

# Conceptos básicos de epidemiología y estadística. Apreciación de un neurólogo

**Francisco Aguilar Rebolledo,<sup>1</sup>**  
**Servando J. Juárez Ocaña,<sup>2</sup>**  
**Juan Manuel Mejía Aranguré,<sup>2</sup>**  
**Martha Zanabria Salcedo<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital de Pediatría  
<sup>2</sup>Unidad de investigación en Epidemiología Clínica  
<sup>3</sup>Maestría en Rehabilitación Neurológica, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Unidad Xochimilco

Autores 1 y 2 adscritos al Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

Comunicación con:  
Francisco Aguilar Rebolledo.  
Tel.: 5627 6900, extensión 3312 y 3072.  
Correo electrónico:

fran\_aguilar\_invest@yahoo.com.mx

## RESUMEN

Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América del Norte, la incidencia anual por enfermedad o lesión del sistema nervioso está en alrededor de 2.5 % (2500 por 100 mil habitantes) y la prevalencia en 9.5 %. Por lo tanto, el neurólogo debe conocer los elementos básicos de la epidemiología, la cual define el curso de la enfermedad y la identificación de los factores de riesgo que requieren de estudios específicos y exámenes estadísticos apropiados para aplicarlos a la neurología.

## SUMMARY

Annual incidence for disease and injury of the nervous system is approximately 2.5 % (2500 per 100 000) and prevalence is approximately 9.5 % in the U.S., according to the National Institutes of Health. Nevertheless, the neurologist must know the basic elements of epidemiology, which defined the course of illness and risk factor identification requires specific studies and appropriate statistical testing.

## Introducción

El concepto de neuroepidemiología surge de la naturaleza misma de la neurología, que se entrelaza con otras ramas de la medicina. En las demás áreas los signos y los síntomas conducen directamente a un diagnóstico. En la neurología los signos y síntomas sólo reflejan la localización de la lesión o lesiones en el sistema nervioso.<sup>1-5</sup> El neurólogo requiere habilidad y conocimiento en neuroanatomía y neuroepidemiología para localizar la lesión y asignarle una causa específica y además es responsable de la calidad en la atención médica y sus implicaciones en el curso de la enfermedad. El aspecto neuroepidemiológico y el sentido biológico de la enfermedad son el binomio esencial para el desarrollo y la trascendencia del estudio de las enfermedades neurológicas.<sup>5</sup>

Sir Richard Doll, en el prefacio al libro *Epidemiología en Medicina* de Hennekens y Buring, menciona:<sup>4</sup>

Así como el burgués gentil hombre de Moliere descubrió eventualmente que había estado hablando en prosa sin saberlo por más de 40 años, existen muchas gentes de espíritu inquisitivo interesadas en la prevención de la enfermedad que han practicado la epidemiología de la misma manera.

De igual forma, numerosos neurólogos sin saberlo han actuado y continúan actuando como neuroepidemiólogos.

El objetivo de este informe es proporcionar las herramientas metodológicas elementales que auxilien de una manera ordenada a la aplicación de los conceptos epidemiológicos.

## Palabras clave

- ✓ epidemiología
- ✓ estadística
- ✓ factores de riesgo
- ✓ neuroepidemiología

## Key words

- ✓ epidemiology
- ✓ statistics
- ✓ risk factors
- ✓ neuroepidemiology

## La epidemiología aplicada a la neurología

Los estudios epidemiológicos están sustentados en la frecuencia, severidad y curso y de las enfermedades en relación con la raza, sexo, edad y área geográfica, entre otros factores (figura 1). De estas investigaciones deriva la planeación de estrategias para dar solución a los problemas de salud, tomando en cuenta para ello los recursos materiales y humanos disponibles.<sup>6</sup>

La *epidemiología* es el estudio de la distribución y determinantes relacionados con la salud en poblaciones específicas, y la aplicación de los resultados obtenidos para el control de los problemas de salud.<sup>2</sup>

Por lo tanto, la *neuroepidemiología* se refiere a la aplicación de la epidemiología a las enfermedades neurológicas.<sup>3</sup> Los neuroepidemiólogos estudian todos los aspectos de los trastornos neurológicos en poblaciones determinadas.

