

Reanálisis del estudio de *Carlos J. Finlay* acerca del mosquito como vector de la fiebre amarilla

A Fresh look at Carlos J. Finlay's Study on the Mosquito as a Vector of Yellow Fever

Javier Ballesteros^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-6713-1916>

¹Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Neurociencias. Leioa, España.

*Autor para la correspondencia: javier.ballesteros@ehu.eus

RESUMEN

Introducción: El primer registro de la asociación causal entre el mosquito *Aedes aegypti* y la transmisión de la fiebre amarilla, lo constituyó la comunicación presentada por *Carlos J. Finlay* a la Academia de Ciencias de La Habana en 1881. El científico cubano mostró los resultados de la inoculación, por picadura de mosquito infectado, en cinco sujetos de un conjunto de 20 personas sanas.

Objetivo: Reanalizar la evidencia mediante la aplicación de técnicas estadísticas aún no desarrolladas en tiempo del científico cubano, y evaluar la fortaleza de la evidencia causal.

Métodos: Los resultados se analizaron mediante el test exacto de Fisher, el factor de Bayes y la diferencia de riesgos, el riesgo relativo y el *odds ratio* de la asociación. Se valoró la fortaleza de la evidencia de la asociación causal mediante criterio estadístico sin desconocer los criterios de causalidad más actualizados.

Resultados: El test exacto de Fisher fue altamente significativo ($p = 0,009$), y el factor de Bayes (24,9) resultó compatible con una evidencia fuerte a favor de la asociación entre la inoculación y el desarrollo de la enfermedad. También apoyaron la asociación, la diferencia de riesgos (0,55; IC 95 %: 0,15-0,96), el riesgo relativo (18,7; IC 95 %: 1,12-310,3) y el *odds ratio* (43,4; IC 95 %: 1,68-1119,7).



Conclusiones: Los resultados de *Finlay* resultaron robustos, y se ajustaron a los criterios de causalidad para explicar la transmisión de la fiebre amarilla por el mosquito.

Palabras clave: Carlos J Finlay; fiebre amarilla; mosquito.

ABSTRACT

Introduction: The first record of the causal association between the *Aedes aegypti* mosquito and the transmission of yellow fever was the communication submitted by Carlos J. Finlay to the Havana Academy of Sciences in 1881. The Cuban scientist showed the results of inoculation, by infected mosquito bite, in five subjects from a group of 20 healthy people.

Objective: To revise the evidence through the use of statistical techniques not yet developed at the time of the Cuban scientist and to evaluate the strength of the causal evidence.

Methods: Results were analyzed using Fisher's exact test, Bayes factor, and risk difference, relative risk, and odds ratio of association. The strength of the evidence of the causal association was assessed using statistical criteria minding the most up-to-date causality criteria.

Results: Fisher's exact test was highly significant ($p = 0.009$), and the Bayes factor (24.9) was compatible with strong evidence in favor of the association between inoculation and disease development. The association was also supported by the risk difference (0.55; 95% CI: 0.15-0.96), the relative risk (18.7; 95% CI: 1.12-310.3), and the odds ratio (43.4; 95% CI: 1.68-1119.7).

Conclusions: Finlay's results were robust, and adjusted to the causality criteria to explain the transmission of yellow fever by mosquitoes.

Keywords: Carlos J Finlay; yellow fever; mosquito.

Recibido: 25/01/2023

Aceptado: 20/02/2023

Introducción



Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/bync/4.0deed.es_ES

El primer registro de la asociación causal entre el mosquito *Aedes*, como vector/transmisor de la fiebre amarilla, –y, por lo tanto, la originalidad de su descubrimiento– es la comunicación presentada por *Carlos J. Finlay* en la Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana, el 14 de agosto de 1881, y publicado en sus Anales al año siguiente.⁽¹⁾

En esa comunicación, *Finlay* mostró el resultado del desarrollo de la enfermedad en un grupo de cinco sujetos inoculados por picadura de mosquito infectado. Esos cinco sujetos conformaron una parte de un conjunto de 20 personas sanas “no aclimatadas a la enfermedad y en observación durante la duración del estudio”,⁽¹⁾ que se realizó entre junio y agosto de 1881.

