

La relación de concurrencia entre enfermedades: su estudio y significación

Por el Dr.: JOSÉ MIGUEL REYES PULLÉS¹³

Reyes Pullés, J. M. *La relación de concurrencia entre enfermedades: su estudio y significación*. Rev. Cub. Med. 12: 2, 1973.

Se realiza un informe en el que se plantea formalmente la relación de concurrencia entre enfermedades. Se propone un método para su estudio, se señalan los posibles mecanismos a los que se debe este fenómeno, así como la importancia del mismo.

Frecuentemente se habla en clínica de la relación de concurrencia entre unas enfermedades y otras, y así se dice muchas veces que una enfermedad "complica" a otra, cuando se quiere decir con esto, que es frecuente verla ocurrir en sujetos que padecen la primera. Otras veces se dice que dos enfermedades "se asocian" con frecuencia, para expresar que una ocurre muchas veces en sujetos que padecen la otra. Esta observación llega al punto de que se ha planteado un término (*sintrópicas*) para designar este fenómeno.^{1,2} Otras veces se dice que dos enfermedades parecen "excluirse" mutuamente, para significar que es raro ver la ocurrencia de una, en sujetos que padecen la otra; y esta observación ha dado, a veces, lugar a polémicas extensas, como en el caso de la diabetes mellitus y el asma bronquial.^{3 al 17}

Es posible pensar que la relación de concurrencia entre enfermedades obedezca a la acción de ciertas leyes de la naturaleza, cuya presencia sería conveniente investigar, pues podría arrojar luz sobre los mecanismos etiológicos y patogénicos de las mismas.

El objeto del actual informe es plantear formalmente** la relación de concurrencia entre enfermedades, proponer un método para su estudio, señalar los posibles mecanismos a los que se debe y destacar la importancia de ese fenómeno.

PLANTEAMIENTO FORMAL DE LA RELACION DE CONCURRENCIA ENTRE TODAS LAS ENFERMEDADES

El *estado* de un cuerpo es el conjunto de sus propiedades (características) en un instante dado. En realidad, no existen dos objetos o estados exactamente iguales en todos los aspectos,

* Residente de Endocrinología, Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. (Director, Prof. O. Mateo de Acosta).

pero sí pueden diferenciarse algunos que poseen ciertas características comunes y de ellos se dice que constituyen una *clase*. La operación de reconocer los conjuntos de cuerpos o estados que presentan ciertas características comunes se llama *clasificación*.

En las ciencias, la clasificación es de máxima importancia debido a que se ha establecido empíricamente, que es posible diferenciar ciertas clases, de manera que el hecho de pertenecer a una de ellas, haga muy probable la posesión de ciertas características diferentes a las que se han utilizado para definir la clase.¹⁹

La medicina se ocupa del estudio de las enfermedades. Las *enfermedades* son clases dentro del conjunto de los estados que pueden presentar los seres vivos, las cuales vienen dadas por un conjunto de características (signos y síntomas) claramente definidas y diferenciadas de las que caracterizan a otras clases. Este es el sentido que se dará a la palabra enfermedad en la presente discusión. Obsérvese que se considera enfermedad a cada una de las 9 variedades clínicas que puede presentar una entidad nosológica, así como a cada una de las variedades etiológicas que puede presentar un trastorno dado. Con esto, se trata de hacer énfasis sobre la gran importancia metodológica que tiene, lograr la máxima diferenciación posible entre las clases que pueden distinguirse en el conjunto de todos los estados que se presentan en un ser viviente.

En la discusión que sigue, se usarán conceptos matemáticos elementales comprendidos en la teoría de conjuntos y la teoría de probabilidades.^{20,21,23}

Un *conjunto* es una colección o agrupación de cosas que tienen todas, una o varias propiedades comunes, claramente definidas. Cada miembro del conjunto (elemento) debe tener la o las características comunes, pero puede tener otras también, las cuales pueden dar lugar a subagrupaciones o subconjuntos.

