



**Nombre del Alumno: Yadira Antonio Ordoñez**

**Nombre de la actividad: Ensayo**

**Nombre de la Materia: Epidemiología I**

**Nombre del profesor: Dr. Bravo López Rodrigo Manuel**

**Nombre de la Licenciatura: Medicina Humana**

**Semestre: 2° Grupo: "A"**

**Fecha de entrega: 12 de Marzo del 2023**

## **Introducción**

En esta actividad se abordará el tema de la epidemiología, por lo que es importante conocer las definiciones en relaciones con epidemiología y sus formas de presentación de las enfermedades en las poblaciones, clasificadas en endemias (enzootias), epidemias (epizootias) y enfermedades esporádicas. Posteriormente se definen las distintas tasas que permiten medir la cantidad de enfermedad en una población (básicamente la prevalencia y las incidencias acumulada y verdadera) así como la mortalidad (tasas de mortalidad y letalidad), indicándose la relación que existe entre las diferentes tasas. Se plasmará la historia de la epidemiología y como ha ido evolucionando por el paso de los años y que medida se tomaron o se deben de tomar para seguir los criterios de la causa y consecuencia de las enfermedades.

## EPIDEMIOLOGÍA

Principalmente se debe conocer que epidemiología es el estudio de la distribución y determinantes relacionados con la salud en poblaciones específicas . Siendo distribución una categoría de “población” y determinantes de enfermedad. En realidad se podría sintetizar como el estudio de las enfermedades en una población. Esta ciencia se relaciona con la clínica, es fundamental para llevar una investigación, desarrollo y seguimiento de las enfermedades de un lugar en específico. Su objetivo es contribuir a la creación de métodos de observación e interpretación clínicas que den lugar a conclusiones válidas y conduzcan a proporcionar una mejor asistencia al paciente, grupo o población que lo necesita. Para poder entender a la epidemiología se deben conocer ciertos términos como:

- Transversales: es de prevalencia, son descriptivos o analíticos
- Casos y controles: se utiliza especialmente en enfermedades poco frecuentes se tiene un efecto y causa
- Cohorte: son de larga duración, grandes grupos, perdidas de individuos, tiene elevado costo
- Población: conjunto de personas
- Estudio: conjunto de actividades intelectuales y experimentales
- Distribución: medida de la frecuencia y variación de un fenómeno en grupos de población a lo largo del tiempo
- Prevalencia: Proporción de individuos de un grupo o en una población que presentan una característica
- Incidencia: cantidad de casos nuevos
- Mortalidad: cantidad o número de defunciones
- Natalidad: número o cantidad de nacimientos
- Sensibilidad: pruebas a pacientes enfermos
- Especificidad: pruebas a personas no enfermas

## **Historia de la epidemiología**

Desde el año 400 antes de Cristo, Hipócrates mostró preocupación por documentar las diferencias en la distribución de las enfermedades según las estaciones, la edad de los afectados, los diferentes climas, los hábitos que las personas tuvieran o la constitución física de ellas. acuñó el término "epidemion", que significa enfermedad que visita la comunidad, y del cual se origina la palabra Epidemiología. La Epidemiología como disciplina organizada es relativamente reciente en la historia de la humanidad. Fue tan sólo a finales del Siglo XVIII, con el impulso que el Renacimiento le dio al conocimiento humano, que se comenzó a realizar una actividad sistemática para reconocer las causas de la enfermedad en las comunidades, y a llevar registros sistemáticos de las causas de las enfermedades y las razones por las cuales la gente moría. Al igual que en el antiguo Egipto aplicaron la epidemiología ya que por el papiro de Ebers muchas personas se enfermaron y llegaron a fallecer, lo que originó que los egipcios llevaran una investigación y lograron descubrir que por el papiro se enfermaba la población y tomaron medidas necesarias para controlar y evitar más muerte en la población.

