PubliCE, (PubliCE) 1989

Monograph

Capacidad Física y Tasa de Mortalidad Para Todas las Causas en General: Un Estudio Prospectivo de Hombres y Mujeres Sanos

Steven N Blair[1], Kenneth H Cooper[1], Harold W Kohl[1], Ralph S Paffenbarger[1], Debra G Clark[1] y Larry W Gibbons[1]

[1]*Instituto Regional de Deportes del Estado Miranda.*

RESUMEN

Nosotros estudiamos la capacidad física y el riesgo de mortalidad por causas generales y específicas en 10224 hombres y 3120 mujeres, a quienes se les realizó un examen médico preventivo. La capacidad física fue evaluada a través de un test ergométrico de esfuerzo máximo. El promedio de seguimiento fue de poco más de 8 años, para un total de 110482 persona-años de observación. Hubo 240 muertes entre los hombres y 43 entre las mujeres. Las tasas de mortalidad por causas generales ajustadas por la edad disminuyeron a través de los quintilos de aptitud física desde 64,0 por 10.000 persona-años en los hombres menos entrenados, hasta 18,6 por 10000 persona-años en los hombres más entrenados (pendiente, -4,5). Los valores correspondientes a las mujeres fueron de 39,5 por 10000 persona-años a 8,5 por 10.000 persona-años (pendiente, -5,5). Estas tendencias permanecieron luego del ajuste estadístico por la edad, hábito de fumar, nivel de colesterol, nivel de glucosa sanguínea en ayuno, historia familiar de enfermedades coronarias, e intervalo de seguimiento. También se observaron menores tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cáncer en localizaciones combinadas en las categorías más altas de capacidad física. Las estimaciones de los riesgos atribuibles a la mortalidad por causas generales indicaron que una capacidad física pobre era un importante factor de riesgo, tanto para hombres como para mujeres. Mayores niveles de capacidad física parecen demorar la mortalidad para todas las causas en general, debido principalmente a menores tasas de enfermedad cardiovascular y cáncer.

Palabras Clave: aptitud física, enfermedad coronaria, cáncer, tasa de mortalidad

INTRODUCCION

La actividad física está inversamente asociada con la morbidez y la mortalidad por distintas enfermedades crónicas. El efecto aparentemente protector de un estilo de vida más activo se observa entre la actividad ocupacional y la muerte por enfermedad cardiovascular (1) y cáncer de colon (2), y entre la actividad física de tiempo libre y enfermedad cardiovascular (3-5). Mayores niveles de actividad física de tiempo libre están asociados con el aumento de la longevidad en alumnos universitarios (6). Estas asociaciones de los hábitos sedentarios con la salud parecen ser independiente de otros factores de riesgo bien establecidos (7). Además, la relación entre aptitud física (un atributo) y actividad física (un comportamiento) con tasas de enfermedad, aún es controvertida (8-10), y no es claro si una actividad física suficiente para

aumentar la aptitud física es requerida para obtener beneficios para la salud.

En contraste con la actividad física, los estudios publicados sobre la capacidad física y la mortalidad son muy pocos, normalmente con menos de 20.000 persona-años de seguimiento, y usualmente limitados a los hombres. La actividad física es un determinante importante de la capacidad física (9); del mismo modo, la aptitud o capacidad es un parámetro objetivo de la actividad física habitual. La capacidad física puede ser evaluada más objetivamente que la actividad, y por lo tanto puede ser clínicamente más útil. Los estudios de investigación que incluyen la evaluación de la capacidad física pueden brindar una visión adicional en la forma de contribución de un modo de vida físicamente activo para disminuir el riesgo de morbidez y mortalidad.

Aquí, nosotros reportamos la mortalidad por causas generales y específicas, por categorías de aptitud física, en hombres y mujeres seguidos hasta 110482 persona-años, o en un promedio de más de 8 años.

SUJETOS Y METODOS

Sujetos

Los 13344 participantes de este estudio comprendieron 10224 hombres y 3120 mujeres a quienes se les practicó un examen médico preventivo en la Clínica de K. Cooper (Dallas, Texas), entre 1970 a 1981. Los pacientes eran incluidos en el estudio si eran residentes de los Estados Unidos en el momento de su primer visita clínica, tenían un eximen completo, y si durante el test ergométrico lograban, al menos, el 85% de su máxima frecuencia cardíaca máxima teórica, estimada según su edad, considerando el registro de base de su primer visita (tests en cinta ergométrica). Se presumió que los pacientes que no lograban alcanzar esta frecuencia cardíaca podrían tener una enfermedad pre-existente o recibir medicamentos con Beta-bloqueantes. Estas condiciones estarían asociadas con performances más pobres en el test ergométrico y con mayores riesgos de muerte durante el seguimiento. Por lo tanto, excluir a los pacientes con estas características fue una decisión conservadora que reduce la posibilidad de encontrar una relación inversa espúrea entre aptitud y mortalidad. Al comienzo, ningún paciente tenía una historia personal de ataque cardíaco, hipertensión, ataque, o diabetes; no tenía anormalidades en el electrocardiograma (ECG) de reposo; y no presentaba respuestas anormales en el ECG durante el ejercicio.

Examen clínico

Se realizó un examen de base luego de un ayuno, durante la noche, de por lo menos 12 horas y luego que los pacientes dieran su consentimiento. El examen consistió de una completa evaluación médica preventiva que incluía una historia personal y familiar de salud, un examen físico, un cuestionario sobre las características demográficas y los hábitos de salud, mediciones antropométricas, un ECG en reposo, análisis de sangre, y un test ergométrico de esfuerzo máximo. Los métodos y procedimientos del examen siguieron un manual Standard de operaciones y fueron descriptos, con más detalles, en trabajos previos (11, 12). Ningún paciente tenía una enfermedad crónica conocida, determinado por los siguientes criterios: no tenía una historia personal de ataque cardíaco, hipertensión, o diabetes; no tenía anormalidades en el ECG en reposo; y no había respuestas anormales en el ECG durante el ejercicio.

La capacidad física fue evaluada con un test ergométrico de esfuerzo máximo (13). La velocidad de la cinta ergométrica fue inicialmente de 88 m/min. El grado de inclinación fue de 0% durante el primer minuto, 2% durante el 2do, y aumentó 1% cada minuto, hasta los 25 minutos. Luego de los 25 min, los grados permanecieron constantes y se aumentó la velocidad en 5,4 m/min, cada minuto, hasta la finalización del test cuando se alcanzaba fatiga exhaustiva. Se animaba a los pacientes a rendir hasta el máximo de su capacidad. La variable usada en el análisis fue el tiempo total del test, en segundos. El tiempo en este protocolo en la cinta ergométrica está altamente relacionado con la medición del máximo consumo de oxígeno en hombres (14) (r= 0,92) y en mujeres (15) (r= 0,94), que es el índice más ampliamente aceptado de capacidad cardiorrespiratoria.

