

Tipos de estudios clínico epidemiológicos

Pita Fernández S.

Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.
Pita Fernández, S. Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; DuPont Pharma, S.A.; Unidad de epidemiología Clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47. Actualización 28/02/2001.

Los estudios epidemiológicos clásicamente se dividen en Experimentales y No experimentales. En los estudios experimentales se produce una manipulación de una exposición determinada en un grupo de individuos que se compara con otro grupo en el que no se intervino, o al que se expone a otra intervención. Cuando el experimento no es posible se diseñan estudios no experimentales que simulan de alguna forma el experimento que no se ha podido realizar (1-5). En la Tabla 1 se resumen los diferentes tipos de estudios. Si ha existido manipulación pero no aleatorización se habla de estudios Cuasi-experimentales. Existen diferentes clasificaciones de los diferentes estudios y así también algunos autores describen los estudios como se señalan en la Tabla 2. ⁽⁶⁾

Tabla 1. Tipos de Estudios Epidemiológicos I	
Experimentales	No Experimentales
<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico • Ensayo de campo • Ensayo comunitario de intervención 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios ecológicos • Estudios de prevalencia • Estudios de casos y controles • Estudios de cohortes o de seguimiento

Tabla 2. Tipos de Estudios Epidemiológicos II	
DESCRIPTIVOS	
<ul style="list-style-type: none"> • En Poblaciones <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios ecológicos • En Individuos <ul style="list-style-type: none"> ○ A propósito de un caso ○ Series de casos ○ Transversales / Prevalencia 	
ANALÍTICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Observacionales <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios de casos y controles ○ Estudios de cohortes (retrospectivos y prospectivos) • Intervención <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensayo clínico ○ Ensayo de campo ○ Ensayo comunitario 	

Las diferentes estrategias de los diferentes estudios han hecho que en la literatura científica exista una proliferación de nombres y sinónimos cuando se hace referencia a los estudios epidemiológicos. Resumimos en la Tabla 3 alguno de estos sinónimos.

Tabla 3. Sinónimos y nombre en inglés de los diferentes tipos de estudios.	
Estudio Experimental	(Experimental study)
Ensayo clínico	(Clinical Trial)
Ensayo de campo	(Field trial)
Ensayo comunitario de intervención	(Community intervention trial)
Estudio de Observación	(Observational study)
Estudios de Cohortes	(Cohort study)
Sinónimos: Estudio prospectivo - Prospective study Estudio de Seguimiento - Follow-up study Estudio concurrente - Concurrent study Estudio de incidencia - Incidence study Estudio Longitudinal - Longitudinal study	
Estudio de Cohortes histórico	(Historical cohort study)
Sinónimos: Estudio prospectivo no concurrente - Nonconcurrent prospective study Estudio de seguimiento retrospectivo - Prospective study in retrospect	
Estudios de Casos y Controles	(Case control-study)
Sinónimos: Retrospective study Case comparison study Case history study Case compeer study Case referent study Trohoc study	
Estudio Transversal	(Cross-sectional study)
Sinónimos: Estudio de prevalencia - Prevalence study - Disease frequency study Estudio de morbilidad - Morbidity survey Encuesta de salud - Health survey	

Dado el objetivo introductorio de este apartado presentamos muy brevemente las características fundamentales de los diferentes tipos de estudios.

Estudios descriptivos

Estos estudios describen la frecuencia y las características más importantes de un problema de salud. Los datos proporcionados por estos estudios son esenciales para los administradores sanitarios así como para los epidemiólogos y los clínicos. Los primeros podrán identificar los grupos de población más vulnerables y distribuir los recursos según dichas necesidades y para los segundos son el primer paso en la investigación de los determinantes de la enfermedad y la identificación de los factores de riesgo (5,6).

Los principales tipos de estudios descriptivos son: los estudios ecológicos, los estudios de series de casos y los transversales o de prevalencia.