Las técnicas y métodos que utiliza la Epidemiología para adelantar su trabajo comenzaron a desarrollarse, como ya se mencionó, a finales del Siglo XVIII y surgieron con la búsqueda de una causa única que explicara la aparición de cada enfermedad. Para finales del Siglo XVIII la aparición de la teoría microbiológica (Robert Koch) y de la teoría de la deficiencia de micronutrientes como causa de la enfermedad (Casimir Funk) ofrecieron un modelo intelectual para la explicación unicausal de las patologías predominantes hacia finales del siglo pasado. La idea de una causa específica y única prevaleció, y la investigación avanzó importantemente en la consecución de esa causa específica para cada enfermedad a imposibilidad de desarrollar estas soluciones mostró que el fenómeno de la salud-enfermedad era más complejo y se desarrolló el paradigma etiológico con sus tres componentes: agente, huésped y medio ambiente.

Este nuevo modelo permitió comprender mejor la forma en la cual se presentaban patologías como el paludismo, en el cual la presencia de un agente etiológico específico conocido (el Plasmodium en cualquiera de sus formas) no explicaba por sí mismo la ausencia o presencia de la enfermedad. Se requería de condiciones medioambientales y personales para explicar la presencia o ausencia de enfermedad tanto en los individuos como en las comunidades.

La epidemiología al estudiar una enfermedad lleva a cabo el modelo tradicional de las causas de enfermedades infecciosas es el triángulo epidemiológico o tríada. Tiene tres componentes: el agente externo, un huésped y un ambiente que reúne el huésped y el agente.

### **Factores del agente**

Se refiere a un microorganismo infeccioso, como el virus, las bacterias, el parásito u otro microbio. También se incorpora las causas químicas y físicas de

las enfermedades, como los contaminantes químicos y las fuerzas físicas (ruido). En general los agentes deben estar presentes para causar enfermedades.

### **Factores del huésped**

Los factores del huésped son características o rasgos que influyen en la exposición de un individuo, o en su respuesta a un agente causal. Puede haber factores genéticos, biológicos, de conducta y socioeconómicos, incluidos la edad, el sexo, la raza, el estado nutricional, el estado socioeconómico y los comportamientos (como tabaquismo, consumo de drogas, estilo de vida, prácticas sexuales, anticoncepción, hábitos dietéticos, etc.) que influyen en la probabilidad que una persona tiene de exposición, de susceptibilidad o de desarrollar la enfermedad.

### **Factores de ambiente**

El tercer elemento de la triada ecológica es, nada más y nada menos, que el ambiente. Las condiciones ambientales son las que determinan si un agente infeccioso puede o no llegar hasta el huésped y, por consiguiente, infectarlo.

La cadena epidemiológica cumple con la función e identifica sobre que elemento de la triada se debe actuar y hacer frente a las enfermedades. Para ello existen eslabones:

1. Agente infeccioso
2. Reservorio
3. Puente de salida del agente infeccioso desde el reservorio
4. Vía de transmisión
5. Puerta de entrada del agente al huésped
6. Huésped

Estos factores de riesgo, aumentan significativamente la exposición y la susceptibilidad para generar las condiciones necesarias para alojar al agente patógeno dentro del organismo.

Con las acciones realizadas en el mejoramiento del medio ambiente para la población humana y con la aparición de tratamientos antibióticos para combatir las enfermedades infecciosas, las enfermedades no infecciosas fueron ganando terreno en el panorama epidemiológico de las comunidades. Los factores socio-ambientales se hicieron más evidentes en la explicación del fenómeno y se desarrolló el concepto de factores de riesgo específicos: condiciones que modifican la posibilidad de ocurrencia de un fenómeno de salud.

Leavel y Clarck propusieron un modelo explicativo para la aparición de enfermedades llamado la Historia Natural de la Enfermedad. Este modelo facilita la comprensión de variadas causas actuando simultáneamente, al tiempo que define tres niveles de intervención, todos fundamentados en una actitud de prevención: nivel primario de prevención, aplicado a las personas sanas antes de que las patologías se presenten mediante la protección específica (vacunas)

y la promoción de la salud (educación, intervenciones en el medio ambiente); nivel secundario de prevención a través de la atención a los enfermos mediante la búsqueda temprana de los diagnósticos y la implantación de una terapia adecuada y oportuna, y el nivel terciario de prevención cuando ya la patología establece secuelas a través de la rehabilitación temprana y eficaz.