Considérese un conjunto E compuesto por todas las enfermedades. En símbolos:

$$E = \{x \mid x \text{ es una enfermedad}\} \text{ si } X_i = \text{una enfermedad cualquiera}$$

$$E = \{x_i, x_{ij}, x_3, \dots, x_n\}$$

Dados dos conjuntos, se define el producto cartesiano de ellos, como el conjunto de todas las parejas ordenadas, compuestas por un elemento del primero y otro del segundo. A este conjunto se le llama conjunto producto. Si el primer conjunto es igual al segundo, se tiene el producto cartesiano de dicho conjunto por sí mismo:

$$\{(x_i, x_j), (x_j, x_2), \dots, (x_i, x_j) \mid E \times E = \{(x_2, X_i), (x_2, x_2), \dots, (x_{ij}, x_n)\} \cup \{(x_n, x_n)\}$$

Una *relación* es un cierto orden de ideas que permite diferenciar subconjuntos dentro del conjunto producto de dos conjuntos. Si la relación cumple las propiedades idéntica, simétrica y transitiva, los subconjuntos que ella determina no tienen ningún elemento común a dos o más de ellos, es decir, cada elemento pertenece a uno y sólo a uno de los subconjuntos determinados. A dichos subconjuntos se les llama *disjuntos* y de la relación se dice que ha efectuado una *partición* del conjunto producto. Los elementos que pertenecen a un mismo subconjunto se dice

que constituyen una *clase*, y torios ellos son equivalentes entre sí.

La relación de concurrencia puede considerarse espacial y temporalmente. Espacialmente, a los efectos de la presente discusión, interesa la concurrencia de enfermedades sobre un mismo individuo. Temporalmente, puede considerarse un intervalo de tiempo variable, siendo el intervalo máximo posible, el comprendido entre el nacimiento y la muerte del individuo.

La relación de concurrencia determina la partición del conjunto $E \times E$ en dos subconjuntos: el de las enfermedades **concurrentes** y el de las **no concurrentes**, dentro del intervalo de tiempo considerado. En el de las concurrentes interesa considerar otra relación, la de **simultaneidad**, ya que la concurrencia puede ser **simultánea**, en caso de que los síntomas y signos de ambas enfermedades estén presentes al mismo tiempo, y **no simultánea**, en caso de que no lo estén. Esta relación también determina una partición y da lugar a los subconjuntos correspondientes.

En el subconjunto de las enfermedades concurrentes no simultáneas, interesa distinguir si los síntomas de ambas se alternan, o si los de una desaparecieron al instaurarse los de la otra. Esto equivale a considerar en él una nueva relación, la de **alternancia**, la cual determina una nueva partición en dos subconjuntos: el de las enfermedades **alternantes** y el de las **no alternantes**.

Considérese ahora la relación de prioridad o el orden temporal en que se establecieron las enfermedades. Se conviene aquí, en que éste venga representado por la ordenación de cada pareja que constituye el conjunto producto $E \times E$. En el caso de las enfermedades

no concurrentes y de las concurrentes no simultáneas alternantes, no es posible considerarlo. Sin embargo, en el de las concurrentes simultáneas y en el de las no simultáneas no alternantes (en que una enfermedad desapareció al instaurarse la otra), esto sí es posible, y puede ser expresión de algún mecanismo fisiopatológico.

Todas las consideraciones hechas hasta aquí, tienen gran importancia metodológica. Su no consideración al realizar un estudio acerca de la relación de concurrencia entre dos enfermedades dadas, puede conducir a error o limitar los resultados de la investigación. Pueden representar situaciones patogénicas muy diferentes una de otras.

El método para el estudio, en la práctica, de la relación de concurrencia se desarrolla en lo adelante sobre la base del ejemplo más sencillo: la relación de concurrencia entre dos enfermedades cualesquiera.

PLANTEAMIENTO FORMAL DE LA RELACION DE CONCURRENCIA ENTRE DOS ENFERMEDADES CUALESQUIERA

Sea UB conjunto A integrado por los sujetos en los cuales ocurre una enfermedad cualquiera A, y un conjunto B integrado por los sujetos en los cuales ocurre otra enfermedad cualquiera B, distinta a la anterior.

