

Epidemiología moderna: Antecedentes, desarrollos y perspectivas

The background, development and perspectives of modern epidemiology

Fabián Méndez

Escuela de Salud Pública. Universidad del Valle. Cali, Colombia. fabian.mendez@correounivalle.edu.co

Recibido 6 Marzo 2013/Enviado para Modificación 28 Marzo 2013/Aceptado 30 Abril 2013

RESUMEN

La epidemiología es una disciplina en construcción, y muchos de los fundamentos de la teoría y métodos actualmente en uso lograron mayor desarrollo en la segunda mitad del siglo XX en la que es conocida hoy como la “Epidemiología Moderna”. Este artículo es un resumen de los antecedentes y principales ideas que han guiado los desarrollos de la epidemiología a partir de esos años, de algunos de los debates y “fisuras” que han caracterizado esos desarrollos y, finalmente, de una posición “sesgada” de las perspectivas que considero pueden ayudar a pensar el desarrollo disciplinar de la epidemiología.

Palabras Clave: Epidemiología, conocimiento, métodos, historia (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Epidemiology is an ongoing discipline (i.e. still being constructed) and many of the foundations of the theory and methods now in use were mostly developed during the second half of the twentieth century, arising from what is known today as “modern epidemiology”. This paper summary the history and main ideas which guided epidemiology at that time, the debates and divisions that characterized such advance and presents a “biased” point of view concerning the perspectives which could help thinking about the disciplinary development of epidemiology.

Key Words: Epidemiology, knowledge, method, history (*source: MeSH, NLM*).

Cuándo y con quién empieza la epidemiología moderna. Esta pregunta se puede resolver haciendo referencia al periodo de la postguerra, en particular la década de 1950, cuando varios grupos interdisciplinarios de académicos desarrollaron los fundamentos para el

diseño, ejecución y análisis de estudios observacionales complejos y de gran tamaño, algunos de base poblacional.

No obstante, esos avances en la teoría y en las herramientas metodológicas en la epidemiología durante la segunda mitad del siglo XX deben entenderse a la luz del desarrollo histórico de otras disciplinas que aportaron años atrás los cimientos del pensamiento epidemiológico. Los desarrollos de la filosofía, la estadística, la biología y la sociología, por mencionar algunos de los más importantes, fueron fundamentales para permitir que los avances de la epidemiología tuvieran lugar. Así por ejemplo, es evidente que durante el surgimiento disciplinar de la epidemiología en el siglo XX, los desarrollos en pensamiento causal fueron influenciados, entre otros, por la epistemología escéptica de David Hume del siglo XVIII, y por supuesto, aún más atrás, por las bases del método científico de Francis Bacon. De otra parte, el surgimiento de la microbiología médica a finales del siglo XIX, y los logros en la vacunación contra el polio, en el que ha sido considerado el “más grande experimento humano formal [...] con cerca de 1 000 000 de escolares como sujetos” (1), aportaron modelos a seguir en experimentación. Las anteriores influencias, a manera de ejemplo y contexto, permearon la discusión sobre las dificultades de la observación vs. la experimentación y sentaron las bases para la formulación de los criterios de causalidad en la década de 1950, sobre los cuales se dieron algunos de los más importantes avances de la epidemiología.

Ahora bien, en términos de Thomas Kuhn, la “revolución paradigmática”, si pudiéramos llamar así a los desarrollos de la epidemiología moderna llevada a cabo por los practicantes de la epidemiología de la década de 1950, no solo fue soportada en los desarrollos de otras disciplinas, si no que ocurrió gracias a una situación histórica y social específica, que incluyó en particular el avance de la epidemia de las enfermedades crónicas y el crecimiento económico acelerado de los países más ricos en medio de las tensiones de la guerra fría.

El término Epidemiología Moderna utilizado por Rothman en el libro del mismo nombre es, en mi concepto, a la vez pretencioso e ingenuo. De alguna forma, contraviniendo lo dicho por Naomar de Almeida en su libro “La Ciencia Tímida: Ensayos de deconstrucción de la epidemiología” (2) la falta de “timidez” de algunos epidemiólogos anglosajones fue probablemente la fuente de los mayores avances teóricos y metodológicos que se han logrado en esas corrientes de pensamiento disciplinar. En ella

prevalece una profunda concepción pragmática y en cierta forma arrogante sobre el uso de los métodos, sobre la rigurosidad en el análisis estadístico y una muy fuerte y aguda crítica a los límites y fortalezas de los datos para su uso en la toma de decisiones en salud. Esa es probablemente la causa de sus mayores bellezas y, probablemente, de sus mayores dolores.

