

# Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica

Sergio López-Moreno, M.C.,<sup>(1)</sup> Francisco Garrido-Latorre, M. en C.,<sup>(1)</sup>  
Mauricio Hernández-Avila, Ph. D.<sup>(2)</sup>

La epidemiología es la rama de la salud pública que tiene como propósito describir y explicar la dinámica de la salud poblacional, identificar los elementos que la componen y comprender las fuerzas que la gobiernan, a fin de intervenir en el curso de su desarrollo natural. Actualmente, se acepta que para cumplir con su cometido la epidemiología investiga la distribución, frecuencia y determinantes de las condiciones de salud en las poblaciones humanas así como las modalidades y el impacto de las respuestas sociales instauradas para atenderlas.

Para la epidemiología, el término condiciones de salud no se limita a la ocurrencia de enfermedades y, por esta razón, su estudio incluye todos aquellos eventos relacionados directa o indirectamente con la salud, comprendiendo este concepto en forma amplia. En consecuencia, la epidemiología investiga, bajo una perspectiva poblacional: a) la distribución, frecuencia y determinantes de la enfermedad y sus consecuencias biológicas, psicológicas y sociales; b) la distribución y frecuencia de los marcadores de enfermedad; c) la distribución, frecuencia y determinantes de los riesgos para la salud; d) las formas de control de las enfermedades, de sus consecuencias y de sus riesgos, y e) las modalidades e impacto de las respuestas adoptadas para atender todos estos eventos. Para su operación, la epidemiología combina principios y conocimientos generados por las ciencias biológicas y sociales y aplica metodologías de naturaleza cuantitativa y cualitativa.

La transformación de la epidemiología en una ciencia ha tomado varios siglos, y puede decirse que es una ciencia joven. Todavía en 1928, el epidemiólogo inglés Clifford Allchin Gill<sup>1</sup> señalaba que la disciplina, a pesar de su antiguo linaje, se encontraba en la infancia. Como muestra, afirmaba que los escasos logros obtenidos por la disciplina en los últimos 50 años no le permitían reclamar un lugar entre las ciencias exactas; que apenas si tenía alguna literatura especializada, y que en vano podían buscarse sus libros de texto; dudaba incluso que los problemas abordados por ella estuviesen claramente comprendidos por los propios epidemiólogos. Siete décadas después, el panorama descrito por Gill parece diferente, y actualmente ningún avance médico sería completo sin la participación de la epidemiología.

## 1. Plagas, pestes, contagios y epidemias

El estudio de las enfermedades como fenómenos poblacionales es casi tan antiguo como la escritura, y las primeras descripciones de padecimientos que afectan a poblaciones enteras se refieren a enfermedades de naturaleza infecciosa. El papiro de Ebers, que menciona unas fiebres pestilentes –probablemente malaria– que asolaron a la población de las márgenes del Nilo alrededor del año 2000 a.C., es probablemente el texto en el que se hace la más antigua referencia a un padecimiento colectivo.<sup>2</sup> La aparición periódica de plagas y pestilencias en la prehistoria es indiscutible. En Egipto

(1) Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), México.

(2) Centro de Investigación en Salud Poblacional, INSP, México.

Solicitud de sobretiros: Sergio López Moreno. Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública.  
Avenida Universidad 655, colonia Santa María Ahuacatitlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México.  
Correo electrónico: slopez@insp3.insp.mx

to, hace 3 000 años, se veneraba a una diosa de la peste llamada *Sekmeth*, y existen momias de entre dos mil y tres mil años de antigüedad que muestran afecciones dérmicas sugerentes de viruela y lepra.<sup>3,4,5</sup> Dado que la momificación estaba reservada a los personajes más importantes del antiguo Egipto –quienes se mantenían relativamente apartados del pueblo–, no sería extraño que este tipo de afecciones fuera mucho más frecuente entre la población general.

La aparición de plagas a lo largo de la historia también fue registrada en la mayor parte de los libros sagrados, en especial en la Biblia, el Talmud y el Corán, que adicionalmente contienen las primeras normas para prevenir las enfermedades contagiosas. De estas descripciones, destaca la de la plaga que obligó a Mineptah, el faraón egipcio que sucedió a Ramsés II, a permitir la salida de los judíos de Egipto, alrededor del año 1224 a.C.<sup>6</sup>

Muchos escritores griegos y latinos se refirieron a menudo al surgimiento de lo que denominaron pestilencias. La más famosa de estas descripciones es quizás la de la plaga de Atenas, que asoló esta ciudad durante la Guerra del Peloponeso en el año 430 a.C. y que Tucídides relata vivamente. Antes y después de este historiador, otros escritores occidentales como Homero, Herodoto, Lucrecio, Ovidio y Virgilio<sup>7,8,9</sup> se refieren al desarrollo de procesos morbosos colectivos que sin duda pueden considerarse fenómenos epidémicos. Una de las características más notables de estas descripciones es que dejan muy claro que la mayoría de la población creía firmemente que muchos padecimientos eran contagiosos, a diferencia de los médicos de la época quienes pusieron escasa atención en el concepto de *contagio*. Las acciones preventivas y de control de las afecciones contagiosas también son referidas en muchos textos antiguos. Como ya hemos dicho, la Biblia, el Corán, el Talmud y diversos libros chinos e hindúes recomiendan numerosas prácticas sanitarias preventivas, como el lavado de manos y alimentos, la circuncisión, el aislamiento de enfermos y la inhumación o cremación de los cadáveres. Por los Evangelios sabemos que algunos enfermos –como los leprosos– eran invariablemente aislados y tenían prohibido establecer comunicación con la población sana.