Sea también un conjunto integrado por los sujetos en los cuales concurren la enfermedad A y la B, al cual se le llama conjunto A intersección B y escribiéndolo en símbolos se tiene $A \cap B$.

Como todos los conjuntos pueden ser considerados con relación a un conjunto de referencia, al cual se le llama **Universo** y los individuos en los que ocurren las enfermedades anteriores pueden ser considerados con relación a la población humana en la que viven, así

queda definido el conjunto U, integrado por todos los habitantes de la población en la cual se realiza el estudio.

Por último, sea también un conjunto integrado por todos los sujetos de dicha población en los cuales no ocurre ninguna de dichas enfermedades, al cual se le llama conjunto C (complemento).

Así queda definida, en términos de teoría de conjuntos, la relación de concurrencia entre dos enfermedades cualesquiera.

METODO PARA EL ESTUDIO

Sea una población cualquiera de la cual se conoce el número de sus integrantes, representado así: $n(U)$.

Sea $n(A)$ el número de los sujetos pertenecientes a la misma, en los que ocurre la enfermedad A.

Sea $n(B)$ el número de los sujetos pertenecientes a la misma, en los que ocurre la enfermedad B.

Según la teoría de probabilidades, pueden hacerse las consideraciones siguientes:

La probabilidad de encontrar en la población U un sujeto en el que ocurra la enfermedad A, en símbolos, se escribe así: $P(A)$ y se determina dividiendo el número de sujetos en los que ocurre la enfermedad A entre el número de sujetos que integran la población U. Este símbolo se escribe así:

$$P(A) = \frac{n(A)}{n(U)}$$

Al proceder de la misma forma se tiene:

$$P(B) = \frac{n(B)}{n(U)}$$

Probabilidad de encontrar en la población U un sujeto en el que ocurra la enfermedad B.

$P(A/B)$ es la representación simbólica de la

probabilidad condicionada de A sobre B, es decir, la probabilidad de que ocurra la enfermedad A entre aquellos sujetos en los que ya ocurre la enfermedad B. Simbólicamente se tiene:

$$P(A/B) = \frac{n(AB)}{n(B)}$$

Y de la misma forma:

$$P(B/A) = \frac{n(AB)}{n(A)}$$

es la probabilidad de que ocurra la enfermedad B entre los sujetos en los que va a ocurrir la enfermedad A. (Probabilidad condicionada de B sobre A).

Con los datos anteriores, de acuerdo al cálculo de probabilidades, puede estudiarse la relación de concurrencia entre la enfermedad A y la B de la siguiente manera:

Si la ocurrencia de una enfermedad no afecta la ocurrencia de la otra, se dice que son *independientes* y se cumple la siguiente relación, con los valores aportados por los datos experimentales:

$$P(A/B) = P(A) \text{ y } P(B/A) = P(B)$$

Si la ocurrencia de una de ellas, por alguna ley de la naturaleza que puede ser desconocida, afecta la ocurrencia de la otra en el sentido de hacerla más probable, se dice que ambas son *mutuamente dependientes* y se cumple la siguiente relación:

$$P(A/B) > P(A) \text{ y } P(B/A) > P(B)$$

Si la ocurrencia de una de ellas afecta la ocurrencia de la otra, en el sentido de disminuir su probabilidad, entonces se dice que ambas son *mutua-*

mente excluyentes y se cumple la siguiente relación:

$$P(A/B) = 0 \text{ y } P(B/A) = 0$$

Al relacionar esto con lo dicho anteriormente, se tiene que las enfermedades mutuamente dependientes, así definidas en términos de la teoría de probabilidades, se consideran elementos del conjunto de las enfermedades concurrentes, y a ellas se aplican las consideraciones planteadas para éste. En el subconjunto de las enfermedades no concurrentes se considera una nueva partición, que da lugar a dos subconjuntos: el de las enfermedades independientes y el de las mutuamente excluyentes.