Los grandes estudios de la post-guerra, notablemente las cohortes de Framingham, la cohorte de los médicos británicos, el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), y muchos más que antecedieron otros estudios modernos como el de Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study) y el MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) que empieza en la década de 1980, antes de la identificación del agente causal del SIDA, son demostraciones claras de lo que la epidemiología como disciplina ha logrado avanzar para contribuir de manera práctica en la definición de intervenciones. Mucho de estos estudios, al aislarse del contexto social, económico y político, han logrado aportar conocimiento útil para la toma de decisiones, pero por lo mismo han pecado de no poseer una visión más sistémica que, sin desconocer los factores biomédicos y de comportamiento individuales, consideren y traten de integrar la determinación social de los fenómenos de salud-enfermedad.

Los desarrollos del pensamiento en epidemiología moderna

Los conceptos centrales que podríamos incluir en esos desarrollos de la epidemiología moderna son varios. Un curso de epidemiología intermedia deberá incluir estos conceptos fundamentales. Veamos algunos asuntos esenciales de esas nociones.

El contraste entre Individuo-Población

Geoffrey Rose (3) contribuyó a entender que las estrategias de control individual (estrategia de intervenir los individuos de alto riesgo) son diferentes a las estrategias poblacionales. Una gran lección de Rose fue ayudar a entender que una pequeña reducción de riesgo en una gran proporción de la población puede significar más en términos de prevención de mortalidad o enfermedad que intervenir un riesgo alto en un grupo pequeño de personas. No obstante, probablemente su mayor contribución cualitativa fue aportar a diferenciar que las causas individuales son diferentes a las poblacionales, y que, aunque complementarias, son preguntas diferentes las que la clínica y la epidemiología persiguen. Este es un asunto fundamental para comprender la esencia del pensamiento epidemiológico y una de las características fundamentales que lo diferencian de la clínica.

A manera de ejemplo, en la ciudad de Cali, entre 2004 y 2005 se tuvo un importante conglomerado de defectos congénitos con ocurrencia de niños cíclopes y sirenas (4 casos de cada uno de ellos en un periodo de 10 meses) (4). Las investigaciones no solo han sugerido el papel que varios factores ambientales (i.e.; exposición a metales pesados en la dieta o por otras rutas) pueden tener en la ocurrencia de algunos de esos casos si no que han mostrado que el espectro de las consecuencias de esas exposiciones en la madre y el niño pueden incluir desde un número pequeño de casos de defectos congénitos (llamados defectos por disrupción vascular) hasta el impacto en un número mayor de individuos expuestos, aunque menos visible, en el peso al nacer de los recién nacidos sin presencia de alteraciones congénitas. Las causas de los defectos congénitos se relacionan con mujeres de muy alto riesgo en las que coexisten múltiples exposiciones (i.e.; desnutrición, consumo de sustancias psicoactivas, pobreza extrema, etc.) mientras que los efectos en el peso al nacer son poblacionales y podrían ocurrir en niños con peso adecuado. En consecuencia, la importancia de este último efecto debe ser entendido en como el cambio en la distribución poblacional del peso al nacer (i.e.; por movimiento de toda la distribución normal de pesos) tiene consecuencias mayores en la morbimortalidad y en el desarrollo psicomotor de la población infantil.

El estudio de la causalidad

El estudio de las causas, como estrategia para formular intervenciones, llevó a los investigadores en epidemiología a asumir modelos de causalidad explícita o implícitamente. De acuerdo a Parascandola y Weed (5), esos modelos de causalidad se han inscrito en 5 vertientes: 1. Producción; 2. Necesaria y suficiente; 3. Componente-suficiente; 4. Contrafácticos, y; 5. Probabilísticos. Estos modelos desarrollan metáforas desde las cuales se trata de comprender de qué manera los factores de riesgo se relacionan con los eventos bajo estudio.

A su vez, los modelos han tenido implicaciones en desarrollos metodológicos, a través de diferentes estrategias de diseño de estudios y en las herramientas de análisis estadístico. Los criterios de causalidad fueron revisados, por ejemplo, uno a uno en el análisis de la relación entre el VPH y el cáncer del cérvix (6). Es interesante analizar que en dicha publicación se refiera que la fuerza de la asociación sea de las más fuertes observadas para un cáncer en humanos, con OR ajustados de 83.3 (IC95 % de 54.9 – 105.3), y que precisamente la mayoría de las infecciones por el virus del papiloma no terminen en cáncer. Una probable explicación matemática

parte de entender que esa medida de asociación resume una necesidad muy grande (oportunidad de exposición en los casos) y una suficiencia muy baja (oportunidad de no exposición en los controles). En una tabla de 2x2, ese producto de necesidad (A/C: enfermos expuestos/enfermos no expuestos; da un valor muy grande, casi infinito) por suficiencia (D/B; un valor bajo) da un número grande como el que se encuentra en los estudios de VPH y cáncer, lo que explica los aparentes resultados paradójicos.