La *epidemiología descriptiva* proporciona información sobre la historia natural de las enfermedades, su curso clínico y patogénesis.<sup>7</sup>

Con la *epidemiología analítica* el neurólogo puede probar hipótesis de la causalidad de la enfermedad nerviosa mediante el uso de los diferentes diseños de investigación.<sup>6</sup> Con la *epidemiología clínica* puede formular predicciones sobre un paciente individual o hacer el recuento de acontecimientos clínicos en sujetos similares,<sup>8</sup> utilizando métodos científicos sólidos a fin de garantizar la precisión de las predicciones mediante la estadística (cuadro I).

Los diseños de investigación en neurología son los empleados en las demás áreas:

- De intervención (experimentales)
- Cuasiexperimentales
- Observacionales (cuadro II)

Los ensayos epidemiológicos de intervención son muy potentes para probar hipótesis, pero no son frecuentes. En este documento no abordaremos todos los diseños de investigación conocidos, sólo nos referiremos a los más utilizados y a los que brindan mayores facilidades para su aplicación práctica.<sup>7,8</sup>

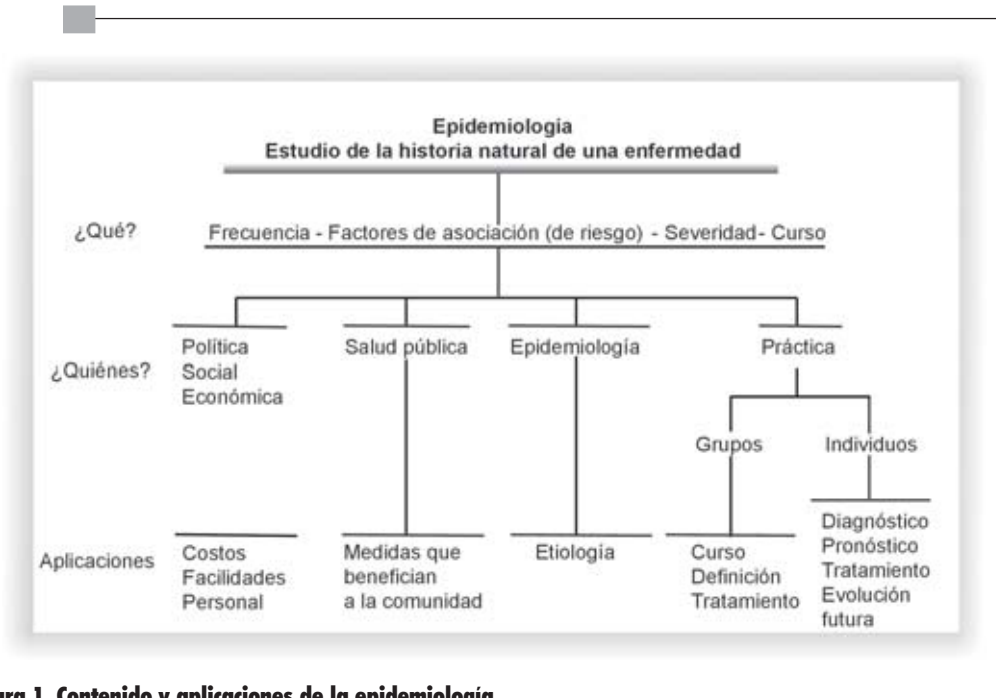


Figura 1. Contenido y aplicaciones de la epidemiología

**Cuadro I**  
**Expresiones estadísticas de las medidas de tendencia central y dispersión**

Expresión	Definición	Ventajas	Desventajas
<b>Tendencia central</b>			
Media	Suma de los valores de todas las observaciones entre el número total de éstas	Adecuada para el tratamiento matemático	Afectada por valores extremos
Mediana	El punto donde el número de observaciones por encima es igual al número por debajo	No influida fácilmente por valores extremos	No adecuada para la manipulación matemática
Moda	El valor más frecuente en un grupo	Simplicidad de significado	En ocasiones no hay valores más frecuentes o hay muchos
<b>Dispersión</b>			
Amplitud	La diferencia entre el valor más pequeño y el más grande en una distribución de observaciones	Simplicidad de cálculo	Su utilidad es limitada, se considera una medida pobre de dispersión
Límites	El valor más pequeño y el más grande en una distribución de observaciones	Incluye todos los valores	Muy afectados por los valores extremos
Varianza	Suma de un conjunto de desviaciones elevadas al cuadrado y divididas entre el número total de ellas	Mide la dispersión en forma adecuada en función del esparcimiento alrededor de la media	Por representar unidades al cuadrado, no es adecuada si se quiere expresar este concepto en términos de las unidades originales
