

## Pediatría basada en la evidencia

# Estudios de etiología-daño

Dras. Marcela Palladino\*, Claudia González\*, Silvina Kuperman\* y Graciela Demirdjian\*

Con anterioridad<sup>1</sup> analizamos las bases racionales del uso de la medicina basada en la evidencia. En este número iniciamos una serie de entregas de carácter teórico-práctico en las que revisaremos conceptos metodológicos y estadísticos aplicados a la lectura crítica de artículos del área pediátrica. Estos ejercicios están destinados a facilitar el uso de las herramientas del método epidemiológico y no intentan emitir juicios de valor relacionados con los temas pediátricos que se analizan en los artículos. Este otro nivel de análisis quedará a cargo de la experiencia del lector, la otra habilidad necesaria para practicar una pediatría basada en la mejor evidencia disponible. En primer término analizaremos un artículo de etiología-daño aparecido recientemente en una publicación española.<sup>2</sup> Más adelante incluiremos estudios de diagnóstico, tratamiento, pronóstico, revisiones sistemáticas y metanálisis.

### DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE DAÑO-ETIOLOGÍA

Los estudios de etiología o daño tienen como objetivo comparar el riesgo de enfermar en distintos subgrupos de sujetos definidos por la presencia o ausencia de alguna característica denominada factor de riesgo. La mayoría de las exposiciones potencialmente dañinas (excepto las terapéuticas) no se pueden asignar de manera aleatorizada, sino que ocurren naturalmente en la población. Es por esto que es poco probable encontrar un ensayo clínico que las valore. En general, los estudios de daño son estudios de observación de tipo comparativo o analítico y suelen comprender dos diseños básicos:

**1. Estudios con casos y controles:** La selección de los dos grupos de sujetos se basa en la presencia o no del evento o desenlace que interesa estudiar. Se forma así un conjunto de casos (los que tuvieron el desenlace) y otro de controles (los que

no lo tuvieron). La prevalencia de los factores de riesgo que se consideran predisponentes a la aparición del evento de interés se registra en forma retrospectiva y luego se compara entre ambos grupos.

**2. Estudios de cohortes:** En este caso se selecciona una cohorte o grupo de sujetos "sanos" para el evento en cuestión, en los que el factor de riesgo podrá estar presente ("expuestos") o ausente ("no expuestos"). Luego de un período de seguimiento suficiente, se compara prospectivamente la incidencia del evento entre los expuestos y no expuestos para verificar qué factores se asociaron con la aparición de la enfermedad.

La elección de uno u otro diseño por parte de los investigadores depende de una serie de factores, como la cantidad de evidencia previa sobre el tema, la frecuencia de la enfermedad en estudio, la factibilidad según el tiempo y los recursos disponibles y el grado de confianza requerido para las conclusiones. Como lectores, nos interesa saber que cada uno de estos diseños es susceptible de presentar distintos errores o sesgos, que delinearemos más adelante utilizando como ejemplo el artículo citado, al igual que las medidas estadísticas con las que se resumen los resultados en cada caso.

*Tabaquismo pasivo prenatal y posnatal y bronquiolitis. An. Pediatr 2003; 58 (2): 115-20.*

Para determinar la influencia de la exposición prenatal y posnatal al tabaco sobre el desarrollo de bronquiolitis, se realizó una encuesta a padres de lactantes hospitalizados en un período de 1 año acerca del hábito tabáquico de ambos progenitores y de la madre durante la gestación. Para el diagnóstico de bronquiolitis se utilizaron criterios clínicos, analíticos y radiológicos.

De los 450 lactantes ingresados durante el período de estudio, a 123 (27,3%) se les diagnosticó bron-

\* Equipo de Medicina basada en la evidencia de la Subcomisión de Epidemiología. SAP.