Como puede deducirse fácilmente, las enfermedades que interesan en lo adelante son las mutuamente dependientes y las mutuamente excluyentes, o sea, aquéllas en las que la ocurrencia de una, afecta de alguna manera la ocurrencia de la otra.

Mecanismos por los cuales la ocurrencia de una enfermedad puede afectar la ocurrencia de otra

- a) Como efecto directo de una sobre la otra.
- b) Como efecto de un factor condicionante común.

En el caso de que las alteraciones propias de una enfermedad sean las que, por su propia naturaleza, conduzcan a la aparición de la otra, se está ejerciendo un efecto directo, como en el caso de la hipertensión arterial, que puede conducir a hipertrofia e insuficiencia miocárdica, según han demostrado los

estudios de fisiopatología; o como en el caso de cualquier proceso séptico abdominal agudo (apendicitis, colecistitis, etc.) que, como consecuencia de la destrucción tisular que lo caracteriza, puede perforar la pared del órgano con paso de material séptico a la cavidad peritoneal, lo cual constituye una nueva enfermedad (peritonitis). En estos casos, hay un efecto directo de una enfermedad que conduce a la ocurrencia de la otra, sin que la afirmación recíproca sea verdadera, necesariamente. Otro ejemplo de este tipo de mecanismo es el propuesto por Gómez,^{25*} para la concurrencia de la diabetes mellitus y la insuficiencia respiratoria crónica.

También es posible, teóricamente, que una enfermedad dé lugar, por algún mecanismo que le es propio, a que *no ocurra* otra enfermedad dada. Este caso se produce en la naturaleza con las enfermedades virales, pues se sabe que mientras las células están infectadas por un virus, producen una sustancia conocida como "interferón" que impide que las mismas sean infectadas por otros virus.^{25,26}

En caso de que se pueda demostrar que las alteraciones características de una enfermedad dada A, no tienen efecto directo sobre la enfermedad B, debe presumirse la existencia de algún factor condicionante (causal) que afecte tanto a una como a la otra. Ejemplo de esto son las rinitis y urticarias alérgicas y el asma bronquial alérgica, en las cuales se puede demostrar que las alteraciones propias de cualquiera de ellas, no dan lugar directamente a las otras, y sin embargo, suelen concurrir dichas enfermedades en un paciente, y se habla de un factor alérgico común entre ellas, el cual se ha establecido que tiene relación con alteraciones del mecanismo inmunitario pero cuya verdadera naturaleza no ha sido descubierta.

Ejemplo fie enfermedades mutuamente excluyentes, determinadas por un factor condicionante común, son las enfermedades por hiper o hipofunción glandular, en las que es el exceso o déficit, respectivamente, de la secreción correspondiente, el que determina las alteraciones que caracterizan a las mismas; y actúa como factor condicionante en enfermedades que, como es evidente, se excluyen mutuamente.

Como se ve, pertenece al campo de la fisiopatología determinar los mecanismos por los cuales una enfermedad dada afecta la ocurrencia de otra.

Si se supone una variable cualquiera X, susceptible de desplazarse entre valores extremos, capaz de ejercer una cierta acción sobre el estado de un organismo, puede plantearse la hipótesis de que esta variable tiene, para dicho organismo, ciertos valores medios en que su acción es fisiológica, en tanto que sus valores extremos condicionan estados patológicos diferentes y mutuamente excluyentes entre sí. En la realidad biológica esto sucede con las hormona, que tienen valores medios fisiológicos y valores extremos que suelen determinar enfermedades diferentes y mutuamente excluyentes entre sí.

De forma que si su desplazamiento en el sentido *a* condiciona la ocurrencia de la enfermedad A, y su desplazamiento en el sentido *b* condiciona la ocurrencia de la enfermedad B_i, es posible pensar que las enfermedades A₂, A₃, ..., A_n, que resultan también condicionadas por su desplazamiento en el sentido *a*, pueden ser mutuamente dependientes entre sí; y que las enfermedades

B_n, B_i, ... B_n, que resultan también condicionadas por su desplazamiento en el sentido *b*, pueden ser mutuamente dependientes entre sí, y al mismo tiempo, mutuamente excluyentes con todas las del grupo A.