La palabra epidemiología, que proviene de los términos griegos “epi” (encima), “demos” (pueblo) y “logos” (estudio), etimológicamente significa el estudio de “lo que está sobre las poblaciones”. La primera referencia propiamente médica de un término análogo se encuentra en Hipócrates (460-385 a.C.), quien usó las expresiones *epidémico* y *endémico* para referirse a los padecimientos según fueran o no propios de determinado lugar.<sup>10</sup> Hipócrates no secundó las creencias po-

pulares sobre el contagio, y atribuyó la aparición de las enfermedades al ambiente malsano (*miasmas*) y a la falta de moderación en la dieta y las actividades físicas. Notablemente, tampoco hace referencia a ninguna epidemia. A pesar de ello, su postura profundamente racionalista sobre el desarrollo de las enfermedades (ninguno de sus trabajos menciona curas sobrenaturales) y sus afirmaciones sobre la influencia del modo de vida y el ambiente en la salud de la población hacen de este médico el principal representante de la epidemiología antigua. El texto hipocrático *Aires, aguas, y lugares* –que sigue la teoría de los elementos propuesta medio siglo antes por el filósofo y médico Empédocles de Agrigento– señala que la dieta, el clima y la calidad de la tierra, los vientos y el agua son los factores involucrados en el desarrollo de las enfermedades en la población, al influir sobre el equilibrio del hombre con su ambiente. Siguiendo estos criterios, elabora el concepto de *constitución epidémica* de las poblaciones.

Aunque la noción de balance entre el hombre y su ambiente como sinónimo de salud persistió por muchos siglos, con el colapso de la civilización clásica el Occidente retornó a las concepciones mágico-religiosas que caracterizaron a las primeras civilizaciones.<sup>11</sup> Con ello, la creencia en el contagio como fuente de enfermedad, común a casi todos los pueblos antiguos, paulatinamente fue subsumida por una imagen en donde la enfermedad y la salud significaban el castigo y el perdón divinos, y las explicaciones sobre la causa de los padecimientos colectivos estuvieron prácticamente ausentes en los escritos médicos elaborados entre los siglos III y XV de nuestra era (es decir, durante el periodo en el que la Iglesia Católica gozó de una hegemonía casi absoluta en el terreno de las ciencias). No obstante, como veremos más tarde, las medidas empíricas de control de las infecciones siguieron desarrollándose, gracias a su impacto práctico.

Durante el reinado del emperador Justiniano, entre los siglos V y VI d.C., la terrible plaga que azotó al mundo ya recibió el nombre griego de “epidemia”. No se sabe exactamente desde cuándo el término *epidémico* se usa para referirse a la presentación de un número inesperado de casos de enfermedad, pero no hay duda de que el término fue utilizado desde la baja Edad Media para describir el comportamiento de las infecciones que de cuando en cuando devastaban a las poblaciones. La larga historia de epidemias infecciosas que azotaron al mundo antiguo y medieval fue determinando una identificación casi natural entre los conceptos de epidemia, infección y contagio hasta que, según Winslow, la aparición de la pandemia de peste bubónica o peste negra que azotó a Europa durante el

siglo XIV (de la cual se dice que diariamente morían 10 mil personas), finalmente condujo a la aceptación universal –aunque todavía en el ámbito popular– de la doctrina del contagio.<sup>7</sup>

Los esfuerzos por comprender la naturaleza de las enfermedades y su desarrollo entre la población condujeron a la elaboración de diversas obras médicas durante los siglos inmediatamente posteriores al Renacimiento. En 1546, Girolamo Fracastoro publicó, en Venecia, el libro *De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione*, en donde por primera vez describe todas las enfermedades que en ese momento podían calificarse como contagiosas (peste, lepra, tisis, sarna, rabia, erisipela, viruela, ántrax y tracoma) y agrega, como entidades nuevas, el tifus exantemático y la sífilis. Fracastoro fue el primero en establecer claramente el concepto de enfermedad contagiosa, en proponer una forma de contagio secundaria a la transmisión de lo que denomina *seminaria contagiorum* (es decir, semillas vivas capaces de provocar la enfermedad) y en establecer por lo menos tres formas posibles de infección: a) por contacto directo (como la rabia y la lepra), b) por medio de fomites transportando los *seminaria prima* (como las ropas de los enfermos), y c) por inspiración del aire o *miasmas\** infectados con los *seminaria* (como en la tisis). A este médico italiano también le cabe el honor de establecer en forma precisa la separación, actualmente tan clara, entre los conceptos de infección, como causa, y de epidemia, como consecuencia. Como veremos más adelante, incluso para médicos tan extraordinarios como Thomas Sydenham –quien nació cien años más tarde que Fracastoro y popularizó el concepto hipocrático de *constituciones epidémicas*, y los de higiene individual y poblacional de Galeno– fue imposible comprender esta diferencia fundamental. A Fracastoro le cabe el honor de ser el primer médico que estableció que enfermedades específicas resultan de contagios específicos, presentando la primera teoría general del contagio vivo de la enfermedad. Desde este punto de vista, debe ser considerado el padre de la epidemiología moderna.<sup>12</sup>

Treinta y cuatro años después de Fracastoro, en 1580, el médico francés Guillaume de Baillou (1538-1616) publicó el libro *Epidemiorum*<sup>‡</sup> (“sobre las epidemias”) conteniendo una relación completa de las epidemias de sarampión, difteria y peste bubónica aparecidas en Europa entre 1570 y 1579, sus caracte-

rísticas y modos de propagación. Debido a que de Baillou tuvo una gran influencia en la enseñanza de la medicina durante la última parte del siglo XVI y la primera del XVII (dirigió la escuela de medicina de la Universidad de París por varias décadas), sus trabajos tuvieron un importante impacto en la práctica médica de todo el siglo XVII.

En castellano, la primera referencia al término epidemiología, según Nájera,<sup>13</sup> se encuentra en el libro que con tal título publicó Quinto Tiberio Angelario, en Madrid, en 1598. Los términos epidémico y endémico fueron incorporados a nuestro idioma apenas unos años más tarde, hacia 1606. En aquella época, endémico significaba simplemente (como en el texto hipocrático *Aires, aguas y lugares*) la residencia permanente de alguien en un lugar. Epidémico, en cambio, se denominaba a aquel que temporalmente residía en un lugar en donde era extranjero.<sup>14</sup>

Desde mucho antes, empero, el Occidente medieval había llevado a cabo actividades colectivas que podrían calificarse como epidemiológicas en el sentido actual del término. La Iglesia ejecutó durante muchos siglos acciones de control sanitario destinadas a mantener lejos del cuerpo social las enfermedades que viajaban con los ejércitos y el comercio, y tempranamente aparecieron prácticas sanitarias que basaban su fuerza en los resultados del aislamiento y la cuarentena. Del siglo XIV al XVII estas acciones se generalizaron en toda Europa y paulatinamente se incorporaron a la esfera médica.