quiolitis, y los 327 restantes constituyeron el grupo control. El 61,1% tenía al menos un progenitor fumador, de los cuales el 32,9% desarrolló bronquiolitis; el 39,1% no tenía ningún progenitor fumador, y entre éstos desarrolló bronquiolitis el 18,2% (odds ratio: OR= 2,20; IC 95%: 1,39–3,47). El 35,3% del total de niños estudiados tenían madre fumadora, de los que el 37,7% fueron casos frente al 21,4% de bronquiolitis en los hijos de madres no fumadoras (OR= 2,22; IC 95%: 1,45–3,39). El 49,6% eran hijos de padre fumador, con un porcentaje de bronquiolitis del 32,3% frente al 22% de los lactantes hijos de padre no fumador (OR= 1,65; IC 95%: 1,10–2,57). El 44% de los hijos de madre fumadora durante la gestación ingresó por bronquiolitis frente a sólo el 20,9% de los no expuestos prenatalmente (OR= 2,96; IC 95%: 1,90–4,62). Tras la realización de un análisis multivariado por regresión logística, sólo el tabaquismo durante la gestación mantuvo la significación estadística (OR= 3,27, IC 95%: 1,39–7,71;  $p < 0,00001$ ). El hábito tabáquico materno durante la gestación parece ser el principal factor de riesgo para el posterior desarrollo de bronquiolitis en el lactante.

---

*Guía del usuario para artículos sobre efectos nocivos.*  
JAMA 1994; 271: 1615-1619.

---

#### VALIDEZ INTERNA

##### 1. Criterios primarios:

- (a) ¿Se han utilizado unos grupos de comparación claramente identificados que sean similares en cuanto a factores determinantes importantes del resultado, aparte del que se investiga?
- (b) ¿Se evaluaron las exposiciones y los resultados en la misma forma en los grupos que se comparan?
- (c) ¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado y completo?

##### 2. Criterios secundarios:

- (a) ¿Es correcta la relación temporal?
- (b) ¿Existe un gradiente en la relación dosis-respuesta?

#### ANÁLISIS DE RESULTADOS

- (a) ¿Cuál es la fuerza de la asociación entre la exposición y el resultado?
- (b) ¿Qué precisión tiene la estimación de riesgo?

#### UTILIDAD DE LOS RESULTADOS PARA LA ASISTENCIA DE MIS PACIENTES

- (a) ¿Son aplicables los resultados a mi práctica clínica?
  - (b) ¿Cuál es la magnitud del riesgo?
  - (c) ¿Debo intentar detener la exposición?
- 

#### CÓMO INICIAR LA LECTURA CRÍTICA

El primer paso de toda lectura crítica es asegurarse de haber comprendido de qué se trata el estudio. Una manera sencilla y ordenada es intentar reproducir la pregunta que originó el estudio e identificar sus componentes: el tipo de pacientes (población), la intervención (en este caso: la exposición, o sea los factores de riesgo analizados), el grupo de comparación (los no expuestos) y el resultado (el evento o enfermedad de interés). Tratemos entonces de reconocer cuáles son los objetivos, qué diseño se utilizó y cuáles son las variables que se analizaron en este caso: los factores de riesgo (las variables predictoras) y la enfermedad (daño, evento o desenlace):

- Objetivo: Evaluar la asociación entre la exposición prenatal y posnatal a tabaco y el desarrollo de bronquiolitis.
- Diseño: Casos y controles (estudio comparativo o analítico, retrospectivo, transversal y observacional)
- Evento, daño o evolución: Bronquiolitis (según criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio)
- Factor de riesgo o exposición: Hábito tabáquico de los progenitores (medido por la encuesta):
  1. Al menos un progenitor fumador.
  2. Madre fumadora.
  3. Padre fumador.
  4. Tabaquismo materno durante el embarazo.

#### GUÍA PARA EL ANÁLISIS CRÍTICO<sup>3</sup>

Una vez que nos aseguramos de haber comprendido las líneas básicas del estudio, podemos proceder a la valoración de su validez. Recordemos que todas las guías de usuarios propuestas por los creadores de la "medicina basada en la evidencia" y publicadas en varios números del *JAMA*, constan de 3 preguntas básicas:

1. ¿Son válidos los resultados del estudio? (validez interna).
2. ¿Cuáles son los resultados? (magnitud y precisión del efecto).
3. ¿Me ayudarán los resultados en la atención de mis pacientes? (validez externa).

Los contenidos de cada una de estas secciones para los estudios de daño se enumeran en el recuadro y se analizan a continuación. Apliquemos ahora los pasos secuenciales de la guía al análisis crítico de este artículo.

## A. VALIDEZ INTERNA

Lo primero es valorar si el estudio tiene la validez suficiente para que los resultados sean confiables.

**1. Criterios principales:** son aquellos que si no se cumplen invalidan el estudio y permiten descartarlo rápidamente...