La inoculación de los sujetos experimentales se hizo mediante la picadura de un mosquito que previamente había picado a un sujeto enfermo con diagnóstico clínico de fiebre amarilla. De los cinco sujetos, reservorios de la enfermedad, dos fallecieron a causa de la fiebre amarilla. Todos los sujetos experimentales residían en La Cabaña y fueron inoculados en Prado 52.

El reanálisis de los resultados históricos de *Finlay*, que se propone en este artículo, permitió contextualizar sus hallazgos, y proporcionar un ejemplo docente de la aplicación de métodos epidemiológicos en la evaluación de asociaciones causales.

El estudio de *Finlay* y su obra, constituye un homenaje a todos los higienistas e infectólogos que, entre finales del siglo XIX, y principios del siglo XX, pusieron las bases del conocimiento de la etiología de las enfermedades infecciosas; además, de un recordatorio de que a veces, la prioridad de un descubrimiento no conlleva necesariamente a su aceptación y reconocimiento inmediato en el momento de producirse.^(2,3)

Los objetivos de este artículo son dos, i) analizar la evidencia presentada por *Finlay* mediante la aplicación de técnicas estadísticas comunes en la actualidad, pero aún no desarrolladas en su tiempo, y ii) evaluar la fortaleza de la evidencia causal presentada en la comunicación a la Academia de Ciencias, de acuerdo a las sugerencias sobre criterios de causalidad de *Hill*,⁽⁴⁾ revisados y actualizados.⁽⁵⁾

Métodos

La transcripción de la comunicación de *Finlay* a la Academia de Ciencias de La Habana, constituyó la fuente primaria de los hallazgos.⁽¹⁾ Se utilizaron, además, los trabajos de *Domínguez*,⁽²⁾ *López*⁽³⁾ y *Fricker y Rigdon*⁽⁶⁾ para contextualizar y discutir los resultados.



Los datos presentados por *Finlay*, se analizaron mediante el test exacto de Fisher para valorar la asociación entre la inoculación y el desarrollo de la fiebre amarilla; y el factor de Bayes (FB), para evaluar la fortaleza de la evidencia en apoyo a la hipótesis nula y alternativa (FB₀₁ y FB₁₀, respectivamente). Se estimó la diferencia de riesgos de presentar fiebre amarilla tras la inoculación experimental, para estimar el impacto a nivel poblacional, así como el riesgo relativo y el *odds ratio*, para reflejar el impacto a nivel individual. Se valoró la fortaleza de la evidencia de la asociación causal presentada por *Finlay* mediante una modificación actualizada⁽⁵⁾ de las sugerencias de *Hill*⁽⁴⁾ para evaluar causalidad en estudios observacionales. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa R (<https://cran.r-project.org/>) y el paquete (metafor);⁽⁷⁾ además de JASP (<https://jasp-stats.org/>), para valorar el FBs. El anexo recoge el código de R para replicar los análisis.

Resultados

Descripción de los sujetos

El nombre de los voluntarios participantes en el estudio de *Finlay*, sus iniciales, tal y como figuran en la comunicación a la Academia de Ciencias de La Habana; la fecha de inoculación y sus resultados^(1,2) (tabla 1).

Tabla 1 - Sujetos inoculados y resultados de la inoculación

Nombre	Iniciales	Fecha inoculación	Resultado
<i>Francisco Beronat Mayarol</i>	FB	1881-06-30	Fiebre amarilla benigna
<i>Alejandro López Castillo</i>	ALC	1881/07/22	Fiebre amarilla abortiva
<i>Domingo López Fernández</i>	DLF	1881/07/31	Fiebre amarilla abortiva
<i>Domingo Grases Blanco</i>	DGB	1881/08/02	Sin diagnóstico de fiebre amarilla
<i>Blanco Isidoro Caballero</i>	IC	1881/08/15	Sin diagnóstico de fiebre amarilla

La cita de *Finlay*:⁽¹⁾

[...] los individuos que acabo de citar son los únicos a quienes he inoculado con el mosquito [...] y que desde el 22 de Junio [sic] hasta ahora (en el término de siete semanas) no han ocurrido entre mis veinte observados más casos de fiebre amarilla confirmada, ni tampoco de forma abortiva, que los tres primeros inoculados.



Asociación entre la inoculación y el desarrollo de la enfermedad

Se muestran los resultados de la inoculación con mosquitos “cargados” a partir de la comunicación a la Academia de Ciencias de La Habana (tabla 2).

