son enormemente modificados por una gran cantidad de factores y aspectos del estilo de vida que interactúan en el transcurso de la vida³⁴.

La propuesta sobre los orígenes fetales de estas enfermedades es un paradigma en el que se propone prestar especial atención a la salud de las mujeres en edad reproductiva, dado el profundo impacto que puede tener sobre su descendencia. Puesto que los factores de riesgo conocidos explican parcialmente el desarrollo de la cardiopatía isquémica, y aunque los resultados de nuestro estudio, en especial por la reducida ventana temporal valorada, no permiten aceptar ni rechazar la hipótesis de Barker, sí es posible reforzar la idea de que enfermedades como la cardiopatía isquémica pueden ser mejor estudiadas desde una perspectiva del ciclo de la vida, lo que podría tener importantes consecuencias en el futuro en las áreas clínica y de salud pública, así como en los análisis de tipo epidemiológico y construcción de conocimiento en este tipo de enfermedades.

Agradecimientos

Los autores queremos expresar nuestro agradecimiento al profesor Josep Bernabeu Mestre y a la Dra. Odorina Tello,

por sus valiosas aportaciones a la construcción y el desarrollo de la investigación y discusión de resultados, y a los profesores Víctor Moreno y Juan Ramón González por facilitar unas funciones escritas en R que calculan los efectos de Decarli-La Vecchia.

Bibliografía

1. Vickers M, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:837.
2. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.
3. Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la «hipótesis de Barker». *Arch Argent Pediatr.* 2004;102:26-34.
4. Ravelli A, Van Der M, Osmond C, Barker DJP, Bleker O. Obesity at the age of 50y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:811-6.
5. Low CM, Shield AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 1996;14:935-41.
6. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ.* 1995;310:428-32.
7. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
8. Barker DJP, Osmond C, Goldings J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298:564-7.
9. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 1996;94:3246-50.
10. Forsdahl A. Observations throwing light on the high mortality in the county of Finmark. Is the high mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? *Int J Epidemiol.* 2002;31:302-8.
11. Rose G. Familial patterns of ischemic heart disease. *Br J Prev Soc Med.* 1964;18:75-80.
12. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31:91-5.
13. Barker DJP, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health.* 1989;43:237-40.
14. Díez J. La mortalidad en la Guerra Civil española. *Bol Asoc Demogr Hist.* 1985;3:41-55.
15. Gómez R. La mortalidad infantil española en el siglo xx. Centro de Investigaciones Sociológicas. Madrid: Siglo XXI; 1992.
16. Bolumar F, Garrucho G, Megía MJ, Muñoz A, Valverde A, Pérez Bermúdez F, et al. La mortalidad en España, I. La mortalidad infantil en España 1900-1976. *Rev San Hig Pub.* 1981;55:1205-19.
17. Del Cura MI. Los estudios sobre alimentación en la guerra. En: Problemas epidemiológicos, médicos y sociales del latirismo en España [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2004.
18. Villalbi J, Maldonado R. La alimentación de la población en España desde la posguerra hasta los años ochenta: una revisión crítica de las encuestas de nutrición. *Med Clin (Barc).* 1988; 90:127-30.

19. Robinson W, Janney J, Grande-Covian F. An evaluation of the nutritional status of a population group in Madrid. Spain during the summer of 1941. *J Nutr.* 1942;24:557-84.
20. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Calle ME, Otero A. Patrón de mortalidad en España, 1998. *Med Clin (Barc).* 2002;118:13-5.
21. Boix R, Medrano MJ. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2000;8:77-80.
22. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
23. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1:1077-81.
24. Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55:337-46.
25. Instituto Nacional de Estadística, España. Demografía y Población. Proyecciones de Población [citado 1 Jun 2005]. Disponible en: <http://www.ine.es>
26. Decarli A, La Vecchia C. Age, period and cohort models: review of knowledge and implementation in GLIM. *Rev Stat App.* 1987;20:397-409.
27. The Comprehensive R Archive Network [citado 27 Jun 2005]. Disponible en: <http://cran.es.r-project.org>
28. Feinleib M, Ingster L, Rosenberg H, Maurer J, Singh G, Kochanek K. Time trends, cohorts effects, and geographic patterns in stroke mortality: United States. *Ann Epidemiol.* 1993;3:458-65.
29. Boix R, Aragonés N, Medrano MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:850-6.
30. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Llácer A, Pérez J, et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2002.
31. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Ravelli A, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;185:93-8.
32. González JR, Llorca FJ, Moreno V. Algunos aspectos metodológicos sobre los modelos edad-período-cohorte. Aplicación a las tendencias de mortalidad por cáncer. *Gac Sanit.* 2002; 16:267-73.
33. Bernabeu-Mestre J. Estados de salud y descenso de la mortalidad: un espacio para la interdisciplinariedad. *Berceo.* 1999;137:25-33.
34. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke.* 2000; 31:869-74.