Los pacientes fueron asignados a categorías de capacidad física basados en su edad, sexo, y tiempo máximo en el test ergométrico. Los quintilos del tiempo sobre la cinta fueron determinados para cada grupo de edad y sexo. Los individuos con tiempos en el primer quintil fueron asignados al grupo menos entrenado. Aquellos con resultados entre el segundo y el quinto quintil constituyeron los grupos 2 a 5 de capacidad física, respectivamente. Por lo tanto, la asignación a una categoría de capacidad estuvo basada en las normas de edad y sexo de la performance en la cinta, más que en un Standard de aptitud absoluta. (los puntos de división de los quintilos del tiempo sobre la cinta, para cada grupo de edad, pueden ser obtenidos a través de los autores).

El estado de consumo de cigarrillos fue determinado a través del cuestionario médico. Los pacientes que admitieron fumar actualmente, o dentro de los dos años precedentes al examen inicial, fueron designados como fumadores actuales. Se adoptó esta definición conservadora de fumar ya que muchos fumadores pudieron haber abandonado el cigarrillo, temporariamente, en preparación para su examen médico preventivo, y el riesgo de mortalidad de los que dejaron de fumar, en forma reciente, es similar a los que continúan fumando (16). Los resultados de los análisis en cuanto al cigarrillo fueron esencialmente similares cuando se definió al fumador actual como aquel que fumaba al inicio del estudio o durante al año precedente al exámen.

La talla y el peso fueron medidos con una balanza Standard de médico, y se calculó el índice de masa corporal (en kilogramos por metros cuadrados). La presión arterial fue medida por método auscultatorio, con un tensiómetro de mercurio, siendo registrada la presión diastólica como la desaparición del sonido. Se analizaron muestras plasmáticas de colesterol y glucosa a través de técnicas automáticas.

Seguimiento y supervisión de la mortalidad

La mortalidad de los sujetos en este estudio fue seguida desde su primer visita clínica hasta 1985. El promedio en la duración del seguimiento fue poco más de 8 años, y la experiencia total de seguimiento fue de 110.482 persona-años. Se utilizaron varios métodos de seguimiento. Los fallecidos fueron identificados por reportes de la familia, amigos, y colegas; con respuestas a los recordatorios de turnos y otra correspondencia de la clínica. En 1982, se le envió a todo el grupo un cuestionario de identificación de enfermedades. Los que no respondieron fueron seguidos a través de los archivos de la Administración de Seguridad Social, el Departamento de Tránsito del estado de residencia del sujeto, y la cadena nacional de agencias de créditos. Se usó el Indice Nacional de Defunción desde que fue establecido en 1979, para buscar posibles datos sobre este grupo. Finalmente, los individuos con un estado vital no conocido y que vivían en el área de Dallas, fueron buscados en las guías telefónicas locales. El seguimiento ha sido difícil debido a que los pacientes provienen de los 50 estados y se mudan, y porque el seguimiento comenzó previo al establecimiento del Indice Nacional de Defunción. A pesar de estas limitaciones, el estado vital ha podido ser certificado en el 95% del grupo de estudio.

Hubo 283 muertes en este grupo de estudio. A través de los distintos estados se obtuvieron los certificados de defunción. La causa subyacente de la muerte, y hasta cuatro causas contribuyentes, fueron codificadas por un especialista en Nosología, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Edición, revisada.

Análisis de datos

Un total de 283 muertes fueron identificadas en el grupo durante un promedio de aproximadamente 8 años de seguimientos. Se computaron las tasas de mortalidad por 10.000 persona-años de seguimiento, para cada una de las cinco categorías de aptitud y ajuste por edad por el método directo, usando la experiencia total en la población como Standard. Las diferencias de edad fueron corregidas por los siguientes grupos: 20 a 39, 40 a 49, 50 a 59, y 60 o más años. Estas tasas fueron luego utilizadas para comparar los riesgos relativos (RR) de muerte por cada quintil de capacidad, así como por el examen del rol de otras variables que pueden jugar un papel inconfundible la relación entre aptitud y mortalidad. Los % de riesgo atribuibles (fracciones etiológicas) para aquellos grupos expuestos a características adversas, fueron calculados de la misma manera que las estimaciones de los riesgos atribuibles basadas en la población (17).

Para estimar los RR de muerte entre los quintilos de aptitud luego del control de los factores de riesgo asociados (aquellos que pueden confundir espúreamente una relación), se utilizó una regresión logística múltiple (18). Se utilizó una estimación de intervalo para calcular los intervalos de confianza (IC), alrededor del punto de estimación de riesgo.

RESULTADOS

Los pacientes en este estudio provienen de una clase socioeconómica media a alta; aproximadamente el 70% son graduados universitarios. La mayoría son profesionales, ejecutivos, o tienen empleos privilegiados. Más del 99% son blancos. En la Tabla 1 se muestran las características de base de las variables demográficas y clínicas seleccionadas. Aquellas personas que murieron eran un poco mayores que el resto, estaban menos entrenadas físicamente, y tenían perfiles de riesgo menos favorables.

	Hombres				Mujeres			
	Vivos (n=9984)		Difuntos (n=240)		Vivas (n=3077)		Disfuntas (n=43)	
	Md(x)	DS	Md(x)	DS	Md(x)	DS	Md(x)	DS
Edad, años	41.5	9.3	49.8	11.6	40.8	9.9	51.7	14.5
(Límites de cobertura del 95%)	(41.3; 41.7)		(48.3; 51.3)		(40.4; 41.1)		(47.4; 56.0)	
Peso, Kg	81.9	12.1	83.2	13.3	59.9	10.2	60.7	9.4
(Límites de confidencia del 95%)	(81.7; 82.1)		(81.5; 84.9)		(59.5; 60.3)		(57.9; 63.5)	
Talla, cm	178.8	6.3	180.1	22.1	164.3	5.6	164.3	5.6
(Límites de confidencia del 95%)	(178.8; 178.9)		(177.3; 182.9)		(164.1; 165.0)		(162.4; 165.8)	
Índice de masa corporal	25.6	3.3	25.8	3.4	22.2	3.5	23.2	3.7
(Límites de confidencia del 95%)	(25.5; 25.7)		(25.4; 26.2)		(22.1; 22.3)		(22.1; 24.3)	
Tiempo en la cinta, seg.	1017	281	811	354	691	240	489	250
(Límites de confidencia del 95%)	(1011; 1022)		(766; 856)		(682; 699)		(414; 564)	
Seguimiento, años	8.4	2.9	6.5	4.0	8.2	2.9	6.5	3.8
(Límites de confidencia del 95%)	(8.3; 8.5)		(6.0; 7.0)		(8.1; 8.3)		(5.4; 7.6)	
Nivel de colesterol total mmol/L	5.45	1.0	6.05	1.20	5.20	0.95	6.05	1.0
(Límites de confidencia del 95%)	(5.43; 5.47)		(5.90; 6.20)		(5.17; 5.23)		(5.7; 6.3)	
Presión sanguínea sistólica, mmHg	120.4	13.1	126.1	17.1	112.2	14.0	124.1	19.5
(Límites de confidencia del 95%)	(120.1; 120.6)		(124.0; 128.3)		(111.7; 112.7)		(118.3; 129.9)	
Presión sanguínea diastólica, mmHg	79.7	9.1	82.4	11.2	74.5	9.1	79.2	9.4
(Límites de confidencia del 95%)	(79.5; 79.9)		(81.0; 83.8)		(74.2; 74.8)		(76.4; 82.0)	
Fumador actual, %	28.5		47.5		21.2		32.6	