Así planteado, el estudio sistemático de la relación entre las enfermedades puede ser de gran ayuda a la hora de dirigir la investigación etiológica, en el sentido de contribuir a localizar las variables con posibilidad de que estén actuando como factores condicionantes de las mismas, además de que hace más completo el conocimiento sobre ellas.

Los tratamientos a que estén sometidos los pacientes en el momento de la concurrencia tienen interés para ayudar a explicar el comportamiento de las enfermedades. Hoy son de uso corriente en clínica, potentes fármacos que son capaces, además de la acción específica por la cual se usan, de hacer variar rápida y esencialmente las condiciones del medio interno, y con ellas alguna variable que puede estar actuando como factor condicionante.

Así, el uso de diversos tratamientos puede ayudar a explicar, por ejemplo, la concurrencia no simultánea, en algunos casos, sobre todo del tipo de alternancia entre enfermedades: pudiera ser que un tratamiento usado para una enfermedad A, produjera remisión de sus síntomas, al desplazar algún factor condicionante, y que durante dicho período de remisión pudieran producirse los síntomas de otra enfermedad B, que de otra forma fuera mutuamente excluyente con la anterior, y que al prescindirse del tratamiento durante un tiempo, pudieran reaparecer los síntomas de A y borrarse los de B, estableciéndose así una concurrencia alternante de ambas enfermedades.

