

Los Estudios Epidemiológicos

Introducción

El propósito del presente ensayo es hacer una breve descripción de los diferentes tipos de estudios con los que cuenta la epidemiología para contribuir al progreso de la ciencia médica.

Es conveniente iniciar el ensayo revisando las características generales de los procedimientos que constituyen las herramientas básicas para la obtención del conocimiento científico, es decir, los estudios observacionales o no-experimentales y los estudios experimentales. En cuanto a los primeros, la característica fundamental es que el investigador no posee la facultad de decidir qué sujetos van a estar expuestos a la influencia de un cierto factor bajo estudio, aún cuando sea posible decidir cuándo y dónde se ha de realizar la investigación (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976). Lo anterior tiene gran importancia puesto que en medicina el hecho de trabajar con seres humanos limita bastante la posibilidad de realizar estudios de tipo experimental. En cuanto a los segundos, los puntos relevantes son los siguientes: el investigador posee la facultad de decidir las variables que van a tomar parte en el estudio, el tiempo de realización, el número de sujetos participantes, las características individuales y, lo que es más importante, puede decidir con toda libertad qué sujetos serán sometidos a una determinada exposición o influencia

determinando también la duración y la intensidad de dicha exposición.

Una vez hechas las consideraciones previas es posible ir ahora al caso específico de la investigación epidemiológica. Si se parte de la definición de que la epidemiología es el estudio de la distribución de la enfermedad, o de una condición fisiológica, en una población humana y de los factores que influyen tal distribución (Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Lilienfeld, 1978) se puede, entonces, centrar diciendo que la investigación epidemiológica se encuentra vinculada esencialmente al trabajo con seres humanos pero, en contraste con el clínico, el interés epidemiológico está en el grupo más que en el individuo aislado.

La diferencia mencionada entre los enfoques clínico y epidemiológico de ninguna manera resulta excluyente, ya que por el contrario es perfectamente complementaria. Esto se demuestra atendiendo a los que han sido reconocidos como propósitos generales de los estudios epidemiológicos y que son los siguientes (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976): a) Diagnóstico situacional de salud de un grupo o comunidad; b) Dilucidación, complemento o evaluación del conocimiento sobre la etiología de una enfermedad, o de un grupo de ellas, con lo cual también contribuye a mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad; y c) Evaluación de las acciones

preventivas o curativas, en particular desde la perspectiva de la salud pública.

Para cumplir con los propósitos enunciados la epidemiología, al igual que otras disciplinas, dispone de varias alternativas; unas basadas en el experimento y otras que son de tipo no-experimental.

Sería demasiado presuntuoso, y no es el objetivo de este ensayo, tratar de revisar con detalle cada uno de los distintos tipos de estudios epidemiológicos; sin embargo, lo que sí parece congruente es revisar en forma breve las características generales que los sustentan sobre la base de una taxonomía.

La denominación, y por ende la clasificación de los estudios epidemiológicos, es un asunto complejo que ha generado una gran cantidad de escritos conteniendo diversas propuestas; algunos autores intentan conciliar los términos pero, hasta la fecha, no parece haber un consenso. En este documento tomaremos como base el modelo propuesto por Lilienfeld (1980b).

Inicialmente, los estudios epidemiológicos pueden ser divididos en función a la asignación de los sujetos que constituyen el grupo de estudio. Cuando la asignación es no-controlada se plantea un estudio observacional y cuando es controlada se plantea un estudio experimental.

A continuación revisaremos las características generales tanto de los estudios observacionales como de los estudios experimentales llegando, en cada una de estas dos grandes ramas, a elaborar consideraciones por separado de las distintas variantes metodológicas que contienen.

Estudios observacionales Estudios descriptivos

Este tipo de estudio, cuya naturaleza básica está en la observación como alternativa ante la imposibilidad de realizar un experimento formal, ha constituido quizás el campo más fértil para la epidemiología. Como ejemplos destacados que ofrecen los estudios observacionales pueden citarse los célebres trabajos de John Snow (1813-1858) sobre el cólera (Snow, 1965) y los de Joseph Goldberger (1874-1929) sobre la pelagra (Goldberg, 1914).