Desviación estándar	Es la raíz cuadrada de la varianza y constituye una medida de la constancia de los datos. La media $\pm$ 3 desviaciones estándar incluye a 99.7 % de las observaciones de una distribución de mediciones	Adecuada para la manipulación matemática	Para distribuciones no gaussianas no describe una proporción real de las observaciones
Error estándar	Es la desviación estándar dividida entre la raíz cuadrada del número de observaciones cuando éstas son 30 o más. La desviación estándar se divide entre las observaciones menos uno cuando éstas son menos de 30. Constituye una medida de confiabilidad de los datos	Útil para el cálculo de intervalos de confianza. Permite conocer cuánta variabilidad cabe esperar entre las medias de muestras futuras	Es afectado por el tamaño de la muestra del estudio

## Estudios observacionales

Los estudios epidemiológicos observacionales o no experimentales tienen por objeto definir la etiología de la enfermedad. Los tipos más importantes son los *transversales*, de *casos y controles* y de *cohorte*.

### Estudios transversales

A los estudios transversales también se les denomina *de prevalencia* y dependiendo del número de poblaciones estudiadas pueden ser *descriptivos* (sólo una población) o *analíticos* (comparación de dos o más poblaciones). Son muy útiles para la identificación del perfil de salud-enfermedad de una población y para la frecuencia de exposición a uno o varios factores de riesgo. En estos diseños se mide la causa y el efecto en un momento determinado, por lo que su principal desventaja es la ambigüedad

temporal, aunque no todos adolecen de este problema. Tienen su principal aplicación en las enfermedades de inicio lento y de larga duración (crónico-degenerativas). Su estructura operativa consiste en la obtención de una muestra representativa y aleatoria de una población en la que se miden las variables de estudio en los individuos, de acuerdo a si tienen o no la enfermedad y si están o no expuestos al factor de riesgo (figura 2).<sup>9</sup> Los resultados se analizan en una tabla de contingencia de 2 x 2 con la que se obtienen medidas de frecuencia, asociación, de impacto potencial, pruebas estadísticas e intervalos de confianza (figura 3).

### Estudios de casos y controles

Son estudios analíticos y pueden ser *retrospectivos* o *prospectivos*. Se les utiliza especialmente en enfermedades poco frecuentes que tienen una latencia larga (cáncer en niños y adolescentes).

