

Análisis estadístico de los estudios de casos y controles¹

W. Douglas Thompson²

Hace tres decenios y medio que Mantel y Haenszel publicaron su trabajo clásico titulado "Aspectos estadísticos del análisis de datos procedentes de estudios retrospectivos de enfermedades" (1). Durante los 35 años que han transcurrido desde entonces, se han escrito cientos de artículos de bioestadística y epidemiología sobre los métodos que se usan para analizar estudios de casos y controles y se han dedicado libros enteros a esta materia (2, 3).

En el presente trabajo se examinan aquellos aspectos analíticos que desde mi punto de vista tienen mayor relevancia para las personas directamente involucradas en el análisis y la interpretación de los estudios de casos y controles. Por lo tanto, subrayaré más los aspectos prácticos que los teóricos, así como aquellos conceptos y métodos estadísticos que puedan ayudar a los investigadores a extraer conclusiones válidas y apropiadas de sus datos.

ESTIMACIÓN Y PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN

En los últimos años se ha producido un importante cambio de dirección en el análisis y presentación de los datos de estudios de casos y controles y otros tipos de investigaciones epidemiológicas. Cada vez se pone menos énfasis en las pruebas de significación estadística y en los valores *P* y más en las estimaciones puntuales e intervalos de confianza de medidas cuantitativas del grado de asociación entre exposición y enfermedad. Algunas revistas siguen políticas explícitas que exigen que los autores presenten estimaciones puntuales e intervalos de confianza en lugar de resultados fundamentados exclusivamente en pruebas de significación.

Muchos autores han expuesto los argumentos en favor de las pruebas de estimación frente a las de significación estadística (por ej., 4-8). En síntesis, la razón fundamental consiste en que las pruebas de significación ofrecen información limitada sobre si la variación muestral atribuible al azar constituye o no una explicación aceptable de las diferencias de los datos correspondientes a casos y a controles; vale decir, evalúan si es plausible que un valor poblacional de la razón de posibilidades (*odds ratio*) de 1,0 pueda haber dado lugar a los resultados hallados, en ausencia de sesgos debidos a factores de confusión, errores de medición o la selección de casos y contro-

¹ Se publicó en inglés en *Epidemiologic Reviews* (1994;16:33-50) con el título "Statistical Analysis of Case-Control Studies". Traducción de Luis Carlos Silva Ayçaguer, revisada por la redacción del *Boletín de la OSP*.

Copyright © 1994, The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, Estados Unidos de América. Véanse otros artículos de esta serie en números anteriores y posteriores del *Boletín de la OSP*.

² University of Southern Maine, Department of Applied Medical Sciences, School of Applied Science, 96 Falmouth Street, Portland, ME 04103, Estados Unidos de América. (Las solicitudes de separatas del original deben enviarse a este autor a la dirección indicada.)

les. Sin embargo, esta discriminación per se no arroja luz sobre la verdadera magnitud de la relación entre exposición y enfermedad, ni sobre el grado de incertidumbre estadística en torno a dicha magnitud. Por otra parte, una estimación puntual de la razón de posibilidades, junto con el intervalo de confianza correspondiente, ofrece información cuantitativa sobre el grado de asociación, que es crucial para evaluar las implicaciones de una relación determinada a efectos de adoptar decisiones clínicas o configurar políticas de salud. Para los llamados estudios "negativos", en los que existen indicios estadísticos escasos para explicar las diferencias de exposición entre casos y controles, el valor P que aportan las pruebas estadísticas es virtualmente inútil para sacar conclusiones sustanciales. En esas situaciones un intervalo de confianza provee información extremadamente útil sobre el recorrido de valores de la razón de posibilidades con los cuales los datos observados son razonablemente compatibles.

Teniendo en cuenta que en la investigación basada en el método de casos y controles hay un desplazamiento evidente y justificado de las pruebas de significación, sustituidas ahora por métodos de estimación, se hará aquí hincapié en los métodos de estimación puntual y por intervalo. La presentación de procedimientos para obtener valores P quedará casi enteramente excluida.

ESTIMACIÓN PUNTUAL Y POR INTERVALOS DE LA RAZÓN DE POSIBILIDADES

A partir de datos procedentes de los estudios de casos y controles pueden calcularse diversas medidas que cuantifican la asociación entre un factor de riesgo (una exposición) y una dolencia. En esta misma serie, Coughlin aborda en detalle una medida importante, el riesgo atribuible (9), por lo que no se tratará aquí. Mi revisión se limitará a lo que constituye, con mucho, la medida más empleada: la razón de posibilidades.

Exposición binaria sin covariables

La forma más simple de resumir datos procedentes de un estudio no apareado de casos y controles es la tabla 2×2 habitual, tal como la que aparece en el cuadro 1, en la cual los símbolos a, b, c y d representan recuentos de sujetos participantes en el estudio. Los datos observados de la muestra se emplean para obtener una estimación de las posibilidades relativas de exposición de los casos con respecto a las de los controles, del siguiente modo:

Estimación de la razón de posibilidades

$$= \frac{[a/(a+c)]/[c/(a+c)]}{[b/(b+d)]/[d/(b+d)]} = (a/c)/(b/d) = ad/bc. \quad (1)$$

Igualmente, la razón de posibilidades puede expresarse como una estimación de las posibilidades relativas (*relative odds*) de "ser un caso" de los expuestos con respecto a los no expuestos:

Estimación de la razón de posibilidades

$$= \frac{[a/(a+b)]/[b/(a+b)]}{[c/(c+d)]/[d/(c+d)]} = (a/b)/(c/d) = ad/bc. \quad (2)$$

Este estimador de la razón de posibilidades es congruente en el sentido de que, suponiendo que el procedimiento de selección de casos y controles es insesgado, su valor se aproxima al de la razón de posibilidades en la población en la medida en que aumenta el número de casos y controles de la muestra. La razón de posibilidades es un parámetro cuya estimación se justifica, por-

CUADRO 1. Tabulación cruzada de los datos de exposición y enfermedad en relación con un factor binario de riesgo en un estudio de casos y controles no apareados

Exposición	Casos	Controles
Sí	a	b
No	c	d

que en condiciones bastante generales puede interpretarse como la razón de las tasas de incidencia de enfermedad en los expuestos frente a los no expuestos de la población (10–12). Estas circunstancias no exigen que se cumpla el denominado “supuesto de enfermedad infrecuente” para legitimar la interpretación de la razón de posibilidades en el sentido apuntado.

La ecuación 2 expresa las posibilidades relativas de ser “caso” de los expuestos frente a los no expuestos, formulación particularmente útil para examinar la asociación exposición-enfermedad, ya que es una extensión directa de los modelos de regresión que barajan múltiples exposiciones. Sin embargo, es importante dejar constancia de que las posibilidades de ser caso específicas para expuestos o no expuestos no tienen interpretación biológica inteligible por sí mismas; su valor numérico es un reflejo del diseño del estudio y depende de las cifras relativas de casos y controles que se hayan incluido. Si, por ejemplo, el número de controles se duplica, las posibilidades de ser caso descenderán 50% en promedio, tanto para los expuestos como para los no expuestos. La razón de ambas posibilidades de ser caso permanecería sin embargo inalterada en promedio, y sería igualmente interpretable como razón de tasas, puesto que $(a/2b)/(c/2d) = ad/bc$.