CONCLUSIONES

Se presenta un estudio formal de la relación de concurrencia entre las en-

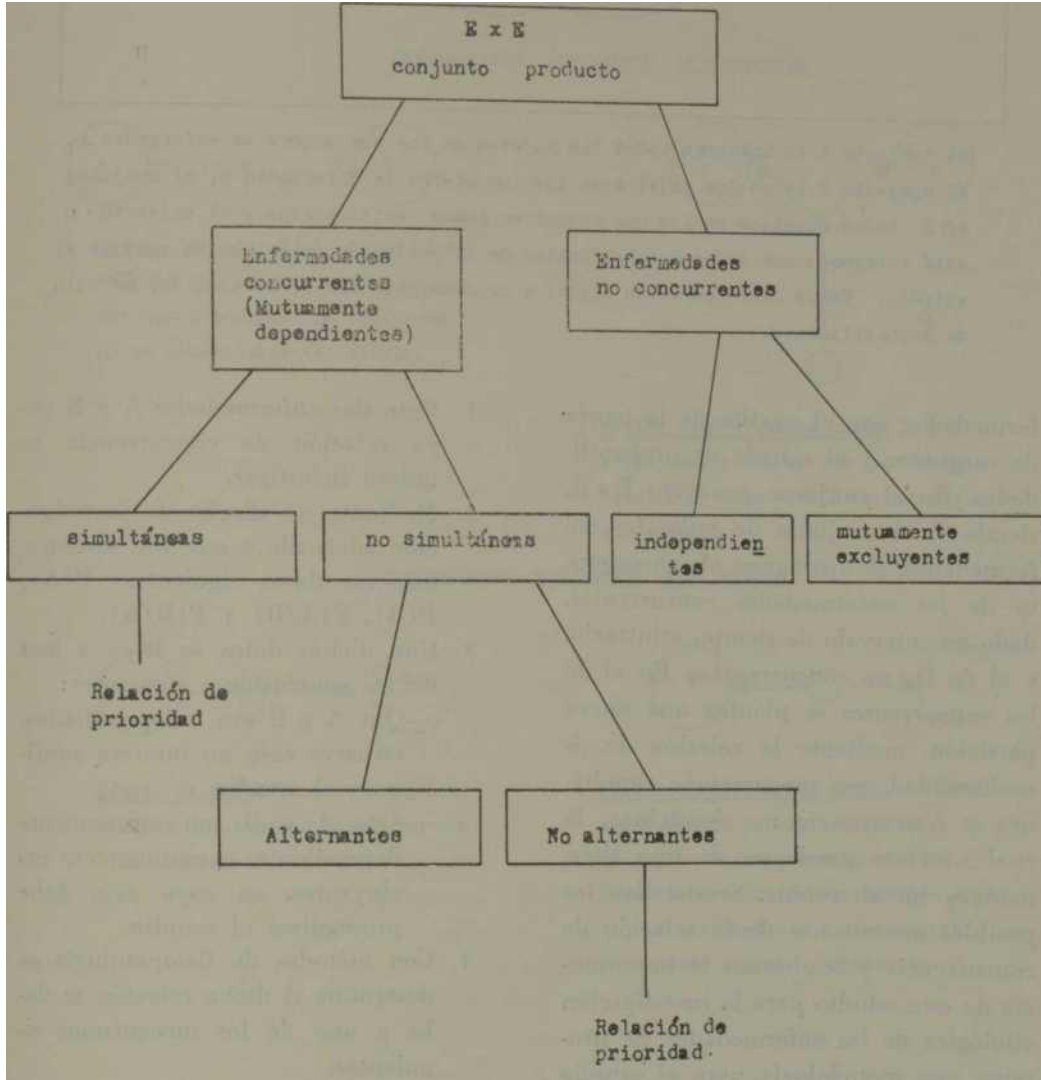
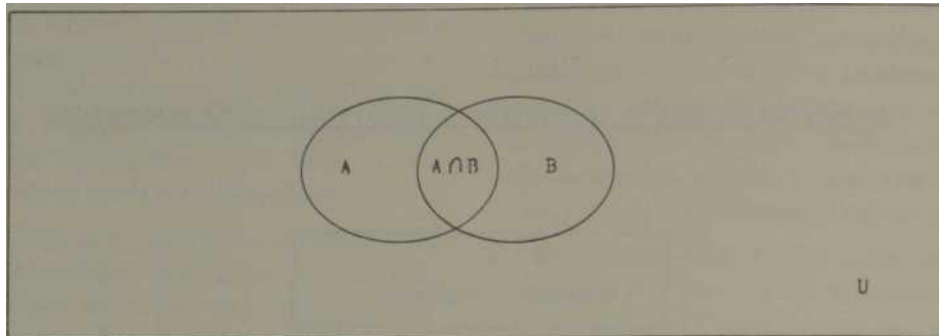


Fig.-9

CONCEPTOS BASICOS PARA ESTUDIAR LA RELACION ENTRE ENFERMEDADES
5KFEKMEDAUSS



El Conjunto A lo integran todos los sujetos en los que ocurre la enfermedad A, el Conjunto B todos los sujetos en los que ocurre la enfermedad B, el conjunto $A \cap B$ todos aquellos en los que concurren ambas enfermedades y el universo U está integrado por todos los habitantes de la población en la que se realiza el estudio.

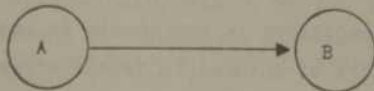
Enfermedades, con el auxilio de la teoría de conjuntos y el cálculo de probabilidades. En el conjunto producto $E \times E$, siendo E el conjunto de todas las enfermedades, se distinguen el subconjunto de las enfermedades concurrentes, dado un intervalo de tiempo arbitrario, V el de las no concurrentes. En el de las concurrentes se plantea una nueva partición, mediante la relación de simultaneidad, en concurrencia simultánea y concurrencia no simultánea, la cual a su vez puede ser de tipo alternante y no alternante. Se detallan los posibles mecanismos de la relación de concurrencia y se destaca la importancia de este estudio para la investigación etiológica de las enfermedades. Se propone una metodología para el estudio de la relación entre las enfermedades, la cual aparece resumida en el esquema siguiente:

