

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **70**

Número
Number **5**

Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:

El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica

(Case control studies. Design, analysis and interpretation in clinical research)

Manuel Gómez-Gómez,* Cecilia Danglot-Banck,* Sigfrido G Huerta Alvarado,** Guadalupe García de la Torre*

RESUMEN

Se hace una revisión de los estudios de casos y controles, su diseño, sus principales características, ventajas y desventajas, la manera correcta de seleccionar a los casos y a los controles, los principales sesgos a los que están expuestos, la manera de efectuar el análisis estadístico con la razón de momios, el intervalo de confianza al 95% y el valor de p; con la recomendación de utilizar un programa estadístico como el SPSS para efectuar la regresión logística. Finalmente se comenta que con el refinamiento tecnológico la metodología de este estudio será de mayor utilidad.

Palabras clave: Estudio de casos y controles, epidemiología, estudios observacionales, razón de momios.

SUMMARY

It is made a revision of case-control studies, their design, main characteristic, advantages and disadvantages, the correct way to select cases and controls, biases, statistical analysis with the odds ratios, the 95% confidence interval and the p values; with the recommendation of using a statistical program as the SPSS to make logistic regression. Finally it is commented that with the technological refinement the methodology of this study will be of more utility.

Key words: Case-control studies, observational studies, epidemiologic studies, odds ratio.

El diseño de casos y controles en la epidemiología aplicada a la clínica es una estrategia metodológica cuya aplicación va más allá de la investigación acerca de la causalidad en enfermedades crónicas: se usa también en la solución de problemas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades, a un lado de estudios de brote y tamizaje entre otros.^{1,2} Mediante este diseño se hace la comparación de dos grupos de personas: uno de ellos afectado por una enfermedad en particular (**casos**) y otro formado por personas que de captarlos para estudio no padecían ésta (**controles**), pero estuvieron expuestos al factor que posiblemente esté asociado causalmente con la enfermedad.

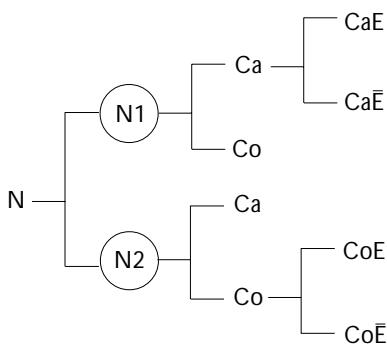
En esencia, se trata de un estudio analítico que con mayor potencia que un estudio transversal para investigar causalidad, se le conoce también como estudio de **casos y testigos**, o bien, como estudio retrospectivo (ya que la investigación se hace a partir de personas enfermas, a través de interrogatorio, o a partir de la información de expedientes clínicos). Se emplea con frecuencia para identificar los factores de riesgo que se asocian causalmente con las enfermedades. La unidad de análisis es el individuo y ordinariamente se usan datos de fuentes primarias (entrevistas con personas), sobre todo cuando se averigua la exposición a un factor, aunque también la información se obtiene a partir de datos de fuentes secundarias (expedientes).³⁻⁶ En el *cuadro 1* aparecen las ventajas y desventajas que tiene el empleo de este diseño; las ventajas podrían resumirse diciendo que consumen menor tiempo y dinero, requieren de menor número de sujetos de estudio y no representan ningún riesgo para ellos. Sus desventajas que al no tener como base una población

* Maestría en Ciencias de la Salud, con énfasis en Epidemiología.

** Profesor de Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina.

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles.