Tabla 1. *Características de base de los pacientes hombres y mujeres sobrevivientes y difuntos. Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico, 1970 a 1981.*

La Tabla 2 muestra las tasas de mortalidad por causas generales ajustadas por la edad, según las categorías de aptitud física, en hombres y mujeres. Se muestran los riesgos relativos de muerte con IC del 95% para el quintil "más entrenado" como la categoría de referencia. Los individuos menos entrenados tuvieron un mayor riesgo de muerte que los hombres y mujeres más activos. El incremento en el RR de mortalidad por causas generales fue significativamente mayor para el quintil menos entrenado en los hombres, y para los dos quintiles menos entrenados en las mujeres. Los IC del 95% para el test de tendencia lineal entre las categorías de capacidad física, no incluyeron 1,0, ni para hombres ni para mujeres.

Grupos de aptitud	Persona-año de seguimiento	Nº de muertes	Tasas ajustadas por la edad por 10.000 personas-años	Riesgo relativo	Límites de confianza 95%
Hombres					
1 (bajo)	14515	75	64.0	3.44*	2.05-5.77
2	16898	40	25.5	1.37	0.76-2.50
3	17287	47	27.1	1.46	0.81-2.63
4	18792	43	21.7	1.17	0.63-2.17
5 (alto)	17557	35	18.6	1.00	-
Mujeres					
1 (bajo)	4916	18	39.5	4.65+	2.22-9.75
2	5329	11	20.5	2.42	1.09-5.37
3	5053	6	12.2	1.43	0.60-3.44
4	5522	4	6.5	0.76	0.27-2.11
5 (alto)	4616	4	8.5	1.00	-

Tabla 2*. Tasas de mortalidad por causas generales ajustadas por edad por 10000 persona-años de seguimiento (1970 a 1985) según grupos de aptitud física en hombres y mujeres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico. * Test para tendencia lineal,*

pendiente= -4,5; límites de confianza del 95%, -7,1, -1,9. + Test para tendencia lineal, pendiente= -5,5; límites de confianza del 95%, -9,2, -1,9.

En la Tabla 3 se presentan los RR univariados ajustados por la edad de la mortalidad por causas generales para importantes variables clínicas y de estilo de vida, para hombres y mujeres. Las observaciones muestran un aumento en el riesgo, como es de esperar, para todas las variables excepto el índice de masa corporal (BMI), que muestra una tendencia en la dirección esperada, solamente en las mujeres.

Se realizaron análisis logísticos múltiples para estimar el RR de muerte en las categorías por aptitud física, mientras se ajustan factores que pueden confundir o afectar subsidiariamente los resultados. La medición dependiente fue la mortalidad por todas las causas generales, y el modelo incluyó a la aptitud física y a todas las variables en la Tabla 3. Todas las variables fueron incluidas, a pesar de que el sobrepeso con respecto a la talla, tanto en hombres como en mujeres y la historia familiar de enfermedades coronarias en las mujeres no estuvieron asociadas en una forma estadísticamente significativa con la mortalidad en los análisis univariados. Los RR (IC del 95%) de la aptitud física baja para la mortalidad por causas generales, por cada quintil (Q1 a Q4) comparados con los quintilos de los más entrenados, fueron los siguientes: Q1= 1,53 (1,23 a 1,89); Q2= 1,03 (0,81 a 1,30); Q3= 1,12 (0,89 a 1,40); y Q4= 1,03 (0,81 a 0,28) para hombres; y Q1= 1,98 (1,13 a 3,47); Q2= 1,45 (0,80 a 2,62); Q3= 1,07 (0,55 a 2,09); y Q4= 1,07 (0,55 a 2,23) para mujeres. Se observó una pendiente de dosis-respuesta más pronunciada cuando se agregó al modelo la duración del seguimiento (como una variable continua). Los riesgos relativos (IC del 95%) para los cuatro quintilos menos entrenados, en relación con el quintil más entrenado se expresaron por los siguientes valores: Q1= 1,82 (1,38 a 2,40); Q2= 1,33 (1,0 a 1,78); Q3= 1,29 (0,97 a 1,71); y Q4= 1,06 (0,78 a 1,44) para hombres; y Q1= 3,92 (1,39 a 11,04); Q2= 3,01 (1,05 a 8,65); Q3= 2,06 (0,66 a 6,22); y Q4= 1,55 (0,49 a 4,91) para mujeres. Se evaluaron varios términos de interacción entre las variables independientes, y no fue violada la presunción de una no interacción sobre una escala multiplicativa.

Una enfermedad subclínica podría causar una pobre performance sobre la cinta ergométrica y también llevar a elevadas tasas de mortalidad, en pacientes a los que se presumía como sanos al comienzo del estudio. Se examinaron las tasas de mortalidad en los seguimientos, tanto a corto como a largo plazo, para evaluar la hipótesis de que una enfermedad pre-existente pudiera confundir la relación entre aptitud y mortalidad. Se realizaron análisis de regresión logística para dos subgrupos en la siguiente manera: los primeros tres años de seguimiento, y para un seguimiento extendido luego de los tres años. La medición dependiente fue la mortalidad por todas las causas generales. La aptitud baja fue definida nuevamente, como el primer quintil de la distribución de la misma. Otras variables independientes en los análisis fueron aquellas presentadas en la Tabla 3, para controlar posibles factores interferentes. Los riesgos relativos ajustados por mortalidad por causas generales, en los hombres menos entrenados fueron: seguimiento menor o igual a 3 años, 1,60 (IC 95%; 1,18 a 2,16); y seguimiento mayor a 3 años, 1,45 (IC 95%; 1,08 a 1,96). Los valores correspondientes para mujeres fueron: menor o igual a 3 años, 1,47 (IC 95%; 0,74 a 2,94); y mayor a 3 años, 3,00 (IC 95%; 1,06 a 8,51). Los elevados RR en el último seguimiento, sugieren que la relación entre aptitud y mortalidad es poco probable que se deba enteramente a una acción de confusión de enfermedades subclínicas.