Aunque las ecuaciones 1 y 2 definen un estimador congruente de la razón de posibilidades, este no es un estimador insesgado en estricto sentido estadístico. Generalmente hay una probabilidad pequeña pero no nula de que haya cero controles expuestos o cero casos no expuestos entre los individuos observados; ello daría lugar a que la estimación de la razón de posibilidades fuese igual a infinito. Puesto que el sesgo se define en función del valor esperado de la razón de posibilidades en muestreos repetidos, incluso una probabilidad diminuta de obtener una estimación infinita produce un valor esperado infinito. Se ha sugerido añadir 0,5 a cada uno de los cuatro recuentos antes de realizar el cálculo como recurso para definir un estimador que ten-

ga valor esperado finito (13, 14), pero hay quienes se han pronunciado contra tal adición arbitraria (3, 15). Si b o c en las ecuaciones 1 y 2 fueran cero en una muestra particular, puede indicarse que la estimación puntual de la razón de posibilidades es infinito y calcular un límite inferior de confianza finito.

En estudios de casos y controles la relación entre exposición y enfermedad puede expresarse fácilmente como una ecuación de predicción. La forma más usual de dicha ecuación es el logaritmo neperiano de las posibilidades (*log odds*) o modelo logit. Para el grupo de los no expuestos, el logit se expresa como:

$$\text{logit} = \ln[p/(1-p)] = \ln(c/d),$$

y para el grupo de los expuestos, como:

$$\begin{aligned} \text{logit} &= \ln[p/(1-p)] = \ln(a/b) \\ &= \ln(c/d) + [\ln(a/b) - \ln(c/d)] \\ &= \ln(c/d) + \ln(ad/bc), \end{aligned}$$

donde p = la proporción de sujetos en una categoría particular de exposición que son casos. Por lo tanto, es posible formular una ecuación de predicción como:

$$\begin{aligned} \text{logit} &= \ln[p/(1-p)] \\ &= \ln(c/d) + x [\ln(ad/bc)], \end{aligned} \quad (3)$$

donde la variable x es 1 ó 0 para expuestos y no expuestos, respectivamente. En general, la ecuación 3 se expresa como:

$$\ln [p/(1-p)] = \hat{\alpha} + x\hat{\beta} \quad (4)$$

donde $\hat{\alpha} = \ln(c/d)$ y $\hat{\beta} = \ln(ad/bc)$. Aplicando la función exponencial a $\hat{\beta}$ se obtiene la estimación de la razón de posibilidades.

Se han propuesto varios métodos para calcular intervalos de confianza aproximados en torno a la estimación puntual de la razón de posibilidades. Los más usados son el método logit de Woolf (16), el de Cornfield (17) y el de Miettinen, basado en pruebas de significación (10). El método de Cornfield suele considerarse como el más preciso (18); su única desventaja es que requiere cálculos iterativos y, por consiguiente, muy difíciles de realizar a mano. Los tres dan resultados similares, excepto cuando la

muestra es muy pequeña o la razón de posibilidades es mucho mayor que 1,0.

El modelo logit se generaliza directamente para los análisis multivariantes por medio de la regresión logística. Para los intervalos de confianza de 95%, el intervalo logit es:

$$\exp[\hat{\beta} \pm 1,96 \times EE(\hat{\beta})],$$

donde $EE(\hat{\beta})$ denota el error estándar estimado del logaritmo de la razón de posibilidades, que es igual a $\sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$. Obviamente, este método falla cuando el valor de alguna celda es cero.

Exposición binaria con covariables categóricas

Como las investigaciones de casos y controles son de naturaleza observacional y no entrañan asignación aleatoria de individuos a diversos niveles de exposición, el control estadístico de variables de confusión es un objetivo cardinal de los métodos analíticos de esos estudios. Para controlar el fenómeno de confusión de la asociación entre una exposición binaria y la enfermedad, pueden dividirse los datos en una serie de estratos definidos por categorías de una o más variables de confusión. Dentro de cada estrato se construye una tabla 2×2 . A partir de ahí, se combina la información de los estratos específicos para conformar una estimación global de la razón de posibilidades de la que queden eliminados los efectos de confusión de las variables involucradas en la estratificación.

En los años cincuenta, Woolf (16) y Mantel y Haenszel (1) propusieron sendos estimadores de dicha razón de posibilidades global. En la propuesta de Woolf, los estimadores específicos del logaritmo de la razón de posibilidades de cada estrato se ponderan con los inversos de las respectivas varianzas estimadas. Sin embargo, una celda vacía en un estrato provoca que la estimación del logaritmo de la razón de posibilidades sea $-\infty$ ó $+\infty$ y una estimación infinita de la varianza. Añadiendo 0,5 a cada

celda se resuelve esta dificultad, pero cuando hay muchos estratos con pocos casos y controles en cada uno, la estimación obtenida por este procedimiento puede estar apreciablemente sesgada (19, 20). Por el contrario, el estimador de Mantel y Haenszel es congruente y se aproxima al valor poblacional de la razón de posibilidades en la medida en que aumenta el número de estratos, aun cuando la cifra de sujetos en los estratos sea a lo sumo dos. Este estimador se conoce como razón de posibilidades global de Mantel y Haenszel y se define del modo siguiente:

$$= \frac{\sum_{i=1}^S a_i d_i / n_i}{\sum_{i=1}^S b_i c_i / n_i} \quad (5)$$

donde a_i, b_i, c_i y d_i son los recuentos de las celdas en el i -ésimo de los S estratos y $n_i = a_i + b_i + c_i + d_i$. Para un estrato en el cual $b_i c_i > 0$, a la razón de posibilidades correspondiente a ese estrato específico se le aplica una ponderación de $b_i c_i / n_i$, cifra cercana al inverso de la varianza de su logaritmo (es decir, $n_i / b_i c_i = (a_i + b_i + c_i + d_i) / b_i c_i = a_i / b_i c_i + 1 / c_i + 1 / b_i + d_i / b_i c_i$; si la razón de posibilidades $\approx 1,0$, entonces $a_i / b_i c_i \approx 1 / d_i$ y $d_i / b_i c_i \approx 1 / a_i$, de forma que $n_i / b_i c_i \approx (1 / a_i + 1 / b_i + 1 / c_i + 1 / d_i)$. Para estratos en los que $a_i d_i > 0$ y $b_i c_i = 0$, la estimación de la razón de posibilidades es ∞ , valor al que no puede aplicarse la ponderación usual. En su lugar, la cantidad $a_i d_i / n_i$ se añade al numerador al computar la medición global, y cero, al denominador.

Para estimar la razón de posibilidades global también pueden aplicarse los métodos de máxima verosimilitud. La estimación de máxima verosimilitud (EMV), ya sea exacta o condicional, se basa en el supuesto de que los totales marginales de cada tabla 2×2 son fijos. Para la situación especial de un caso y un control por estrato, el EMV condicional es igual a la estimación de Mantel y Haenszel. La mayor desventaja de la EMV condicional consiste en que, cuando

algunos estratos tienen tamaños muestrales grandes, los cálculos requeridos son en extremo engorrosos, incluso para algoritmos computadorizados.