(a) *¿Se han utilizado grupos de comparación claramente identificados que sean similares en cuanto a factores determinantes importantes del resultado, aparte del que se investiga?*

Esta pregunta se refiere a cómo se identificaron y clasificaron los pacientes para formar los grupos de comparación. En este trabajo, debido a que se trata de un estudio con casos y controles, los grupos se discriminaron en función de haber padecido o no la enfermedad de interés:

- Casos: niños ingresados al hospital con diagnóstico de bronquiolitis, según criterios objetivos clínicos (Mc Connockie y Wood-Downess modificada por Ferres), analíticos (ELISA para VSR) y radiológicos (hiperinflación, infiltrados perihiliares).
- Controles: pacientes ingresados a la misma institución en el mismo lapso, con otros diagnósticos, excluidas otras patologías respiratorias diferentes a bronquiolitis.

Un problema frecuente en los estudios de este tipo es que los casos y los controles difieran en otras características basales que puedan confundir la relación entre las exposiciones y el daño (llamadas "variables de confusión"). Para asegurar que los grupos fueran comparables en todo excepto la presencia o no de bronquiolitis, los autores registraron otras variables que potencialmente podrían generar confusión: edad del paciente al ingreso, edad materna y paterna, edad gestacional, peso al nacer y lactancia materna. Más adelante veremos cómo controlaron la influencia de estas variables en el análisis de los datos (véase Análisis multivariado).

(b) *¿Se evaluaron las exposiciones y los resultados en la misma forma en los grupos que se comparan?*

En este punto se evalúa si las variables que se comparan entre los grupos se han medido de la misma forma. Lo que se busca aquí es detectar errores o sesgos en

la medición. En los estudios de casos y controles, el hecho de conocer si un sujeto determinado ha padecido el daño (casos) o no (controles) puede hacer que los padres recuerden la exposición en forma diferente o que los investigadores indaguen de manera más o menos intensa. Esto daría lugar a mediciones distintas entre los grupos, las que reciben respectivamente los nombres de sesgo de recuerdo y sesgo del entrevistador. Este estudio es susceptible a ambos sesgos, ya que el pediatra realizó la encuesta a los padres, y ambos conocían el desenlace. Es altamente probable que tanto los padres de un niño con bronquiolitis recordaran y revelaran de manera más intensa (¿culpable...?) su hábito tabáquico, así como que el pediatra investigara este hecho de manera más insistente. Una estrategia para limitar estos sesgos es evitar el conocimiento del estado de caso o control por los encuestadores, es decir, introducir un cegamiento o enmascaramiento. Esto no se ha hecho en este estudio, lo que le resta validez interna.

(c) *¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado y completo?*

Lo que se evalúa aquí es si hubo suficiente tiempo de seguimiento para permitir la ocurrencia de los eventos adversos de interés, lo que depende del tiempo de latencia de la enfermedad o desenlace en cuestión. Este punto sólo se evalúa en estudios con seguimiento prospectivo (diseño de cohorte); no es evaluable en este estudio, ya que no existe seguimiento en un estudio de casos y controles.

**2. Criterios secundarios:** son aquellos que si se cumplen otorgan un valor agregado de calidad

(a) *¿Es correcta la relación temporal?*

Lo que aquí se evalúa es si la exposición precedió en el tiempo al daño. Esta relación temporal, que parece banal, no lo es tanto en algunos casos donde encontrar una asociación no necesariamente implica que un hecho precedió al otro (por ejemplo: encontrar asociación entre la administración de un antitérmico y una erupción no necesariamente implica una reacción adversa al medicamento; también es posible que la erupción fuera oca-

sionada por la misma enfermedad que motivó la fiebre y la administración del medicamento). Los estudios de casos y controles son particularmente susceptibles a este tipo de error, debido a que son estudios retrospectivos en los que el evento y la exposición ya ocurrieron en el momento de iniciarlos. Los estudios de cohorte, en los que se constata la exposición antes de que aparezca la enfermedad, aseguran que esta relación cronológica sea respetada. En este caso, a pesar de ser un estudio de casos y controles, la relación temporal parece ser correcta, ya que queda claro que la exposición (el hábito tabáquico de los padres) estaba presente al presentarse el evento (la bronquiolitis).