El final del Siglo XX presiona a los epidemiólogos a expandir su base conceptual y metodológica para responder a horizontes de Salud Pública más amplios. Hay nuevos desafíos tecnológicos para enfrentar, entre otros, el desarrollo de métodos cuantitativos de evaluación de riesgo con el fin de ayudar más eficientemente a la Salud Pública en el desarrollo de políticas y normas

Han aparecido también nuevas categorías de enfermedades: enfermedades infecciosas nuevas o el resurgimiento de patologías infecciosas existentes pobremente comprendidas en sus mecanismos de interacción con la especie humana.

Hoy la comprensión del fenómeno salud en enfermedad acepta entonces como el resultado de una intrincada red de factores dentro de un marco ecológico, a los cuales la Epidemiología se acerca tratando de encontrar una explicación causal, pero siempre con la dificultad de desentrañar todas las asociaciones existentes

La Epidemiología se enfrenta a preguntas de gran envergadura en el aporte que hace a la dinámica de las enfermedades: las relaciones políticas, económicas y sociales entre regiones o países y el impacto global que la actividad humana tiene sobre los sistemas naturales de la biosfera,

Puede influir el **cercos epidemiológicos** los cuales son acciones realizadas con el fin de disminuir o evitar la propagación de enfermedades

El **Caso epidemiológico** es el individuo en quien sospecha presume o confirma que padece una enfermedad

El **Control epidemiológico** significa conseguir una curva descendiente y agotar la epidemia

La identificación de la causa es importante para establecer tratamientos y, sobre todo, para aplicar medidas preventivas. El factor de riesgo es causal cuando su presencia contribuye a explicar la ocurrencia de una enfermedad y constituye un marcador cuando sólo aumenta la probabilidad de que se presente el efecto, sin que su presencia ayude a explicar la ocurrencia del padecimiento. El concepto de causalidad existe desde la vida común, pues es parte de la mente humana buscar relaciones entre las cosas y particularmente entre las acciones y sus consecuencias. Para Aristóteles, existen cuatro tipos de causas: una causa material, que es el sujeto u objeto en el que ocurren las cosas; una causa eficiente, que es el proceso en desarrollo; una causa formal y una causa final. Para David Hume, la causalidad es la forma en que se expresan las leyes científicas basadas en una generalización de la experiencia y con capacidad predictiva.

Kant señala que "todo nuestro conocimiento comienza con la experiencia". Para Kant la causalidad es un a priori que se necesita para el conocimiento racional, en tanto que todo lo que ocurre supone algo previo y señala "todo cambio tiene que tener una causa". En las relaciones causales pueden identificarse un elemento inicial o causa, un elemento final o efecto y la relación entre ambos. El efecto se define en términos de cambio con respecto a su situación previa o a lo que hubiera ocurrido si no hubiera habido causa. Las características básicas de la relación causal son: la temporalidad; la dirección, o sea que la relación va de la causa al efecto y la asociación, se entiende como una cuantificación de la constancia de la relación

El concepto de causalidad, alude a la relación entre dos o más acontecimientos cuya ocurrencia consistente y secuencia de aparición permiten atribuir a uno de ellos la aparición del otro. Son varios los modelos de causalidad propuestos en el área de la biología: Modelo de Koch–Henle. Sugerido por Koch en 1882, a propósito de la tuberculosis y paradigmático en el estudio de las enfermedades infecciosas.

- a) El microorganismo debe encontrarse siempre en los casos de enfermedad.
- b) El microorganismo deberá poder ser aislado en cultivo, demostrando ser una estructura viva y distinta de otras que puedan encontrarse en otras enfermedades.
- c) El microorganismo cultivado deberá ser capaz de producir la enfermedad en el animal de experimentación.
- d) Es preciso recuperar el microorganismo a partir del animal e identificarlo.

Modelo de Austin Bradford–Hill. Se conocen como criterios de Bradford Hill, aunque estrictamente no son criterios, es paradigmático en el estudio de las enfermedades no infecciosas. Conlleva una relación causal:

- 1) Fuerza de asociación, medida con los índices estadísticos apropiados.
- 2) Congruencia entre distintos observadores, en diferentes lugares, tiempos y circunstancias.
- 3) Especificidad de las causas.
- 4) Temporalidad.
- 5) Gradiente biológico en la relación dosis–respuesta.
- 6) Plausibilidad biológica.