En medicina, la selección de temas y la asignación de prioridades para la investigación se

encuentra condicionada por el hecho frecuente de que en países como México no se dispone de una base descriptiva que permita dimensionar la importancia real de una enfermedad, o de un grupo de ellas, en el contexto particular de una comunidad o región y una época determinadas. Ante problemas como éste la epidemiología ha respondido con un fecundo desarrollo de la metodología de investigación basada en la observación sistemática de los fenómenos que afectan a la salud.

El punto común en los estudios observacionales es la conceptualización de la variable tiempo. Es posible relacionar dos puntos a través del tiempo: un factor o característica bajo estudio –causa- y una enfermedad determinada –efecto. Es necesario recordar que debido a la naturaleza no-experimental de este tipo de estudios la característica metodológica más destacada es la de no poder controlar la asignación de los sujetos que se estudian.

La secuencia más usual para el estudio epidemiológico de las enfermedades es la siguiente. Para la identificación del perfil de los problemas de salud en una comunidad, o para iniciar el estudio de algún problema particular, el recurso inicial es el de conducir estudios que aporten una descripción general de la distribución de las enfermedades en función de las características de la población. En esta categoría de estudios descriptivos se encuentran los trabajos que relatan la casuística de algún problema de salud en términos de morbilidad y/o mortalidad acudiendo a fuentes de información fácilmente accesibles; después tenemos los estudios de corte transversal que permiten obtener una imagen, una fotografía o una radiografía en un punto específico del tiempo acerca de la magnitud de un problema de salud en una comunidad, además de su coexistencia con ciertos factores de interés. Una variante de los estudios de corte transversal consiste en repetir la observación en varios puntos del tiempo siguiendo una secuencia; estos son los llamados estudios longitudinales.

Una vez elaborada la base descriptiva, el paso siguiente son los estudios de carácter analítico;

en esta fase se dispone de dos posibilidades: los estudios retrospectivos (casos y controles) y los estudios prospectivos (cohortes). Los estudios retrospectivos se inician cuando el efecto ya se ha presentado y “regresan” en el tiempo para buscar el antecedente de exposición a la supuesta causa. En cambio, los estudios prospectivos parten de la identificación de la posible causa en un grupo de población y se sigue al grupo a través del tiempo para determinar en qué individuos se presenta el efecto.

Estudios de corte transversal y estudios longitudinales

En un estudio de corte transversal, o cruzamiento seccional, se intenta proporcionar una imagen “instantánea” del estado que guarda un problema determinado con relación a una población. La finalidad del estudio puede ser exclusivamente descriptiva o, con muchas limitaciones, puede tener un carácter analítico (Macmahon, 1976).

En el primer caso, un estudio de corte transversal es sinónimo de un estudio de prevalencia; es decir, un estudio en el que se describe la magnitud de un problema de salud en la población. Una publicación que ejemplifica este tipo de estudios es “The prevalence of diabetes mellitus in a rural community in Irak” (Fouad, 1979). En este artículo los autores se limitan a detectar el número de diabéticos en una población rural sin relacionarlo con otros factores tales como clase social, hábitos dietéticos, tabaquismo, etcétera.

En el segundo caso el estudio se realiza para probar hipótesis que se hayan propuesto acerca de la relación entre uno o varios factores y la presencia de una enfermedad. La condición para estos trabajos es que tanto los factores involucrados como la enfermedad que se estudia se encuentren presentes en los individuos al momento de realizar la investigación. En este tipo de estudios se puede utilizar también un grupo control que permita comparar la frecuencia con que se presenta el factor sospechoso entre las personas sin la enfermedad. Por ejemplo, el estudio de Bucher et al., intenta establecer una asociación entre dos fenómenos que coinciden en el tiempo: la enfermedad hemolítica del

recién nacido (eritroblastosis fetal) por grupo ABO y la raza (Bucher, 1976). En este caso, a pesar de que los dos eventos están siendo estudiados en un mismo momento, sí es posible establecer una relación temporal entre ambos. Es decir, si se encuentran diferencias en la frecuencia de eritroblastosis fetal entre los grupos estudiados éstas serán determinadas por la raza puesto que la raza no puede ser consecuencia de la enfermedad hemolítica.

Por otra parte, hay casos donde la relación no es tan clara; supongamos que se quiere estudiar una probable asociación entre alguna enfermedad y la ocupación del sujeto; en este caso no será fácil saber si el individuo enfermó a causa del trabajo que realiza o si escogió esa ocupación porque la enfermedad le impide trabajar en otras actividades. Pese a sus limitaciones, los estudios de corte transversal son muy útiles puesto que permiten ensayar varias hipótesis simultáneamente y sirven de base para proponer estudios analíticos más elaborados. Por otro lado, su ejecución consume poco tiempo y su costo es bajo (Lilienfeld, 1980a).