(b) *¿Existe un gradiente en la relación dosis-respuesta?*

La fuerza de una asociación aumenta si ante una exposición más intensa o prolongada se incrementa también el riesgo de la enfermedad. Lamentablemente, los investigadores no nos permiten evaluar el gradiente dosis-respuesta, ya que en la encuesta utilizada para recabar información no se especifica el grado de exposición (número de cigarrillos por día, tiempo de hábito tabáquico).

## B. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Si los requisitos de validez se cumplieron, podemos pasar a analizar los resultados.

### 1. Magnitud o fuerza de asociación:

La medida estadística para resumir cuánto aumenta la exposición el riesgo de padecer la enfermedad es el riesgo relativo. Si un determinado factor genera daño, la frecuencia de enfermedad entre los expuestos será mayor que entre los no expuestos al factor y el riesgo relativo será mayor de 1:

$$RR = \frac{\text{incidencia en expuestos}}{\text{incidencia en no expuestos}}$$

Para poder calcular la incidencia (casos nuevos de enfermedad ocurridos durante un período de tiempo) es necesario efectuar un seguimiento prospectivo en un grupo de sujetos que estuvieran sanos al inicio del período. Esto es así en un estudio de cohortes, pero no en uno de casos y controles, donde no hay seguimiento debido a que los desenlaces ya ocurrieron. Cuando se utiliza este

último diseño, se emplea una medida estadística alternativa: el "odds ratio" o razón de probabilidades o de productos cruzados, que se calcula justamente multiplicando los casilleros cruzados de la tabla de 2 x 2. (Este tipo de análisis buscando asociación entre dos variables se denomina "análisis bivariado" en contraposición al "multivariado", que veremos luego).

Calculemos como ejemplo el OR para la asociación entre bronquiolitis y al menos uno de los padres fumador (padre, madre o ambos):

	Daño= Bronquiolitis		
	SÍ (casos)	NO (controles)	
Exposición: Al menos un progenitor fumador	SÍ 91	186	277
	NO 32	141	173
	123	327	450

$$OR = \frac{91 \times 141}{32 \times 186} = \frac{12.831}{5.952} = 2,2$$

El OR > 1 significa que existe una asociación positiva, o sea, mayor riesgo en los expuestos: la bronquiolitis fue 2,2 veces más frecuente entre los niños que al menos tenían un progenitor fumador.

El odds ratio es un buen estimador del riesgo relativo (sobre todo cuando la prevalencia del evento es baja), por lo que también se denomina "riesgo relativo estimado". Su interpretación es similar a la del riesgo relativo: para que un factor se considere de riesgo el OR debe ser > 1.

Si utilizamos los datos de la Tabla 1 del artículo, donde se observan los datos de exposición al tabaco en casos y controles, podemos calcular un OR para cada uno de los factores de riesgo analizados (si no consiguió el texto completo del artículo, trate de calcular los OR a partir de las tablas de 2 x 2 que ofrecemos aquí):

	Daño= Bronquiolitis		
	SÍ (casos)	NO (controles)	
Exposición: Madre fumadora	SI 60	99	159
	NO 63	228	291
	123	327	450

$$OR = \frac{60 \times 228}{63 \times 99} = \frac{13.680}{6.237} = 2,2$$

La bronquiolitis fue 2,2 veces más frecuente en los niños que tenían madre fumadora.

	Daño= Bronquiolitis			
		SÍ (casos)	NO (controles)	
Exposición: Padre fumador	SÍ	72	151	223
	NO	51	176	227
		123	327	450

$$OR = \frac{72 \times 176}{51 \times 151} = \frac{12.672}{7.701} = 1,65$$

La bronquiolitis fue 1,65 veces más frecuente en los niños que tenían padre fumador.

	Daño= Bronquiolitis			
		SÍ (casos)	NO (controles)	
Exposición: Tabaquismo materno durante embarazo	SÍ	55	70	125
	NO	68	257	325
		123	327	450

$$OR = \frac{55 \times 257}{68 \times 77} = \frac{14.135}{4.760} = 2,96$$

La bronquiolitis fue 2,96 veces más frecuente en los niños cuyas madres fumaron durante el embarazo.