Ventajas	Desventajas
Apropiados para investigar enfermedades raras o de larga latencia	Poco útiles cuando la frecuencia de exposición al factor de riesgo es baja
Relativamente rápidos de montar y conducir (durante poco tiempo)	Al no tener una base poblacional no producen estimativos directos de incidencia y prevalencia
Consumen menor tiempo y dinero que otros diseños epidemiológicos	Problemas para definir la población fuente de los casos
Requieren de un menor número de sujetos	Problemas para medir adecuadamente la exposición
Permiten el estudio simultáneo de varios factores de riesgo	Se puede presentar causalidad inversa
Al ser observacional no representa riesgo para los sujetos de estudio	Expuestos a la producción de sesgos: de selección, información, confusión

**Figura 1.** Araña de Kleinbaum que muestra el diseño de un estudio de casos y controles.

la incidencia y prevalencia no se estiman de manera directa, son poco útiles cuando el riesgo de exposición a un factor es bajo y están expuestos a sesgos de selección, de información y de confusión. Aquí se abordarán sus principales particularidades metodológicas.

DISEÑO

En la figura 1 se muestra el diseño de un estudio de casos y controles. De la muestra N1 se toman los casos y de la muestra N2 se toman los controles. Una vez que se han cuantificado los casos y los controles, que se expusieron y que no se expusieron al factor de riesgo que se pretende evaluar los datos suelen consignarse en una tabla de contingencia como la presentada en el cuadro 2.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se considera que la adecuada selección de pacientes es crucial para la validez del estudio. La población fuente, definida ésta como aquélla de donde provienen los casos, además debe ser utilizada para obtener a los contro-

Cuadro 2. Cuadro de contingencia para el estudio de casos y controles.

	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	ni
No expuestos	c	d	no
	mi	mo	n
Marginales fijos			

les, que deben ser representativos de la población que no desarrollaron el evento (muestra), para así evitar el tener que estudiar a toda la población. Tanto casos como controles en teoría deben tener representatividad, simultaneidad y homogeneidad. La representatividad se refiere a que los casos sean todos los existentes en un lugar y tiempo determinados y los controles deben de representar a los sujetos de esa misma población que se pueden convertir en casos. La simultaneidad significa que se obtuvieron a los controles en el mismo tiempo del que surgieron los casos. Homogeneidad significa que los controles se deben obtener de la misma cohorte de donde surgieron los casos independientemente de la exposición bajo estudio.

Selección de casos. La definición de caso es importante en todos los estudios epidemiológicos y se considera fundamental en el estudio de casos y controles, ya que de su correcta definición depende la capacidad del estudio para detectar la asociación. Se deben hacer dos definiciones, una conceptual y otra operacional.

La sensibilidad y especificidad en la definición de caso puede tener efecto no sólo en la validez de la estimación, sino que afecta también el tamaño de muestra, el poder estadístico y la precisión de los estimadores utilizados para evaluar la asociación. La clasificación con criterios muy estrictos (baja sensibilidad) lleva a una reducción en el tamaño de muestra y una reducción del

poder estadístico, mientras que una definición más laxa (poca especificidad) puede llevar a mala clasificación y sesgar el efecto que se mide. Es conveniente comentar que es más apropiado un estudio pequeño con validez interna, es decir sin sesgos, que un estudio grande con gran precisión estadística, pero con resultados sesgados.

Es más conveniente la utilización de casos de reciente diagnóstico (incidentes) sobre el uso de casos ya conocidos o sobrevivientes (prevalentes), que pueden condicionar sesgo de selección o de memoria. La posible fuente de selección de los casos son las series hospitalarias, clínicas, registros, sistemas de vigilancia y certificados de defunción.

Selección de controles. Es un punto importante de resolver, ya que este grupo debe representar la frecuencia de los factores de riesgo presentes en la población fuente de donde surgieron los casos. Se consideran cuatro principios básicos:^{20,21}

- 1) Base de estudio. Los casos y los controles representan la experiencia de una misma población base. Esto se obtiene cuando se elige a los controles de una muestra aleatoria de individuos que pertenecen a la población fuente de los casos.
- 2) Evitar la confusión. Consiste en utilizar técnicas como restricción, estratificación o pareamiento para disminuir o eliminar el efecto de confusores potenciales.