La EMV incondicional más frecuentemente empleada no impone el supuesto de que los marginales de cada tabla 2×2 sean fijos, pero es apreciablemente sesgada si el número de sujetos en cada estrato es bajo, incluso cuando el número total de estratos es elevado. Para la situación extrema en que no hay más de un caso y un control en cada estrato, se ha demostrado que, a medida que aumenta el número de estratos, la EMV incondicional se aproxima al cuadrado de la razón de posibilidades poblacional en lugar de a la razón de posibilidades propiamente dicha (2). Para situaciones menos extremas, la magnitud del sesgo es considerablemente menor, de modo que la EMV incondicional puede aplicarse con confianza cuando el número de estratos es bajo en relación con el número de casos y controles. El EMV incondicional puede obtenerse fácilmente mediante los programas estadísticos computadorizados para realizar análisis de regresión logística. Si x_1 es una variable binaria que toma valores 1 y 0 para expuestos y no expuestos, respectivamente, entonces el logaritmo de las posibilidades de ser un caso puede expresarse como:

$$\ln[p/(1-p)] = \hat{\alpha} + x_1\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + \dots + x_s\hat{\beta}_s \quad (6)$$

donde $x_i (i = 2, \dots, S)$ es 1 para individuos que están en el i -ésimo estrato y 0 para otros. Al aplicar el exponencial a $\hat{\beta}_1$ se obtiene la EMV de la razón de posibilidades que mide la asociación entre exposición y enfermedad. Este procedimiento aplicado a $\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3, \dots$, da lugar a las posibilidades relativas de ser un caso en el estrato 2 frente al estrato 1, en el estrato 3 frente al estrato 1, etc., manteniendo la exposición constante. Estas últimas magnitudes, sin embargo, suelen ser de escaso interés en sí mismas.

Los intervalos de confianza de las diversas estimaciones de la razón de posibilidades global se obtienen calculando errores estándar de los logaritmos de las estimaciones y luego sumando y restando un múltiplo

apropiado del error estándar (por ej., 1,96 para intervalos de confianza de 95%) de la estimación puntual del logaritmo de la razón de posibilidades. Una fórmula para calcular el error estándar del logaritmo de la razón de posibilidades global según la fórmula de Mantel y Haenszel se debe a Robins et al. (21, 22). Este opera adecuadamente para estudios de casos y controles con pocos estratos y para estudios con un número elevado de estratos que tienen pocos sujetos en cada uno; es por lo tanto el método de elección. Para calcular este error estándar, se comienza computando los siguientes cinco totales:

$$T_1 = \sum_{i=1}^s a_i d_i / n_i$$

$$T_2 = \sum_{i=1}^s b_i c_i / n_i$$

$$T_3 = \sum_{i=1}^s (a_i + d_i) a_i d_i / n_i^2$$

$$T_4 = \sum_{i=1}^s (b_i + c_i) b_i c_i / n_i^2$$

y

$$T_5 = \sum_{i=1}^s [(a_i + d_i) b_i c_i + (b_i + c_i) a_i d_i] / n_i^2$$

La varianza estimada real proviene de la siguiente ecuación:

Varianza del logaritmo del estimador de Mantel y Haenszel

$$= T_3 / 2T_1^2 + T_5 / 2T_1 T_2 + T_4 / 2T_2^2$$

El producto del factor adecuado (1,96 para intervalos de confianza de 95%) por la raíz cuadrada de esta varianza se suma y se resta del logaritmo de la estimación puntual, y a estos dos resultados se les aplica finalmente la función exponencial de la manera usual.

Para la EMV incondicional, los errores estándar estimados constituyen resultados habituales que proporcionan los pro-

gramas computadorizados de regresión logística. Para un intervalo de confianza de 95%, el intervalo alrededor de la razón de posibilidades (de exposición o enfermedad) es nuevamente:

$$\exp[\hat{\beta}_1 \pm 1,96 \times EE(\hat{\beta}_1)].$$

Exposición binaria con covariables continuas

Cuando entre las posibles variables de confusión que han de controlarse en un estudio de casos y controles se encuentran algunas cuya distribución es continua en lugar de categórica, la formación de estratos para todas las combinaciones de valores de las covariables puede conducir a que muchos estratos solo tengan uno o dos casos y ningún control, o viceversa. Sin una base para comparar casos y controles dentro de muchos de los estratos, buena parte de los datos recolectados deja de aportar información sobre la asociación entre exposición y enfermedad. Hay dos soluciones para este problema. La primera es distribuir las variables que siguen una distribución continua en un número limitado de intervalos, tratando las categorías resultantes como variables categóricas, tal y como se ha descrito. Este procedimiento tiene la desventaja de que omite parte de la información contenida en los datos. Además, si una variable de confusión es muy potente, las diferencias residuales entre casos y controles dentro de algunas categorías de la variable de confusión pueden producir estimaciones sesgadas de la razón de posibilidades (23). La segunda solución supone tratar las variables como si fueran continuas y ajustar su efecto de confusión mediante modelos de regresión logística. Esto también tiene problemas: si el analista de los datos ha errado al especificar la forma de la función que relaciona la covariable y la enfermedad, o si los efectos conjuntos de múltiples covariables no se contemplan correctamente al construir los modelos estadísticos, el fenómeno de confusión residual puede originar una estimación sesgada de la asociación entre exposición y enfermedad.

Exposición con distribución continua sin covariables

A menudo, el factor de riesgo o la exposición de interés no es binaria sino de distribución continua. En esas circunstancias, es común enfocar el análisis dividiendo la variable de exposición en unas pocas categorías y calcular varias razones de posibilidades para comparar las posibilidades de ser un caso en categorías sucesivas de exposición con las posibilidades de serlo en una categoría específica de referencia. Este enfoque no exige supuestos sobre la forma de la función de la relación entre el nivel de exposición y la incidencia de la enfermedad. Supone, sin embargo, cierta arbitrariedad en cuanto al número de categorías y los puntos de corte de las categorías. En general, cuanto mayor sea el tamaño muestral, tanto más finamente puede categorizarse la variable de exposición, al tiempo que se mantiene una precisión razonable al estimar cada razón de posibilidades individual. El establecimiento de puntos de corte sobre la base de cuantiles (por ej., cuartiles o quintiles) suele asegurar que cada categoría de exposición contenga un número razonable de casos y controles, pero esto puede oscurecer una asociación fuerte dentro de un subgrupo diminuto sometido a niveles extremadamente altos de exposición. Al presentar razones de posibilidades basadas en cuantiles, un principio particularmente importante es que se indiquen los puntos de corte reales. Esto es necesario para que el lector pueda evaluar la razón de posibilidades en el contexto del grado de variabilidad de exposición en el cual se encuentre la población estudiada. Además, su disponibilidad para otros investigadores hace posible desarrollar paralelamente análisis en futuros estudios y, por consiguiente, valorar la verdadera comparabilidad de los hallazgos.