La medición de la ocurrencia y la asociación

Durante la segunda mitad del siglo pasado se desarrollaron herramientas de medición de la ocurrencia de los eventos de salud/enfermedad de acuerdo a los diferentes diseños en epidemiología. El artículo de Elandt-Johnson (7) que definió medidas de ocurrencia y asociación, no inventó nada nuevo, pero planteó puntos comunes sobre los cuales establecer acuerdos. En consecuencia, las herramientas para medir la ocurrencia de los eventos de interés son variadas: oportunidades (odds), incidencias acumuladas, tasas y densidades de incidencia, peligros, tiempo a evento.

Con base en estas medidas, se definen diferencias en las escalas aritmética (riesgos atribuibles o exceso de riesgo) y logarítmica (razón de riesgos o riesgos relativos) que nos brindan, respectivamente, herramientas para la planificación en salud pública y para la evaluación de relaciones de causalidad.

El estudio sobre la historia natural de la infección por VPH en una cohorte de mujeres en Bogotá (8) nos puede servir como base para describir la riqueza descriptiva de algunas de esas herramientas. Por un lado, el seguimiento de estas mujeres permitió, por primera vez corroborar una apreciación hecha en estudios de prevalencia, y es que después del pico inicial de infección por VPH de alto riesgo entre los 15 y 19 años con tasas de incidencia de 15 por 100 mujer-años (i.e. un concepto análogo a la velocidad de generación de nuevos casos), ocurre un segundo pico después de los 40 años con tasas de incidencia de 5 por 100 mujer-años. Para medir la ocurrencia de la infección, los anteriores datos se complementan con el análisis de Kaplan-Meier (otro de los métodos desarrollados en la década de 1950 y que significó un avance sobre la tabla de vida), que nos permiten estimar que en los primeros 4 años después de iniciar actividad sexual, más del 40 % de las mujeres de la cohorte presentan ya una infección por algún virus de alto riesgo. Finalmente, este mismo artículo estima como la fuerza de la enfermedad (i.e., forma de la curva de peligro) cambia con el tiempo

y confirma que hay un proceso de “aceleración” de la producción de casos nuevos de infección después de los 40 años.

Otro avance, relativamente reciente, es el desarrollo de medidas de “efectividad poblacional” en el contexto del MACS (9,10). En esa cohorte, los autores lograron avanzar en la estimación de una medida poblacional del impacto de una intervención, esto es, en condiciones no controladas. A diferencia de las medidas de asociación de ensayos clínicos controlados, que ayudan a determinar la eficacia de una intervención (en el nivel individual), las medidas de efectividad poblacional permiten estimar el impacto que en condiciones reales puede alcanzar una intervención cuando es puesta en uso y algunos acceden a ella (no asignación aleatoria). Esta medida, de importancia fundamental en salud pública, no replica sino que complementa lo que los estudios experimentales hacen, y vuelve a recordarnos el llamado de Rose a buscar y diferenciar las causas poblacionales de las individuales.

El error aleatorio y la precisión de los estudios

La estadística ha hecho contribuciones fundamentales al desarrollo del pensamiento de la epidemiología moderna. Los estadísticos han aportado modelos probabilísticos en los que se estima el error aleatorio como fundamento para definir, bajo métodos frecuentistas, un rango de valores compatibles con una probabilidad límite (i.e. intervalos de confianza). El análisis de esos errores aleatorios es la base, además, para definir el ajuste de los modelos a los datos y, por tanto, es fundamental en el ejercicio de identificar la mejor ecuación que describe el proceso de generación de los datos.

Para ello, los métodos de regresión miden el soporte que los datos le dan a una estimación puntual (i.e.; verosimilitud) para comparar modelos diferentes y definir cuál es el que mayor utilidad tiene.