- 3) Exactitud comparable. Se debe medir con igual rigor la magnitud de la exposición de interés de los casos y de los controles.
- 4) Eficiencia. El estudio debe obtener la mejor y mayor información de lo que se está investigando, logrando un equilibrio con los gastos de tiempo y los recursos.

La fuente de los controles puede ser la población o comunidad de procedencia de los casos, registros hospitalarios, registros de enfermedades, amigos o familiares de los casos y finalmente, también podrían ser útiles los pacientes fallecidos en donde se entrevista a un familiar cercano para investigar las características bajo estudio, aun cuando pueden generarse sesgos de información. En el cuadro 3 se presentan los principales sesgos que pueden haber en un estudio de casos y controles.^{7,8}

TAMAÑO DE MUESTRA

Otro aspecto importante, además de la forma de selección de los casos y los controles, es el número de elementos que serán incluidos en el estudio, ya que de ello dependerá la posibilidad de comprobar la hipótesis de asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad (o relación causa-efecto). Es importante subrayar que estos estudios no se limitan a la búsqueda de factores asociados únicamente a enfermedades, sino a cualquier

Cuadro 3. Sesgos en el estudio de casos y controles.

1. Sesgo de selección: surgen al identificar a la población en estudio.
 - De tasa de admisión hospitalaria (Berkson). Las personas hospitalizadas no son representativas de la población general
 - Autoselección (voluntarios). Los voluntarios pueden no representar a la población general
 - Efecto del obrero sano. Habitualmente los individuos en edad laboral son más sanos que la población general
 - Serie de autopsias. Representan una muestra no aleatoria de todas las muertes
 - Discordancia en tiempo. Cuando el estudio de dos grupos no se hace al mismo tiempo
 - Duración. Se selecciona un mayor número de casos crónicos (con mayor sobrevida) en un grupo y no en el otro
 - De muestreo. Cuando el muestreo es no probabilístico
 - Por pérdidas. Son diferentes las personas que fallecen antes de la realización del estudio, migran, abandonan, etc., que las que se quedan y participan en él.
2. Sesgo de información: resulta cuando la información se obtiene de manera diferente en los enfermos que en los sanos con respecto a la exposición.
 - De memoria. Los afectados por alguna enfermedad recuerdan sus experiencias de manera diferente a los que no lo están
 - Del entrevistador, que pueden ser:
 - De detección. Al interrogatorio, al diagnóstico o al confirmar el diagnóstico
 - De variación. Inter e intraobservador
 - De mala clasificación. Al variar la calidad de la información obtenida por un grupo con respecto del otro, y que puede ser diferencial (se sobre o subestima el riesgo) y no diferencial (se subestima el riesgo)
3. Confusión: se refiere al efecto de una variable extraña que explica total o parcialmente el resultado aparente de una exposición en estudio o que enmascara una asociación verdadera. Tiene tres requisitos:
 - 1) Es un factor de riesgo para la enfermedad en estudio
 - 2) Está asociado con la exposición en estudio, pero no es a consecuencia de ésta (asociación estadística pero no causal)
 - 3) No es parte de la historia natural de la enfermedad, o de la cadena causal de ésta.

evento que forme parte del proceso salud-enfermedad, por lo que también pueden ser abordados desde este enfoque, factores asociados a eventos propios del estilo de vida, de modo que el calcular un tamaño de muestra está indicado siempre que se quiera probar una hipótesis causal, la relación entre un factor de riesgo y una enfermedad o un factor asociado a un evento resultado (salud).