Otro recurso de gran utilidad es la repetición de los estudios transversales a intervalos determinados (cada año, cada cinco años, cada estación del año, etcétera) durante algún período específico respetando la condición de que los estudios estén realizándose siempre con la misma población. A esta variante se le denomina estudio longitudinal. Además de la utilidad ya mencionada para los estudios transversales, en el caso de los estudios longitudinales se agrega la ventaja de que es posible establecer las tendencias ya sea de la distribución de las enfermedades o, también, de los factores que interese estudiar (Abramson, 1979).

Por lo general, utilizando los procedimientos propios de los estudios de corte transversal se realiza una gran cantidad de trabajos de investigación médica. Es importante hacer énfasis en las descripciones generales de la morbilidad y/o de la mortalidad. La forma más elemental de iniciar el estudio epidemiológico de una enfermedad es revisar su casuística en un grupo de población definido utilizando la información de los registros rutinarios. Como ejemplo de los grupos que pueden estudiarse se tienen a los derechohabientes de una

institución, a las personas que son atendidas en algún hospital, a las personas que son atendidas en un servicio de consulta externa, etcétera.

Las fuentes de información para estos estudios suelen ser los registros hospitalarios o institucionales; tal es el caso de los expedientes clínicos, los registros especiales de ciertas enfermedades, los protocolos de autopsia, los resultados de exámenes de laboratorio y rayos X, entre otros. También es posible acudir a las fuentes oficiales tales como los registros de defunción, las notificaciones de padecimientos infectocontagiosos u otros (Lilienfeld, 1980a).

La utilidad de los estudios descriptivos es que permiten establecer una retroalimentación en la planificación de los servicios que se ofrecen a la población de referencia; también constituyen el punto de partida para investigaciones más detalladas que delineen la historia natural del padecimiento en cuestión (Macmahon, 1976). Su principal limitación se deriva de la naturaleza del grupo estudiado, ya que generalmente constituyen muestras sesgadas de la población por lo cual debe tenerse mucho cuidado al tratar de generalizar los resultados (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a).

Estudios analíticos estudios retrospectivos (casos y controles)

A partir de la publicación de la primera investigación de este tipo aparecida en 1926 (Lane-Clayton, 1926), los estudios de casos y controles han hecho aportaciones sobresalientes a la medicina. De particular importancia son los estudios realizados durante la década de los cincuentas, ya que sentaron los procedimientos metodológicos generales que son utilizados hasta nuestros días. La finalidad de los estudios retrospectivos es probar alguna hipótesis que se haya propuesto sobre la etiología de una enfermedad, es decir, se dedican al análisis de una presunta relación entre el desarrollo de un cierto padecimiento y la presencia de algún factor o característica sospechosa (Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Barker, 1979).

Si se asume que la enfermedad no ocurre al azar es obvio, entonces, que cuando en un

individuo o grupo humano se presenta una enfermedad esa ocurrencia ha sido determinada por el contacto previo con uno o varios factores capaces de dar origen a ese estado. En forma opuesta, puede suponerse que una población libre de esa enfermedad no estuvo expuesta a los factores condicionantes o que, de algún modo, estuvo protegida ante la exposición.

Sobre la base de observaciones clínicas, o a través de análisis especiales, los estudios de casos y controles revisan situaciones de exposición a factores sospechosos comparando grupos de individuos enfermos (casos) con grupos de individuos sanos (controles), según la frecuencia observada en cada grupo de la exposición previa al factor sospechoso. Si a través del análisis estadístico de los datos puede establecerse que efectivamente la presencia del factor en estudio es significativamente más frecuente entre los casos que entre los controles puede hablarse, entonces, de una asociación entre la enfermedad y dicho factor.

En un estudio de esta naturaleza se buscan las causas a partir de un efecto que ya se presentó; por este motivo los estudios de casos y controles son conocidos también como estudios retrospectivos. Este término ha generado confusión al crear la idea de que toda investigación hecha con datos del pasado es un estudio retrospectivo. Por ello es necesario enfatizar que el término no tiene, en este caso, la connotación cronológica que sugiere sino que se refiere a la secuencia en la que el investigador observa los fenómenos en estudio (Abramson, 1979; Macmahon, 1976).