Cuando se categoriza la exposición por medio de cuantiles, el analista tiene la opción de definirlos solo para los casos, solo para los controles, o para la combinación de casos y controles. Un trabajo reciente de Hsieh et al. (24) indica que esta decisión

ejerce poco efecto en la detección de una relación dosis-respuesta en los datos, de manera que puede basarse en aspectos menos importantes, tales como la representatividad (por ej., usar la distribución del grupo control en un estudio no apareado basado en la población, de modo que los cuantiles sean próximos a los de la población) y la facilidad práctica para llevar a cabo dicho proceso. Al margen de cómo se hayan fijado los puntos de corte, es crucial que no se hayan elegido inspeccionando y comparando la distribución de la exposición en los casos con la de los controles. Si no, el analista podría "aprovechar" la variación debida al azar y se obtendría una estimación sesgada de la magnitud de la asociación.

Usando los métodos descritos, puede calcularse una serie de razones de posibilidades correspondientes a una exposición categorizada a partir de tablas 2×2 individuales para categorías de exposición relacionadas una a una con la categoría de referencia. La evaluación de la relación dosis-respuesta a lo largo de las categorías de exposición tiene un interés adicional. Un procedimiento que se utiliza frecuentemente para examinar tendencias es la prueba de Mantel (25). Sin embargo, supone aplicar una prueba estadística que produce un valor P en lugar de una estimación cuantitativa que expresa cuánto aumenta la incidencia de la enfermedad a medida que lo hace la exposición. Por añadidura, cuando el número de individuos en los que la exposición es nula es considerable, la prueba puede ser altamente significativa, incluso cuando las posibilidades de la enfermedad sean diferentes para expuestos y para no expuestos, pero constantes a lo largo de los niveles no nulos de exposición. La exclusión del análisis de todos los sujetos no expuestos es una forma directa de asegurar que el análisis refleje los efectos de la magnitud de exposición y no solo los de su presencia frente a su ausencia (26).

La regresión logística puede aplicarse para evaluar la relación dosis-respuesta de dos maneras. Primero, el verdadero valor de la exposición (sin haberlo categorizado)

puede incorporarse directamente en el modelo de regresión logística,

$$\ln[p/(1 - p)] = \hat{\alpha} + x\hat{\beta} \quad (7)$$

donde x representa el valor de la variable de exposición y $\hat{\beta}$, el incremento estimado del logaritmo de las posibilidades de ser un caso por unidad de incremento en la exposición. La aplicación de la función exponencial a $\hat{\beta}$ es una estimación de la razón de posibilidades para un incremento de una unidad en la exposición, y el intervalo de confianza de 95% se calcula nuevamente como $\exp[\hat{\beta} \pm 1,96 \times EE(\hat{\beta})]$. Este método estima el componente lineal cualquiera que sea la relación verdadera entre dosis y respuesta para el logaritmo de las posibilidades de ser un caso, de suerte que los rasgos no lineales de la relación quedarán velados. Por tanto es importante evaluar también la posible no linealidad, categorizando la exposición como ya se explicó o añadiendo términos de orden superior al modelo logístico de la ecuación 7. Un componente curvilíneo puede evaluarse agregando un término que corresponda al cuadrado de la exposición, del modo que sigue:

$$\ln[p/(1 - p)] = \hat{\alpha} + x\hat{\beta}_1 + x^2\hat{\beta}_2 \quad (8)$$

donde ahora el incremento del logaritmo de posibilidades con cada unidad de la exposición (es decir, la pendiente) no es constante sino que depende del valor de la exposición. Específicamente, la pendiente estimada es $\hat{\beta}_1 + 2x\hat{\beta}_2$, y la magnitud $2\hat{\beta}_2$ es interpretable como la magnitud del cambio de la pendiente por unidad de incremento de la exposición. La exponenciación de $2\hat{\beta}_2$ produce el factor multiplicativo estimado por el cual cambia la razón de posibilidades por cada incremento de una unidad de exposición. También pueden añadirse términos de orden superior (la exposición al cubo, etc.) al modelo logístico, pero la cantidad de datos disponibles en un estudio de casos y controles típico suele ser insuficiente para discriminar rasgos más sutiles de la relación dosis-respuesta que la curvatura general captada por el término cuadrático.

Cuando el incremento de la exposición en una unidad solo representa una pequeña porción de la variabilidad total de la exposición, la razón de posibilidades será cercana a 1,0, incluso aunque haya una relación sustancial entre la exposición y la enfermedad. En tales circunstancias, a menudo es útil expresar la relación como la razón de posibilidades para m unidades, en lugar de hacerlo para una unidad. Sobre la base del modelo simple, que se deriva de la ecuación 7, la estimación puntual es $\exp[m\hat{\beta}]$ y el intervalo de confianza de 95% es $\exp[m\hat{\beta} \pm 1,96 \times mEE(\hat{\beta})]$.

Otra forma de aplicar la regresión logística para evaluar relaciones dosis-respuesta consiste en categorizar primero la variable de exposición y asignar entonces enteros sucesivos a las categorías. Esta variable de enteros se incluye como variable única en un modelo logístico como el que aparece en la ecuación 7. El exponencial del coeficiente puede interpretarse en este ejemplo como la razón de posibilidades estimada para comparar cualquier par de categorías adyacentes de exposición, después de haber suavizado los datos. En este ejemplo también debe evaluarse la posible discrepancia con la tendencia global, tal y como este procedimiento la estima. La introducción en el modelo de un término para el cuadrado de la variable entera es una vía para alcanzar dicho propósito. Otra posibilidad consiste en incorporar una serie de variables binarias para las diferentes categorías de exposición del siguiente modo:

$$\ln[p/1 - p] = \hat{\alpha} + x_1\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + \dots + x_{L-1}\hat{\beta}_{L-1} \quad (9)$$

donde x_j ($j = 1, \dots, L - 1$) es 1 para individuos en la categoría j de exposición y 0 en otro caso, y donde la L -ésima categoría de exposición es la de referencia. La evaluación formal de la diferencia entre el modelo que incluye solo una variable entera y el que está especificado en la ecuación 9 puede llevarse a cabo por medio de estadísticos basados en la verosimilitud con $L - 2$ grados de libertad. Este método es sensible a cualquier patrón que se aparte de la linealidad del logaritmo de las posibilidades a lo largo de

las categorías de exposición, y no a curvaturas parabólicas, como ocurre cuando se usa un término cuadrático.

También es importante hacer constar que, una vez aplicada la función exponencial, los coeficientes individuales obtenidos del modelo logístico, tal como el que se definió mediante la ecuación 9, brindan estimaciones de la razón de posibilidades que son idénticas a las obtenidas mediante un simple cálculo de las razones de posibilidades individuales para cada categoría de exposición en relación con una categoría de referencia dada.