Estudios ecológicos: Estos estudios no utilizan la información del individuo de una forma aislada sino que utilizan datos agregados de toda la población. Describen la enfermedad en la población en relación a variables de interés como puede ser la edad, la utilización de servicios, el consumo de alimentos, de bebidas alcohólicas, de tabaco, la renta per cápita... Un ejemplo de este estudio sería correlacionar la mortalidad por enfermedad coronaria con el consumo per cápita de cigarrillos. Estos estudios son el primer paso en muchas ocasiones en la investigación de una posible relación entre una enfermedad y una exposición determinada. Su gran ventaja reside en que se realizan muy rápidamente, prácticamente sin coste y con información que suele estar disponible. Así por ejemplo los datos demográficos y el consumo de diferentes productos se pueden correlacionar con la utilización de servicios sanitarios, con registros de mortalidad y registros de cáncer.

La principal limitación de estos estudios es que no pueden determinar si existe una asociación entre una exposición y una enfermedad a nivel individual. La falacia ecológica consiste precisamente en obtener conclusiones inadecuadas a nivel individual basados en datos poblacionales. Otra gran limitación de los estudios ecológicos es la incapacidad para controlar por variables potencialmente confusoras. La asociación o correlación que encontremos entre dos variables puede ser debida a una tercera variable que a su vez esté asociada con la enfermedad y la exposición objeto de estudio.

Series de casos: Estos estudios describen la experiencia de un paciente o un grupo de pacientes con un diagnóstico similar. En estos estudios frecuentemente se describe una característica de una enfermedad o de un paciente, que sirven para generar nuevas hipótesis. Muchas veces documentan la presencia de nuevas enfermedades o efectos adversos y en este sentido sirven para mantener una vigilancia epidemiológica.

Estos estudios aunque son muy útiles para formular hipótesis, no sirven para evaluar o testar la presencia de una asociación estadística. La presencia de una asociación puede ser un hecho fortuito. La gran limitación de este tipo de estudios es en definitiva la ausencia de un grupo control.

Estudios transversales: Este tipo de estudios denominados también de prevalencia, estudian simultáneamente la exposición y la enfermedad en una población bien definida en un momento determinado. Esta medición simultánea no permite conocer la secuencia temporal de los acontecimientos y no es por tanto posible determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa.

La realización de este tipo de estudios requiere definir claramente:

- La población de referencia sobre la que se desea extrapolar los resultados.
- La población susceptible de ser incluida en nuestra muestra delimitando claramente los que pueden ser incluidos en dicho estudio.
- La selección y definición de variables por las que se va a caracterizar el proceso.
- Las escalas de medida a utilizar.
- La definición de "caso".

Los estudios transversales se utilizan fundamentalmente para conocer la prevalencia de una enfermedad o de un factor de riesgo.

Esta información es de gran utilidad para valorar el estado de salud de una comunidad y determinar sus necesidades. Así mismo sirven como todos los estudios descriptivos para formular hipótesis etiológicas.

Estudios analíticos

Estudio de casos y controles: Este tipo de estudio identifica a personas con una enfermedad (u otra variable de interés) que estudiemos y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad. La relación entre uno o varios factores relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles (5,6).

A este tipo de estudio que es de los más utilizados en la investigación se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental con un sentido retrospectivo, ya que partiendo del efecto, se estudian sus antecedentes, en el que se seleccionan dos grupos de sujetos llamados casos y controles según tengan o no la enfermedad.

En los estudios de casos y controles (Tabla 4) tenemos casos expuestos (a), casos no expuestos (c), controles expuestos (b) y controles no expuestos (d). En este estudio la frecuencia de exposición a la causa entre los casos (a/c) se compara con la frecuencia de exposición en una muestra que represente a los individuos en los que el efecto no se ha producido y entre los que la frecuencia de exposición es (b/d).