Tabla 2 - Resultados de la inoculación

Grupo	Resultado positivo	Resultado negativo	Total
Inoculados	3	2	5
No inoculados	0	15	15
Total	3	17	20

Con estos datos, el valor del test exacto de Fisher para la asociación entre inoculación y consecuencia resultó altamente significativo ($p = 0,009$) (nivel de significación de $p < 0,05$), por lo que se rechazó la hipótesis nula de no asociación. Sin embargo, un p -valor que no se acompañó de un tamaño del efecto, puede presentar problemas de interpretación. El p -valor indicó la probabilidad de encontrar el resultado observado u otro más extremo de acuerdo con la hipótesis nula, pero no evaluó la fortaleza de la asociación. El FB es un valor numérico que refleja el cociente entre las verosimilitudes de la hipótesis alternativa (H_1) y la hipótesis nula (H_0), y puede permitir una mejor interpretación de los resultados. Se presentaron diversos puntos de corte del FB y la interpretación de sus resultados⁽⁸⁾ (tabla 3).

Tabla 3 - Interpretación del factor de Bayes

Factor de Bayes	Interpretación
>100	Evidencia extrema a favor de H_1
30 – 100	Evidencia muy fuerte a favor de H_1
10 – 30	Evidencia fuerte a favor de H_1
3 – 10	Evidencia moderada a favor de H_1
1 – 3	Evidencia anecdótica a favor de H_1
1	No hay evidencia a favor de ninguna hipótesis
1/3 – 1	Evidencia anecdótica a favor de H_0
1/3 – 1/10	Evidencia moderada a favor de H_0
1/10 – 1/30	Evidencia fuerte a favor de H_0
1/30 – 1/100	Evidencia muy fuerte a favor de H_0
<1/100	Evidencia extrema a favor de H_0

Los resultados del análisis del FB con un valor de prácticamente 25 para los datos de *Finlay*, se tomaron como una evidencia fuerte a favor de la hipótesis alternativa de asociación entre la inoculación y el desarrollo de la enfermedad (fig. 1).

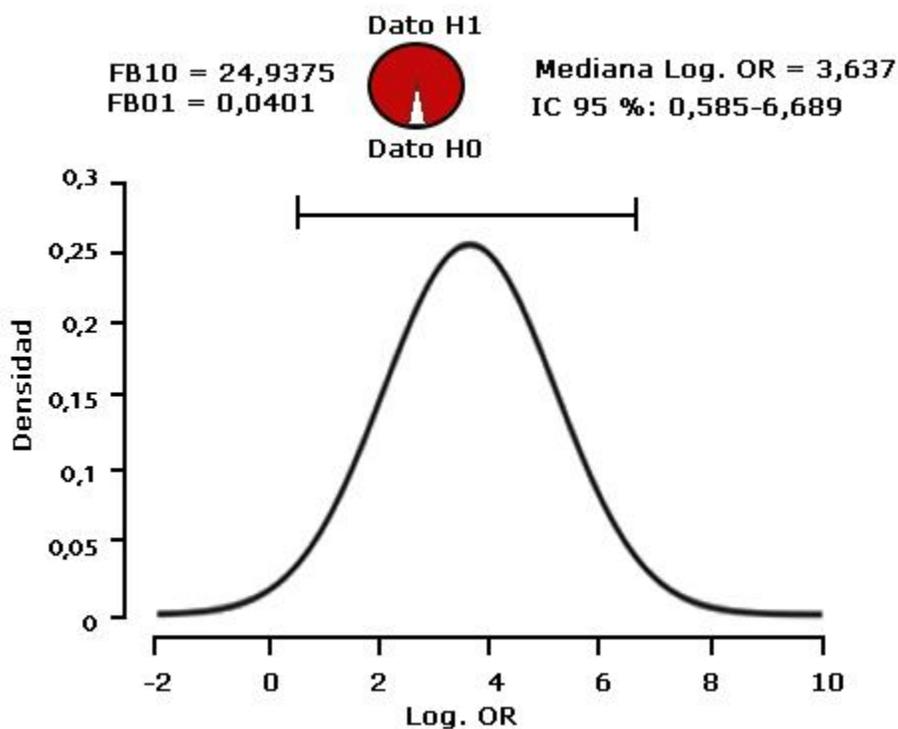


Fig. 1 - Factor de Bayes.