El tamaño de la muestra, deberá ser lo suficientemente grande para evitar dos fuentes de error: a) Afirmar que la exposición está asociada con la enfermedad, cuando en realidad no lo está (Error tipo I o error α). b) Afirmar que la exposición no está asociada con la enfermedad cuando en realidad sí lo está (Error tipo II o error β). Por lo anterior la cantidad de sujetos que deben seleccionarse depende de las especificaciones a cuatro preguntas:

- 1) ¿Cuál es la frecuencia relativa esperada (o proporción esperada) de la exposición de interés entre los controles (individuos sin la enfermedad)? A este valor se le denomina " P_0 ".
- 2) ¿Cuál es la fuerza de asociación esperada entre el factor de riesgo de interés y la enfermedad, que se considerará importante? A este valor se le denomina "R".
- 3) ¿Cuál es el nivel de significancia deseado? Este valor es el error α que se está dispuesto a tolerar y en estudios observacionales (como el de casos y controles) el valor considerado generalmente es de 5%, que equivale a un valor Z de 1.96.
- 4) ¿Cuánto es el error β que se está dispuesto a tolerar? Este valor generalmente no debe ser mayor a 10%, que equivale a un valor Z de 1.28.

Una vez que se establecen los datos anteriores, se aplica la fórmula para tamaño de muestra en estudios de casos y controles:⁶

$$n = \frac{[Z\alpha\sqrt{2\hat{p}\hat{q}} + Z\beta\sqrt{p_1 q_1 + p_0 q_0}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

En donde:

n = tamaño de la muestra.

$Z\alpha$ = 1.96 que equivale a una probabilidad de error tipo alfa de 5%

\hat{p} = $\frac{1}{2}(p_1 + p_0)$ $\hat{q} = 1 - \hat{p}$

$Z\beta$ = 1.28 que equivale a una probabilidad de error beta de 10%

$$\begin{aligned} p_1 &= p_0 R \div [1 + p_0 (R-1)] & q_1 &= 1 - p_1 \\ p_0 &= \text{Frecuencia relativa esperada (o proporción esperada) de la exposición de interés en los controles.} \\ q_0 &= 1 - p_0 \\ R &= \text{Razón de momios esperada de la asociación.} \end{aligned}$$

De esta forma, cuando se dice que la asociación entre variables es estadísticamente significativa se refiere a que hay menos de 5% de posibilidades de estar cometiendo el error tipo I. Si no se detecta una asociación y ésta en realidad sí existe, se comete el error tipo II.^{9,10}

El número de controles es mayor que el de los casos, cuando la enfermedad o evento resultado en estudio es raro (prevalencia menor al 10%) y se quiere evadir la intervención del azar en la asociación que se está evaluando. Para ello se recomienda aumentar a no más de cuatro controles por cada caso, pues a partir de esta cifra, mientras más controles se aumenten, la eficacia estadística no mejora y sí en cambio se afecta la factibilidad operativa del estudio. Si la característica del evento resultado, por el que se lleva a cabo el estudio de casos y controles es porque se trata de un evento crónico (pero no raro), es mejor mantener una relación caso-control de 1 a 1.^{26,11}

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de estos estudios, abarca medidas de frecuencia, de asociación (incluyendo la evaluación de la significancia estadística de la asociación encontrada) e impacto potencial.¹²⁻²⁰

Dado que el estudio de casos y controles generalmente no tiene una base poblacional, las medidas de frecuencia que se obtienen de él no son de enfermedad (o evento resultado de interés), ya que se ven influidas directamente por la cantidad de controles, de modo que a mayor cantidad de controles por caso, menor sería la aparente frecuencia de la enfermedad, sin que esto refleje de forma alguna lo que sucede en la población fuente. Dado lo anterior, las medidas de frecuencia que sí pueden ser obtenidas a partir de un estudio de casos y controles, son las de frecuencia de exposición: ¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta la exposición en los enfermos?, ¿Con qué frecuencia se presenta dicha exposición en los sanos?