TABLA 4. Tabla de 2 x 2 en los estudios de Casos y Controles		
	Casos	Controles
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d
Odds ratio (razón de predominio, oportunidad relativa)		
$\text{Odds ratio} = \frac{a \times d}{b \times c}$		

Si la frecuencia de exposición a la causa es mayor en el grupo de casos de la enfermedad que en los controles, podemos decir que hay una asociación entre la causa y el efecto. La medida de asociación que permite cuantificar esta asociación se llama "odds ratio" (razón de productos cruzados, razón de disparidad, razón de predominio, proporción de desigualdades, razón de oposiciones, oposición de probabilidades contrarias, cociente de probabilidades relativas, oportunidad relativa) y su cálculo se estima:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Los grandes temas que se deben abordar al realizar un estudio de casos y controles son después de la definición de caso, la selección de los controles y las fuentes de información sobre la exposición y la enfermedad. No es el objetivo de este apartado realizar una revisión exhaustiva del diseño de este tipo de estudios por lo que resumiremos diciendo que la selección de los casos debe:

- a. Establecer de forma clara y explícita la definición de la enfermedad y los criterios de inclusión.
- b. Los casos deben ser incidentes ya que los casos prevalentes:
 1. Cambian sus hábitos en relación con la exposición.
 2. Los casos prevalentes pueden ser los sobrevivientes de casos incidentes y la supervivencia puede estar relacionada con la exposición.

La selección del grupo control debe tener en cuenta:

- a. La función del grupo control es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no tiene la enfermedad.
- b. Los controles deben ser representativos de la población de donde provienen los casos. Los casos y los controles no deben entenderse como dos grupos representativos de dos poblaciones distintas, sino como dos grupos que proceden de una misma población.

Los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de haber tenido la misma probabilidad de haber estado expuestos.

Estudio de cohortes (o de seguimiento): En este tipo de estudio los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. En este momento todos están libres de la enfermedad de interés y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa. Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, podremos concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad.

La cuantificación de esta asociación la podemos calcular construyendo una razón entre la incidencia del fenómeno en los expuestos a la variable (I_e) y la incidencia del fenómeno en los no expuestos (I_o). Esta razón entre incidencias se conoce como riesgo relativo y su cálculo se estima como (Tabla 5):

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Tabla 5. Tabla de 2 x 2 en los estudios de Cohortes			
	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$			

En este tipo de estudio como quiera que los participantes están libres de la enfermedad al inicio del seguimiento, la secuencia temporal entre exposición y enfermedad se puede establecer más claramente. A su vez este tipo de estudio permite el examen de múltiples efectos ante una exposición determinada.

Las ventajas y limitaciones de este tipo de estudio y de los diferentes tipos de estudios se resumen en la Tabla 6 (6).

Los estudios de cohortes pueden ser prospectivos y retrospectivos dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la presencia de la enfermedad. En los retrospectivos tanto la exposición como la enfermedad ya han sucedido cuando el estudio se inició. En los prospectivos la exposición pudo haber ocurrido o no, pero desde luego lo que aún no ha sucedido es la presencia de la enfermedad. Por tanto se requiere un período de seguimiento en el futuro para determinar la frecuencia de la misma.

Tabla 6. Ventajas y limitaciones de los diferentes estudios epidemiológicos	
Ensayos Clínicos	
Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor control en el diseño. • Menos posibilidad de sesgos debido a la selección aleatoria de los grupos. • Repetibles y comparables con otras experiencias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste elevado. • Limitaciones de tipo ético y responsabilidad en la manipulación de la exposición. • Dificultades en la generalización debido a la selección y o a la propia rigidez de la intervención.
Estudios de Cohortes	
Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Estiman incidencia. • Mejor posibilidad de sesgos en la medición de la exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste elevado. • Dificultad en la ejecución. • No son útiles en enfermedades raras. • Requieren generalmente un tamaño muestral elevado. • El paso del tiempo puede introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos. • Posibilidad de pérdida en el seguimiento.
Estudios de Casos y Controles	
Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente menos costosos que los estudios de seguimiento. • Corta duración. • Aplicaciones para el estudio de enfermedades raras. • Permite el análisis de varios factores de riesgo para una determinada enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> • No estiman directamente la incidencia. • Facilidad de introducir sesgos de selección y/o información. • La secuencia temporal entre exposición y enfermedad no siempre es fácil de establecer.
Estudios Transversales	
Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Fáciles de ejecutar. • Relativamente poco costosos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Por sí mismos no sirven para la investigación causal.