## 2. Aprendiendo a contar: la estadística sanitaria

Durante los siguientes siglos ocurrieron en Europa otros sucesos de naturaleza diferente que, sin embargo, tuvieron un fuerte impacto sobre el desarrollo de la epidemiología. Hasta el siglo XVI, la mayoría de las enumeraciones y recuentos poblacionales habían tenido casi exclusivamente dos propósitos: determinar la carga de impuestos y reclutar miembros para el ejército. No obstante, con el nacimiento de las naciones modernas, los esfuerzos por conocer de manera precisa las fuerzas del Estado (actividad que inicialmente se denominó a sí misma *estadística*) culminaron por rebasar estos límites e inaugurar la cuantificación sistemática de un sinnúmero de características entre los habitantes de las florecientes naciones europeas. La estadística de salud moderna inició con el análisis de los registros de nacimiento y de mortalidad, hasta entonces realizados únicamente por la Iglesia Católica, que organizaba sus templos de culto de acuerdo con el volumen de sus feligreses.

\* Como se señaló antes, la palabra *miasma* fue utilizada con propósitos médicos por primera vez por Hipócrates (aunque con otro significado), deriva del griego *miáino*, y significa *mancha*.

‡ De Baillou, Guillaume. *Epidemiorum*, 2 vols (1640), citado en Enciclopedia Británica, 1999.

El nacimiento de las estadísticas sanitarias coincide con un extraordinario avance de las ciencias naturales (que en ese momento hacían grandes esfuerzos por encontrar un sistema lógico de clasificación botánica) y que se reflejó en las cuidadosas descripciones clínicas de la disentería, la malaria, la viruela, la gota, la sífilis y la tuberculosis hechas por el inglés Thomas Sydenham, entre 1650 y 1676. Los trabajos de este autor resultaron esenciales para reconocer a estas patologías como entidades distintas y dieron origen al sistema actual de clasificación de enfermedades. En su libro *Observationes medicae*, Sydenham afirmaba, por ejemplo, que si la mayoría de las enfermedades podían ser agrupadas siguiendo criterios de “unidad biológica” también era posible reducirlas a unos cuantos tipos, “exactamente como hacen los botánicos en sus libros sobre las plantas”.<sup>15</sup> Las propuestas clasificatorias abiertas por Sydenham se vieron fortalecidas casi inmediatamente, cuando su coterráneo John Graunt analizó, en 1662, los reportes semanales de nacimientos y muertes observados en la ciudad de Londres y el poblado de Hampshire durante los 59 años previos, identificando un patrón constante en las causas de muerte y diferencias entre las zonas rurales y urbanas.<sup>12</sup> John Graunt fue un hombre extraordinariamente perspicaz. Disponiendo de información mínima logró inferir, entre otras cosas, que regularmente nacían más hombres que mujeres, que había una clara variación estacional en la ocurrencia de las muertes y que 36% de los nacidos vivos morirían antes de cumplir los seis años. Con ello, Graunt dio los primeros pasos para el desarrollo de las actuales tablas de vida.

Un economista, músico y médico amigo de Graunt, William Petty, publicó por la misma época trabajos relacionados con los patrones de mortalidad, natalidad y enfermedad entre la población inglesa, y propuso por primera vez –30 años antes que Leibniz (1646-1716), a quien tradicionalmente se le atribuye esta idea– la creación de una agencia gubernamental encargada de la recolección e interpretación sistemática de la información sobre nacimientos, casamientos y muertes, y de su distribución según sexo, edad, ocupación, nivel educativo y otras condiciones de vida. También sugirió la construcción de tablas de mortalidad por edad de ocurrencia, anticipándose al desarrollo de las actuales tablas usadas para comparar poblaciones diferentes. Esta manera de tratar la información poblacional fue denominada por Petty “aritmética política”.<sup>15</sup> Los trabajos de Graunt y Petty no contribuyeron inmediatamente a la comprensión de la naturaleza de la enfermedad, pero fueron fundamentales para establecer los sistemas de recolección y or-

ganización de la información que los epidemiólogos actuales usan para desarrollar sus observaciones.

En los siguientes años, el estudio de la enfermedad poblacional bajo este método condujo a la elaboración de un sinnúmero de “leyes de la enfermedad”, que inicialmente se referían a la probabilidad de enfermar a determinada edad, a la probabilidad de permanecer enfermo durante un número específico de días y a la probabilidad de fallecer por determinadas causas de enfermedad. Estas tablas, sin embargo, no derivan directamente de los trabajos de Graunt y Petty, sino de las acciones desarrolladas por las compañías aseguradoras para fijar adecuadamente los precios de los seguros de vida, comunes en Inglaterra y Gales desde mediados del siglo XVII y en Francia desde mucho antes (quizás desde el siglo XVI) a través de las asociaciones de socorros mutuos y las “tontinas” de trabajadores.\* Las más famosas tablas elaboradas para estos fines fueron las de los *comités seleccionados*, en Suecia; las de Richard Price, en Inglaterra y las de Charles Oliphant (ya en el siglo XIX), en Escocia. Las más exactas (las elaboradas por Richard Price, según el epistemólogo inglés Ian Hacking),<sup>16</sup> permiten determinar que el promedio de vida en la ciudad de Northampton era, según datos del siglo XVIII, de 24 años de vida. Entre los más famosos constructores de tablas de vida para las compañías aseguradoras se encuentran Edmund Halley (1656-1742), astrónomo británico descubridor del cometa que lleva su nombre y que en 1687 sufragara los gastos de publicación de los *Principia mathematica*, de su amigo Isaac Newton; y el periodista Daniel Defoe (1660-1731), autor de la novela *Robinson Crusoe* y del extraordinario relato sobre la epidemia londinense de 1665, *Diario del año de la peste*.