Los estudios de casos y controles aparecen con gran frecuencia en la literatura médica; su realización es rápida y económica puesto que utilizan información ya recolectada; sin embargo, su mayor ventaja es que permiten estudiar enfermedades poco frecuentes en la población (Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Barker, 1979).

No consideramos oportuno tratar aquí los pormenores metodológicos de estos estudios pero sí consideramos importante aclarar que el rigor en la selección de casos y controles en asegurar la comparabilidad es el punto fundamental para el éxito del estudio. Cuando

la investigación está deficientemente planificada y/o ejecutada es muy probable que lo que pretendía ser originalmente un estudio de casos y controles termine por ser únicamente el estudio de una serie de casos con escaso o nulo valor inferencial.

El lector interesado en tener buenos ejemplos de estos estudios puede consultar el trabajo de Doll y Hill (1952) que establece la asociación entre cáncer de pulmón y tabaquismo, así como el estudio de Sartwell et al., sobre enfermedad tromboembólica y consumo de anticonceptivos orales (Sartwell, 1969).

Estudios prospectivos (cohortes)

El tipo de estudios epidemiológicos de observación que más se acerca al experimento es el estudio prospectivo o de cohortes. Su característica fundamental es la de iniciarse con la detección de una supuesta causa y luego seguir a una población a través del tiempo hasta determinar si se presenta o no el efecto.

Para realizar un estudio prospectivo, una vez formulada la hipótesis, se define a un grupo que participará en la observación; éste puede ser un subgrupo de edad, el conjunto de individuos que practican una profesión e, incluso, una comunidad completa. Después se clasifica a los individuos de acuerdo a la presencia o ausencia de la supuesta causa que puede ser una característica personal o la exposición a un factor ambiental, o ambas.

A continuación la población bajo estudio es observada a través el tiempo mediante la aplicación de cuestionarios o exámenes físicos en forma periódica, la revisión de registros (rutinarios o especiales) o una combinación de dichas posibilidades. La duración del seguimiento puede ser desde algunos meses hasta varios años. Diversos factores tales como la cantidad de recursos económicos disponibles, el tamaño de la población bajo estudio, la posibilidad de facilidades diagnósticas y la supuesta duración del período de incubación o latencia influyen para determinar el tiempo que durará el estudio (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Barker, 1979).

Aunque es muy difícil establecer las "indicaciones" para realizar un estudio prospectivo, puede

considerarse que su mayor utilidad radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades más o menos comunes como es el caso de la hipertensión arterial o el de la enfermedad coronaria. Entre las ventajas de los estudios de cohortes cabe mencionar la posibilidad de medir múltiples variables, de estimar el riesgo atribuible o fracción etiológica a cada variable en la génesis de la enfermedad y, también, la posibilidad de medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad. Como desventajas, las más relevantes son el alto costo que suelen tener estos trabajos y el riesgo que durante su realización (especialmente si están planificados a varios años) se produzca algún descubrimiento que contradiga la hipótesis establecida para el estudio (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a; Barker, 1979).

Existen múltiples ejemplos de estudios prospectivos. Destacan por su magnitud y duración el estudio sobre enfermedades cardiovasculares que se lleva a cabo en la localidad de Framingham, USA, desde principios de los años cincuenta (Dawber, 1951) y el estudio de médicos británicos sobre consumo de tabaco y cáncer pulmonar iniciado por Richard Doll y Bradford Hill (Doll, 1954).

Estudios experimentales

El campo de la experimentación epidemiológica ofrece grandes posibilidades pero, simultáneamente, conlleva riesgos importantes sobre todo por las limitaciones de tipo ético que acarrea la experimentación en seres humanos (Hill, 1977). Los métodos de la epidemiología experimental son útiles también para el trabajo con animales de laboratorio pero aquí se presenta otra limitante que es la dificultad para inferir al ser humano los resultados observados en los animales.

La realización de un estudio experimental requiere de la formación de un grupo que recibirá alguna intervención y de otro grupo con iguales características que sirva como control para medir las diferencias atribuibles a la intervención. Esto requiere un gran cuidado por parte del investigador al elaborar los criterios de aceptación y permanencia en el estudio, ya que existen múltiples causas capaces de romper la comparabilidad entre los grupos y que, en consecuencia, impiden estimar el efecto de la

intervención experimental (Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Goldberg, 1914).