Variable	Prevalencia en personas-años, %	Riesgo relativo	Límites de confianza 95%
Hombres			
Nivel de colesterol ≥ 6,20 mmol/L	19.4	2.21	1.72-2.85
Presión sanguínea sistólica > 140 mmHg	6.9	1.74	1.20-2.52
Indice de masa corporal (BMI) ≥ 27,2	22.8	0.85	0.62-1.67
Fumador actual o abandonó en los últimos 2 años	27.5	2.60	2.03-3.33
Alguno de los padres murió por enfermedad coronaria	20.0	1.60	1.16-2.20
Nivel de glucosa ≥ 6,7 mmol/L	4.9	2.74	1.93-3.89
Mujeres			
Nivel de colesterol ≥ 6,20 mmol/L	11.2	2.69	1.50-4.84
Presión sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg	3.9	3.24	1.52-6.89
Indice de masa corporal (BMI) ≥ 26,9	6.6	1.84	6.80-4.25
Fumadora actual o abandonó en los últimos 2 años	21.6	2.08	1.10-3.91
Alguno de los padres murió por enfermedad coronaria	19.5	1.50	0.72-3.14
Nivel de glucosa ≥ 6,7 mmol/L	1.4	3.73	1.29-10.75

Tabla 3. *Riesgo relativo de mortalidad por la totalidad de causas generales por variables clínicas y de estilo de vida seleccionadas; hombres y mujeres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico.*

Las tasas de mortalidad por causas generales, específicas por edad, entre las categorías de aptitud se muestran en la Figura 1. El panel superior presenta los datos para los hombres, y el inferior, para las mujeres.

En ambos análisis, la declinación en las tasas de mortalidad con niveles de aptitud más elevados es más pronunciada en los individuos mayores.. La pequeña cantidad de muertes entre las mujeres más jóvenes conduce a estimaciones inestables de las tasas de mortalidad en este grupo.

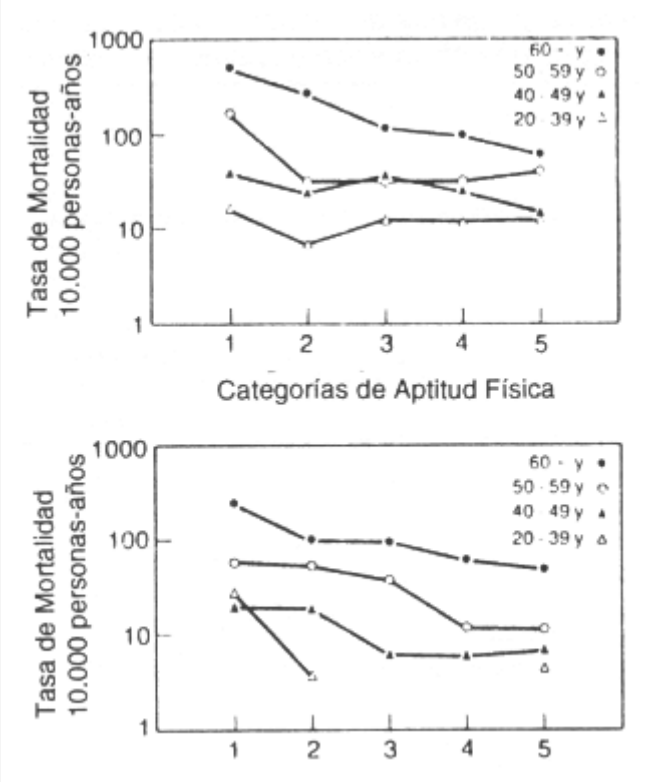


Figura 1. *Tasas de mortalidad por todas las causas generales, específicas por edad, para 10.000 persona-años de seguimiento en 10.224 hombres (arriba) y en 3120 mujeres (abajo) en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico, según los quintilos de aptitud física determinados por el test ergométrico de esfuerzo máximo.*

La Tabla 4 muestra las tasas de mortalidad según causas específicas, por categorías de aptitud, en hombres y mujeres. Los quintilos de aptitud para estos análisis fueron distribuidos en tres grupos, debido al menor número de muertes con causas específicas. Hay pocas muertes por causas específicas en las mujeres, lo que lleva a estimaciones inestables de las tasas; estos resultados deberían ser interpretados con cuidado. Las tasas de muerte por enfermedades cardiovasculares y cáncer muestran una fuerte pendiente entre los grupos de aptitud, tanto en hombres como en mujeres, mientras que esto no se observa para otras causas de muerte.

			Tasas de muerte ajustadas por edad, por 10.000 persona-años			Tendencia (lineal)	
			Grupos de capacidad				
Causa subyacente de muerte *	**N**	**% del total**	**1**	**2 a 3**	**4 a 5**	**Pendiente**	**Inter. de confianza del 95%**
Hombres							
Causas generales	240	100	64.0	26.3	20.3	-10.5	-15.8, -5.2
Enfermedad cardiovascular (ICD-9, 390-448)	66	27.5	24.6	7.8	3.1	-6.0	-8.8, -3.3
Cáncer (ICD-9, 140-208)	64	26.7	20.3	7.3	4.7	-3.5	-6.2, -0.7
Accidentes/externos (ICD-9, 800-999)	44	18.3	4.8	5.8	5.4	-0.4	-1.6, 2.4
Otras causas (especificadas)	46	19.2	11.0	3.7	5.5	0.1	-2.2, 2.5
Otras causas (no especificadas)	20	8.3	8.7	1.3	1.7	-0.4	-2.0, 1.2
Mujeres							
Causas generales	43	100	39.5	16.4	7.4	-11.6	-18.7, -4.6
Enfermedad cardiovascular (ICD-9, 390-448)	7	16.3	7.4	2.9	0.8	-2.3	-5.1, 0.5
Cáncer (ICD-9, 140-208)	18	41.9	16.3	9.7	1.0	-7.5	-11.8, -3.3
Accidentes/externos (ICD-9, 800-999)	5	11.6	3.9	1.0	1.8	-0.1	-3.0, 2.6
Otras causas (especificadas)	7	16.3	7.9	0.9	1.9	-0.4	-3.3, 2.5
Todas las otras no especificadas	6	14.0	5.2	2.0	0.8	-1.3	-3.7, 1.1

Tabla 4. *Tasas de mortalidad por causas específicas ajustada por edad, por 10.000 persona-años de seguimiento (1970 a 1985), según grupos de aptitud física en hombres y mujeres, en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico. * Codificada a través de los certificados oficiales de defunción por la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Edición, revisada. (ICD-9).*

En las Figuras 2 y 3 se presentan los RR de mortalidad por todas las causas generales por tabulaciones cruzadas de los grupos de aptitud y otras variables clínicas y de estilo de vida. En estos estereogramas, el compartimiento posterior izquierdo muestra el RR, presumiblemente con más altos riesgos para el grupo (por ej., menos entrenados y con mayor presión sanguínea sistólica). El grupo con menor riesgo (de referencia) está en el compartimiento delantero derecho de las Figuras. En estos análisis, los puntos límites de los factores de riesgos clínicos y de comportamiento fueron establecidos en una manera arbitraria, para proveer un número adecuado de persona-años para el análisis en cada compartimiento. En estas Figuras se ilustra claramente que hay un aumento en el riesgo de muerte en los hombres y mujeres menos entrenados, y este patrón generalmente se repite a través de los distintos riesgos para otras variables. En varios casos, notablemente, los estereogramas para los hombres, que consideran la tensión sanguínea y el nivel de colesterol, se nota que los pacientes altamente entrenados, a los niveles más altos ya sea de tensión arterial o de colesterol, tienen un menor riesgo que los pacientes no entrenados, con baja tensión sanguínea o nivel de colesterol.