**Cuadro II**  
**Características de los diseños de estudios observacionales: transversales, de casos y controles y de cohorte**

Transversal	Casos y controles	Cohorte
Población definida	La población en riesgo a menudo no está definida	Población en riesgo definida
Casos no seleccionados por un simple examen poblacional	Casos seleccionados por el investigador a partir de una reserva de pacientes disponibles	Casos no seleccionados pero evaluados mediante un seguimiento continuo
Los no casos incluyen a individuos sin la enfermedad en el momento de un único examen poblacional	Controles seleccionados por el investigador para que sean semejantes a los casos	Los individuos control no seleccionados evolucionan de forma natural
La exposición se mide y reconstruye después del desarrollo de la enfermedad	La exposición se mide, reorganiza o recoge después del desarrollo de la enfermedad	La exposición se mide antes del desarrollo de la enfermedad
El riesgo o la incidencia de la enfermedad no pueden medirse directamente	El riesgo o la incidencia de la enfermedad no puede medirse directamente	El riesgo o la incidencia de la enfermedad y el riesgo relativo se miden directamente
El riesgo relativo de la exposición puede estimarse mediante razón de momios	El riesgo relativo de la exposición puede estimarse mediante razón de momios	Se pueden estudiar múltiples resultados finales (enfermedades) para cada una de las exposiciones

		Daño a la salud (variable dependiente)		
		Presente C	Ausente C <sup>-</sup>	
Factor de riesgo (variable independiente) exposición	E (expuesto)	Número de sujetos expuestos que desarrollan la enfermedad [a]	Número de sujetos expuestos que <b>no</b> desarrollan la enfermedad [b]	a + b
	E <sup>-</sup> (no expuesto)	Número de sujetos <b>no</b> expuestos que desarrollan la enfermedad [c]	Número de sujetos <b>no</b> expuestos que <b>no</b> desarrollan la enfermedad [d]	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d = n

Figura 2. Tabla de contingencia de 2 x 2 para un diseño de estudio transversal

Son relativamente menos costosos, fáciles de organizar y requieren pocos individuos como población de estudio.

En los retrospectivos se parte del efecto (enfermedad) hacia la causa (exposición al factor de riesgo), y a la inversa en los prospectivos. Su diseño básico consiste en la selección de individuos con una enfermedad (casos) que se comparan con individuos sin la enfermedad (controles). La selección de los casos requiere la definición de los criterios de diagnóstico y de los criterios de selección de las personas con el riesgo potencial de exposición. El grupo control debe pertenecer a la población en la cual se estudia la enfermedad. La selección apropiada de los controles es uno de los factores más importantes para el éxito de estos estudios (figura 4). Los resultados también se analizan con tablas de contingencia de 2 x 2. En este tipo de diseño no se pueden obtener medidas de frecuencia en forma directa.<sup>10-12</sup>

Si los casos representan una muestra de una población identificada claramente en tiempo y espacio y los controles se obtienen de un muestreo directo de esta misma población, los controles son definidos como base poblacional (cuadro III).<sup>13</sup>

### Estudios de cohorte

El diseño puede ser longitudinal, analítico y *concurrente* (prospectivo), *no concurrente* (retrospectivo o histórico) o *mixto* (figura 5). Las mayores dificultades con los estudios de cohorte son:

- Su larga duración (en ocasiones muchos años)
- Los grupos grandes
- La pérdida de individuos
- El elevado costo

En los estudios de cohorte concurrente se procede a partir de la causa (exposición al factor de riesgo) hacia el efecto (enfermedad). De acuerdo con el diseño básico, se inicia el estudio asumiendo que todos los sujetos en la cohorte están libres de la enfermedad. Uno de los ejemplos más conocidos para los neurólogos es el estudio de la población de Framingham, en Massachusetts.<sup>5</sup> Al final se comparan los atributos o exposiciones relevantes en el desarrollo de la enfermedad. En forma semejante a los estudios transversales se analizan con las tablas de contingencia 2 x 2 para obtener frecuencia, asociación e impacto potencial (figura 3).<sup>14</sup>

## Estudios experimentales

Entre los estudios experimentales, los *ensayos clínicos controlados* o ensayos terapéuticos con testigos (controles) representan la alternativa científica más confiable en la evaluación de las intervenciones terapéuticas.

Se considera que un estudio es experimental cuando se manipula la variable independiente y además se utiliza algún método aleatorio de asignación

de los sujetos, ya sea a un grupo experimental o control.