- 7) Coherencia con otros conocimientos.
- 8) Evidencia experimental.
- 9) Analogía con otras relaciones causales.

Modelo de Rothman. Tiene más contenido teórico y contempla las relaciones multicausales. Fue desarrollado en el ámbito de la epidemiología y es el más adaptado a los métodos estadísticos multivariantes. Distingue entre causa componente Sus características son:

- a) Ninguna de las causas componentes es superflua.
- b) No exige especificidad, pues un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes.
- c) Una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se le denomina causa necesaria
- d) Una misma causa componente puede formar parte de distintas causas suficientes de distintos efectos.
- e) Dos causas componentes de una causa suficiente se considera que tienen una interacción biológica, es decir, ninguna actúa por su cuenta

Una asociación puede definirse como la dependencia estadística que existe entre dos o más factores, donde la ocurrencia de un factor aumenta a medida que varía el otro. Las evaluaciones causa–efecto son tal vez las más difíciles de realizaren Epidemiología Clínica. Por muchos años fueron realizadas sin la utilización formal de datos, pero actualmente se cuenta con herramientas estadísticas. El razonamiento básico para establecer una relación causal es la secuencia de eventos, esto es, la causa precede al efecto. Una asociación válida es una asociación real o verdadera, conlleva un efecto mínimo del azar y del sesgo, o de uno y otro.

Los sesgos son errores sistemáticos e involuntarios, que se presentan cuando los componentes comparados no son lo suficientemente similares. La asociación entre dos factores puede afectarse por la coexistencia de otros, conocidos como factores de confusión. Estos factores se asocian tanto a la exposición (sin ser consecuencia de ella) como al efecto (independientemente de su asociación con la exposición), pero no constituyen un componente de la cadena de factores causantes del desenlace. Los tipos de sesgo considerados provocan una comparación distorsionada dentro del modelo de razonamiento causa–efecto. A pesar de una buena comparación interna, los resultados pueden no ser



extrapolados o generalizados externamente; esto ocurre cuando los grupos investigados tienen un montaje distorsionado de la gente que supuestamente representan

**Estudio de cohortes.** Es también un diseño comparativo pero no recurre a la asignación aleatoria. Los sujetos de una muestra son clasificados según la exposición de interés en una cohorte expuesta y en una no expuesta y se observan (estudio observacional) suficientemente durante un período específico para determinar la frecuencia de aparición del efecto. Dependiendo de la relación entre el momento de inicio del estudio con el de la ocurrencia del evento se clasifican en prospectivos y retrospectivos.

**Estudio de casos y controles.** Se estudia un grupo de individuos que ya tuvieron el efecto y un conjunto de personas denominados controles que no lo muestran, para investigar retrospectivamente el antecedente de exposición a la causa o al factor de riesgo sospechado.

**Diseños transversales.** Estos diseños nos dan una imagen instantánea de la coexistencia de la exposición y el efecto y tienen las mismas limitaciones metodológicas del estudio de casos y controles.

**Estudios descriptivos.** Son los menos recomendables para este efecto, pues en ellos se estudia en forma prospectiva un grupo de sujetos expuestos o bien, retrospectivamente, un conjunto de casos.

**Comprobación del tipo de asociación.** Para comprobar que la asociación es causal se deben considerar los siguientes aspectos, los cuales tienen importancia decreciente:

1. **Fuerza de asociación.** Es la magnitud con que aumenta el riesgo de desarrollar un efecto cuando se presenta una exposición. A mayor incremento, más fuerza de asociación y es mayor la seguridad sobre la causalidad.
2. **Congruencia.** Se refiere a si la asociación entre la exposición y el evento de interés ha sido reproducida por investigadores diferentes, utilizando diseños diferentes en medios también diferentes.
3. **Relación temporal.** La exposición debe anteceder al efecto. Esta relación puede ser notada fácilmente en los estudios prospectivos, pero no en los estudios de casos y controles, así como en los transversales.
4. **Gradiente dosis–respuesta.** A mayor magnitud o intensidad de exposición, debe esperarse que sea mayor la magnitud o intensidad del efecto.
5. **Credibilidad epidemiológica.** Si existe asociación, cabe esperar que la distribución geográfica de la exposición sea paralela a la distribución del efecto.<sup>34</sup> Si la exposición solamente se conoce para los grupos de población y no para los individuos de dichos grupos, los estudios utilizados son denominados estudios ecológicos o de riesgo agregado, en los cuales se valora la exposición media del grupo.