Los avances en el desarrollo de automatización de procesos en equipos de cómputo han contribuido también a que en las últimas décadas se hayan podido modelar estudios complejos y de gran tamaño. Precisamente, esos desarrollos han permitido también que se pueda “dividir” la variabilidad de observaciones que tienen una estructura “anidada”. Esto es, dado que se reconoce que las exposiciones individuales se agregan y que algunas de ellas tienen importancia en su expresión en diferentes niveles (familia, barrio, municipio, región, etc.) los desarrollos de los llamados modelos

multinivel permiten explicar una variable respuesta en un nivel como una función de variables definidas en varios niveles más interacciones entre y dentro de los niveles. En consecuencia, los modelos multinivel constituyen uno de los más importantes retos en el campo de la investigación en epidemiología, por la riqueza conceptual que sugiere integrar diferentes niveles de variables de exposición.

El error sistemático y los sesgos

La epidemiología, muy en particular la observacional, ha tenido que superar la menor credibilidad que, en contraposición con la investigación de laboratorio, tenían los métodos no experimentales. Parte de la discusión teórica y metodológica que se llevó a cabo en los orígenes de la Epidemiología Moderna, se centró en contrastar la epidemiología “experimental” de los demás desarrollos de la epidemiología observacional.

En los procesos de selección algunos individuos pueden tener un probabilidad de ser incluidos ligada a la exposición y al evento, que en consecuencia puede llevar a desviaciones de la validez en lo que llamamos “sesgos de selección”. Complementariamente, en el uso de instrumentos de medición de exposición o enfermedad, se pueden utilizar herramientas que no miden de manera adecuada lo que se quiere medir, o “sesgos de información”.

La Epidemiología Moderna ha contribuido a identificar y proponer alternativas en el diseño de los estudios y en el análisis estadístico con el propósito de prevenir o cuantificar esos errores “sistemáticos” para diferenciarlos de los “aleatorios”. Hoy, gracias a ello, tenemos protocolos para controlar y asegurar la calidad y acuerdos sobre el reporte de resultados (i.e.; CONSORT (11) para ensayos clínicos y STROBE (12) para estudios observacionales), se han definido reglas para llevar a cabo buenas prácticas de investigación y se han desarrollado estrategias que evalúan la estabilidad de las conclusiones con o sin base en métodos Bayesianos. En particular, el análisis de sensibilidad supone poner a prueba los resultados obtenidos con base en la información sobre la validez de nuestros procedimientos de selección y recolección de los datos.

El camino no ha sido fácil, y desafortunadamente aún persiste (y se alimenta) una visión en la que los ensayos clínicos son vistos como “hijos de mejor familia”, desconociendo que la epidemiología observacional aporta, a pesar de los potenciales sesgos (de los que tampoco escapan los experimentos), la evidencia más pertinente para la salud pública.

En resumen, los errores sistemáticos, o sesgos que se cometen en investigación epidemiológica no pueden evitarse por completo, pero los desarrollos de la epidemiología moderna dieron herramientas de diseño y métodos que ayudan a prevenirlos o a manejarlos en el análisis.

La confusión

El concepto de confusión es central en epidemiología, en tanto está en relación directa con el asunto transversal a toda investigación experimental u observacional: la necesidad de comparar. Al parecer fue R. A. Fisher quien por vez primera usó la palabra “confusión” en el contexto de diseños de investigación, aunque se reconoce que los desarrollos posteriores por L. Kish le dieron su más característica diferenciación de los sesgos de selección e información (13). En sus orígenes la discusión se vio enriquecida por el debate alrededor de la posible confusión en la relación entre tabaco y cáncer de pulmón en la que Fisher y Cornfield desarrollaron importantísimas discusiones académicas desde posiciones encontradas.

En resumen, se llama confusión a una situación en la que dos o más exposiciones pueden mezclar sus efectos entre sí y, en consecuencia, la asociación que se observa entre una de esas exposiciones y el evento o efecto en salud de interés, puede ser total o parcialmente explicada por una “causa común” o variable de confusión (i.e. factor de riesgo para el evento que está a su vez asociado a la exposición). La confusión es una amenaza para la validez de las conclusiones de un estudio, pero de naturaleza diferente a la de los sesgos, pues no es debida a problemas en la selección o información, si no a condiciones propias de los fenómenos bajo estudio.

El desarrollo de los estudios de casos y controles y las contribuciones de Ollie Miettinen en el diseño de los mismos, en particular en lo relacionado con el emparejamiento (“matching”) como estrategia de manejo de la confusión, fueron básicas contribuciones a la epidemiología moderna.