Por ejemplo, hombres entrenados pero hipercolesterolémicos, tienen el doble de riesgo (tasa de muerte de 27 por 10.000 persona-años, en comparación con 14 por 10.000 persona-años) que los hombres entrenados con bajos niveles de colesterol, pero solamente tienen un poco más de un tercio del riesgo (tasa de muerte de 27 por 10.000 persona-años, en comparación con 68 por 10.000 persona-años) que los hombres no entrenados, con bajos niveles de colesterol. Nota del editor: las Figuras 2 y 3 (a continuación), fueron producidas directamente del original; a continuación se incluyen todas las especificaciones traducidas del inglés, para facilitar la comprensión.

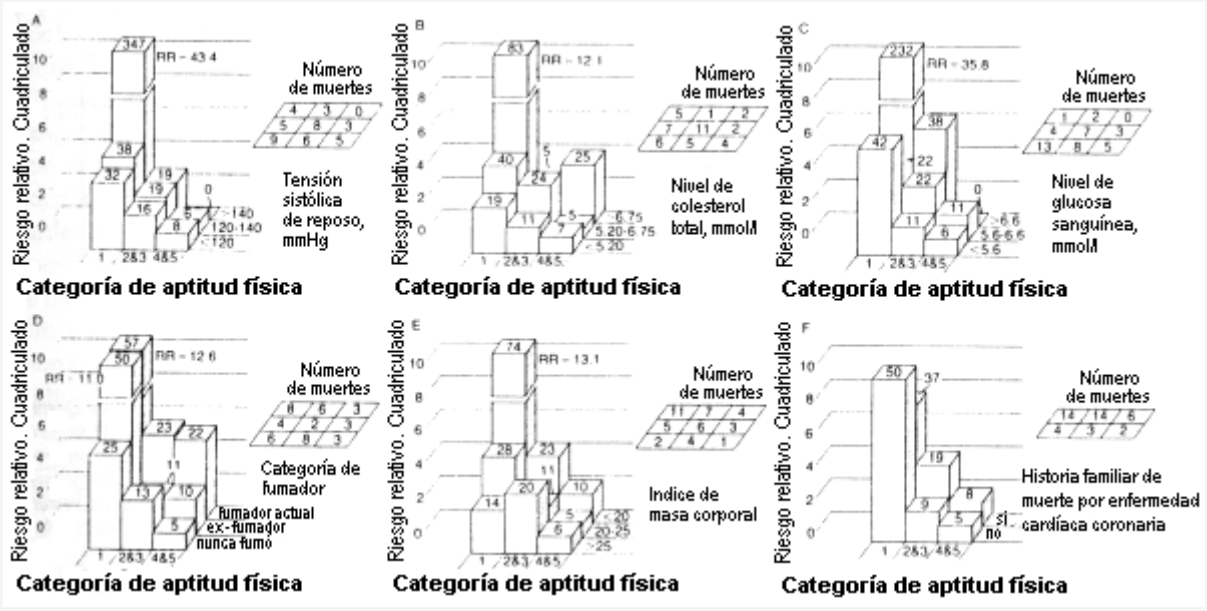


Figura 2. *Riesgo relativo de muerte por todas las causas generales en 3120 mujeres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico, por categorías de aptitud física y tensión arterial (A), nivel de colesterol (B), nivel de glucosa sanguínea (C), hábitos de cigarrillo (D), índice de masa corporal €, e historias de enfermedades coronarias de los padres (F). Cada barra representa el riesgo relativo basado en las tasas de muerte por causas generales, ajustadas por edad por 10.000 persona-años de seguimiento, estableciendo en 1,0 el riesgo relativo del casillero frontal derecho. Los números en la parte superior de las barras representan las tasas de muerte por causas generales, por 10.000 persona-años de seguimiento para cada casillero. En los paralelogramos se muestra el número de muertes para cada casillero.*

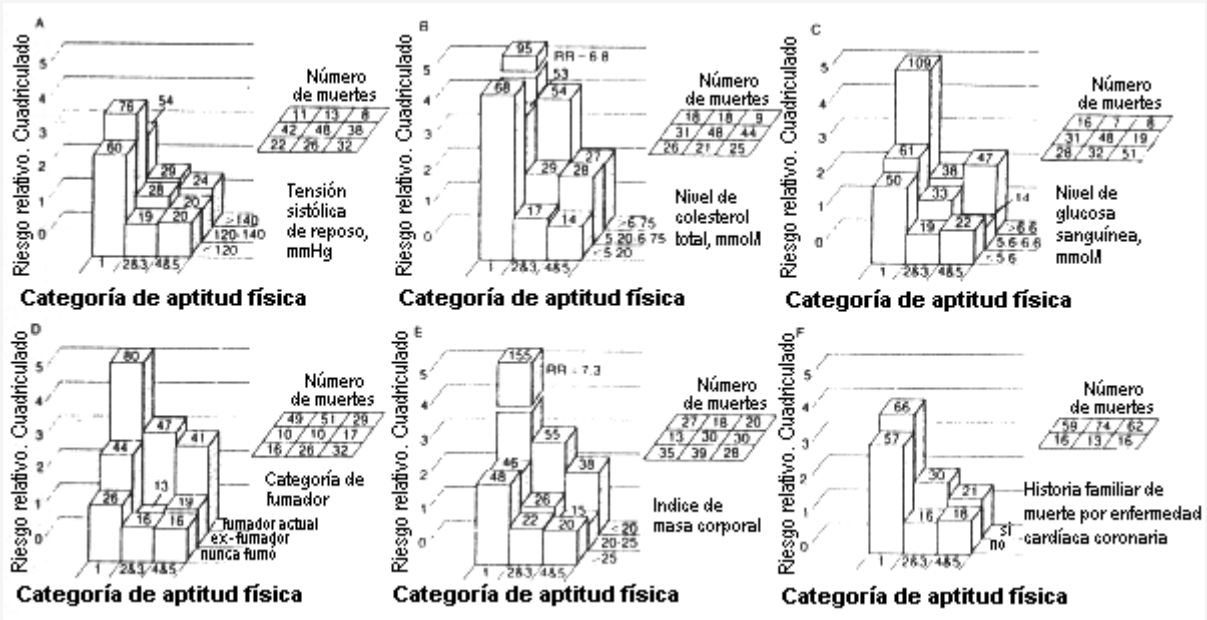


Figura 3. *Riesgo relativo de muerte por todas las causas generales en 10.224 hombres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico, por categorías de aptitud física y tensión arterial (A), nivel de colesterol (B), nivel de glucosa sanguínea (C), hábitos de cigarrillo (D), índice de masa corporal €, e historias de enfermedades coronarias de los padres (F). Cada barra representa el riesgo relativo basado en las tasas de muerte por causas generales, ajustadas por edad por 10.000 persona-años de seguimiento, estableciendo en 1,0 el riesgo relativo del casillero frontal derecho. Los números en la parte superior de las barras representan las tasas de muerte por causas generales, por 10.000 persona-años de seguimiento de cada casillero. En los paralelogramos se muestra el número de muertes para cada casillero.*