El proceso matemático que condujo a la elaboración de “leyes de la enfermedad” inició, sin embargo, con el análisis de la distribución de los nacimientos. En 1710, John Arbuthnot, continuador de los trabajos de Graunt y Petty, había demostrado que la razón de nacimientos entre varones y mujeres era siempre de 13 a 12, independientemente de la sociedad y el país en el que se estudiaran. Para Arbuthnot, esta regularidad no podía deberse al azar, y tenía que ser una “disposición divina” encaminada a balancear el exceso de muertes masculinas debidas a la violencia y la

\* Una *tontina* es una asociación en la que varios trabajadores aportan una cantidad similar a fin de formar un fondo. Los últimos sobrevivientes se reparten el capital y los intereses generados.

guerra.<sup>16</sup> Entre 1741 y 1775, el sacerdote alemán J.P. Sussmilch escribió varios tratados que seguían los métodos de enumeración propuestos por Graunt, Petty y Arbuthnot. Para Sussmilch, la regularidad encontrada en el volumen de nacimientos por sexo era toda una “ley estadística” (como las leyes naturales de la física) y debían existir leyes similares capaces de explicar el desarrollo de toda la sociedad. Muy pronto nació la idea de una “ley de mortalidad” y, poco más tarde, la convicción de que habría leyes para todas las desviaciones sociales: el suicidio, el crimen, la vagancia, la locura y, naturalmente, la enfermedad.<sup>16</sup> Si bien las estadísticas sobre la enfermedad tuvieron importancia práctica hasta el siglo XIX, su desarrollo era un avance formidable para la época. La misma frase “ley de la enfermedad” invitaba a formular los problemas de salud en forma matemática, generalizando estudios sobre la causa de los padecimientos y muertes entre la población. En 1765, el astrónomo Johann H. Lambert inició la búsqueda de relaciones entre la mortalidad, el volumen de nacimientos, el número de casamientos y la duración de la vida, usando la información de las gacetas estadísticas alemanas. Como resultado, Lambert obtuvo una curva de decesos que incorporaba la duración de vida promedio de la población investigada y con la cual logró deducir una tasa de mortalidad infantil mucho más alta de lo que entonces se pensaba. La búsqueda de “leyes de la enfermedad” fue una actividad permanente hasta el final del siglo XIX, y contribuyó al desarrollo de la estadística moderna.<sup>17</sup> Durante este proceso, la incursión de la probabilidad en el estudio de la enfermedad fue casi natural.

### 3. Causas de enfermedad: la contribución de la “observación numérica”

Para la misma época, por otra parte, se habían publicado trabajos que también hacían uso, aunque de otra manera, de la enumeración estadística. El primero de ellos, publicado en 1747, fue un trabajo de James Lind sobre la etiología del escorbuto, en el que demostró experimentalmente que la causa de esta enfermedad era un deficiente consumo de cítricos. El segundo fue un trabajo publicado en 1760 por Daniel Bernoulli, que concluía que la variolación protegía contra la viruela y confería inmunidad de por vida.<sup>12</sup> Es notable que este trabajo se publicara 38 años antes de la introducción del método de vacunación por el británico Edward Jenner (1749-1823). Un tercer trabajo, que se refiere específicamente a la práctica de inmunización introducido por Jenner, fue publicado por Duvillard de Durand apenas nueve años después de la genera-

lización de este procedimiento en Europa (en 1807), y se refiere a las potenciales consecuencias de este método preventivo en la longevidad y la esperanza de vida de los franceses.<sup>16</sup>

No obstante, como señala Hacking, el imperialismo de las probabilidades sólo era concebible en un *mundo numérico*. Aunque la cuantificación se hizo común a partir de Galileo, en materia médica, esto fue posible sólo gracias a los trabajos de Pierre Charles Alexander Louis. Este clínico francés, uno de los primeros epidemiólogos modernos, condujo, a partir de 1830, una gran cantidad de estudios de observación “numérica”, demostrando, entre muchas otras cosas, que la tuberculosis no se transmitía hereditariamente y que la sangría era inútil y aun perjudicial en la mayoría de los casos.<sup>16</sup> La enorme influencia de P.C.A. Louis durante las siguientes décadas se muestra en la primera declaración de la Sociedad Epidemiológica de Londres, fundada en 1850, en donde se afirma que “la estadística también nos ha proporcionado un medio nuevo y poderoso para poner a prueba las verdades médicas, y mediante los trabajos del preciso Louis hemos aprendido cómo puede ser utilizada apropiadamente para entender lo relativo a las enfermedades epidémicas”.\*

El mayor representante de los estudios sobre la regularidad estadística en el siglo XIX fue, sin embargo, el belga Adolphe Quetelet, que usó los estudios de Poisson y Laplace para identificar los valores promedio de múltiples fenómenos biológicos y sociales. Como resultado, Quetelet transformó cantidades físicas conocidas en propiedades ideales que seguían comportamientos regulares, con lo que inauguró los conceptos de término medio y normalidad biológica, categorías ampliamente usadas durante la inferencia epidemiológica. Sin embargo, los trabajos de Laplace, Louis, Poisson, Quetelet, Galton y Pearson pronto se acercaron a las posturas sostenidas por los científicos positivistas (especialmente los físicos), para quienes, según el dicho del escocés William Kelvin, una ciencia que no medía “era una pobre ciencia”. Con ello, se pasó de considerar que *medir es bueno*, a creer que *sólo medir es bueno*.

Un alumno distinguido de Louis, el inglés William Farr, generalizó el uso de las tasas de mortalidad y también los conceptos de población bajo riesgo, gradiente dosis-respuesta, inmunidad de grupo, direccionalidad de los estudios y valor “año-persona”. También descubrió las relaciones entre la prevalencia, la incidencia y la duración de las enfermedades, y funda-

\* Citado por Lilienfeld A y Lilienfeld D, 1987.

mentó la necesidad de contar con grandes grupos de casos para lograr inferencias válidas.<sup>12</sup> En 1837 publicó lo que denominó “un instrumento capaz de medir la frecuencia y duración relativa de las enfermedades”, afirmando que con él era posible determinar el *peligro relativo* de cada padecimiento. Finalmente, creó el concepto de *fuerza de la mortalidad* de un padecimiento específico, definiéndolo como el volumen de “decesos entre un número determinado de enfermos del mismo padecimiento, en un periodo definido de tiempo”.<sup>16</sup> Este concepto, uno de los primeros conceptos epidemiológicos altamente precisos, es idéntico al que hoy conocemos como letalidad.