Prevalencia de la exposición en la población estudiada = n/m

Prevalencia de la exposición en los casos = a/m

Prevalencia de la exposición en los controles = b/m

Posteriormente se obtienen las medidas de asociación o efecto que cuantifican la presencia y la magnitud

de la asociación entre un factor de interés y el evento resultado mediante la razón de momios, la cual también se conoce como razón de posibilidades, de suertes, de ventajas, de oportunidad relativa o de productos cruzados, odds ratio (OR en la literatura americana), y este indicador señala la probabilidad de que una persona enferma (caso) haya estado expuesta al factor de estudio, con respecto a la probabilidad de que una persona sana (control) lo haya estado y con base en ello su interpretación es en términos de las veces más de riesgo que tiene una persona de enfermar cuando estuvo expuesta al factor de interés, en comparación con aquellos sujetos no expuestos:

$$RM = a \cdot d / b \cdot c$$

Cuando de la razón de momios se obtiene una cifra mayor de uno, esto indica que el factor en estudio se está comportando como un factor de riesgo, en cambio cuando el resultado es menor a la unidad, se traduce en que el factor de estudio se comporta como un factor protector. También puede darse la situación de que el resultado sea igual a uno, en cuyo caso la interpretación será que no existe asociación entre el factor de interés y la enfermedad o evento resultado.

Además de la RM, es necesario evaluar la posibilidad de que dicho valor esté determinado por el azar. Para ello existen por lo menos dos caminos: La aplicación de una prueba de hipótesis en cuyo caso la prueba Ji de Mantel y Haenszel suele ser la más utilizada cuando se trata de una tabla de dos por dos, es decir que tanto la variable dependiente (evento resultado) como la independiente (factor de riesgo en evaluación), son cualitativas nominales dicotómicas y por tanto tienen dos opciones de respuesta cada una.

$$X_{mh} = \frac{(a \cdot d) - (b \cdot c)}{\sqrt{\frac{mi \cdot mo \cdot ni \cdot no}{n - 1}}}$$

El resultado de la Ji de Mantel y Haenszel (X_{mh}), es una prueba de hipótesis y por tanto se debe manejar el juego de hipótesis estadísticas a contrastar. En este caso la hipótesis nula indicaría que no existe asociación significativa entre el factor de interés y el evento resultado, aunque de la razón de momios se haya obtenido un resultado diferente a la unidad. La hipótesis alterna indica que sí existe asociación significativa desde un punto de vista estadístico entre el factor de interés y el evento resultado y que la razón de momios en realidad es diferente de la unidad:

$$Ho: RM = 1 \quad Ha: RM \neq 1$$

La hipótesis nula será rechazada, si el resultado obtenido en la X_{mh} es mayor a ± 1.96 , que es el punto crítico para indicar que la probabilidad de rechazar la hipótesis nula siendo verdadera (Error α) es menor de 5% ($p < 0.05$), lo cual como se mencionó anteriormente, es aceptable en un estudio observacional,^{6,21} e indicará que la asociación encontrada mediante la razón de momios, no es debida al azar. La interpretación cuando el valor obtenido de X_{mh} no es mayor a 1.96 (en negativo o en positivo), es en términos de que no tiene evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula (pero tampoco para aceptarla), por lo que es posible que la asociación encontrada mediante la razón de momios, esté influida por el azar. Cabe remarcar que esto no significa que no exista asociación, sino que mediante el estudio realizado, no fue posible identificarla.

La otra forma de evaluar la injerencia del azar en el resultado obtenido es mediante el cálculo de los intervalos de confianza al 95% que indicarán el rango en el que fluctúa la asociación encontrada, es decir, la imprecisión de la estimación puntual de la razón de momios. Se obtienen mediante la fórmula:

$$IC\ 95\% = e^{\ln RM \pm Z\alpha (EE)}$$

$$EE = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

En donde:

$\ln RM$ = logaritmo natural (o neperiano) de la razón de momios.