Maclure y Greenland (27) han sugerido que evaluar cuidadosamente la relación dosis-respuesta exige estimar el aumento del riesgo de enfermar a lo largo de las categorías adyacentes de exposición, es decir, calcular la razón de posibilidades de la segunda categoría frente a la primera, la tercera frente a la segunda, etc. Solo si los datos muestran un patrón bastante congruente de aumento incremental o reducción incremental, como el que indicaría una secuencia de razones de posibilidades situadas al mismo lado del valor 1,0, deben extraerse conclusiones sólidas sobre la relación dosis-respuesta. Las razones de posibilidades incrementales pueden estimarse con la regresión logística mediante un simple cambio en el sistema de codificación de las categorías de exposición (28); es decir, digamos que j sea el índice para categorías ordenadas de exposición, con $j = 1$ para la categoría de exposición más alta y $j = L$ para la más baja (que en los análisis más usuales sería la de referencia). Entonces se definen $L - 1$ variables indicadoras; se fija x_j ($j = 1, \dots, L - 1$) igual a 1 para individuos en las primeras j categorías e igual a 0 para los individuos desde la $(j + 1)$ -ésima hasta la L -ésima categorías. Así, para cuatro categorías de exposición, a una persona que se encuentra en la primera categoría (la más alta) le corresponderían los códigos 1, 1, y 1 para x_1 , x_2 , y x_3 , respectivamente. Una persona de la segunda categoría se codifica 0, 1, y 1; una que esté en la tercera es codificada como 0, 0 y 1; y una de la cuarta recibiría

los códigos 0, 0, y 0. Una vez que el modelo logístico especificado en la ecuación 9 se ha ajustado usando estos códigos, exponenciando los coeficientes β_1 , β_2 y β_3 se obtienen estimadores de las razones de posibilidades para la categoría 1 en relación con la 2, para la categoría 2 respecto a la 3, y para la categoría 3 frente a la 4, respectivamente.

Otra posibilidad para evaluar las relaciones dosis-respuesta sería emplear la regresión no paramétrica. Maclure y Greenland (28) proporcionan referencias de la literatura donde se exponen métodos apropiados para ello.

Exposición de distribución continua con covariables

Cuando la exposición de interés sigue una distribución continua y es necesario contemplar el posible efecto de confusión de variables, los métodos considerados hasta aquí pueden extenderse fácilmente. Si uno ha categorizado la exposición, entonces para cada comparación de un nivel de exposición con el de referencia se puede evaluar una serie de tablas 2×2 mediante el estimador de Mantel y Haenszel o cualquiera de los otros. Dentro del marco de la regresión, las ecuaciones 7-9 pueden formularse añadiendo términos para las covariables relevantes. Varios textos dan ejemplos de modelación multivariante basada en la regresión logística (2, 3, 29-31).

Datos apareados

Es frecuente aparear uno o más controles con cada caso en el momento de la selección de sujetos. El cuadro 2 presenta la disposición habitual de los datos para una variable binaria de exposición en estudios apareados por parejas, es decir, cuando se empareja exactamente un control con cada caso. Para un análisis en el cual solo se controlan las variables de apareamiento, la EMV de la razón de posibilidades basada en la notación del cuadro 2 es b/c , es decir, la razón de 1) el número de parejas para las que

CUADRO 2. Tabulación cruzada de los datos de exposición de enfermos y controles en relación con un factor binario de riesgo en un estudio de casos y controles apareados por parejas

¿Caso expuesto?	¿Control expuesto?	
	Sí	No
Sí	<i>a</i>	<i>b</i>
No	<i>c</i>	<i>d</i>

el caso pero no el control está expuesto y 2) el número de parejas en las cuales el control pero no el caso está expuesto. Se pueden computar intervalos de confianza alrededor de esta estimación usando el error estándar aproximado de su logaritmo, del siguiente modo:

$$\exp\{\ln(b/c) \pm 1.96 \times EE[\ln(b/c)]\}$$

donde $EE[\ln(b/c)] = \sqrt{1/b + 1/c}$. Pueden obtenerse intervalos de confianza exactos de la EMV basados en la distribución binomial exacta (2). También se dispone de métodos especializados para la estimación puntual e interválica de la razón de posibilidades con controles múltiples por cada caso y para un número variable de controles por caso (32, 33). Sin embargo, el estimador de Mantel y Haenszel de la razón de posibilidades puede aplicarse válida y fácilmente en todas estas situaciones, donde cada conjunto de apareamientos conforma un estrato.

Cuando es preciso controlar factores de confusión potenciales distintos de las variables de apareamiento, el método de análisis usual es la regresión logística condicional (2, 3, 34, 35). La interpretación de los coeficientes y las estrategias generales de análisis abordadas más arriba para estudios no apareados también pueden aplicarse directamente a los estudios apareados.

Para datos de estudios de casos y controles en los que se emplea apareamiento por grupos (por ej., selección de controles estratificados de manera que el número de controles elegidos en cada categoría de 5 años de edad es igual al correspondiente número de casos), pueden aplicarse los mé-

todos descritos en secciones precedentes de este artículo, incluido el análisis de regresión logística incondicional. La edad u otras variables de apareamiento por grupos deben incluirse como covariables en dichos análisis, incluso aunque se haya apareado según estas variables.

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

El concepto de fenómeno de confusión (*confounding*) ha generado controversias notables en el campo de la epidemiología (36–43), y una revisión detallada de las sutilezas inherentes a sus aspectos teóricamente relevantes se encuentra fuera del alcance de una revisión de naturaleza pragmática como la que nos ocupa. No obstante, al analizar los estudios de casos y controles, es necesario tener en mente los siguientes puntos referentes al fenómeno de confusión.

Primero, *el efecto de confusión no controlado se manifiesta como un sesgo en la estimación de la razón de posibilidades, y la magnitud de dicho sesgo depende a la vez de la que tengan las asociaciones entre el factor de confusión y la exposición, y de la que exista entre ese factor y la enfermedad.* Por consiguiente, la evaluación de la asociación entre factor de confusión y enfermedad no es la única base para aquilatar la importancia de una variable de confusión potencial. La importancia de factores específicos, por otra parte, puede diferir de una población a otra y de un estudio a otro. Incluso si la relación causal entre el factor de confusión potencial y la enfermedad refleja una constante biológica, la magnitud de la asociación entre el factor y la exposición y, por lo tanto, la magnitud de la confusión inducida por el factor, bien podrían ser el producto de factores complejos de índole social y conductual muy variables.

Segundo, *las variables de confusión están causalmente relacionadas con la enfermedad que se estudia — o expresan causas que no se pueden medir directamente — y están asociadas con la exposición.* Por lo tanto, al considerar variables como posibles factores de confu-

sión, el reconocimiento de que es improbable que una variable cause una enfermedad no la descarta necesariamente como factor potencial de confusión.

Tercero, *una variable que se asocia con la exposición porque la exposición tiene un efecto causal respecto a esa variable, es una variable interviniente, no un factor de confusión.* Cuando en el análisis no se controlan las variables intervinientes, pueden producirse estimaciones sustancialmente sesgadas hacia 1,0 de la razón de posibilidades, debido a que se ha eliminado un componente del efecto causal total. La necesidad de distinguir entre factores de confusión potenciales y variables intervinientes subraya que el control apropiado del efecto de confusión no es un proceso mecánico, sino que precisa incorporar todo el conocimiento sustantivo disponible sobre relaciones temporales y causales entre variables.

Cuarto, *el fenómeno de confusión puede ser resultado de múltiples variables cada una de las cuales puede contribuir con un pequeño aporte que, al acumularse, deja de ser despreciable.* Consecuentemente, es importante comunicar los resultados de análisis en que se hayan realizado ajustes simultáneos de los efectos de confusión de múltiples variables.