La investigación realizada en el campo de la epidemiología experimentó durante el siglo XIX un extraordinario avance, especialmente con los trabajos de Robert Storrs (1840), Oliver Wendell Holmes (1842) e Ignaz Semmelweis (1848) sobre la transmisión de la fiebre puerperal; los de P.L. Panum (1846) sobre la contagiosidad del sarampión; los de Snow (1854) sobre el modo de transmisión del cólera, y los de William Budd (1857) sobre la transmisión de la fiebre tifoidea. La importancia de estos trabajos radica en el enorme esfuerzo intelectual que estos investigadores debieron hacer para documentar –mediante la pura observación–\* propuestas sobre la capacidad transmisora, los mecanismos de contagio y la infectividad de agentes patógenos sobre los que aún no podía demostrarse una existencia real. Una muestra del enorme valor de este trabajo se encuentra en el hecho de que los agentes infecciosos responsables de cada una de estas enfermedades se descubrieron entre veinte y treinta años más tarde, en el mejor de los casos.

El método utilizado por los epidemiólogos del siglo XIX para demostrar la transmisibilidad y contagiosidad de los padecimientos mencionados (que, en resumen, consiste en comparar, de múltiples formas, la proporción de enfermos expuestos a una circunstancia con la proporción de enfermos no expuestos a ella) se reprodujo de manera sorprendente y con él se estudiaron, durante los siguientes años, prácticamente todos los brotes epidémicos. De hecho, versiones más sofisticadas de esta estrategia constituyen actualmente los principales métodos de la epidemiología.

La escuela de epidemiólogos fundada en el siglo pasado continúa activa. Las ideas de P.C.A. Louis, por ejemplo, fueron adoptadas por muchos de sus alumnos y siguen dando frutos. Entre sus alumnos destacan Francis Galton (descubridor del coeficiente de

correlación), George C. Shattuck (fundador de la Asociación Estadística Norteamericana y reformador de la salud pública en ese país) y Elisha Bartlett (el primero en justificar matemáticamente el uso del *grupo control* en los estudios experimentales). Un alumno de Galton, Karl Pearson, descubrió la distribución de  $\chi^2$  y fundó la Escuela Británica de Biometría. Major Greenwood, alumno de Pearson, fue el más destacado epidemiólogo inglés de la primera mitad del siglo XX y maestro de Austin Bradford Hill, quien, junto con Evans y Jerushalmy, ha sido uno de los más importantes divulgadores de los criterios modernos de causalidad. En nuestro continente destacaron inicialmente Edward Jarvis, William Welch, Joseph Goldberger, Wade Hampton Frost, Edgard Sydenstriker y Kenneth Maxcy. Más recientemente, ambas escuelas epidemiológicas han dado nombres de la talla de Richard Doll, Jerome Cornfield, Alexander Langmuir, Brian MacMahon, Nathan Mantel, William Haenzel, Abraham Lilienfeld, Thomas Mckeown, Milton Terris, Carol Buck, Mervyn Susser, Sanders Greenland, Olli Miettinen, David Kleimbaum y Kenneth Rothman, quienes han sido reconocidos por sus importantes contribuciones al desarrollo metodológico de la disciplina.

#### 4. Distribución, frecuencia y determinantes de las condiciones de salud

Con el establecimiento definitivo de la teoría del germen, entre 1872 y 1880, la epidemiología, como todas las ciencias de la salud, adoptó un modelo de causalidad que reproducía el de la física, y en el que un solo efecto es resultado de una sola causa, siguiendo conexiones lineales. Los seguidores de esta teoría fueron tan exitosos en la identificación de la etiología específica de enfermedades que dieron gran credibilidad a este modelo. Como consecuencia, la epidemiología volvió a utilizarse casi exclusivamente como un mero apoyo en el estudio de las enfermedades infecciosas.

Las experiencias de investigación posteriores rompieron estas restricciones. Las realizadas entre 1914 y 1923 por Joseph Goldberger –quien demostró el carácter no contagioso de la pelagra– rebasaron los límites de la infectología y sirvieron de base para elaborar teorías y adoptar medidas preventivas eficaces contra las enfermedades carenciales, inclusive antes de que se conociera el modo de acción de los micronutrientes esenciales.<sup>13</sup> En 1936, Frost\* afirmaba que la epidemiología “en mayor o menor grado, sobrepasa los límites

\* Observación guiada por la teoría, por supuesto.

\* Citado por Lilienfeld, A. y Lilienfeld D. 1987.

de la observación directa”, asignándole la posibilidad de un desarrollo teórico propio y, en 1941, Major Greenwood la definió simplemente como “el estudio de la enfermedad, considerada como fenómeno de masas”.\*

El incremento en la incidencia de enfermedades crónicas ocurrido a mediados del siglo XX también contribuyó a ampliar el campo de acción de la disciplina, la que desde los años cuarenta se ocupó del estudio de la dinámica del cáncer, la hipertensión arterial, las afecciones cardiovasculares, las lesiones y los padecimientos mentales y degenerativos. Como resultado, la epidemiología desarrolló con mayor precisión los conceptos de exposición, riesgo, asociación, confusión y sesgo, e incorporó el uso franco de la teoría de la probabilidad y de un sinnúmero de técnicas de estadística avanzada.<sup>18</sup>

### *La red causal*

Desde su nacimiento como disciplina moderna, una premisa fundamental de la epidemiología ha sido la afirmación de que la enfermedad no ocurre ni se distribuye al azar, y sus investigaciones tienen como propósito identificar claramente las condiciones que pueden ser calificadas como “causas” de las enfermedades, distinguiéndolas de las que se asocian a ellas únicamente por azar.<sup>19,20</sup> El incesante descubrimiento de condiciones asociadas a los procesos patológicos ha llevado a la identificación de una intrincada red de “causas” para cada padecimiento, y desde los años setenta se postula que el peso de cada factor presuntamente causal depende de la cercanía con su efecto aparente. La epidemiología contemporánea ha basado sus principales acciones en este modelo, denominado “red de causalidad” y formalizado por Brian MacMahon, en 1970.