El estudio *cuasiexperimental* es aquel en el cual se manipula la variable de interés sin asignación aleatoria de los individuos del estudio.<sup>15-19</sup>

### Ensayo clínico controlado

El ensayo clínico controlado se define como un estudio longitudinal, comparativo y prospectivo que tiene la finalidad de comparar el efecto y el valor de una intervención experimental frente a un grupo control en el cual no se realiza la intervención experimental; éste puede recibir el tratamiento convencional o el placebo. Las opciones deben provenir de sujetos con características similares y cuadro clínico semejante, además de que el tratamiento se administre de forma aleatoria a dos o más grupos de pacientes (figura 5).

Al igual que en los estudios de cohorte se procede de la exposición al efecto (resultado del tratamiento). La exposición la constituye la intervención o el tratamiento. La aleatoriedad implica que unos pacientes van a recibir el tratamiento y otros no, asignados mediante tablas de números al azar. Una de sus principales características es la ceguedad de la maniobra ya sea para el paciente, el investigador o quien aplica la intervención, o de ambos.<sup>16</sup> De la correcta aleatoriedad y ceguedad dependerá la validez interna y externa de los datos que se obtengan.<sup>17</sup>

Los aspectos éticos en el ensayo clínico controlado tiene un respaldo legal: la *Declaración de Helsinki*, ratificada en reuniones como la Quincuagésima Segunda Asamblea Médica Mundial, realizada en Edimburgo en el año 2000.<sup>19</sup>

Probablemente les corresponde a los neurólogos clínicos con interés en epidemiología y estadística, ayudar a identificar la mejor manera de prevenir las enfermedades neurológicas, siempre y cuando dispongan de conocimientos precisos sobre las mismas en el ámbito poblacional, sobre biología molecular, vulnerabilidad de los moduladores del sistema nervioso central y polimorfismo genético, lo cual conduce al conocimiento de la preparación de biomarcadores epidemiológicos.<sup>20</sup>

### Cuadro III Ejemplo de casos y controles con base poblacional

#### Objetivo

Identificar los factores de riesgo que en el ámbito familiar se asocian con neurocisticercosis sintomática en niños.

#### Material y métodos

Diseño de casos y controles prospectivo. Selección de 23 casos de neurocisticercosis sintomática del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, y 46 controles poblacionales.

#### En teoría

- Todos los casos fueron diagnosticados mediante la clínica, tomografía computarizada de cráneo y prueba de inmunoelectrotransferencia para la detección de anticuerpos específicos contra cisticercos.
- La muestra se obtuvo a partir de la población de la que se obtienen todos los casos incidentes.
- Los controles se eligieron de la misma población sin la enfermedad.
- Los casos y los controles son representativos del área político-geográfica de estudio.