La diferencia de riesgos de 0,55 (IC 95 %: 0,15-0,96), implicó que, de 100 personas inoculados, 55 más que en el grupo control (de 15 a 96 sujetos más), desarrollarían la enfermedad (fig. 2).

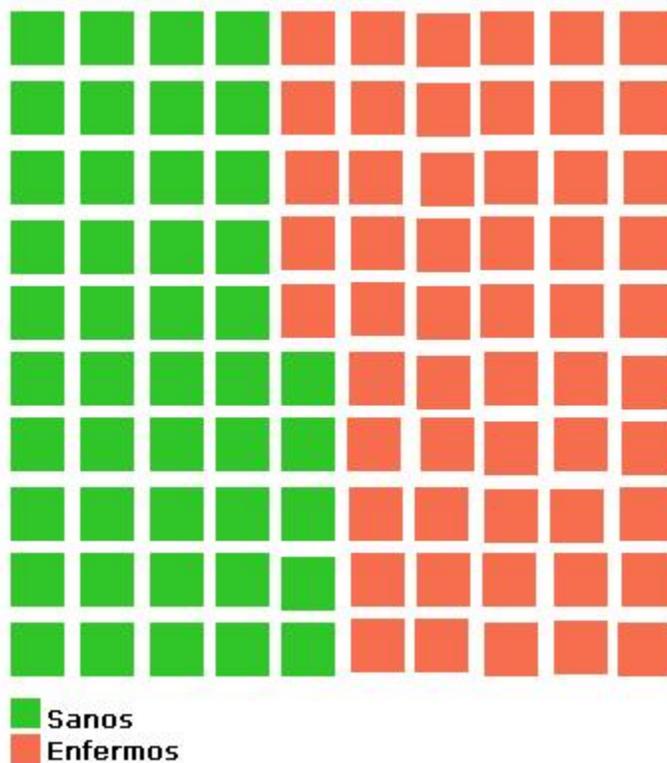


Fig. 2 - Diferencia de riesgos expresada en una población de 100 sujetos.

El riesgo relativo de 18,7 (IC 95 %: 1,12-310,29), implicó que un sujeto inoculado tuvo 177 % más de riesgo de desarrollar la enfermedad (12 a 309 % más).

El *odds ratio* de 43,4 (IC 95 %: 1,68-1119,68), determinó que un sujeto inoculado tuvo 43 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad (entre 2 a 1120 veces más).

Ajuste de los resultados a los criterios de causalidad

Se aplicaron los criterios de causalidad en estudios observacionales porque, aunque *Finlay* realizó una manipulación experimental de la intervención, no se hizo de forma aleatoria, y su diseño de series de casos se ubicaba más próximo a un diseño observacional (con la inclusión de posibles sesgos de selección, confusión, e información), que de un diseño propiamente experimental.

Se muestra la adaptación de *Howick* y otros,⁽⁵⁾ de los criterios de causalidad de *Hill*⁽⁴⁾ (Cuadro).

Cuadro - Criterios de causalidad

Tipos de evidencias y criterios para evaluar causalidad		
Evidencia directa	Evidencia mecanicista	Evidencia paralela
Asociación causal, no espuria, entre la exposición y el resultado:	Proceso causal que conecta la exposición y el resultado:	Apoyo a la hipótesis causal por estudios relacionados con resultados similares:
Fortaleza de la asociación	Mecanismo de acción plausible	Replicación de resultados
Temporalidad	Coherencia con el conocimiento	Similaridad con otros procesos
Gradiente dosis-respuesta	-	-

No se incluyeron los procesos de *Hill* de especificidad (una única causa y un único efecto, no aplicable en general), y de experimento, incluido en la evidencia directa.

Fuente: Hill;⁽⁴⁾ Howick y otros.⁽⁵⁾

Se explican a continuación los tres tipos de evidencias y sus efectos.

Evidencia directa

Fortaleza de la asociación

Se presenta los resultados de la estimación puntual del tamaño del efecto estimado previamente en las distintas métricas, y su interpretación (tabla 4).

Tabla 4 - Tamaños del efecto y su interpretación

Tamaño del efecto	Interpretación
DR=0,55	La aparición de fiebre amarilla es 55 % más probable en los inoculados
RR=18,70	La inoculación incrementa el riesgo de presentar fiebre amarilla en 1,767 %
OR=43,40	La inoculación incrementa 43 veces el <i>odds</i> de presentar fiebre amarilla

DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*.