Una versión más acabada de este mismo modelo propone que las relaciones establecidas entre las condiciones participantes en el proceso –denominadas causas, o efectos, según su lugar en la red– son tan complejas, que forman una unidad imposible de conocer completamente. El modelo, conocido como de la “caja negra”, es la metáfora con la que se representa un fenómeno cuyos procesos internos están ocultos al observador, y sugiere que la epidemiología debe limitarse a la búsqueda de aquellas partes de la red en las que es posible intervenir efectivamente, rompiendo la cadena causal y haciendo innecesario conocer todos los fac-

tores intervinientes en el origen de la enfermedad. Actualmente, este es el modelo predominante en la investigación epidemiológica.<sup>21,22</sup> Una de sus principales ventajas radica en la posibilidad de aplicar medidas correctivas eficaces, aun en ausencia de explicaciones etiológicas completas. Esto sucedió, por ejemplo, cuando en la década de los cincuenta se identificó la asociación entre el cáncer pulmonar y el hábito de fumar.<sup>23</sup> No era necesario conocer los mecanismos cancerígenos precisos de inducción y promoción para abatir la mortalidad mediante el combate al tabaquismo. Una desventaja del modelo, empero, es que con frecuencia existe una deficiente comprensión de los eventos que se investigan, al no ser necesario comprender todo el proceso para adoptar medidas eficaces de control. El resultado más grave del seguimiento mecánico de este esquema ha consistido en la búsqueda desenfadada de “factores de riesgo” sin esquemas explicativos sólidos, lo que ha hecho parecer a los estudios epidemiológicos como una colección infinita de factores que, en última instancia, explican muy poco los orígenes de las enfermedades.

El modelo de la caja negra también tiene como limitación la dificultad para distinguir entre los determinantes individuales y poblacionales de la enfermedad (es decir, entre las causas de los casos y las causas de la incidencia). Geoffrey Rose ha advertido sobre esta falta de discriminación al preguntarse si la aparición de la enfermedad en las personas puede explicarse de la misma manera que la aparición de la enfermedad en las poblaciones.<sup>24</sup> En otras palabras, Rose se pregunta si la enfermedad individual y la incidencia tienen las mismas causas y, por lo tanto, pueden ser combatidas con las mismas estrategias. Rose responde negativamente.

Corrientes más recientes han intentado desarrollar un paradigma opuesto al de la caja negra multicausal, denominado modelo histórico-social. Este modelo señala que es engañoso aplicar mecánicamente un modelo que concede el mismo peso a factores que, por su naturaleza, deben ser diferentes. También rechaza que el componente biológico de los procesos de salud colectiva tenga un carácter determinante, y propone reexaminar estos fenómenos a la luz de su determinación histórica, económica y política. Según esta interpretación, el propósito principal de la investigación epidemiológica debe ser la explicación de la distribución desigual de las enfermedades entre las diversas clases sociales, en donde se encuentra la determinación de la salud-enfermedad.<sup>25</sup> No obstante, el interés que revisten estos planteamientos, el limitado desarrollo de instrumentos conceptuales adecuados para contrastar sus hipótesis, ha impedido que este

\* Citado por Colimon KM: Fundamentos de Epidemiología. Madrid: Ed. Díaz de Santos, 1990.

modelo progrese como una alternativa real a los modelos de la red de causalidad y de la caja negra.

#### *Las cajas chinas y la eco-epidemiología*

Entre los trabajos que directamente abordan el problema de la “caja negra” destaca la obra de Mervyn Susser,<sup>26</sup> para quien los fenómenos colectivos de salud funcionan de manera más parecida a una “caja china”, en donde los sistemas de determinación epidemiológica se encuentran separados y organizados jerárquicamente, de forma tal que un sistema abarca varios subsistemas, compuestos a su vez por subsistemas de menor jerarquía. Así, los cambios en un nivel afectan al subsistema correspondiente, pero nunca al sistema en su totalidad. De esta manera, las relaciones de cada nivel son válidas para explicar estructuras en los nichos de donde se han obtenido, pero no para realizar generalizaciones en otros niveles. Esta propuesta, denominada ecoepidemiología, explica, por ejemplo, la razón por la cual la información obtenida en el subsistema donde se enmarca y determina la desnutrición biológica individual no puede explicar los sistemas en los que se enmarcan y determinan la incidencia de desnutrición de una comunidad, una región o un país.

#### *Determinación de riesgos*

Como antes sucedió con las enfermedades infecciosas, en el estudio de las afecciones crónicas y degenerativas la epidemiología ha vuelto a jugar un papel fundamental, al mostrar la relación existente entre determinadas condiciones del medio ambiente, el estilo de vida y la carga genética, y la aparición de daños específicos en las poblaciones en riesgo. Entre sus aportes más importantes se encuentran, por ejemplo, la comprobación de la relación existente entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón; entre radiaciones ionizantes y determinadas formas de cáncer; entre exposición a diversas sustancias químicas y tumores malignos; entre obesidad y diabetes mellitus; entre consumo de estrógenos y cáncer endometrial; entre uso de fármacos y malformaciones congénitas, y entre sedentarismo e infarto de miocardio. En la década de los ochenta, diversos estudios epidemiológicos encontraron una fuerte asociación entre las prácticas sexuales y el riesgo de transmisión del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, aun antes del descubrimiento del virus responsable de su aparición. Más recientemente, la epidemiología ha aportado múltiples muestras del daño asociado a la exposición de sustancias contaminantes presentes en el aire y el agua. Muchas otras relaciones, como las que podrían existir entre la ex-

posición a ciertos procesos físicos (como los campos electromagnéticos) y algunos tipos de cáncer, todavía se investigan. Como antes lo hizo para los padecimientos infecciosos y las enfermedades carenciales, la investigación epidemiológica sigue jugando un extraordinario papel en la identificación de nuevos riesgos, abriendo caminos para la toma de medidas preventivas selectivas entre las poblaciones en riesgo.

#### *Identificación y evaluación de las modalidades de la respuesta social*

La epidemiología también se ha usado como instrumento en la planificación de los servicios sanitarios, mediante la identificación de los problemas prioritarios de salud, las acciones y recursos que son necesarios para atenderlos, y el diseño de programas para aplicar estas acciones y recursos. La evaluación de estos programas –que habitualmente se realiza comparando la frecuencia de enfermedad en el grupo intervenido con la de un grupo testigo y que, por ello, se podría denominar epidemiología experimental–, es un instrumento cada vez más utilizado en el diseño de los planes sanitarios. Así, mediante el uso de métodos y técnicas epidemiológicos se ha logrado identificar el impacto real y la calidad con la que se prestan los servicios médicos; las formas más eficaces para promover la salud de los que están sanos y las relaciones entre el costo, la efectividad y el beneficio de acciones específicas de salud.