1. Sean dos enfermedades A y B cuya relación de concurrencia se quiere investigar.
2. Mediante un diseño de investigación adecuado a este fin, se obtienen los datos siguientes: $P(A)$, $P(B)$, $P(A/B)$ y $P(B/A)$.
3. Con dichos datos se llega a una de las conclusiones siguientes:
 - Que A y B son independientes, en cuyo caso no interesa continuar el estudio.
 - Que A y B son mutuamente dependientes o mutuamente excluyentes, en cuyo caso debe proseguirse el estudio.
4. Con métodos de fisiopatología se determina si dicha relación se debe a uno de los mecanismos siguientes:
 - Por efecto directo de una sobre la otra, en cuyo caso ya se llegó a la explicación del fenómeno.

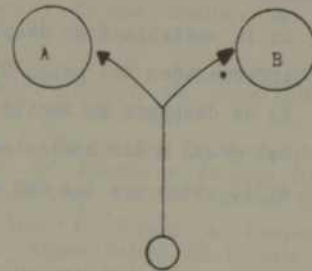
Fig. 3

MECANISMOS POR LOS QUE UNA ENFERMEDAD PUEDE AFECTAR LA OCURRENCIA DE OTRA

ENFERMEDADES MUTUAMENTE DEPENDIENTES

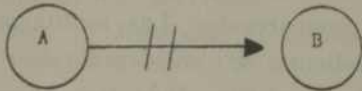


Efecto directo: Si A ocurre, los cambios que produce pueden ocasionar que B ocurra. La recíproca no es necesariamente cierta.

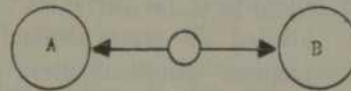


Factor condicionante común: A y B están condicionadas por la desviación de un mismo factor en un mismo sentido.

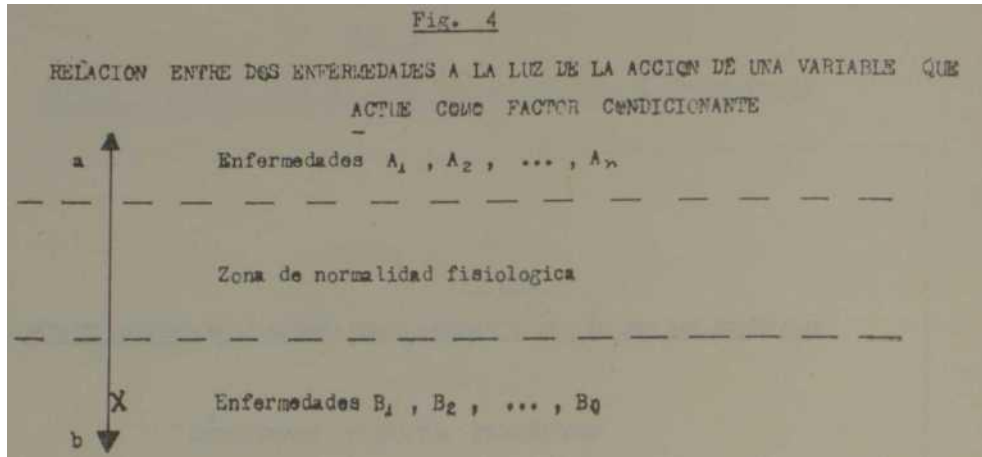
ENFERMEDADES MUTUAMENTE EXCLUYENTES



Efecto directo: Si A ocurre, los cambios que produce ocasionan que B no ocurra.



Factor condicionante común: A está condicionada por la desviación de un factor dado en cierto sentido, y B por su desviación en sentido opuesto, de tal manera que si A ocurre, B no puede ocurrir y viceversa.



Si la variable X se desplaza en sentido a, condiciona la ocurrencia de las enfermedades del grupo A, las cuales son entre sí mutuamente dependientes. Si se desplaza en sentido b condiciona la ocurrencia de las enfermedades del grupo B las cuales son mutuamente dependientes entre sí, y mutuamente excluyentes con las del grupo A.