<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden estudiar varias enfermedades y/o factores de riesgo a la vez. • Caracterizan la distribución de la enfermedad respecto a diferentes variables. • Precisan poco tiempo para su ejecución. • Útiles en la planificación y Administración Sanitaria (Identifican el nivel de salud, los grupos vulnerables y la prevalencia). 	<ul style="list-style-type: none"> • No son útiles en enfermedades raras ni de corta duración. • Posibilidad de sesgos de información y selección.
---	--

Este tipo de estudios son de la suficiente complejidad para requerir, no sólo un equipo multidisciplinario que los aborde sino una cantidad de recursos suficientes para mantenerlos a lo largo del tiempo.

Estudios experimentales

En los estudios experimentales el investigador manipula las condiciones de la investigación. Este tipo de estudios se utilizan para evaluar la eficacia de diferentes terapias, de actividades preventivas o para la evaluación de actividades de planificación y programación sanitarias. Como en los estudios de seguimiento los individuos son identificados en base a su exposición, pero a diferencia de estos, en los estudios experimentales es el investigador el que decide la exposición. El gran control que se tiene sobre el diseño facilita la interpretación de las asociaciones como causales. Para el médico clínico es de gran interés poder realizar inferencias causales en medio de la incertidumbre que rodea la práctica clínica ya sea en actividades de prevención, de diagnóstico o terapéuticas (7,8).

Los estudios experimentales pueden ser considerados:

1. Terapéuticos (o prevención secundaria) se realizan con pacientes con una enfermedad determinada y determinan la capacidad de un agente o un procedimiento para disminuir síntomas, para prevenir la recurrencia o para reducir el riesgo de muerte por dicha enfermedad.
2. Los preventivos (o prevención primaria) evalúan si un agente o procedimiento reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad. Por ello los estudios experimentales preventivos se realizan entre individuos sanos que están a riesgo de desarrollar una enfermedad. Esta intervención puede ser sobre una base individual o comunitaria a toda una población determinada.

Ensayo clínico: Es el estudio experimental más frecuente. Los sujetos son pacientes y evalúa uno o más tratamientos para una enfermedad o proceso. La validez de este estudio radica fundamentalmente en que el proceso aleatorio haga los grupos comparables en las variables más relevantes en relación al problema a estudiar. El diseño del estudio debe contemplar básicamente:

- a. La ética y justificación del ensayo.
- b. La población susceptible de ser estudiada.
- c. La selección de los pacientes con su consentimiento a participar.
- d. El proceso de aleatorización.
- e. La descripción minuciosa de la intervención.
- f. El seguimiento exhaustivo que contemple las pérdidas y los no cumplidores.
- g. La medición de la variable final.
- h. La comparación de los resultados en los grupos de intervención y control.

Ensayos de campo: Tratan con sujetos que aún no han adquirido la enfermedad o con aquéllos que estén en riesgo de adquirirla y estudian factores preventivos de enfermedades como pueden ser la administración de vacunas o el seguimiento de dietas.

Ensayos comunitarios: Incluyen intervenciones sobre bases comunitarias amplias. Este tipo de diseños suelen ser cuasiexperimentales (existe manipulación pero no aleatorización), en los que una o varias comunidades recibirán la intervención, mientras que otras servirán como control.

Los estudios experimentales si tienen un diseño cuidadoso con un tamaño muestral suficiente, un proceso de aleatorización adecuado, una intervención y un seguimiento perfectamente controlados pueden proporcionar evidencias muy fuertes que nos permitan emitir juicios sobre la existencia de relaciones causales entre variables.

Sesgos. La precisión y validez de un estudio

Independientemente del tema y los objetivos de un estudio, que pueden ser de mayor o menor interés para el lector o para la comunidad científica, lo que siempre se debe perseguir es que el estudio sea preciso y válido.

Todo estudio debe ser entendido como un ejercicio de medida en cada uno de los apartados de planificación, ejecución e interpretación. Es por tanto necesario formular unos objetivos de forma clara y cuantitativa para dejar muy bien sentado desde el principio que es lo que se quiere medir. Si este primer paso es deficiente o poco claro la calidad de un estudio se tambalea. (9-11)

La meta fundamental que todo estudio epidemiológico debe perseguir es la agudeza en la medición. Por ello, que todo lo que amenace esta correcta medición debe ser identificado y corregido. Los elementos que amenazan estas mediciones son: El Error Aleatorio y el Error Sistemático.