Combinada con otras disciplinas, como la administración, la economía, las ciencias políticas y las ciencias de la conducta, la epidemiología ha permitido estudiar las relaciones entre las necesidades de asistencia y la oferta y demanda de servicios. También con ella se evalúan la certeza de los diversos medios diagnósticos y la efectividad de diferentes terapias sobre el estado de salud de los enfermos. Los estudios sociológicos y antropológicos que hacen uso de técnicas epidemiológicas también son cada vez más frecuentes, y ello ha fortalecido el trabajo y mejorado los resultados de las tres disciplinas.

#### *Identificación de marcadores de enfermedad*

El campo de acción de la epidemiología se amplía permanentemente. Con el surgimiento de la genética y la biología molecular, los epidemiólogos han podido responder nuevas preguntas. Ahora se investiga con métodos epidemiológicos, por ejemplo, la distribución poblacional de genes que podrían explicar las variaciones en la presentación de diversos padecimientos neoplásicos, muchas enfermedades endocrinas y algunas



enfermedades mentales y neurológicas. En este campo también se investigan la manera precisa en que los factores genéticos influyen en la aparición de complicaciones y la forma en que interactúan con las características del medio ambiente.

#### *Dinámica general de la enfermedad*

La identificación del comportamiento epidemiológico de los padecimientos según la edad, el género y la región que afectan ha contribuido a la elaboración de teorías generales sobre la dinámica espacial y temporal de la enfermedad, considerada como un fenómeno social. Actualmente, por ejemplo, ya nadie niega que a cada tipo de sociedad corresponde un perfil específico de enfermedad, y que este perfil está ligado al volumen y la estructura de su población, su organización socioeconómica y su capacidad para atender la enfermedad entre sus miembros. En este caso, la epidemiología ha representado el papel protagónico al identificar las fases del cambio sanitario y los mecanismos a partir de los cuales un grupo de patologías, característico de una sociedad determinada, es sustituido por otro, propio de una nueva fase. De acuerdo con la teoría de la transición epidemiológica, todos los países deben atravesar tres grandes eras, y la mayoría se encuentra en transición entre la segunda y la tercera fase del proceso. Siguiendo esta teoría, las enfermedades se han reclasificado según el sitio que teóricamente deberían ocupar en el perfil de daños de una sociedad determinada. Así, además de las clasificaciones tradicionales (enfermedades endémicas, epidémicas y pandémicas), hoy se habla de enfermedades pretransicionales, transicionales y posttransicionales; emergentes y resurgentes, y se ha vuelto común hablar de los perfiles de salud en términos de rezagos o retos epidemiológicos.

Desde otro terreno, ya hace varias décadas, se acepta que, en gran medida, el estatuto científico de la salud pública depende de la cantidad de epidemiología que contenga. Guerra de Macedo, por ejemplo, afirma que las tareas de formar conocimiento nuevo y emplearlo adecuadamente en materia de salud colectiva son específicas de la epidemiología, en especial cuando ésta se concibe no como un mero instrumento de vigilancia y control de enfermedades, sino en esa dimensión mayor de la inteligencia sanitaria que permite comprender a la salud como un todo.<sup>27</sup> La epidemiología, según este punto de vista, no sólo es una parte fundamental de la salud pública, sino su principal fuente de teorías, métodos y técnicas.<sup>28</sup>

#### *Algunos problemas epistemológicos actuales*

La polémica sobre el estatuto científico de la epidemiología fue abierta con la publicación de un controvertido texto elaborado por Carol Buck,<sup>29</sup> en 1975. De acuerdo con esta autora, el hecho de que la epidemiología otorgue tanta importancia a su método se debe a que, en esta disciplina, el experimento juega un papel muy limitado, por lo que los investigadores deben crear escenarios cuasiexperimentales, sirviéndose de los fenómenos tal como ocurren naturalmente. El reconocimiento de esta característica provocó un gran interés en el análisis de los fundamentos lógicos del trabajo epidemiológico, y sus implicaciones epistemológicas se discutieron inmediatamente.<sup>30,31,32</sup>

En la actualidad, la epidemiología enfrenta varios problemas epistemológicos. De ellos, quizás el más importante es el problema de la causalidad, aspecto sobre el que todavía no existe consenso entre los expertos. El abanico de posturas se extiende desde los que proponen el uso generalizado de los postulados de causalidad (Henle-Koch, Bradford Hill o Evans) hasta los que consideran que la epidemiología debe abandonar el concepto de "causa" y limitarse a dar explicaciones no deterministas de los eventos que investiga. Las críticas al concepto de causa, formuladas por primera vez por David Hume, en 1740, probablemente implicarían replantear conceptos tan arraigados en la investigación epidemiológica como los de "causa necesaria" y "causa suficiente", por ejemplo. Dado que estas críticas son cada vez más aceptadas en el terreno de las ciencias naturales, es indudable que este tema seguirá siendo uno de los predilectos por la literatura epidemiológica del siglo XXI.

Otro de los problemas filosóficos de la epidemiología contemporánea se refiere a la índole de su objeto de estudio. En este campo, los esfuerzos por determinar la naturaleza de los eventos epidemiológicos también han desembocado en la formación de diversas corrientes, que debaten intensamente si este objeto se alcanza con la suma de lo individual, con el análisis poblacional, o mediante la investigación de lo social. Como resultado, han proliferado los intentos por desentrañar, cada vez con mayor rigor, las interacciones que se establecen entre la clínica, la estadística y las ciencias sociales.<sup>25</sup>

El último de los aspectos centrales en este peculiar debate alude al estatuto científico del saber epidemiológico. Aunque ya nadie acepta la posibilidad –planteada por Louis en el siglo XIX– de que los eventos epidemiológicos puedan comportarse siguiendo

leyes similares a las que rigen los fenómenos naturales, los aportes de la epidemiología en el terreno de la generación de teorías, modelos y conceptos han sido numerosos, y su desarrollo presente indica que este proceso no va a detenerse.<sup>33</sup>

## 5. Conclusiones

Como puede notarse, a través del texto, tanto el objeto como los métodos de estudio de la epidemiología se han modificado radicalmente desde su origen hasta la actualidad. De la simple descripción de las plagas ha pasado a explicar la dinámica de la salud poblacional considerada como un todo, identificando los elementos que la componen, explicando las fuerzas que la gobiernan y proponiendo acciones para intervenir en el curso de su desarrollo.