#### Resultados

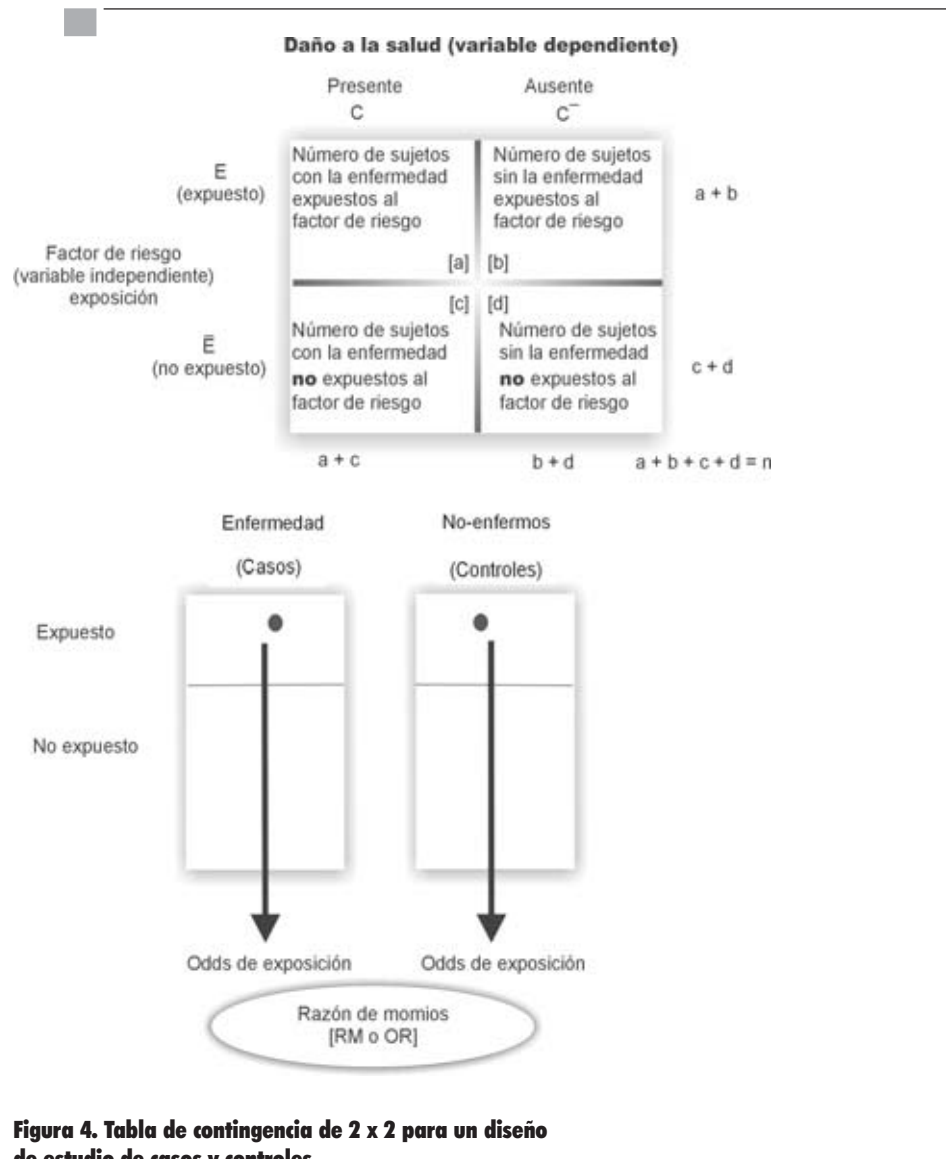
La inmunoelectrotransferencia fue positiva en 15 % de los familiares del caso, y en 2 % de los familiares de los controles (OR = 9.94; IC 95 % = 1.1-228).