La carencia de error aleatorio se conoce como precisión y se corresponde con la reducción del error debido al azar. Para reducir este error el elemento más importante del que disponemos es incrementar el tamaño de la muestra y con ello aumentamos la precisión. Los intervalos de confianza y el error estándar se reducen al aumentar el tamaño muestral. Es por tanto necesario desde un principio preocuparse por el tamaño muestral del estudio que vamos a realizar definiendo la precisión y la seguridad del mismo. La precisión también se puede mejorar modificando el diseño del estudio para aumentar la eficiencia de la información que obtengo de los sujetos del estudio.

La carencia del error sistemático se conoce como validez. Esta validez tiene dos componentes: La validez interna, que es la validez de las inferencias a los sujetos reales del estudio y la validez externa o generalización en tanto se aplica a individuos que están fuera de la población del estudio. La validez interna es por tanto un prerequisite para que pueda darse la extrema.

La validez interna que es la que implica validez de inferencia para los propios sujetos de estudio. Se ve amenazada por varios tipos de sesgos.

Entendemos por sesgos los errores sistemáticos en un estudio epidemiológico que producen una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad. En definitiva producen una estimación equivocada del efecto.

Cuando realizamos un estudio o interpretamos los resultados del mismo nos podemos preguntar: ¿Podrían los resultados deberse a algo que los autores no han tenido en consideración?, como por ejemplo:

1. Los grupos del estudio no son comparables debido a como fueron seleccionados los pacientes (sesgos en la selección).
2. Los grupos de pacientes del estudio no son comparables debido a como se obtuvieron los datos (sesgos en la información).
3. Los autores no han recogido información (o la han obtenido pero no la han utilizado) sobre un factor que se relaciona a la vez con la exposición y con el efecto estudiados (factor de confusión).

Los principales sesgos que comentaremos son los sesgos de selección, observación e información.

Sesgo de Selección

Este sesgo hace referencia a cualquier error que se deriva del proceso de identificación de la población a estudiar. La distorsión resulta de la forma en que los sujetos han sido seleccionados. Estos sesgos se pueden cometer:

- a. Al seleccionar el grupo control.
- b. Al seleccionar el espacio muestral donde se realizará el estudio.
- c. Por pérdidas en el seguimiento.
- d. Por la presencia de una supervivencia selectiva.

Los sesgos de selección pueden presentarse también en los estudios de casos y controles, cuando el procedimiento utilizado para identificar el status de enfermedad (sesgo diagnóstico) varía o se modifica con el status exposición. Este sesgo se llama "sesgo de detección".

Los sesgos de selección son un problema fundamental en los estudios de casos y controles y en los estudios de cohortes retrospectivos donde la exposición y el resultado final ya han ocurrido en el momento que los individuos son seleccionados para el estudio. Los sesgos de selección son poco probables en los estudios de cohortes prospectivos porque la exposición se determina antes de la presencia de enfermedad de interés. En todos los casos, cuando el sesgo de selección ocurre, el resultado produce una relación entre exposición y enfermedad que es diferente entre los individuos que entraron en el estudio que entre los que pudiendo haber sido elegidos para participar, no fueron elegidos.

La evitación de los sesgos de selección depende en gran medida de que el investigador conozca las fuentes de sesgo potenciales. En los estudios de casos y controles para evitar sesgos de selección, se recomienda al menos teóricamente, ya que desde el punto de vista práctico es muy costoso, utilizar dos grupos control. Uno de ellos una muestra poblacional, lo que posibilita el detectar el posible sesgo de selección al hacer estimaciones del efecto por separado. Si obtenemos la misma estimación del efecto en los controles poblacionales que con los otros controles podremos asumir que no hay sesgos en la selección de los mismos. A pesar de todo siempre existe la posibilidad remota de que las dos estimaciones tuviesen el mismo grado de sesgo. Otra recomendación es utilizar muchas patologías como grupo control en lugar de pocas patologías y comprobar que las frecuencias de exposición son similares entre los diferentes grupos diagnosticados en los controles. En los estudios de seguimiento se debe asegurar un seguimiento completo en ambos grupos.