El desarrollo conceptual en la epidemiología, como ha sucedido desde que nació como ciencia, lejos de detenerse ha seguido ganando terreno. La teoría de la transición epidemiológica (que desde su nacimiento proporcionó valiosos elementos para interpretar la dinámica de la enfermedad poblacional) ha sido objeto de profundas reformulaciones teóricas.<sup>34</sup> Los conceptos de causa, riesgo, asociación, sesgo, confusión, etcétera, aunque cada vez son más sólidos, se encuentran en proceso de revisión permanente, lo que hace a la epidemiología una disciplina viva y en constante movimiento.

De acuerdo con Kleinbaum,<sup>35</sup> la nueva epidemiología tiene como propósitos: a) la *descripción* de las condiciones de salud de la población (mediante la caracterización de la ocurrencia de enfermedades, de las frecuencias relativas al interior de sus subgrupos y de sus tendencias generales); b) la *explicación* de las causas de enfermedad poblacional (determinando los factores que la provocan o influyen en su desarrollo); c) la *predicción* del volumen de enfermedades que ocurrirá, así como su distribución al interior de los subgrupos de la población, y d) la prolongación de la vida sana mediante el *control* de las enfermedades en la población afectada y la *prevención* de nuevos casos entre la que está en riesgo. Sólo habría que agregar que también es propósito de la epidemiología *generar* los métodos de abordaje con los cuales puede realizar adecuada y rigurosamente estas tareas.<sup>36</sup> Estos objetivos –que demuestran el avance alcanzado en los dos últimos siglos– también indican que, de continuar con la misma tendencia, en las próximas décadas habremos de ver a la disciplina convertida en una ciencia de vastos alcances.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer los valiosos comentarios y sugerencias hechas al texto original por los doctores Héctor Gómez Dantés y Alexander Corcho Berdugo, del Instituto Nacional de Salud Pública.

## Referencias

- Gill CA. The genesis of epidemics and the natural history of disease. Nueva York (NY): William Wood and Company, 1928:1-39.
- Cartwright FF, Biddiss M. Disease and history. Nueva York (NY): Thomas Crowell Company, 1972: 5-28.
- Rosen G. A history of public health. Baltimore (MA): The Johns Hopkins University Press: 1958.
- Sierra J. Obras completas de Justo Sierra. México, D.F.: UNAM, 1991; vol. 10:33-69.
- Bucaille M. La Bible, le Coran et la science. Paris: Editions Seghers, 1987:245-255.
- La Santa Biblia. Versión de Casiodoro de Reyna (1569). Buenos Aires: Sociedades Bíblicas Unidas, 1960:39-71.
- Winslow ECA. The conquest of epidemic disease. A chapter in the history of ideas. Madison, Wisconsin: Princeton University Press, 1943: 117-160.
- McNeil W. Plagas y pueblos. Madrid: Siglo XXI Editores, 1976:78-146.
- Sendrail M. Historia cultural de la enfermedad. Madrid: Espasa-Calpe, 1983:57-250.
- Hipócrates. Hippocratic writings. On airs, waters and places. Chicago: University of Chicago by Encyclopaedia Britannica, 1980:9-19.
- Kawakita Y, Sakai I, Otsuka M. History of epidemiology. Tokio: EuroAmerica Inc. Publishers, 1993:1-21.
- Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Fundamentos de epidemiología. México, D.F.: Addison-Wesley Iberoamericana, 1987:1-38.
- Ahlbom A, Norell S. Fundamentos de Epidemiología. Madrid: Siglo XXI Editores, 1987:VIII-IX.
- Diccionario Etimológico de la Lengua Castellana. Madrid: Editorial Gredos, 1961; vol. 6.
- Stolley PD, Lasky T. Investigating disease patterns: The Science of epidemiology. Nueva York (NY): Scientific American Library, 1995:23-49.
- Hacking I. La domesticación del azar. Barcelona: Ed. Gedisa, 1995: 53-112.
- Foucault M. Historia de la sexualidad. 15ª Edición. México, D.F.: Siglo XXI Editores, 1987; vol. 1 (La voluntad de saber):168-169.
- Organización Panamericana de la Salud. El desafío de la Epidemiología. Washington, DC: 1988; Publicación Científica núm. 505:3-17.
- Hennekens CH H, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little Brown, 1987:73-98.
- Jenicek M. Epidemiología. Barcelona: Masson, 1996:43-78.
- López MS, Corcho BA, Moreno AA. Notas históricas sobre el desarrollo de la epidemiología y sus definiciones. Rev Mex Pediatr. 1999;66(3): 110-114.
- MacMahon B, Pugh TF. Epidemiology: Principles and methods. Boston: Little Brown, 1970.
- Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. BMJ 1952; 2: 1271-1286.
- Rose G. Individuos enfermos y poblaciones enfermas. En: Organización Panamericana de la Salud. El desafío de la Epidemiología. Washington, D.C.: OPS, 1988; (Publicación Científica núm. 505):900-909.

25. Almeida FN. A clínica e a epidemiologia. Salvador de Bahia: Apce-Abrasco, 1992.
26. Susser M. Choosing a future of epidemiology: From black box to chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health* 1996; 86(5): 674-677.
27. Guerra de Macedo C. Usos y perspectivas de la epidemiología. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1994; Publicación Científica núm. 84-47:6-9.
28. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom. Epidemiología básica. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1994.
29. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologist. *Int J Epidemiol* 1975, 4(3): 159-168.
30. Davies, A.M: Comments on "Popper's philosophy for epidemiologist", by Carol Buck. *Int J Epidemiol* 1975; 4(3):169-170.
31. Smith A. Comments on "Popper's philosophy for epidemiologist", by Carol Buck. *Int J Epidemiol* 1975; 4(3):171-172.
32. Jakobsen M. Against Popperized epidemiology. *Int j Epidemiol* 1976;5(1): 9-11.
33. Greenland S. Evolution of epidemiologic ideas. Annotated readings on concepts and methods. 2a. edición. Boston: Epidemiology Resources, 1987.
34. Frenk MJ. La salud de la población. Hacia una nueva salud pública. México, D.F.: Fondo de Cultura Económica, 1993.
35. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Nueva York (NY): Van Nostrand Reinhold, 1982.
36. López-Moreno S, Corcho-Berdugo A, López-Cervantes M. La hipótesis de la comprensión de la morbilidad: un ejemplo de desarrollo teórico en epidemiología. *Salud Publica Mex* 1998;40:442-449.