En la rama correspondiente a los estudios experimentales se encuentra una nueva dicotomía: los ensayos comunitarios (estudios cuasiexperimentales) y los ensayos clínicos (estudios experimentales). El punto fundamental para establecer la diferencia entre estos dos tipos de estudios radica en la utilización del procedimiento de asignación al azar o asignación aleatoria (Lilienfeld, 1980a; Gilbert, 1974; Peto, 1976; Zelen, 1974).

Ensayos comunitarios (estudios cuasiexperimentales)

Para la realización del estudio se toma una comunidad completa y se le provee de algún factor específico que interesa estudiar para después establecer el efecto de tal intervención en comparación con otra comunidad similar en donde no se realizó intervención alguna. En los estudios de este tipo no es posible determinar el número de sujetos y el grado en que reciben la influencia del factor específico. La evaluación de los resultados incluye la comparación de los indicadores que midan el efecto previsto para el factor de interés en la comunidad estudiada con los correspondientes a la otra comunidad que sirve como control.

Un ejemplo destacado de ensayo comunitario es la evaluación de la adición de flúor al agua para la prevención de la caries dental. En este caso, después de haber advertido una baja frecuencia de caries entre las personas de ciertas comunidades en donde el agua de ingesta contenía una elevada concentración natural de fluoruros, se planteó la propuesta de estudiar el efecto de la agregación experimental de flúor al abastecimiento de agua de una comunidad. Para el experimento se escogieron dos comunidades de características similares; en una de ellas se agregaron fluoruros al abastecimiento de agua mientras que en la otra no se modificó el contenido de flúor en el agua el cual, además, era naturalmente bajo.

Los resultados obtenidos mediante exámenes repetidos de las poblaciones demostraron que en

la comunidad en donde se realizó la intervención experimental la tasa de caries dental resultó menor que la correspondiente a la otra comunidad en donde no se modificaron los contenidos de fluoruros del agua (Mather, 1976).

Ensayos clínicos (estudios experimentales)

Este tipo de investigaciones resulta de particular interés ya que es precisamente aquí en donde se requiere de una colaboración más estrecha entre el clínico y el epidemiólogo. Además, da lugar para hacer algunas consideraciones sobre la ética médica y para regresar a la discusión del procedimiento de asignación al azar o asignación aleatoria.

La característica principal del ensayo clínico radica en la asignación al azar de los sujetos para la formación de un grupo experimental y de un grupo control. Ante el problema de inferir los resultados a una población de referencia los principales recursos metodológicos incluyen el apareamiento y la estratificación del universo de estudio en función de aquellas variables cuya influencia sobre el resultado previsto es conocida, por ejemplo: edad, género, raza, gravedad del padecimiento, etcétera. De esta manera, al formar dos grupos al azar se tiene la garantía de que tales grupos son comparables en todos los factores con excepción del que se desea estudiar (Fouad, 1979; Lane-Clayton, 1926; Peto, 1976; Zelen, 1974). La aplicación fundamental de los ensayos clínicos es la evaluación del efecto de algún procedimiento profiláctico, terapéutico o de intervención con relación a una enfermedad específica o a un grupo de ellas.

Por tratarse de experimentación con seres humanos es evidente que la realización de un ensayo clínico trae aparejada la necesidad de tomar en consideración una variedad de argumentos éticos. Aunque antes de proponer un ensayo clínico se requiere tener una serie de evidencias que ofrezcan una buena probabilidad de éxito, de cualquier modo siempre se tendrá un rango de incertidumbre dentro del cual los individuos pueden sufrir un daño en lugar de un beneficio. Por otra parte, también puede presentarse la situación de que los recursos disponibles sean limitados;

por tanto, en caso de que se vaya a producir un beneficio la pregunta es ¿quiénes lo van a recibir?; desde el punto de vista metodológico la respuesta es emplear el procedimiento de asignación al azar, ya que las presiones por recibir un procedimiento aún en experimentación pueden ser muy intensas y afectar el desarrollo del estudio (Abramson, 1979; Lilienfeld, 1980a; Macmahon, 1976; Hill, 1977).