Central en la comprensión de la confusión es que exige definir un modelo conceptual sobre el cual se fundamentan las relaciones causales bajo estudio. Esto es evidente si consideramos que una variable intermedia en la vía de causalidad (conceptualmente definida como que no es una variable de confusión) puede ser manejada como confusora, dependiendo del modelo conceptual que se expresa en las preguntas y metas del estudio. Por ejemplo, en un estudio sobre falla al tratamiento en malaria, debida a mutaciones en el *P. falciparum* y sus efectos en la transmisión a los

mosquitos, se consideró que el tiempo de resolución de la parasitemia (i.e. PCT o parasite clearance time) era una variable intermedia para el aumento de las formas parasitarias que infectan a los mosquitos (i.e. gametocitos) (14). En consecuencia, el PCT no debía ser considerado una variable de confusión, pero como se evaluó la hipótesis de que las mutaciones del parásito podrían tener un mecanismo alternativo que favoreciera la generación de gametocitos, fue entonces necesario ajustar en los modelos por PCT.

La interacción o modificación del efecto

En relación también con el desarrollo de modelos de causalidad y en el análisis de la complejidad de las relaciones establecidas entre las diferentes exposiciones, el concepto de modificación del efecto (o interacción estadística) permite evaluar como esas exposiciones simultáneas pueden generar resultados mayores (i.e. sinergia) o menores (i.e.; antagonismo) que el esperado por los efectos independientes de cada una de ellas.

Aunque basado en modelos tradicionales lineales, la modificación del efecto corresponde a un avance en la forma de comprender las relaciones complejas en la trama de causalidad. En consecuencia, puede ayudar a identificar grupos de mayor riesgo o intervenciones altamente efectivas con base en las cuales se ayude a comprender mejor las relaciones entre las exposiciones. En ese sentido, la modificación del efecto es una noción clave para examinar la heterogeneidad de las relaciones causales y para evaluar constructos teóricos que sugieren tramas complejas.

A manera de ejemplo, para analizar el efecto de vivir cerca de una zona industrial en Cali en los niveles de plomo en sangre se realizó un estudio comparando dos grupos de escolares: uno en el área de influencia cercana y otro similar en otros aspectos, pero sin exposición a las emisiones industriales (15). El papel de la condición socioeconómica se evaluó analizando la modificación del efecto relacionada con la posición socioeconómica y la raza. Los análisis demostraron que la población más pobre que vivía cerca de la zona industrial tenía significativamente niveles más elevados de plomo en sangre de lo que se esperaría por los efectos independientes de las dos exposiciones (i.e.; es decir una interacción sinérgica entre vivir en la zona expuesta y ser de estrato 1 ó 2). En contraste, la asociación entre raza negra y los niveles más altos de plomo en sangre se observó tanto en la zona expuesta como en la control, esto es, los niños de raza negra tuvieron niveles significativamente más altos en ambas zonas del estudio. Estos modelos son útiles para comprender la complejidad de la evaluación

de la condición socioeconómica, y sugieren la pertinencia de ir más allá de la posición económica en la escala de estratos para involucrar otros ejes que midan, como lo sugirió P. Bordieu (16), el capital social y el cultural, además del económico. De esta forma, la modificación del efecto hace substanciales contribuciones a la comprensión de las relaciones complejas de causalidad.

Fisuras y debates en el desarrollo la Epidemiología Moderna

A la epidemiología como disciplina se le ha querido y criticado. Gracias a las herramientas de la epidemiología moderna, se ha logrado posicionar un cuerpo de métodos y conocimientos que hoy son considerados fundamentales para el análisis de la situación de salud de una población. Los epidemiólogos son contribuyentes importantes en los equipos de salud y muchos gozan de gran reputación por sus fortalezas metodológicas y teóricas en los grupos de investigación y en el análisis para aportar a la toma de decisiones. No obstante, se le ha cuestionado a la epidemiología y a sus practicantes el que hayan fallado en no dar respuesta a los principales problemas de salud pública (17).

Probablemente debamos volver a recordar a Rose. En términos actuales, G. Rose hizo un llamado a diferenciar entre el énfasis en los riesgos individuales tras alternativas de intervención individual versus el énfasis en los determinantes poblacionales tras alternativas de intervención poblacional. Lo anterior tiene profundas implicaciones sobre dos funciones complementarias de la epidemiología, pero que han sido con preferencia desarrolladas hacia enfoques individuales. Esta decisión ha implicado que se privilegian ciertos diseños y mediciones, dejando, por ejemplo, que algunas variables poblacionales no sean tenidas en cuenta o que sean incluidas como simples variables de confusión y no como determinantes sociales de la salud. Esa decisión implica, también, una posición política sobre que privilegiar o no en los análisis epidemiológicos, y es, explícitamente o no, un compromiso que se adquiere con el uso de los resultados. Es, finalmente, una posición ética respecto al papel que los epidemiólogos deben tener frente a los problemas de injusticia.