- Que no haya efecto directo demostrable, en cuyo caso debe suponerse la existencia de uno o varios factores condicionantes y se continúa con el próximo paso.
5. Identificar las variables con posibilidad de estar actuando como factores condicionantes, para lo cual se busca entre aquellas cuya conducta en ambas enfermedades
- se corresponda con el tipo de concurrencia observada entre ellas.
- Las enfermedades clasificadas como independientes y mutuamente excluyentes mediante el estudio probabilístico, se consideran subconjuntos de las no concurrentes. Las mutuamente dependientes se consideran como conjunto equivalente al de las enfermedades concurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Salvat, España, 1965.
2. —*Farreras-Domarus*: Tratado de Medicina Interna, Reimp. 6a. Ed. E. R., pp. 1274, La Habana, 1966.
3. —*Wilmer and Miller*: Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases, *South Med. J.* 29: 197, 1936.
- i. —*Konig, F.*: Coincidenee of Diabetes Mellitus and Bronchial Asthma. *Medizinische Klinik*, 31: 545, 1935.
5. —*Swern*; *Jour. Allergy*, 2: 375, cit. por (6) y (7). 1931.
6. —*Joslin, E. P. et al.*: The treatment of Diabetes Mellitus, Lea & Febiger, Phila, pp. 478, 1946.
7. —*Idem.* pp. 405, 1959.
8. —*Helander, E.*: Asthma and Diabetes. *Acta Medica Scandinava*, 3: 172, 1958.
9. —*Jarvineen*: *Ann. Med. Intern. Fenn.* 39: 240, 1950.
10. —*Katsch, G.*: C. R. 1er. Congr. Intern. d'Allergie, Basel, cit. por Joslin, 1952.
11. —*Dxhm*: *Med. Klin.*, 31: 545, cit. por Joslin. 1935.
12. —*Bajos, C.*: Cit. por Joslin.
13. —*Peipers, A.* *Montschr. F. Unjallheilk*: 49: 346, cit. por (7). 1936.
14. —*Witts*: *Lancet*, 1: 275, 1934.
15. — *Sánchez Medina, M. y Cortázar, J.*: Coexistence of Allergy and Diabetes, *The Journal of Asthma Research*, 3: 3, 1966.
16. *Gutmann, M. J.*: Antagonism Between Diabetes Mellitus and Allergic Disease, *J.A.M.A.*, 152: 16, 1562, 1953.
17. *Mbr.;!'"mson. Tf M.*: Asthma. Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism, *The Jour. of Clmi. Endocr.*, 1: 5, 1941.
18. —*Rubio. R.*: Teoría de Conjuntos, Ed. Ciencia y Técnica, Instituto del Libro, pp. i. La Habana, 1969.
19. *r./so, Jr EB.* An Introduction to hnetific Research, Me. Graw Hill Book Lo., p. 151 NY.; 1952.
20. *Sitoa, C.*: Rudimentos de Matemática Moderna Ed. Ciencia y Técnica. Instituto del Libro, pp. 1-12. **La Habana**, 1969.
21. —*Lipschutz. S.*: Teoría de Conjuntos y lemas Afines, Reimp. Ed. Ciencia y Técnica. Instituto del Libro, cap. I. La Habana, 1969.
22. *Me. Fadden, M.*: Conjuntos, Relaciones y Funciones, Reimp. Ed. Ciencia y Técnica. Instituto del Libro, cap. I. La Habana. 1968.
23. *Freund. J. E.*: Estadística Elemental Moderna, Reimn. 2a. Ed. Instituto del Li. bro. pp. 145-8. La Habana, 1970.
24. — *Gómez. A.*: La Insuficiencia Respiratoria Crónica, Otra Causa de Diabetes. *Rev. Cub. Med.* 10: 1, 1971.
25. —*Carpenter. P. H.*: Immunology and Serology, Reimp. 2a. Ed., E.R., Instituto del Libro, pp. 355. 1969.
26. —*Beeson and Demolí*: Cecil-Loeb Text- book of Medicine, W. B. Saunders Co., 12th Ed., Phila and London, pp. 9. 1969.