Por lo general, los ensayos clínicos se proponen cuando ha sido identificada alguna alternativa para la prevención o el tratamiento de una enfermedad, o bien, cuando se tienen evidencias de que una simplificación de la atención médica que normalmente se ofrece no acarrearía perjuicios al individuo y sí, en cambio, permitiría un ahorro de los recursos del sistema de salud.

Existen numerosos ejemplos de trabajos de este tipo. Como casos destacados se tienen los estudios comparativos del resultado de tratar pacientes con infarto miocárdico agudo en unidades coronarias contra el resultado del tratamiento proporcionado en el propio domicilio del paciente (Murphy, 1977). Otro caso interesante es la evaluación del resultado de la cirugía de “by-pass” coronario como terapéutica alternativa para la angina de pecho (Willoughby, 1979); por último, como ejemplo de valoración de fármacos puede citarse un estudio que compara la utilización de la salicilazosulfapiridina contra la utilización de cromoglicato disódico para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa (Dean, 1942). 

Franco-Monsreal José, Lara-Zaragoza Erika Beatriz, Villa-Ruano Nemesio, Ramón-Canul Lorena Guadalupe, Cardaña-Bozziere Ingrid Montserrat, Flores-Primo Argel, Galván-Valencia Oscar Trinidad, Meza-Jiménez María de Lourdes, Mota-Magaña Lizbeth y Ruiz-Gómez Luis Miguel
Universidad de la Sierra Sur

Referencias bibliográficas

- Abramson Jh.
1979 Survey methods in community medicine. 2nd Ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.
- Barker DJP, Rose G.
1979 Epidemiology in medical practice. 2nd Ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1979.
- Bucher KA et al.
1976 Racial difference in incidence of ABO hemolytic disease. Amer J Pub Health. 66:854-8.
- Dawber TR et al.
1951 Epidemiological approaches to heart disease. The Framingham study. Amer J Public Health. 41:279-86.
- Dean Ht, Arnold Ra, Elvove E.
1942 Domestic water and dental caries. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental experience in 4425 white children, aged 12-14 yeas, of 13 cities in 4 states. Public Health Reports. 57:1119-55.
- Doll R, Hill AB.
1952 A study of the aetiology of carcinoma of the lung. British Medical Journal. 2:1271-86.
- Doll R, Hill AB.
1954 The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. Brit Med J. 1:1451-5.
- Fouad Mk, Al-Kasab et al.
1979 The prevalence of diabetes mellitus in a rural community in Irak. International Journal of Epidemiology. 8:69-71.
- Gilbert JP.
1974 Randomization of human subjects. New England Journal of Medicine. 291:1305-6.
- Goldberger J.
1914 The etiology of pellagra. The significance of certain epidemiological observations with respect thereto. Public Health Rep. 29:1683-6.
- Hill AB.
1977 A short textbook of medical statistics. Hodder & Stoughton, London.
- Lane-Clayton JE.
1926 A further report on cancer of the breast. Reports on Public Health and Medical Subjects 32: ministry of Health, London: H.M.S.O.
- Lilienfeld Am, Lilienfeld De.
1980a Foundations of epidemiology. 2nd Ed., Oxford University Press, New York.
- Lilienfeld Am.
1980b Advances in quantitative methods in epidemiology. Public Health Reports. 95:462-9.
- Lilienfeld De.
1978 Definitions of epidemiology. Amer J Epidemiology. 107:87-90.

- Macmahon B, Pugh Tf. Principios y métodos de epidemiología. 2nd Ed., La Prensa Médica Mexicana, México, 1976.
- Mather HG et al.
1976 Myocardial infarction: a comparison between home and hospital care for patients. British Medical Journal. 1:925-9.
- Murphy ML et al.
1977 Treatment of chronic stable angina: a preliminary report of survival data of the randomized veterans administration cooperative study. New England Journal of Medicine. 297:621-7.
- Peto R et al.
1976 Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient: introduction and design. British Journal of Cancer. 34:585-612.
- Sartwell PE et al.
1969 Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case control study. Amer J Epidemiol. 90:365-80.
- Snow J.
1965 On the mode of communication of cholerae. En: "Snow on cholerae" (reproduction). Commonwealth Fund, New York, 1936. Reimpreso por Hafner Publishing Co., New York.
- Willoughby CP et al.
1979 Comparison of disodium cromoglycate and sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. Lancet. 1:119-22.
- Zelen M.
1974 The randomization and stratification of patients to clinical trials. Journal of Chronic Diseases. 27:365-75.