Puesto que raramente se dispone de bases sólidas para especificar a priori qué variables han de controlarse, el análisis típico de los estudios de casos y controles entraña un proceso de detección de factores de confusión basado en el examen de los propios datos. Una forma de llevar a cabo ese proceso incluye la realización de pruebas estadísticas de la asociación entre una variable de confusión potencial y la enfermedad, y entre dicha variable y la exposición. Varios autores han objetado a esta estrategia (44–48). En un estudio de simulación se indicó, sin embargo, que la estrategia funciona adecuadamente si el nivel de significación empleado en esa prueba se fija en 0,20 en lugar del convencional 0,05 (49). Un método de detección de factores de confusión que goza de mayor aceptación es comparar la estimación bruta (no ajustada) de la razón de posibilidades con la que se

obtiene ajustando respecto a la variable de confusión potencial (3, 47, 48). Si la estimación ajustada difiere de la bruta en más de cierto porcentaje especificado, se considera que la variable tiene un efecto de confusión en la asociación entre enfermedad y exposición, y se ajusta en lo sucesivo. Los trabajos de simulación indican que este método es eficaz, a condición de que el porcentaje especificado no exceda de 15 (49).

EVALUACIÓN DE INTERACCIONES

Además de ajustar para tener en cuenta el fenómeno de confusión, en el análisis contemporáneo de los estudios de casos y controles con frecuencia se evalúa la interacción o la modificación de efectos, es decir, la variación de la magnitud del efecto de la exposición sobre la enfermedad a lo largo de los niveles de una tercera variable. De hecho, antes de resumir la información referente a la asociación entre exposición y enfermedad a lo largo de los niveles de una o más covariables por medio del estimador de Mantel y Haenszel o de la regresión logística, se recomienda valorar si se están o no promediando asociaciones individuales en extremo heterogéneas. Breslow y Day (2) han descrito un método directo para evaluar estadísticamente la heterogeneidad de las razones de posibilidades en una serie de tablas 2×2 . Su validez para muestras pequeñas es similar a la de otros métodos (50), pero tanto estos como aquel tienen baja potencia (51, 52).

El análisis de regresión logística puede usarse para evaluar cómo cambia la magnitud de la razón de posibilidades de la asociación entre exposición y enfermedad en función de los valores de una o más variables. Si x_1 representa la exposición y x_2 , el valor de un modificador potencial de la asociación entre exposición y enfermedad, el siguiente modelo de regresión logística puede ajustarse a los datos observados con el fin de evaluar la interacción:

$$\ln[p/(1-p)] = \hat{\alpha} + x_1\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + x_1x_2\hat{\beta}_3. \quad (10)$$

Si x_1 y x_2 son variables binarias codificadas como 1 y 0 para la presencia y ausencia de cada factor, respectivamente, entonces el logaritmo de la razón de posibilidades estimada en individuos sin el modificador de efectos es

$$[\hat{\alpha} + \hat{\beta}_1] - \hat{\alpha} = \hat{\beta}_1.$$

El valor correspondiente a individuos con el modificador de efectos es

$$[\hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3] - [\hat{\alpha} + \hat{\beta}_1] = \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3.$$

Al aplicar la función exponencial a $\hat{\beta}_1$ y a $\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3$ se obtiene la razón de posibilidades de la asociación exposición-enfermedad en cada estrato específico. El intervalo de confianza de 95% de $\exp(\hat{\beta}_1)$ se calcula usando el error estándar estimado de la manera usual:

$$\exp[\hat{\beta}_1 \pm 1,96 \times EE(\hat{\beta}_1)].$$

Puesto que $\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3)$ incluye dos cantidades estimadas en lugar de una sola, el cálculo de un intervalo de confianza es un poco más complicado, concretamente,

$$\exp[\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3 \pm 1,96 \times EE(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3)],$$

donde $EE(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3)$ es igual a la raíz cuadrada de la cantidad

$$[EE(\hat{\beta}_1)]^2 + [EE(\hat{\beta}_3)]^2 + 2[\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_3)].$$

El valor de $\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_3)$, la covarianza estimada entre $\hat{\beta}_1$ y $\hat{\beta}_3$, se obtiene de la matriz de varianzas y covarianzas disponible en la mayoría de los programas de regresión logística. La magnitud de la interacción se puede estimar calculando la diferencia entre los logaritmos de la razón de posibilidades de los estratos específicos, es decir,

$$[\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3] - \hat{\beta}_1 = \hat{\beta}_3.$$

Al aplicar la función exponencial a $\hat{\beta}_3$ se obtiene una estimación de la razón de las dos razones de posibilidades entre exposición y enfermedad para individuos con y sin el modificador de efectos potencial.

Cuando una o ambas variables son continuas, la ecuación 10 también ofrece una formulación apropiada aunque, como se discutió antes, es importante evaluar el ale-

jamiento de la linealidad en sus relaciones con los logaritmos de las posibilidades de enfermar. $\hat{\beta}_3$ en este ejemplo se interpreta como el cambio del logaritmo de la razón de posibilidades entre exposición y enfermedad por unidad de incremento del modificador de efectos. El propio logaritmo de la razón de posibilidades se expresa como el cambio estimado en el logaritmo de las posibilidades de enfermar por unidad de incremento de la exposición. El logaritmo de las posibilidades de enfermar para un individuo con un valor x_1 para la exposición y x_2 para la variable modificadora es

$$\hat{\alpha} + x_1\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + x_1x_2\hat{\beta}_3$$

y para un individuo con un valor $x_1 - 1$ para la exposición y x_2 en la modificadora, es

$$\hat{\alpha} + (x_1 - 1)\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + (x_1 - 1)x_2\hat{\beta}_3.$$

La función exponencial aplicada a la diferencia entre estos dos arroja $\exp[\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_3]$, que representa la razón de posibilidades cuando el valor del modificador es x_2 . Por cada m_1 unidades de exposición, la razón de posibilidades es $\exp[m_1\hat{\beta}_1 + m_1x_2\hat{\beta}_3]$ cuando el valor del modificador es x_2 . El intervalo de confianza de 95% se calcula mediante

$$\exp[m_1\hat{\beta}_1 + m_1x_2\hat{\beta}_3 \pm 1,96EE(m_1\hat{\beta}_1 + m_1x_2\hat{\beta}_3)],$$

donde $EE(m_1\hat{\beta}_1 + m_1x_2\hat{\beta}_3)$ es igual a la raíz cuadrada de la cantidad

$$m_1^2 [EE(\hat{\beta}_1)]^2 + m_1^2 x_2^2 [EE(\hat{\beta}_3)]^2 + 2m_1^2 x_2 [\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_3)].$$

Para evaluar estadísticamente la interacción puede adoptarse implícita o explícitamente una definición de trabajo de lo que constituye un indicio cuantitativo de la interacción entre los factores de riesgo en sus efectos sobre la enfermedad. Si, por ejemplo, se calcula la razón de posibilidades específica por estrato y se interpretan las diferencias entre dichas razones de posibilidades como indicio de interacción, entonces el supuesto tácito es que los efectos independientes o no interactivos para la exposición y la covariable que se considera como modificador de efecto potencial darían lugar a una razón de posibilidades entre enfermedad y exposición constante a lo largo de los niveles de dicha covariable. Sin embargo, razones de posibilidades constantes (lo cual es equivalente a observar que los efectos conjuntos son multiplicativos) serían el patrón anticipado de una acción causal independiente dentro de ciertos marcos de causalidad pero no de otros (53). En efecto, algunos epidemiólogos han indicado que la aditividad es una definición de trabajo más defendible de efectos independientes que la multiplicatividad (48).