Perspectivas (“sesgadas”) para pensar el desarrollo disciplinar de la epidemiología

Desde mi experiencia personal, el estudio e intervención de los problemas ambientales y su relación con la salud en equipos multidisciplinares ha hecho que la epidemiología ambiental, en particular, piense su quehacer disciplinar, su sentido y perspectivas.

En un ensayo publicado (18) propuse que ese ejercicio ha permitido de manera particular sugerir seis “impulsos” disciplinares que pueden contribuir al desarrollo de la epidemiología. De manera resumida estos impulsos o rutas a seguir serían:

1. Un enfoque predominante en las exposiciones como punto de entrada en comparación con una epidemiología centrada en eventos o efectos de enfermedad.
2. Un énfasis en trabajo en equipos interdisciplinarios.
3. La búsqueda de las raíces sistémicas profundas (distales) de los problemas de salud.
4. Constante incorporación de la visión de las comunidades.
5. Buscar la conexión con procesos económicos y políticos de forma explícita.
6. Hacer visibles los problemas de inequidad.

Adicionalmente, aunque es necesario reconocer las contribuciones de la epidemiología anglosajona, considero fundamental incorporar las visiones de pensadores locales y regionales que, desde una posición contextualizada a la realidad de nuestros países construya (o de-construya en primera instancia como lo sugiere N. de Almeida) un cuerpo de conocimiento y unos métodos sólidos que aporten al desarrollo de la salud pública ♦

REFERENCIAS

1. Rothman K, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. De Almeida-Filho N. *La ciencia tímida. Ensayos de deconstrucción de la Epidemiología*. Buenos Aires. Lugar Editorial S.A.; 2000.
3. Rose G. Sick Individuals and Sick Populations. *Int J of Epid*. 1985; 14: 32-8
4. Castilla E, Mastroiacovo P, Lopez-Camelo J, Saldarriaga W, Isaza C, Orioli I. Sirenomelia and cyclopia cluster in Cali. *Am J Med Genet. Part A* 2008; 146A:2626–36.
5. Parascandola M, Weed DL. Causation in Epidemiology. *J. Epidemiol. Community Health*. 2001;55:905-12
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65
7. Elandt-Johnson R. Definition of rates: some remarks on their use and misuse. *Am J of Epid*. 1975; 102: 267-71.
8. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A. Incidence, Duration and Determinants of Cervical HPV Infections in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytology. *J Infect Dis*. 2004; 190:2077-87
9. Tarwater P, Mellors J, Gore ME, Margolick JB, Phair J, Detels R, Muñoz A. Methods to Assess Population Effectiveness of Therapies in Human Immunodeficiency Virus Incident and Prevalent Cohorts. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 675-81.

10. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kinsley L, Margolick J, Giorgi J, Schragger LK, Phair JP for the Multicenter AIDS Cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*. 1998; 280: 1497- 503.
11. Schulz K, Altman D, Moher D for the CONSORT Group. Consort 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: 698-702.
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock S, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP for the STROBE initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational Studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008; 61: 344-9
13. Vandenbroucke JP. The history of confounding. *Präventivmed*. 2002; 47: 216–24
14. Méndez F, Herrera S, Murraín B, Gutierrez A, Moreno LA, Manzano M, Muñoz A, Plowe CV. Selection of antifolate resistant *P. falciparum* by Sulfadoxine-Pyrimethamine treatment and infectivity to *Anopheles* mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2007; 77(3): 438-43.
15. Filigrana P, Mendez F, Filigrana P, Mendez F. Blood Lead Levels in Schoolchildren Living Near an Industrial Zone in Cali, Colombia: The Role of Socioeconomic Condition. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 149(3):299-306.
16. Buzzelli M. Bourdieu does environmental justice? Probing the linkages between population health and air pollution epidemiology. *Health & Place*. 2007; 13: 3–13
17. Shy C. The Failure of Academic Epidemiology: Witness for the Prosecution. *Am J of Epidemiology*. 1997. 145 (6): 479-84
18. Méndez F. El papel de la Epidemiología Ambiental en el Desarrollo Disciplinar de la Epidemiología. *Colombia Médica*. 2011. 42 (3): 278-85