La estimación del tamaño del efecto en la escala absoluta de diferencia de riesgos arrojó 0,55, mientras que en la escala de riesgo relativo, 18,70, y 43,40 en la escala del *odds ratio*. Todos ellos efectos importantes y significativos ($p < 0,05$). El apoyo a la hipótesis alternativa presentó un valor del FB, $FB_{10} = 24,9$, que implica una evidencia fuerte a favor de la diferencia en el resultado según las intervenciones. Por otro lado, los tamaños del efecto resultaron demasiado grandes para explicarse por factores de confusión.



Una crítica al estudio de *Finlay*, consistió en que no se controló la posible infección natural en una zona epidémica para la fiebre amarilla. Pero, en todo caso, ese posible sesgo de información, tendería a la hipótesis nula por la mala clasificación de sujetos respecto de la intervención. Presentaría una dilución del efecto de la intervención, dado que lo más probable sería que los sujetos control presentarían fiebre amarilla por exposición natural.

Proximidad temporal (la causa precede al efecto y hay un margen temporal apropiado entre la causa y el efecto) o espacial (la causa ocurre en el mismo sitio de la intervención)

En palabras de *Finlay*, en la descripción de la primera inoculación y sus resultados:

El día 28 de Junio [sic] llevé [...] un mosquito cogido antes de que hubiera picado, y le hice picar y llenarse de sangre en el brazo de un enfermo [...] que se hallaba en el quinto día de fiebre amarilla, perfectamente caracterizada, y de cuya enfermedad falleció dos días después. Habiendo luego elegido a F.B., uno de los veinte individuos sanos no aclimatados a esa enfermedad [...] le hice picar, el 30 de Junio [sic] por el mismo mosquito. Teniendo entonces en cuenta que la incubación de la fiebre amarilla [...] varía de uno a 15 días –seguí observando al citado F.B. El día 9 [de Julio] [sic], empezó a sentirse mal, y el 14 [de Julio] [sic], entró en el Hospital con una fiebre amarilla benigna, pero perfectamente caracterizada por el íctero y la presencia de albúmina en la orina.

En resumen, *Finlay* inoculó a un sujeto sano con la picada de un mosquito infectado y observó la presencia de fiebre amarilla dentro del período de incubación. La intervención precedió claramente al resultado que se produjo en el intervalo temporal esperado. La duración de los experimentos presentados a la Academia de Ciencias de La Habana se llevó a cabo en algo más de 40 días, de junio (28/06/1881) a agosto de 1881 (14/08/1881).

Gradiente dosis-respuesta y su reversibilidad

Este es el único criterio para el que no existe información en la comunicación de *Finlay*, aunque no es un criterio apropiado en este caso, que implica el análisis de un vector de transmisión, no un fármaco, o una exposición que puede presentarse a distintas dosis o niveles.



Evidencia mecanicista

Plausible mecanismo de acción (biológico, químico, mecánico)

En la primera parte de su comunicación (antes de la descripción de las inoculaciones), *Finlay* presentó una extensa revisión relacionada con posibles factores de transmisión, y de la biología y, variabilidad geográfica del mosquito (*Culex* mosquito en sus notas), que identificó como vector de la enfermedad. Avanzaba el posible mecanismo de acción a partir de:

[...] admitir la existencia de una causa material transportable, que podrá ser un virus amorfo, un germen animal o vegetal, una bacteria, etc., pero que constituye [...] un algo tangible que ha de comunicarse del enfermo al hombre sano para que la enfermedad se propague.

Y a partir del conocimiento de la biología del mosquito:

[...] como quiera que la disposición de las lancetas del mosquito se adapta muy bien a retener partículas que se encuentren suspendidas en los líquidos que el insecto ingiere, no puede negarse la posibilidad de que un mosquito conserve en sus lancetas partículas del virus contenido en una sangre enferma y con el mismo inocule a las personas a quienes en lo sucesivo vaya a picar.

Por lo que:

Es evidente que [...] el mosquito [...] se encuentra en condiciones admirables de aptitud para llevar de un individuo a otro una enfermedad que fuese transmisible por medio de la sangre, toda vez que tiene múltiples ocasiones de chupar sangre, y también de inficionar a distintos individuos.

Coherencia con el conocimiento

Finlay presentó una extensa introducción y revisión del conocimiento actualizado y coherente con su hipótesis del mosquito como transmisor de la fiebre amarilla.