En el cuadro 3 se enumeran varios mecanismos causales diferentes que pueden dar lugar a la observación de una razón de posibilidades constante para el efecto de una variable en los distintos niveles de la otra. Nótese que este patrón de resultados pue-

CUADRO 3. Posibles mecanismos causales si el modelo multiplicativo se ajusta a los datos de efectos conjuntos de dos factores de riesgo*

Mecanismo causal
Efectos independientes dentro de un proceso no simultáneo
Efectos sinérgicos dentro de un proceso integrado
Cada factor tiene su único efecto en dos etapas diferentes de un proceso multietápico
Efectos aditivos (y por tanto posiblemente independientes) sobre una variable interviniente que mantiene una relación exponencial con la incidencia de la enfermedad
Efectos que no llegan a ser aditivos (y por tanto posiblemente antagónicos) sobre una variable interviniente que mantiene una relación exponencial de potencia con la incidencia de la enfermedad

* Reproducido de Thompson (53).

de ser en concreto —dependiendo del mecanismo causal típicamente desconocido— indicio de ausencia de interacción, de sinergismo (es decir, interacción positiva con un factor que amplía el efecto de otro) o de antagonismo (esto es, interacción negativa con un factor que reduce el efecto de otro). Así, basándose en los resultados de estudios de casos y controles o, de hecho, de cualquier otro tipo de investigación epidemiológica, no puede distinguirse fiablemente la presencia o ausencia de interacción biológica ni el sinergismo en contraposición a efectos causales antagónicos (53).

Aunque la regresión logística se basa en un modelo multiplicativo, en un análisis logístico las variables se pueden codificar de manera tal que es posible evaluar el efecto aditivo de las tasas de enfermedad para los efectos combinados de múltiples factores de riesgo. Si se consideran dos factores binarios, entonces para el modelo

$$\ln[p/(1-p)] = \hat{\alpha} + x_1\hat{\beta}_1 + x_2\hat{\beta}_2 + x_3\hat{\beta}_3, \quad (11)$$

donde $x_1 = 1$ si el primer factor está presente y el segundo está ausente y 0 en otro caso; $x_2 = 1$ si el primer factor está ausente y el segundo presente y 0 en otro caso; y $x_3 = 1$ si ambos factores están presentes y 0 en otro caso. Si R denota la incidencia de la enfermedad para ese segmento de la población en el cual no está presente el primer factor ni el segundo, las tasas de incidencia de los otros tres grupos son como las que aparecen en el cuadro 4. La diferencia de tasas para el efecto del primer factor en el subgrupo sin el segundo factor es $R \times \exp(\hat{\beta}_1) - R$; la correspondiente diferencia de tasas en el subgrupo con el segundo factor

es $R \times \exp(\hat{\beta}_3) - R \times \exp(\hat{\beta}_2)$. Si los efectos combinados de los dos factores de riesgo son aditivos, entonces estas dos diferencias de tasas serán iguales entre sí, es decir,

$$R \times \exp(\hat{\beta}_3) - R \times \exp(\hat{\beta}_2) = R \times \exp(\hat{\beta}_1) - R.$$

Reordenando términos, tenemos:

$$R \times \exp(\hat{\beta}_3) - R = [R \times \exp(\hat{\beta}_1) - R] + [R \times \exp(\hat{\beta}_2) - R].$$

Esto significa que la diferencia entre tasas para individuos con ambos factores frente a aquellos que no tienen ninguno es igual a la suma de las dos diferencias siguientes: 1) la diferencia entre las tasas de aquellos que solo tienen el primer factor frente a las de los que no tienen ninguno de ellos, y 2) la diferencia entre aquellos que solo tienen el segundo factor y los que no tienen ninguno. Rothman (54, 55) sugiere expresar el grado de interacción basado en la evaluación de diferencias de tasas como

$$\begin{aligned} & [R \times \exp(\hat{\beta}_3) - R] / [R \times \exp(\hat{\beta}_1) - R] \\ & + [R \times \exp(\hat{\beta}_2) - R] \\ & = [\exp(\hat{\beta}_3) - 1] / [\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2]. \quad (12) \end{aligned}$$

Si el patrón de las tasas es aditivo, esta cantidad será 1,0; los valores mayores de 1,0 indican, en términos relativos, el grado en que los efectos combinados de los dos factores exceden la cualidad aditiva. De este modo, es posible medir esa cualidad y el grado de alejamiento de ella puede cuantificarse sin conocer la incidencia absoluta, la cual se desprende de la ecuación 12 y no suele poder obtenerse en un estudio de casos y controles. Los intervalos de confianza de la medida de la interacción de Rothman, o "índice de sinergismo" (IS), pueden calcularse usando los resultados habituales de los programas de regresión logística, del siguiente modo (56):

$$\exp\{[\ln(\text{IS}) \pm 1,96 \times \text{EE}[\ln(\text{IS})]]\},$$

donde $\text{EE}[\ln(\text{IS})]$ es la raíz cuadrada de la cantidad

$$\begin{aligned} & h_1^2 [\text{EE}(\hat{\beta}_1)]^2 + h_2^2 [\text{EE}(\hat{\beta}_2)]^2 + h_3^2 [\text{EE}(\hat{\beta}_3)]^2 \\ & + 2h_1h_2\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + 2h_1h_3\text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_3) \\ & + 2h_2h_3\text{cov}(\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3), \end{aligned}$$

CUADRO 4. Magnitud de las tasas de incidencia cuando el modelo logístico se ha codificado de manera que permita evaluar efectos aditivos

Primer factor	Segundo factor	
	Presente	Ausente
Presente	$R \times \exp(\hat{\beta}_3)$	$R \times \exp(\hat{\beta}_1)$
Ausente	$R \times \exp(\hat{\beta}_2)$	R

y donde

$$h_1 = -\exp(\hat{\beta}_1) / [\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2],$$

$$h_2 = -\exp(\hat{\beta}_2) / [\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2]$$

y

$$h_3 = \exp(\hat{\beta}_3) / [\exp(\hat{\beta}_3) - 1].$$

Si el límite inferior de confianza es mayor que 1,0, entonces los datos proporcionan la comprobación estadística de que los efectos combinados son más que aditivos; si el límite superior de confianza es menor de 1,0, entonces los datos revelan que los efectos combinados no llegan a ser aditivos. También se han descrito métodos de estimación de diversas otras medidas de interacción en la escala de aditividad (48, 56-58).