Los distintos análisis presentados fueron basados en los quintilos de actividad física. Para presentar los resultados en una

forma más útil clínicamente, en la Figura 4 se muestran las tasas de mortalidad por causas generales calculadas según los equivalentes metabólicos (MET) y el máximo consumo de oxígeno. Los valores MET son múltiplos de la tasa metabólica basal (tasa metabólica en esfuerzo/tasa metabólica basal). Un MET es igual a un consumo de oxígeno de 3,5 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$. En la Figura 4, los valores en MET y máximo consumo de oxígeno son los valores máximos estimados, logrados durante el test ergométrico de esfuerzo máximo. Se muestran las tasas de mortalidad para hombres y mujeres, ajustadas por edad. En estos datos, el nivel de capacidad física está alrededor de los 9 METs (32,5 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$) en las mujeres, y 10 METs (35 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$) en los hombres. Nosotros calculamos las tasas de mortalidad, específicas por edad, de hombres y mujeres a través de las categorías de MET (datos no presentados). Las tasas, especialmente para las mujeres, fueron inestables, presumiblemente debido a los pequeños números en los distintos compartimentos. A pesar de que la interpretación de estos datos es difícil y riesgosa, parece que los síntomas se producen en el mismo punto para cada edad, 9 METs para las mujeres, y 10 METs para los hombres.

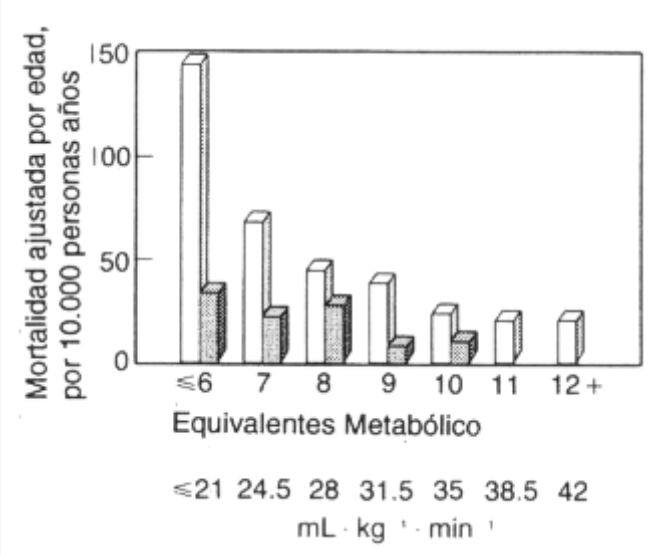


Figura 4. *Tasas de mortalidad por causas generales ajustadas por edad, por 10.000 persona-años de seguimiento según las categorías de aptitud física en 3120 mujeres y 10.224 hombres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico. Las categorías de aptitud física están expresadas aquí como los equivalentes metabólicos máximos (tasa metabólica en esfuerzo/tasa metabólica en reposo) alcanzado durante el test ergométrico de esfuerzo máximo. Un equivalente metabólico (MET) es igual a 3,5* $ml.kg^{-1}.min^{-1}$. *También se muestra el máximo VO2 estimado para cada categoría.*

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis acerca de que un bajo nivel de actividad física es un importante factor de riesgo para la mortalidad por causas generales, en hombres y mujeres. En la Tabla 5 se observa la importancia relativa de un bajo nivel de capacidad y otras características para el riesgo de muerte de personas expuestas. En estos análisis, el bajo nivel de capacidad (quintil menos entrenado) es comparado con los cuatro quintilos superiores. El riesgo atribuible individual de una característica depende, tanto del RR como de la prevalencia de la característica. Los riesgos atribuíbles individuales en la Tabla 5, muestran el beneficio estimado para los individuos que podrían cambiar una característica, desde la categoría de alto riesgo a una de bajo riesgo. Por ejemplo, un hombre con un alto nivel de colesterol podría reducir su riesgo en un 39% si bajara los niveles del mismo. Una mujer desentrenada podría reducir el riesgo de mortalidad casi en un 50% si comenzara a hacer ejercicios.

Los riesgos atribuíbles a la población muestran el porcentaje de muertes en el grupo de estudio que podrían haber sido prevenidas, si se hubieran producido cambios beneficiosos en la población para cada característica. Si todas las personas desentrenadas se hubieran vuelto activas, se podría haber esperado una reducción en las tasas de mortalidad del 9,0% para los hombres, y del 15,3% para las mujeres.

Característica	Prevalencia en persona/años %	Riesgo relativo (Límite de confianza al 95%)	Riesgo atribuible, %	
			Individual	Poblacional
Hombres				
Menor quintilo de aptitud física comparado con todas las otras	17.1	1.58 (1.32, 1,89)	36.7	9.0
Fumador actual o que fumó en los últimos 2 años	27.5	1.08 (0.90, 1.28)	7.4	2.1
Nivel de colesterol sérico ≥ 6,20 mmol/L	19.4	1.65 (1.39, 1.97)	39.3	11.2
Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg	6.9	1.36 (1.05, 1.77)	26.5	2.4
Algún pariente muerto de enf. coronaria	20.0	1.56 (1.26, 1.92)	35.8	10.1
Nivel de glucosa sérica ≥ 6.7 mmol/L	4.9	1.58 (1.21, 2.08)	36.7	2.8
Mujeres				
Menor quintilo de aptitud física comparado con todas las otras	19.3	1.94 (1.30, 2.88)	48.4	15.3
Fumador actual o que fumó en los últimos 2 años	21.6	1.13 (0.84, 1.84)	11.5	2.7
Nivel de colesterol sérico ≥ 6,20 mmol/L	11.2	1.68 (1.09, 2.60)	40.5	7.1
Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg	3.9	2.23 (1.27, 3.90)	55.1	4.6
Algún pariente muerto de enf. coronaria	19.6	1.14 (0.73, 1.77)	12.3	2.7
Nivel de glucosa sérica ≥ 6.7 mmol/L	1.4	3.31 (1.63, 6.72)	69.8	3.1

Tabla 5. *Riesgos atribuíbles individuales y de la población de mortalidad por todas las causas generales para características seleccionadas, en hombres y mujeres en el Estudio Longitudinal del Centro Aeróbico.*

COMENTARIOS

Los resultados presentados en este estudio muestran una fuerte asociación entre capacidad física y mortalidad por causas totales, enfermedades cardiovasculares, y cáncer. Las observaciones son consistentes tanto para hombres como para mujeres y se mantienen luego del ajuste por la edad, nivel de colesterol, presión sanguínea, hábitos de cigarrillo, nivel de glucosa sanguínea en ayuno, historia familiar de enfermedades coronarias, y duración del seguimiento. Las virtudes del estudio son: el test ergométrico de esfuerzo máximo, el hecho de que los participantes no tuvieran enfermedades crónicas conocidas al comienzo del mismo, un amplio rango de capacidades físicas, límites objetivos (mortalidad), una gran muestra (13.344 hombres y mujeres), con un seguimiento extensivo (85.049 persona-años de seguimiento para los hombres y 25.433 para las mujeres), y una gran muestra de mujeres, suficiente para permitir análisis significativos. Nosotros creemos que este es el único estudio de aptitud física y salud que alcanza todos estos criterios.