Evidencia paralela

Replicación de resultados



La comunicación de *Finlay* constituyó la primera demostración de la transmisión de la fiebre amarilla por el mosquito, no hubo replicación de resultados por otros estudios independientes. La única replicación fue intraestudio: la serie de cinco sujetos inoculados experimentalmente. *Finlay*, tuvo claridad en que sus resultados debían ser replicados cuando señaló que:

[...] se debe aplazar el juicio respecto a la eficacia de la inoculación para cuando sea posible experimentar en condiciones absolutamente decisivas, esto es, fuera de la zona epidémica.

La replicación de los hallazgos de *Finlay* –en condiciones experimentales más controladas– esperó 20 años, hasta que la IV Comisión, presidida por *Walter Reed*, en 1901, confirmó los resultados, sin dudas, la fiebre amarilla se transmite por el mosquito y no de persona a persona.

Similaridad con otros procesos

Finlay justificó también la hipótesis de transmisión por vector sobre la base de los conocimientos sobre otras enfermedades:

[...] asimilando esta enfermedad (la fiebre amarilla) a la viruela y, a la vacuna, me dije que, para inocularla habría que ir a buscar la materia inoculable en el interior de los vasos de un enfermo de fiebre amarilla, y llevarla también al interior de un vaso sanguíneo de otro individuo en aptitud de recibir la inoculación.

Interpretación de los hallazgos de *Finlay* en 1881

La presentación de *Finlay* en la Academia de Ciencias de La Habana, constituyó un reporte de series de casos en los que describió la fecha y la forma en que “cargó” un mosquito mediante la picadura a un sujeto claramente enfermo de fiebre amarilla; la fecha en la que ese mosquito picó/inoculó al sujeto voluntario, y el resultado de esa inoculación. No incluyó ningún argumento numérico (frecuencia o porcentajes de enfermedad en inoculados y no inoculados). En la conclusión tercera de su comunicación, expuso los principales resultados de su estudio de manera narrativa:

La experimentación directa para determinar si el mosquito puede transmitir la fiebre amarilla de la manera indicada, se ha reducido a cinco tentativas de inoculación, con una sola picada, y éstas [sic], dieron por resultado: un caso de fiebre amarilla benigna, pero perfectamente caracterizada con albuminuria e íctero; dos casos calificados de fiebre amarilla abortiva por los facultativos de asistencia; y dos de fiebres efímeras ligeras, sin carácter definido.

Discusión

La descripción de series de casos estableció la forma más común de presentar los resultados de la investigación clínica a finales del siglo XIX. Los métodos que se utilizaron aquí para analizar los datos de las tablas que recogen los resultados de los experimentos de *Finlay* (test exacto de Fisher, FB, diferencia de riesgos, RR, y OR), no se habían desarrollado aún en vida del científico cubano (1833-1915).

Karl Pearson fue el primero en desarrollar, en 1900, métodos para analizar tablas de contingencia, que incluyeron tablas de 2×2 . La corrección de sus grados de libertad la realizó *Fisher* en 1922. Este estadístico y biólogo inglés, presentó en 1935, citado por *Fricker*,⁽⁶⁾ lo que se conoce como el test exacto de Fisher.

El FB, para comparar la verosimilitud de distintas hipótesis, se presentó en 1939 por *Jeffreys* en su obra *Theory of probability*.⁽⁹⁾

En relación con el diseño del estudio, *Finlay* presentó una manipulación experimental no aleatorizada, pero en 1925 *Fisher* justificó la aleatorización en diseños experimentales en su libro *Statistical Methods for Research Workers*.⁽¹⁰⁾

La utilización de la diferencia de riesgos, RR, y de OR, como índices epidemiológicos del efecto a nivel poblacional (diferencia de riesgos) y a nivel individual (RR y OR), no se describió hasta la década de 1950, en los primeros desarrollos cuantitativos de la epidemiología.⁽¹¹⁾

Los criterios de causalidad planteados por *Finlay* se ajustaron a los de estudios observacionales desarrollados 50 años después de la muerte del científico cubano.

La replicación de sus resultados por *Walter Reed*, y la aceptación generalizada del mosquito como vector de transmisión de la fiebre amarilla, se hizo 20 años después de su comunicación original y no siempre se le citaba.