	Casos y controles				Ensayo clínico controlado				
Medidas	Transversal	Casos y controles	Cohorte	Ensayo clínico controlado	Medidas	Transversal	Casos y controles	Cohorte	Ensayo clínico controlado
<b>Datos en tabla de 2 x 2</b>	$\begin{array}{cc} C & C^- \\ E & \begin{array}{cc} a & b \\ c & d \end{array} \\ \bar{E} & \end{array}$ $n_1$ $n_0$ $n$  $n$ fija	$\begin{array}{cc} C & C^- \\ E & \begin{array}{cc} a & b \\ c & d \end{array} \\ \bar{E} & \end{array}$ $n_1$ $n_0$ $n$  Columnas fijas	$\begin{array}{cc} C & C^- \\ E & \begin{array}{cc} a & b \\ c & d \end{array} \\ \bar{E} & \end{array}$ $n_1$ $n_0$ $n$  $\begin{array}{cc} C & TP \\ E & \begin{array}{cc} a & L1 \\ c & L0 \end{array} \\ \bar{E} & \end{array}$ $n_1$ $L$ Renglones fijos	Igual que en estudios de cohorte	<b>Potencial</b>	Fracción etiológica en expuestos $FE_e = (RPC-1)/RPC$  Fracción etiológica poblacional $FE_p = \frac{n_1}{n} \frac{RPC-1}{RPC}$	Fracción etiológica en expuestos $FE_e = (RPC-1)/RPC$  Fracción etiológica poblacional $FE_p = \frac{b}{m_0} \frac{RPC-1}{RPC}$ Aplicables cuando los controles son representativos de no casos	Fracción etiológica en expuestos $FE_e = (RR-1)/RR$  Fracción etiológica poblacional $FE_p = \frac{n_1}{n} \frac{RR-1}{RR}$	Sólo en ciertos casos. Se calculan igual que para estudios de cohorte
<b>Frecuencia</b>	Prevalencia global $P = m_1/n$  Prevalencia en expuestos $Pe = a/n_1$  Prevalencia en no expuestos $Pne = c/n_0$  Prevalencia del factor de riesgo $Pfr = n_1/n$	No se calculan	<b>Riesgos</b> Incidencia acumulada global $IA = m_1/n$ Incidencia acumulada en expuestos $IAe = a/n_1$ Incidencia acumulada en no expuestos $IAno = c/n_0$  <b>Tasas</b> Densidad de incidencia global $DI = m_1/L$ Densidad de incidencia en expuestos $DIe = a/L_1$ Densidad de incidencia en no expuestos $DIne = c/L_0$	Se calculan como probabilidades o tasas igual que en diseño de cohorte	<b>E* Prueba</b>	Ejemplo:  $\text{Chi de Mantel-Haenszel } (\chi_{MH}) = \frac{ad - bc}{\sqrt{\frac{m_1 m_0 n_1 n_0}{n-1}}}$ Se calcula igual para todos los diseños. Cuando obtenemos chi de Mantel-Haenszel $\geq 1.96$ significa que los valores obtenidos de la razón de productos cruzados o de riesgo relativo indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (casos y controles), con $p = 0.05$ . Es decir, no se deben al azar, lo cual permite aceptar la hipótesis alterna (H1) y rechazar la hipótesis nula (H0)			
<b>Asociación</b>	Razón de prevalencias $RP = Pe/Pne$  Razón de productos cruzados (momios) $RPC = ad/bc$  Diferencia de prevalencias $DP = Pe - Pne$	Razón de productos cruzados (momios) $RPC = ad/bc$	Riesgo relativo $RR = IAe/IAno$ $RR = DIe/DIno$  Diferencia de riesgos $DR = IAe - IAno$  Diferencia de tasas $DT = DIe - DIno$	Riesgo relativo (RR)	<b>I** Intervalo de confianza</b>	Transversales y casos y controles $IC\ 95\% = PRC (1 \pm [1.96/\chi_{MH}])$  Cuando el IC 95 % incluye a la unidad (1,0), indica que los valores de la RPC o del RR no son estadísticamente significativos. Si no incluyen a la unidad, son estadísticamente significativos		Cohorte y ensayo clínico controlado $IC95\% = RR (1 \pm [1.96/\chi_{MH}])$	
	TP = tiempo-persona C = caso	L1 = tiempo-persona en expuestos IC = control y no caso	L0 = tiempo-persona en no expuestos E = expuesto	L = tiempo-persona total E = no expuesto					

RPC o RR > 1.0 indica que la exposición es un factor de riesgo para la enfermedad en estudio; un valor < 1 indica que es un factor de protección. FE<sub>e</sub> y la FE<sub>p</sub> indican la proporción de casos de enfermedad que se evitarían al eliminar el factor de riesgo en los expuestos o en la población estudiada. \*No es la única prueba estadística que se puede calcular, pero es una de las más útiles sobre todo cuando se tiene un tamaño de muestra > 30. En este ejemplo se utiliza porque sirve para el cálculo del intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %). \*\*Los intervalos de confianza podemos calcularlos a 99 % (IC 99 %) y 90 % (IC 90 %), sustituyendo en la fórmula el valor de 1.96 por 2.58 y 1.64, respectivamente