Enfermedad cardiovascular

Hay cuatro estudios publicados sobre una aptitud física baja y el aumento en el riesgo de enfermedades coronarias (CHD) fatales y no fatales en hombres (19-22) y cinco sobre CHD fatales (22-26). Es difícil comparar los resultados entre los estudios, debido a los diferentes métodos y definiciones de los grupos desentrenados, pero los RR de CHD fatales y no fatales, en estos hombres, es de aproximadamente 2,0 en los distintos estudios (19-22). Estos resultados generalmente se mantienen en los análisis multivariados con ajustes para factores interferentes. Los estudios sobre aptitud y CHD muestran un rango de RR desde 1,4 hasta aproximadamente 5,0, cuando se compara a los hombres menos entrenados con los más entrenados (23, 26). El RR ajustado por edad para la muerte por enfermedades cardiovasculares en nuestro estudio, fue aproximadamente 8,0 tanto para hombres como para mujeres (Tabla 4), cuando se comparó al quintil menos entrenado con los quintilos 4 y 5. Este valor es un poco más alto que los resultados de Lie y cols. (25) (RR= 4,8), y es considerablemente mayor que los de Slattery y Jacobs (24) (RR= 1,5). Nuestros resultados son comparables con los de Ekelund y cols. (26) para la muerte por enfermedades cardiovasculares (RR= 8,5) en hombres.

Los RR reportados en este informe son mayores que los RR promedio en los estudios de actividad física y CHD [aproximadamente 2,0 calculado por Powell y cols. (7)]. El alto RR para una aptitud baja y mortalidad por causas generales, enfermedades cardiovasculares, y cáncer en nuestro estudio, puede estar relacionado con la medición objetiva de la capacidad gracias a los teste ergométricos. Quizás la actividad física tiene una relación más fuerte con la mortalidad de lo que ha sido detectado por los métodos presentes de evaluación de la actividad, pero se refleja a través de la medición objetiva de la aptitud física.

No se ha estudiado con detalle la aptitud física y CHD en las mujeres. Los estudios sobre actividad física y CHD en las mujeres son conflictivos, aproximadamente con el 50% que no muestran ventajas en los grupos activos (7). Muchos de los cuestionarios sobre actividad física usados en los estudios epidemiológicos fueron desarrollados y validados, principalmente para los hombres. Muchas mujeres pueden desarrollar una considerable actividad física con el cuidado de los niños o las tareas domésticas. Si estos cuestionarios clasifican de una manera errónea a las actividades físicas más en mujeres que en hombres, podría ser más probable que los estudios con mujeres sobre los hábitos sedentarios y la enfermedad no mostraran una asociación. La evaluación objetiva de la aptitud física en este estudio muestra asociaciones similares con la enfermedad, tanto en hombres como en mujeres.

Mortalidad por todas las causas generales

Las tasas de mortalidad por causas generales muestran una fuerte asociación inversa entre los grupos de aptitud, tanto en hombres como en mujeres en el presente estudio. Los RR para el quintil menos entrenado, comparados con el quintil más entrenado, fueron de 3,44 en los hombres y 4,65 en las mujeres. La mayor reducción en las tasas de muerte por causas generales, en nuestro estudio, ocurre entre el primer y el segundo quintil. Hay un poco más de declinación, especialmente en las mujeres en la parte media de la distribución por categorías de aptitud, y una reducción continua, solamente marginal, en las tasas de mortalidad en los individuos más entrenados. Estas observaciones tienen una importancia clínica y para la salud pública. En la mayoría de los hombres y mujeres que realizan en forma regular ejercicios moderados se obtienen valores de MET (Figura 4), asociados con un “plateau” en las tasas de mortalidad. Una caminata diaria a paso acelerado de 30 a 60 min será suficiente para producir el nivel de capacidad (9 METs para las mujeres y 10 METs para los hombres) ilustrado en la Figura 4, para la mayoría de los hombres y las mujeres. Estas observaciones también son importantes desde la perspectiva de salud pública; aproximadamente el 30% de los adultos estadounidenses es bastante sedentario (27), y la prevalencia de bajos niveles de aptitud física es consecuentemente alto. También se deben considerar otros aspectos que pueden confundir los resultados. La enfermedad subclínica en el examen de base puede afectar negativamente la performance en el test ergométrico, e incrementar el riesgo de mortalidad durante la etapa de seguimiento. Parece poco probable que esto pudiera ser enteramente responsable de la relación entre aptitud y mortalidad, debido a que los análisis al comienzo y al final del seguimiento arrojan resultados similares. Se ha disminuido la posibilidad de una enfermedad seria, no detectada al comienzo del estudio, teniendo los resultados del test ergométrico de esfuerzo máximo. Los pacientes que no alcanzaron, al menos el 85% de su máxima frecuencia cardíaca estimada previamente, fueron excluídos de este análisis, así como lo fueron los pacientes que tuvieron un ECG anormal durante el ejercicio. La fuerte pendiente dosis-respuesta también apoyo una inferencia causal.

Hay varios mecanismos biológicos posibles que pueden ser responsables de la reducción en el riesgo de mortalidad en los individuos entrenados. Una elevada capacidad física está asociada con distintas variables metabólicas y hematológicas importantes, y estos temas son discutidos con más detalle por Ekelund y cols. (26). Existen, probablemente, efectos beneficiosos indirectos de la aptitud sobre el riesgo de mortalidad; Además, puede haber importantes efectos directos sobre el miocardio. Por ejemplo, un individuo entrenado tiene una mejor función ventricular izquierda y quizás pueda ser más capaz de sobrevivir a un infarto de miocardio. La capacidad física al comienzo fue evaluada objetivamente por un test ergométrico de esfuerzo máximo. El cambio en la capacidad luego del inicio del estudio, produce una clasificación errónea, pero esto debilita la relación entre aptitud o capacidad y mortalidad, más que fortalecerla. La aptitud física tiene determinantes tanto genéticos como ambientales; ha sido bien establecido que el entrenamiento mejora la capacidad física, normalmente en un 15 a 20% en hombres y mujeres de mediana edad (28). Estudios anteriores sugirieron, en 1971, que aproximadamente el 90% de la variación interindividual en la máxima potencia aeróbica puede ser explicada por factores hereditarios (29), pero estudios más recientes ubican al componente genético en aproximadamente un 30% (30). Presumiblemente, los atletas tienen ventajas genéticas en términos de capacidad física. Sin embargo, Paffenbarger y cols. (4) reportaron que es la actividad física como adulto, no como atleta universitario, lo que está asociada con una reducción en el riesgo de mortalidad en alumnos de Harvard. Muchos otros factores de riesgo para las enfermedades coronarias tienen un componente genético pero esto no altera su validación o influencia causal. Debe ser considerada la representatividad de nuestra población. Estos pacientes están relativamente bien educados y provienen de un nivel socio-económico medio y alto. Sin embargo, acerca de las variables clínicas claves, tales como los niveles de colesterol, niveles de triglicéridos, y tensión arterial, estas son bastantes similares a las de participantes de otros grandes estudios epidemiológicos, como el Estudio de Prevalencias Clínicas en Investigaciones Lipídicas, o los realizados por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud (31). De cualquier manera, nuestros resultados deben ser generalizados con precaución. En resumen, los resultados de este estudio muestran una fuerte y consistente relación inversa entre aptitud física y