Posiblemente, entre los años 1875 y 1881, mediante la abstracción científica y un razonamiento lógico y brillante, llegó *Finlay* a su teoría y, en particular a sus grandes descubrimientos, uno sobre el contagio de



las enfermedades epidémicas, novedoso y revolucionario y otro, el descubrimiento del vector biológico en la transmisión de la fiebre amarilla.

Esta es una nueva forma de pensamiento para la época y fue *Finlay* quien condujo a la ciencia médica mundial a una nueva fase de su desarrollo, y no solo hizo ciencia, sino que fue un hombre de la práctica sanitaria, educativa y social.^(12,13)

Este artículo presenta los resultados de *Carlos J. Finlay* como se analizarían en la actualidad.

Se concluye que los resultados de *Finlay* son robustos y se ajustan a los criterios de causalidad para explicar la transmisión de la fiebre amarilla por el mosquito.

Referencias bibliográficas

1. Finlay CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. An Real Acad Cienc Médicas Físicas Nat Habana. 1882; XVIII:147-69.
2. Domínguez F. Carlos J. Finlay, su centenario (1933), su descubrimiento (1881), estado actual de su doctrina (1942). La Habana: Cultural SA; 1942.
3. López Sánchez J. Finlay. El hombre y la verdad científica. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1987
4. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965 [24/02/2023];58(5):295-300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>
5. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? J R Soc Med. 2009;102(5):186-94. DOI: <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>
6. Fricker RD, Rigdon SE. Yellow fever Discovering the cause and designing effective experiments. Significance. 2020;17(3):22-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/1740-9713.01402>
7. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. J Stat Softw. 2010 [acceso 18/01/2023];36(3):1-48. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>



8. Beard E, Dienes Z, Muirhead C, West R. Using Bayes factors for testing hypotheses about intervention effectiveness in addictions research. *Addiction*. 2016 [acceso 18/01/2023];111(12):2230-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347846/>
9. Jeffreys H. *Theory of probability*. London: Oxford University Press; 1948.
10. Fisher R. *Statistical methods for research workers*. New York: Hafner Publishing Company; 1925.
11. Poole C. On the Origin of Risk Relativism. *JSTOR*. 2010 [acceso 18/01/2023];21(1):3-9. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/25662798>
12. Guzmán Tirado MG. Oración Finlay 2005 [editorial]. *Rev Cubana Med Trop*. 2006 [acceso 24/02/2023];58(1):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000100001&lng=es
13. Menendez Cabezas A. Oración Finlay. *Hum Méd*. 2021 [acceso 24/02/2023];21(1):e1962. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hummed/hm-2021/hm211h.pdf>

Anexo

Código de análisis de R

```
## Código de R para replicar los análisis
## Paquetes necesarios (instalarlos si no lo están)
Library (metafor)           # tamaños del efecto
Library (waffle)           # gráfico de gofre
## test exacto de Fisher
tbl <- matrix [c (3, 2, 0, 15)], nrow = 2,
byrow = TRUE)             # able 2x2 tbl
fisher.test (tbl)
## tamaños del efecto
## Diferencia de riesgos (RD) y gráfico
RD <- metafor:escalc (measure = "RD",
                    ai = 3, bi = 2,
                    ci = 0, di = 15)
RD                          # RD y su varianza
metafor: rma(yi = RD$yi, vi = RD$vi,
measure = "RD")            # RD e IC 95%
waffle: waffle(parts = c(sanos = 45,enfermos = 55),
```



```
rows = 10)          # gráfico de la RD
## Riesgo relativo (estimación como ln RR)
Ln RR <- metafor::escalc (measure = "RR",
                          ai = 3, bi = 2,
                          ci = 0, di = 15)

ln RR              # ln RR y su varianza
metafor::rma (yi = ln RR$yi, vi = ln RR$vi,
              measure = "RR")          # lnRR e IC 95%
exp (2.9267)        # RR
exp (0.1160)        # IC 95% inferior
exp (5.7375)        # IC 95% superior
## Odds ratio (estimación como ln OR)
lnOR <- metafor::escalc (measure = "OR",
                        ai = 3, bi = 2,
                        ci = 0, di = 15)

lnOR              # lnOR y varianza
metafor::rma (yi = lnOR$yi, vi = lnOR$vi,
              measure = "OR")          # lnOR e IC 95%
exp (3.7705)        # OR
exp (0.5201)        # IC 95 % inferior
exp (7.0208)        # IC 95 % superior
```

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.