6. **Credibilidad biológica.** Es la concordancia de la asociación con el conocimiento biológico que se tiene en la actualidad.
7. **Especificidad.** Significa que una sola exposición genera un solo efecto y viceversa. Esto no se aplica a los factores de riesgo.
8. **Analogía.** Es el criterio más débil de todos y se refiere a que la existencia de una relación causal análoga a la que se está considerando, puede apoyar la causa hipotética por un mecanismo similar.

La medición de los diferentes indicadores que se estudian en la epidemiología es vital en el estudio de las enfermedades en la población. La epidemiología tiene diferentes definiciones y una de las más conocidas es la siguiente:

Es la rama de la medicina que estudia la distribución de las enfermedades en la población y sus determinantes. El resultado de estos conocimientos puede apoyar a establecer hipótesis etiológicas que dirigirán el segundo gran rubro del quehacer de la epidemiología: determinar las causas (causalidad) de las enfermedades en una población, lo cual se ha denominado epidemiología analítica.

### **Medidas de frecuencia**

El estudio de las medidas de frecuencia, tanto en la morbilidad o mortalidad, comprende el análisis de la incidencia y prevalencia.

### **Incidencia**

Comúnmente denominamos solo como incidencia a la tasa de incidencia, dado que el concepto tasa va implícito. La principal propiedad de esta medida es determinar los casos nuevos que se presentan en una población en un tiempo determinado, de ahí que para su cálculo se requiere un periodo de seguimiento.

#### **a) Incidencia acumulada**

Generalmente para obtener esta medida se necesita tener un grupo de individuos que no tengan la enfermedad que se estudia, algunos de los cuales después de un tiempo determinado pasan del estado de salud al de enfermedad

#### **b) Densidad de incidencia (DI)**

Con esta medida se busca resolver el problema señalado para la IA, existen dos tipos:

1. **Sumatoria del tiempo/persona** exposición de la cohorte de estudio. En este método, el denominador se estima sumando el tiempo de exposición sin la enfermedad en todos los individuos. Se infiere que solo sucede en los individuos que enferman, porque los individuos que no enferman tienen todo el tiempo de exposición del periodo de estudio.
2. **TP cuando la cohorte es grande.** Cuando se tienen más de 100 individuos, el TP se puede obtener multiplicando el número de individuos por el tiempo de seguimiento
- 3.

## **Tendencia de la incidencia**

Debemos puntualizar que en la epidemiología descriptiva de cualquier enfermedad el objetivo es conocer cómo se distribuye la enfermedad en la población, por ello lo primero que tenemos que estudiar son 3 características de la distribución de las enfermedades:

- a. Incidencia según la persona.
- b. Incidencia según el lugar de residencia.
- c. Incidencia según el tiempo.

La Epidemiología, como una disciplina de salud pública, puede usarse para diferentes finalidades. Los usos más comunes son: la vigilancia de enfermedades determinando la historia natural de la enfermedad, la búsqueda de las causas, la valoración de las pruebas de diagnóstico, la evaluación de la eficacia de los tratamientos y de nuevas intervenciones y en la evaluación del desempeño de los servicios de salud.

## **Vigilancia de enfermedades**

El objetivo de la vigilancia de enfermedades es el de responder a la pregunta básica acerca de cuál es la frecuencia de una enfermedad, o sea, quién la adquiere, cuándo ocurre y dónde está localizada.

El conocimiento de la morbilidad y su ocurrencia es esencial para las autoridades sanitarias, porque ayuda en la racionalización de los recursos para obtener el mejor efecto posible al identificar los problemas y programas de salud que sean prioritarios. Una vez que las enfermedades se han identificado, la Epidemiología ayuda a comprender los mecanismos y las causas de una situación sanitaria específica, al considerar los factores biológicos, químicos, físicos, psicológicos u otros que pueden afectar a la salud. Esta información es esencial para identificar y diseñar las estrategias de prevención de las enfermedades.