$Z\alpha$ = 1.96

EE = Error estándar

Esta fórmula se resolverá de derecha a izquierda, de modo que primero se calcula el error estándar, el resultado se multiplica por 1.96, esta cifra primero se suma al logaritmo natural de la RM y se le saca antilogaritmo (e^x). El resultado de la multiplicación del error estándar por 1.96, ahora se resta al logaritmo natural de la RM y se le saca antilogaritmo (e^x). Así se obtienen dos cifras (una mayor y una menor) que indican el rango en el que fluctúa la estimación puntual de la RM, que por cierto siempre tiene que estar incluida en dicho rango. El intervalo de confianza es un indicador que brinda al menos tres tipos de información: a) El rango en el que fluctúa el riesgo, b) Cuando el intervalo de confianza excluye a la unidad (es decir que tanto su límite inferior como el superior se encuentran por encima o por debajo de la unidad), indica que la asociación encontrada no se debe al

azar, por el contrario, cuando en el recorrido entre el límite inferior y el superior queda incluida la unidad, la interpretación es en el sentido de que el estimador puntual obtenido mediante la RM está dado por el azar; funcionando así como prueba de significancia estadística. c) Cuando el intervalo de confianza es angosto, brinda información acerca de lo adecuado que fue el tamaño de la muestra, ya que tiene una relación inversamente proporcional con ésta. A menor tamaño muestral, mayor amplitud en los intervalos de confianza y viceversa.

Una vez que se terminó el análisis bivariado de la asociación, es importante considerar la posibilidad de que sean otras variables "extrañas" las que estén provocando al evento resultado, enmascarando así la relación entre la variable de interés y dicho evento. A esto se le llama "confusión", y es posible controlarla mediante análisis estratificado o bien mediante análisis multivariado. Este último puede ser realizado mediante la regresión logística que permite el estudio de la asociación exposición-evento resultado, con ajuste de múltiples factores en forma simultánea, siempre y cuando el evento resultado sea una variable cualitativa nominal dicotómica. Es importante comentar que se requiere el uso de algún paquete computacional como el SPSS. La regresión logística también se utiliza para predecir qué factores modifican la probabilidad de un suceso determinado mediante la ecuación de la regresión logística, tomando en cuenta que el factor de riesgo esté presente (1) o ausente (0).^{22,24}

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}}$$

Una vez concluido el análisis de asociación, se considerarán aquellos factores que resultaron de riesgo y asociados significativamente con el evento resultado para evaluar con ellos las medidas de impacto potencial que indicarán la proporción de casos del evento resultado que se hubieran podido evitar si dicho factor de riesgo no hubiera estado presente. Cuando el estudio tuvo base poblacional, la fracción etiológica poblacional tiene aplicación, pero cuando esta condición no se cumplió sólo será posible hacer referencia a la población de estudio. La fórmula de la fracción etiológica poblacional es:

$$FEp = \frac{a}{mi} \left[\frac{RM - 1}{RM} \right]$$

La fracción etiológica en expuestos, se interpreta en los mismos términos que la anterior, pero hace referencia a la proporción de casos que se hubieran evitado si

entre los expuestos no se hubiera presentado el factor de riesgo. Otra forma de interpretarla es considerando la proporción de casos que se deben a este factor de riesgo entre la población que se expuso a él. Su fórmula es la siguiente:

$$FEE = \frac{RM - 1}{RM}$$

CONCLUSIONES

Si bien se considera al estudio de cohorte como el diseño que conjunta los factores más adecuados en la observación-investigación epidemiológica su realización puede estar seriamente limitada por el mayor tiempo necesario para su realización, que va de la mano con un mayor costo y con la dificultad de encontrar poblaciones especiales para estudiar a enfermedades poco frecuentes, por lo que el estudio de casos y controles se ha convertido en una alternativa accesible, rápida y de menor costo en la identificación de factores de riesgo.²⁵⁻²⁸

Las limitaciones son: 1) La poca utilidad para probar asociaciones débiles ($RM < 1.5$); 2) las tasas de no participación son a menudo bajas y a menudo diferentes en casos y controles, lo que los hacen más expuestos a sesgos; 3) sesgo de mala clasificación, que cuando es no diferencial la RM tiende hacia el valor nulo; 4) otros sesgos, como el del entrevistador, que cuando conoce la hipótesis de estudio puede orientar al entrevistado a obtener las respuestas. Esto se puede evitar con el cegado de la condición de caso o control y con la no información de los fines de la investigación.