## 2. Precisión de la estimación:

Los resultados de un estudio pueden haberse producido porque las hipótesis que se verificaron eran ciertas, o por casualidad (por azar). El valor de p (significación estadística) calculado para cada asociación entre variables mide la probabilidad de que esa relación se haya producido por azar en el estudio, por eso se pretende que sea baja (<0,05 o 5%). Debido a que cada una de las medidas estadísticas calculadas con los datos de la muestra estudiada (en este caso cada OR) es meramente una estimación de lo que ocurre en la población real, lo que interesa al lector es qué precisión tienen esas estimaciones, o lo que es lo mismo, qué rango de valores (intervalo de confianza) puede esperar encontrar en sus propios pacientes. Estos dos aspectos son los que se evalúan en este punto.

Veamos cómo se interpreta para los datos de este ejemplo:

- Exposición "al menos un progenitor fumador": OR= 2,2 IC 95%: 1,39-3,47 p <0,0001

En el estudio, los niños que tenían uno o ambos progenitores fumadores tuvieron 2,2 veces más riesgo de padecer bronquiolitis. Debido a que el valor de p es muy pequeño, es muy poco probable que este resultado se haya obtenido por casualidad (1/10.000= 0,01%). El lector puede esperar encontrar alrededor del doble de riesgo de bronquiolitis en niños con padres fumadores. Lo que expresa el intervalo de confianza es que este riesgo en la población varía entre 1,4 veces y 3,5 veces: en el mejor de los casos, los expuestos tendrán casi 1 vez y media más riesgo de bronquiolitis que los no expuestos, pero en el peor de los casos este riesgo puede ser de hasta 3 veces y media. Lo que queda claro es que nunca (al menos con una confianza del 95%), los expuestos al tabaco de los padres tendrán igual riesgo de bronquiolitis que los hijos de padres no fumadores, ya que el IC del 95% no pasa por la unidad (igualdad de riesgo).

Este mismo análisis de precisión de la estimación se puede repetir con los otros factores de riesgo y los investigadores nos muestran en la Tabla 2 del artículo que hubo significación estadística en todos los factores de riesgo analizados: las diferencias encontradas entre expuestos y no expuestos no son atribuibles al azar (a la casualidad), y ninguno de los intervalos de confianza incluye el valor de nulidad de 1.

## Análisis multivariado

En todo análisis de datos es importante controlar variables que puedan actuar como factores de confusión, es decir que se relacionan entre sí y al mismo tiempo con el desenlace. En este estudio tenemos varias variables de confusión, debido a que los factores de riesgo están relacionados entre sí (ejemplo: una madre fumadora probablemente continúe haciéndolo durante el embarazo), lo que genera confusión (¿es la exposición del bebé al tabaquismo materno o la exposición durante el embarazo lo que aumenta el riesgo de bronquiolitis?). Para solucionar este problema, se utiliza un procedimiento estadístico llamado análisis multivariado, que

permite calcular la medida de riesgo para cada factor controlando todas las demás variables consideradas; este procedimiento se llama ajuste y por eso la medida de riesgo que informa se denomina "OR ajustado". La regresión logística es el método multivariado usado para eventos dicotómicos (tener o no bronquiolitis).

Veamos cómo se interpretan los resultados de un análisis multivariado. Los autores de este trabajo presentan en la Tabla 3 del artículo los resultados de la regresión logística. Los OR ajustados para las variables incluidas en el análisis son:

VARIABLE	OR AJUSTADO	IC 95%	p
Tabaquismo durante la gestación	3,27	1,39-7,71	0,01
Al menos un progenitor fumador	1,80	0,75-4,30	0,19
Madre fumadora	0,76	0,31-1,90	0,56
Padre fumador	0,87	0,44-1,74	0,70
Edad del lactante	0,99	0,93-1,04	0,61
Edad de la madre	1,00	0,97-1,02	0,75
Edad del padre	1,01	0,96-1,06	0,68
Embarazo <36 semanas	0,83	0,73-0,95	0,07
Peso al nacer	0,97	0,60-1,58	0,90

Puede observarse que se incluyeron en el análisis todos los factores de riesgo potenciales y las variables de confusión y que el único factor de riesgo significativo fue el tabaquismo durante el embarazo (OR >1, IC 95% que no incluye la unidad, p <0,05). De esta manera puede concluirse que, controlada la influencia de todas las demás variables, el tabaquismo materno durante la gestación aumenta en promedio al triple el riesgo de bronquiolitis en el lactante, y que este riesgo puede oscilar entre 1,4 y casi 8 veces el de los niños no expuestos.