**Figura 3. Análisis simple para estudios epidemiológicos**



**Figura 4. Tabla de contingencia de 2 x 2 para un diseño de estudio de casos y controles**

## Referencias

1. Sales-Carmona VF. Evaluación de las medidas terapéuticas. Ensayo clínico controlado. En: Moreno-Altamirano L, Cano-Valle F, García-Romero H. Epidemiología clínica. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1994. p. 33-51.
2. Last JM. Dictionary of epidemiology. Third edition. New York, USA: Oxford University Press; 1995. p. 17-18.
3. Schoenberg BS. Neurological epidemiology. New York, USA: Raven Press; 1991. p. 1-4.
4. Kurtzke JF. Neuroepidemiology. Ann Neurol 1984;16:265-277.
5. Wolf PA, Kannel WB, Dawber TR. Prospective investigations: The Framingham study and the epidemiology of stroke. Adv Neurol 1978;19:107-120.
6. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 21-114.
7. Ahlbom A, Staffan N. Fundamentos de epidemiología. Cuarta edición. México: Siglo XXI; 1993. p. 3-11.
8. Dos-Santos-Silva I. Epidemiología del cáncer: principios y métodos. Lyon, Francia: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 1999.
9. Silva-García-de-la-Torre G, Huerta-Alvarado SG. Consideraciones metodológicas y análisis simple



**Respuesta al tratamiento (variable dependiente)**

		Presente (Curación) C	Ausente (No curación) C <sup>-</sup>	
Intervención (Tratamiento) (variable independiente) exposición	E (expuesto)	Número de sujetos con tratamiento que sanaron [a]	Número de sujetos con tratamiento que <b>no</b> sanaron [b]	a + b
	E <sup>-</sup> (no expuesto)	Número de sujetos <b>no</b> tratados que sanaron [c]	Número de sujetos <b>no</b> tratados que <b>no</b> sanaron [d]	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d = n

**Figura 5. Tabla de contingencia de 2 x 2 para un ensayo clínico controlado**

- de los estudios transversales. Bol Med Hosp Infant Mex 1998;55:348-356.
10. Howe GR, Choi BCK. Methodological issues in case-control studies: validity and power of various design/strategies. Int J Epidemiol 1983;12:238-245.
  11. Lascano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Publica Mex 2001;43:135-150.
  12. Rodríguez L, Kirwood BR. Case controls designs in the study of common diseases: updates on the demise of rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. Int J Epidemiol 1990;19:205-213.
  13. Aguilar-Rebolledo F, Cedillo R, Velásquez FR, Enciso A, Llaguno P, Rayo D, Torres J, Garza S, Vélez Z, Muñoz O. Factores de riesgo intrafamiliar para la adquisición de la neurocisticercosis sintomática en niños. Décimo Foro Nacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cocoyoc, Morelos, 25-28 de septiembre de 2001: 281.
  14. Riedmann P. Conceptos prácticos en investigación clínica. El clínico y los estudios de cohortes. Rev Mex Reumatol 1992;7:105-107.
  15. Guyatt GH, Seller JL, Jaeshke R. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Ann Intern Med 1990;112:293-299.
  16. Maclure M. The case-crossover designs: A method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol 1991;133:144-153.
  17. Johannessen T. Controlled trial in single subjects. Br Med J 1991;303:173-174.
  18. Aguilar-Rebolledo F, Rayo-Mares D, Hernández-Sánchez J, Ruiz-Ponce J, Garrido E. Botulinum toxin as a treatment for spasticity and dystonia in pediatric cerebral palsy. Gac Med Mex 2001;137(5):403-411.
  19. Sugarman J. Ethics in the design and conduct of clinical trials. Epidemiol Rev 2002;24:54-58.
  20. Cowan LD, Leviton A, Dammann O. New research directions in neuroepidemiology (diseases and health problems). Epidemiol Rev 2000;22:18-23. [link](#)

medigraphic.com