En el futuro se considera que los estudios de casos y controles se pueden hacer más sensibles y específicos en la detección de asociaciones leves o moderadas. Las mayores amenazas para la validez del estudio son la **no participación** de los sujetos con el subsiguiente sesgo de selección, la mala clasificación no diferencial de la exposición que típicamente sesga hacia el valor nulo y el sesgo del recuerdo que resulta cuando se hace de diferente manera el registro de los eventos pasados en casos como en controles. Con el progreso de la tecnología, el uso de marcadores biológicos, puede hacer ver estos estudios con un mayor optimismo aunque no se conoce si los marcadores biológicos disponibles no reflejan exposiciones pasadas o si la ocurrencia de enfermedad los altera. Se considera que el siguiente paso en la evolución de la metodología epidemiológica observacional es el diseño de estudios de casos y controles anidados en una cohorte, con lo cual se pueden evitar o minimizar muchos de los problemas mencionados, lo que produce un enlace natural entre las ventajas del estudio de cohorte y las

ventajas en tiempo y costo de la metodología de los estudios de casos y controles.

Referencias

1. Rothman KJ, Greenland S. Case-control studies. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 93-114.
2. Armenian HK. Applications of the case-control method. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 1-164.
3. García de la Torre GS. *Estudio de casos y controles*. México: Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM, 1998: 1-10.
4. Moreno-Altamirano L. *Análisis de los estudios de casos y controles*. México: Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM, 1998: 1-12.
5. Olaiz-Fernández G. *Diseño de casos y controles*. México: Dirección General de Salud Ambiental, 1998: 1-6.
6. Schlesselman JJ. Case-control studies. *Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982.
7. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63.
8. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública Mex* 2000; 42: 438-46.
9. Reynaga-Obregón J. *Estadística básica en ciencias de la salud*. México: DEMSA, 2000: 183-200.
10. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinosa J, Navarrete-Navarro S, Velásquez-Pérez L, Martínez-García MC. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 381-91.
11. Gail M, Williams R, Byar DP. How many controls? *J Chron Dis* 1976; 29: 723-31.
12. Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1996: 153-65.
13. Daniel WW. *Biostatistic*. A foundation for analysis in the health sciences. 7th ed. New York: John Wiley and Sons Inc, 1999: 571-637.
14. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística médica*. 2^a ed. México: Manual Moderno, 1997: 7-23.
15. Downie NM, Heath RW. *Métodos estadísticos aplicados*. 5^a ed. México: HARLA, 1986: 229-50.
16. Elwood M. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998: 283-316.
17. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. The analysis of case control studies*. Lyon: IARC, Scientific publication, 1994; 1(32): 14-40.
18. Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 33-50.
19. Kleinbaum DG, Kupper LC, Morgenstern H. *Epidemiological research. Principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982: 65-7.
20. Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación biomédica*. 3^a ed. Madrid: Harcourt Brace, 1997: 165-94.
21. Borja-Aburto VH, Muñoz SR, Bustamante-Montes P. El diseño de casos y controles en la investigación médica. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 481-9.
22. Silva ALC. *Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1995: 161-83.
23. Kleinbaum DG. *Logistic regression. A self learning test*. New York: Springer Verlag, 1994.
24. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons, 1989: 178-84.
25. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Velásquez-Jones L. Bases para la revisión crítica de artículos médicos. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68: 152-9.
26. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 135-50.
27. Austin H, Hill HA, Flanders D, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 65-76.
28. Armenian HK, Gordis L. Future perspective on the case-control method. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 163-4.

Correspondencia:

Dr. Manuel Gómez Gómez
Parque Zoquiapan No. 25,
Col. Del Parque,
CP 53398, Naucalpan de Juárez,
Estado de México,
Teléfono 55 76 56 06
Correo electrónico:
mangomez38@hotmail.com