Sesgo de información u observación

Este sesgo incluye cualquier error sistemático en la medida de información sobre la exposición a estudiar o los resultados. Los sesgos de observación o información se derivan de las diferencias sistemáticas en las que los datos sobre exposición o resultado final, se obtienen de los diferentes grupos. El rehusar o no responder en un estudio puede introducir sesgos si la tasa de respuesta está relacionada con el status de exposición. El sesgo de información es por tanto una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o enfermedad o en la clasificación errónea de los sujetos. Las fuentes de sesgo de información más frecuentes son:

- a. Instrumento de medida no adecuado.
- b. Criterios diagnósticos incorrectos.
- c. Omisiones.
- d. Imprecisiones en la información.
- e. Errores en la clasificación.
- f. Errores introducidos por los cuestionarios o las encuestadoras.

Los errores de clasificación son una consecuencia directa del sesgo de información. Esta clasificación puede ser "diferencial" si el error de clasificación es independiente para ambos grupos o "no diferencial" si el error de clasificación es igual para ambos grupos de estudio, produciéndose una dilución del efecto con una subestimación del mismo.

Los encuestadores pueden introducir errores de clasificación "diferencial" si conocen las hipótesis del estudio y la condición del entrevistado. Este tipo de problema se puede controlar por medio de:

- a. Desconocimiento del entrevistado.
- b. Desconocimiento de las hipótesis de estudio.
- c. Utilización de cuestionarios estructurados.
- d. Tiempos de ejecución de la entrevista definitiva.
- e. Utilización de pocos entrevistadores.

La prevención y control de sesgos potenciales debe prevenirse durante el diseño del estudio ya que en el análisis no va a ser posible solucionar los sesgos de selección e información. Por el contrario los factores de confusión sí pueden ser controlados en el análisis. Dichos factores de confusión van a producir una distorsión en la estimación del efecto, en el sentido de que el efecto observado en a población en estudio es una mezcla de los efectos debidos a una tercera (o más) variables.

Los sesgos, el azar y la presencia de variables confusoras deben finalmente siempre, tenerse en cuenta, como explicación posible de cualquier asociación estadística ya sea esta positiva, negativa o no existente; Y es que como señalaba M. Susser en sus reflexiones sobre causalidad "cuando hay minas por todas partes no debe uno aventurarse sin un detector de minas" (12).

Bibliografía

- 1- MacMahon B., Trichopoulos D. Epidemiology: Principles and Methods. 2nd ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. [[editor](#)]
- 2- Jenicek M., Cleroux R. Epidemiología: la lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson; 1996.
- 3- Armijo R.R. Epidemiología básica en Atención primaria de salud. Madrid: Díaz de Santos; 1993.
- 4- Rothman K.J. Epidemiología Moderna. Madrid: Ediciones Días de Santos; 1987.
- 5- Kelsey JL., Thompson WD., Evans AS. Methods in Observational Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1986. [[Amazon](#)]
- 6- Hennekens CH., Buring JE. Epidemiology in Medicine Boston: Lippincott, Brown and Company; 1987.
- 7- Sackett DL., Haynes RB., Guyatt GH., Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
- 8- Fletcher RH., Fletcher SW., Wagner EH. Epidemiología clínica. 2^a ed. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998.
- 9- Kleinbaum DG., Kupper LL., Morgenstern H. Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods. Belmont, California: John Wiley & Sons; 1982.
- 10- Miettinen OS. Theoretical Epidemiology. New York: John Wiley & Sons; 1985.
- 11- Rothman KJ. (ed). Causal Inference. Chesnut Hill: Epidemiology Resources Inc; 1988.
- 12- Susser M. Conceptos y estrategias en epidemiología. El pensamiento causal en ciencias de la salud. México: Biblioteca de la Salud; 1991.