## **Evaluación de pruebas de diagnóstico**

Esta evidencia ayudará a distinguir a las personas con una cierta enfermedad desde sus estadios iniciales entre las personas asintomáticas, o entre las personas con signos o síntomas de una enfermedad mediante un proceso llamado tamizaje.

## **Evaluación de la eficacia de los nuevos tratamientos e intervenciones**

En general, todos los medicamentos nuevos, vacunas, métodos de diagnóstico, procedimientos quirúrgicos y otras actividades relacionadas con la salud deben evaluarse con relación a su seguridad, eficacia y efectividad antes de recomendar su uso y distribución en los hospitales, las farmacias y otros entornos. La función de la Epidemiología es ayudar en el diseño y análisis de tales estudios.

## **Evaluación del desempeño de los servicios de salud**

Recientemente, la Epidemiología se ha utilizado para evaluar la efectividad y la eficiencia de los servicios de salud. Por ejemplo, para determinar los procedimientos apropiados en la atención hospitalaria, incluida la estancia hospitalaria de ciertas condiciones; para comparar la eficiencia del saneamiento en contraposición con el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas; o también para evaluar la repercusión sobre la salud pública del hecho de reducir los aditivos con plomo en las gasolinas

La epidemiología tiene más campos de acción de lo que podría pensarse. Esta disciplina científica se encarga de investigar y describir las dinámicas de la salud en las poblaciones, combinando principios de las ciencias sociales y biológicas.

Es capaz de mejorar la calidad de vida de las personas, así como lograr disminuir sus riesgos de mortalidad. A través de esta disciplina, es posible entender qué sucede en las poblaciones

La importancia de la epidemiología radica en que, mediante esta ciencia, es posible determinar la frecuencia y tendencia de las enfermedades, entender cuáles son las intervenciones de prevención más eficaces, así como caracterizar las prestaciones sanitarias.

A raíz de la epidemiología, también se habla sobre la eco-epidemiología, ciencia que pone la lupa sobre las relaciones causales a nivel social. La epidemiología ha buscado las causas de los estados de la salud. Esta ciencia basa sus estudios en el análisis estadístico, desarrolla una metodología propia.

La implicación de la epidemiología en investigación clínica y preventiva debe incrementarse y dar una visión más global a los problemas de salud, evaluando y proponiendo tecnologías efectivas en entornos con bajo nivel de desarrollo.

## **Conclusión**

Para finalizar se pudieron abordar temas y aspectos genéricos referentes a definiciones y encuadre de los fenómenos que estudia la epidemiología. El fenómeno referente a salud-enfermedad es cambiante en forma constante, las ciencias que lo estudian deben modificar su enfoque para mantenerse actualizados en su estudio. Es necesario entender y aplicar los conceptos que nos permitan evaluar el proceso. La epidemiología es un estudio muy importante que se lleva a cabo en todo el mundo para llevar un control de las investigaciones de enfermedades. La epidemiología siempre se ha implementando desde años atrás ya que han ocurrido plagas, pestes que han llevado a la sociedad y la población a tomar medidas e investigar. Esta ciencia ayuda a investigar toda la historia de la enfermedad para poder identificar el agente, huésped y entorno de la enfermedad, esto ayuda a tomar medidas preventivas y a realizar pruebas en el grupo o población afectada. La promoción de la salud mediante la determinación de las causas de las enfermedades y los métodos para modificarlas. La epidemiología cumple con los objetivos de describir las condiciones de salud, se adapta fácilmente en forma de diversos sistemas con el fin de facilitar la recolección de datos variables a estudiar en las diferentes instituciones, valiéndose de diversos métodos para la obtención, lo cual lo hace muy versátil.

## Bibliografía

Los conceptos y usos de la Epidemiología. (s. f.).

[https://cv.uoc.edu/UOC/a/moduls/90/90\\_243/web/main/m2/v1.html](https://cv.uoc.edu/UOC/a/moduls/90/90_243/web/main/m2/v1.html)

Abramson JH. Making sense of data. Segunda edición. New York, USA: Oxford University Press; 1994.

Argimon JP, Jiménez JV. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Tercera edición. Madrid, España: Elsevier España; 2004.

Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(Supl 1):S43-S70.

Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Medical epidemiology. Tercera edición. New York, USA: McGraw-Hill; 2001.