mortalidad, en hombres y mujeres. Estas observaciones parecen no estar perturbadas por la edad y otros factores de riesgo. Los niveles moderados de aptitud física, que son obtenidos por la mayoría de los adultos, parecen protegerlos contra la mortalidad temprana. La especificidad de este efecto es la evidencia que está, en gran parte, limitado a la reducción en las tasas de muerte por enfermedades cardiovasculares o cáncer, en los hombres y mujeres más entrenados. La fuerza de las asociaciones y la alta prevalencia de los hábitos sedentarios, sumados a los bajos niveles de aptitud física, producen altas estimaciones de riesgos atribuíbles, y sugiere que estas características constituyen un importante problema de salud pública que requiere de una atención muy especial.

Agradecimientos

Este estudio fue apoyado, en parte, por una beca de investigación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (AG 06945) del Instituto Nacional de Envejecimiento, Bethesda, Md.

Agradecemos al Cuerpo de Consejo Científico del Instituto para Investigaciones Aeróbicas (Lester Breslow, MD; William Haskell, PhD; William Kannel, MD; y Norman Kaplan, PhD) por su ayuda y guía durante todo el estudio; a Aron Blair, PhD; Kenneth Powell, MD; Carl Caspersen, PhD; Neil Gordon, MBBCh; y Robert Hyde, MA, por sus comentarios en los primeros bosquejos; a Beth Barlow, MS, por su asistencia con los análisis gráficos y estadísticos; a los médicos de la Clínica K. Cooper por su colaboración para la colección de los datos; y a Michelle LaVergne por la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Paffenbarger RS Jr, Hale WE (1975). Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med. 292: 545-550*
2. Vena JE, Graham S, Zielezny M, Swanson MK, Barnes RE, Nolan J (1985). Lifetime occupational exercise and colon cancer. *Am J Epidemiol. 122: 357-365*
3. Morris JN, Pollard R, Everitt MG, et al (1980). Vigorous exercise in leisure time: protection against coronary heart disease. *Lancet. 2: 1207-1210*
4. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Stinmetz CH (1984). A natural history of athleticism and cardiovascular health. *JAMA. 252: 491-495*
5. Leon AS, Connett J, Jacobs DR JR, Rauramaa R (1987). Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor International Trial. *JAMA. 258: 2388-2395*
6. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC (1986). Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med. 314: 605-613*
7. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS (1987). Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health. 8: 253-287*
8. LaPorte RE, Dearwater S, Kauley JA, Slemenda C, Cook T (1985). Cardiovascular fitness: is it really necessary?. *Physician Sports Med. 13: 145-150*
9. Blair SN (1985). Physical activity leads to fitness and pays off. *Physician Sports Med. 13: 153-157*
10. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, Sutton JR, McPherson B, eds (1984). Proceedings of the International Conference on Exercise, Fitness, and Health. *Champaign, III. Human Kinetics. In press*
11. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH (1984). Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA. 252: 487-490*
12. Blair SN, Cooper KH, Gibbons LW, Gettman LR, Lewis S, Goodyear N (1983). Changes in coronary heart disease risk factors associated with increased treadmill time in 753 men. *Am J Epidemiol. 118: 352-359*
13. Balke B, Ware RW (1959). An experimental study of physical fitness in Air Force personnel. *US Armed Forces Med J. 10: 675-688*
14. Pollock ML, Bohannon RL, Cooper KH, et al (1976). A comparative analysis of four protocols for maximal treadmill stress testing. *Am Heart J. 92: 39-46*
15. Pollock ML, Foster C, Schmidt D, et al (1982). Comparative analysis of physiologic responses to three different maximal graded exercise test protocols in healthy women. *Am Heart J. 03: 363-373*
16. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al (1988). Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: results from the CASS registry. *N Engl J Med. 319: 1365-1369*
17. Miettinen OS (1974). Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait, or intervention. *Am J Epidemiol. 99: 325-332*
18. Truett J, Cornfield J, Kannel W (1967). A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis. 20: 511-524*
19. Peters RK, Cady LD Jr, Bischoff DP, Bernstein L, Pike MC (1983). Physical fitness and subsequent myocardial infarction in healthy workers. *JAMA. 249: 3052-3056*
20. Sobolsky J, Kornitzer M, De Backer G, et al (1987). Protection against ischemic heart disease in the Belgian Physical Fitness Study: physical fitness rather than physical activity?. *Am J Epidemiol. 125: 601-610*
21. Wilhelmsen L, Bjure J, Ekstrom-Jodal B, et al (1981). Nine years follow-up of a maximal exercise test in a random population sample of middle-aged men. *Cardiology. 68 (supple 2): 1-8*

22. Erikssen J (1986). Physical fitness and coronary heart disease morbidity and mortality: a prospective study in apparently healthy, middle-aged men. *Acta Med Scand Suppl. 711: 189-192*
23. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V (1983). Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol. 2: 565-573*
24. Slattery ML, Jacobs DR Jr (1988). Physical fitness and cardiovascular disease mortality: the US Rail-road Study. *Am J Epidemiol. 127: 571-580*
25. Lie H, Mundal R, Erikssen J (1985). Coronary risk factors and incidence of coronary death in relation to physical fitness: seven-year follow-up study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J. 6: 147-157*
26. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS (1988). Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med. 319: 1379-1384*
27. Caspersen CJ, Christenson GM, Pollard RA (1986). Status of the 1990 physical fitness and exercise objectives-evidence from NHIS 1985. *Public Health Rep. 101: 587-592*
28. American College of Sports Medicine (1986). Guidelines for Exercise Testing and Prescription. *Philadelphia, Pa: Lea & Febiger*
29. Klissouras V (1971). Heritability of adaptive variation. *J Appl Physiol. 31: 338-344*
30. Bouchard C (1986). Genetics of aerobic power and capacity. In: Malina RM, Bouchard C, eds. Sport and Human Genetics. *Champaign, III: Human Kinetics: 59-88*
31. Blair SN, Kannel WB, Kohl HW, Goodyear N, Wilson PWF (1989). Surrogate measures of physical activity and physical fitness: evidence for sedentary traits of resting tachycardia, obesity, and low vital capacity. *Am J Epidemiol. 129: 1145-1156*

Cita Original

Steven N. Blair, Harold W. Kohl, Ralph S. Paffenbarger, Debra G. Clark, Kenneth H. Cooper, Larry W. Gibbons. Capacidad Fisica y Tasa de Mortalidad Para Todas las Causas en General: Un Estudio Prospectivo de Hombres y Mujeres Sanos. JAMA, Vol. 262, Nro. 17, pp. 2395-2401, 1989.