### C. UTILIDAD DE LOS RESULTADOS PARA LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES

Una vez establecidas la validez e importancia de los resultados, el último paso es juzgar su aplicabilidad a los propios pacientes.

(a) *¿Son aplicables los resultados a mi práctica clínica?*

Para esto debemos remitirnos a los criterios de inclusión y exclusión del estudio. En

este caso, la muestra estudiada incluyó niños de 2 a 24 meses que ingresaron a la sección lactantes del Hospital Universitario del Niño Jesús de Madrid entre agosto de 2001 y agosto de 2002. La población blanco de los investigadores es la de lactantes; no obstante, el estudio tiene base institucional, con lo cual existe el riesgo de sesgo de selección relacionado con la búsqueda de atención en ese centro en particular (los autores no dan información acerca de las características del hospital). En este punto habría que preguntarse si los pacientes del estudio son tan diferentes a los propios como para que los resultados no sean aplicables. A pesar de las salvedades mencionadas parece aplicable a la práctica clínica en la mayoría de los casos, aunque este juicio debe hacerlo el lector según su propio contexto.

(b) *¿Cuál es la magnitud del riesgo?*

El pediatra debe conocer la magnitud del riesgo para poder actuar e informar a los padres. Como vimos, el análisis multivariado permite estimar que la exposición materna al tabaco durante la gestación aumenta 3,27 veces la posibilidad de desarrollar bronquiolitis en los lactantes expuestos. Otra manera muy práctica de expresar la magnitud del riesgo es calcular cuántos sujetos han de estar expuestos para esperar que se produzca un evento adverso: esta medida se denomina NND o "número necesario para dañar" (en inglés: NNH o "number needed to harm"). El cálculo del NND a partir del OR se realiza mediante la fórmula:

$$NND = \frac{TEEP (OR - 1) + 1}{TEEP (OR - 1) \times (1 - TEEP)}$$

donde TEEP es la tasa esperada de eventos en el paciente (la frecuencia del evento en la población, en este caso la prevalencia de bronquiolitis). Así podríamos calcular el NND de la exposición gestacional al tabaco (para una prevalencia estimada de bronquiolitis del 10% en niños de 2 a 24 meses en época invernal):

$$NND = \frac{0,1 (3,27 - 1) + 1}{0,1 (3,27 - 1) (1 - 0,1)} = \frac{1,227}{0,204} = 6$$

Esto significa que cada 6 embarazadas fumadoras esperaríamos encontrar 1 caso adicional de bronquiolitis.

(c) *¿Debo intentar detener la exposición?*

El propósito final común de los estudios de factores de riesgo es intentar evitar la exposición (siempre que esto sea posible) para limitar la posibilidad del daño. En este caso, todos los factores de riesgo significativos en el análisis bivariado merecen y pueden ser evitados, por lo que se debe intentar detener las exposiciones (aunque no sea tarea fácil). Pero los esfuerzos deberán redoblar para el único factor significativo del análisis multivariado que es el tabaquismo materno durante la gestación.

Esperamos que esta guía les facilite el abordaje de la lectura crítica de estudios de daño. Como complemento de algunos aspectos teóricos sobre este tema, incluimos en la bibliografía algunas fuentes de lectura recomendada.<sup>4,6</sup> ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Demirdjian G. Medicina basada en la evidencia. Arch.argent.pediatr 2001; 99(4):366-371.
2. Cano Fernández J, Zabaleta Camino C y col. Tabaquismo pasivo prenatal y postnatal y bronquiolitis. An Pediatr 2003; 58(2):115-120.
3. Levine M, Walter S, Lee H, et al. Guía para usuarios de la literatura médica. IV. Cómo utilizar un artículo sobre efectos nocivos. JAMA 1994; 271:1615-1619.
4. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pública Méx 2001; 43(2):135-150.
5. Borja-Aburto V, Muñoz SR, Bustamante-Montes P. El diseño de casos y controles en la investigación médica. Rev Invest Clín 1997; 49:481-489.
6. Demirdjian G. Estudios de riesgo. En: Programa de Educación a distancia en Metodología de la Investigación para Pediatría (PREMIP). 2001, Nivel 2. Módulo 2.6.