Si se modifica la ecuación 11, incluyendo términos para otras covariables, entonces el cálculo del IS, tal y como se definió en la ecuación 12, deja de ser apropiado para medir la aditividad, excepto en condiciones especiales (59). Por lo tanto, se recomienda hacer dicha evaluación sobre la base de estratos específicos. Los llamados "modelos aditivos del riesgo relativo" (60-62) tampoco son apropiados para evaluar la aditividad estricta de tasas (59), aunque en general son mucho más cercanos a una evaluación de aditividad de tasas que a una evaluación del modelo multiplicativo.

Para recabar más información sobre las interacciones, incluidos los usos apropiados que no entrañan conclusiones potencialmente falaces referentes a mecanismos e interpretaciones de una forma extrema de interacción conocida como efecto cruzado (*cross-over effect*), véase Thompson (53).

CONTROL DE SESGOS DEBIDOS A ERRORES DE MEDICIÓN

El control estadístico del sesgo en la razón de posibilidades debido a variables de confusión ha sido habitual por decenios tanto en el análisis como en la comunicación de resultados de los estudios de casos y con-

troles. Sin embargo, para abordar otras fuentes de sesgo aparte de la confusión, generalmente los epidemiólogos del pasado se apoyaban en enunciados cualitativos expresados en las secciones de discusión de sus informes. Más recientemente, sin embargo, se han concentrado esfuerzos en tratar de cuantificar específicamente la magnitud probable de distorsión de la razón de posibilidades que provoca otra gran fuente de sesgo en los estudios de casos y controles: el error de medición. Revisaremos aquí algunos de los avances metodológicos registrados en esta área.

El error en la medición de la exposición constituye a menudo una amenaza importante para la validez de los estudios de casos y controles (63). Para una exposición dicotómica, la prevalencia aparente en los casos, p_1 , es igual a

$$\pi_1 S_1 + (1 - \pi_1) (1 - E_1),$$

donde π_1 es la verdadera prevalencia de exposición en la población total de casos, S_1 es la proporción de casos verdaderamente expuestos que son correctamente clasificados como tales (sensibilidad), y E_1 es la proporción de casos verdaderamente no expuestos que se clasifican correctamente como no expuestos (especificidad). Como indican Copeland et al. (64), despejando π_1 se obtiene el siguiente resultado:

$$\pi_1 = (p_1 + E_1 - 1) / (S_1 + E_1 - 1).$$

Utilizando la proporción empírica de casos clasificados como expuestos en un estudio particular (\hat{p}_1), para estimar p_1 y utilizando valores conocidos para S_1 y E_1 , tenemos:

$$\hat{\pi}_1 = (\hat{p}_1 + E_1 - 1) / (S_1 + E_1 - 1). \quad (13)$$

Del mismo modo para los controles, señalados por el subíndice 0, tenemos:

$$\hat{\pi}_0 = (\hat{p}_0 + E_0 - 1) / (S_0 + E_0 - 1). \quad (14)$$

Una estimación de la razón de posibilidades, que incluye la corrección del error de clasificación, se calcula como:

$$\hat{\pi}_1(1 - \hat{\pi}_0) / \hat{\pi}_0(1 - \hat{\pi}_1). \quad (15)$$

El problema primario de la aplicación de la ecuación 15 en los estudios de casos y controles actuales es la frecuente carencia de información sobre S_1 , E_1 , S_0 y E_0 . En algunos casos, sin embargo, parece improbable que los sujetos fuesen a testimoniar falsamente una exposición que no ocurrió, de modo que la única fuente de error sería la ignorancia o la reticencia a comunicar la exposición que realmente se produjo. Esto es, $E_1 = E_0 = 1$, y las ecuaciones 13 y 14 se simplifican a: $\hat{\pi}_1 = \hat{p}_1/S_1$ y $\hat{\pi}_0 = \hat{p}_0/S_0$.

Para los estudios de base poblacional, se puede obtener de otras fuentes una estimación independiente de π_0 . Por ejemplo, en los estudios de casos y controles donde la historia familiar de cáncer es el factor de riesgo que se estudia, la proporción de controles que realmente tienen un miembro de la familia afectado puede calcularse aplicando tasas de incidencia específicas por edad de los registros de cáncer de la población a la cantidad de personas-tiempo en riesgo en los familiares de los controles (65), y \hat{p}_0 puede dividirse por ese valor para obtener S_0 . La información adicional que se requiere entonces para calcular un valor corregido de la razón de posibilidades es S_1 . Si no se dispone de información complementaria sobre la magnitud de S_1 , hay varias situaciones posibles. Si la razón de posibilidades observada es mayor que 1,0, entonces para $S_1 \leq S_0$ la razón de posibilidades corregida será aun mayor. En general, lo que preocupa es que los casos notifiquen más que los controles la exposición verdadera ($S_1 > S_0$), lo que podría producir una razón de posibilidades falsamente elevada; lo más extremo sería que $S_1 = 1$. Si el valor corregido de la razón de posibilidades calculada sobre este supuesto es todavía sustancialmente elevado, puede concluirse que el sesgo de notificación no explica completamente la asociación observada.

Gran parte del trabajo metodológico sobre el error de medición en los estudios de casos y controles ha tratado esta situación especial del error de clasificación no diferencial de la exposición, es decir, $S_1 = S_0 = S$, y $E_1 = E_0 = E$, el cual suele denominarse

error no diferencial de clasificación. Para las exposiciones binarias, este patrón de error de clasificación produce una razón de posibilidades observada que, siempre que $S \geq 1 - E$, se encuentra entre el verdadero valor y 1,0 (47, 64, 66). Esta restricción que impone $S \geq 1 - E$ no es demasiado fuerte, ya que simplemente especifica que la probabilidad de ser clasificado como expuesto es por lo menos tan alta en los individuos que realmente están expuestos como en los que realmente no lo están. Para las exposiciones que tienen tres o más categorías, el sesgo debido al error no diferencial de clasificación no se decanta necesariamente hacia 1,0 (67).

Cuando solo una minoría relativamente pequeña de la población está realmente expuesta, el sesgo producido por un error no diferencial de clasificación de una exposición binaria puede ajustarse conociendo solamente el valor predictivo positivo (VPP) en los controles (29). La adaptación de un método originalmente propuesto por Green (68) para los estudios de cohortes da lugar a la siguiente expresión para la razón de posibilidades corregida:

$$1 + [\text{razón de posib. observada} - 1]/\text{VPP}_0, \quad (16)$$

donde VPP_0 representa la proporción de los controles clasificados como expuestos que realmente lo están. La información sobre VPP_0 puede obtenerse de un estudio de validación previo en el cual se han utilizado métodos acaso costosos pero definitivos para clasificar la exposición en un grupo de sujetos inicialmente clasificados como expuestos sobre la base de las técnicas usadas en el estudio de casos y controles. Como alternativa, este número relativamente pequeño de controles clasificados como expuestos en el estudio original de casos y controles puede reexaminarse con más profundidad para conseguir una valoración definitiva de su verdadera exposición. Los límites de confianza inferior y superior de la razón de posibilidades observada pueden incluirse en lugar de la estimación puntual de la razón de posibilidades observada en la ecuación 16, obteniendo así límites de con-

fianza de la estimación de la razón de posibilidades corregida. Hay un método relacionado para corregir la razón de posibilidades que no emplea el VPP sino el coeficiente kappa de confiabilidad de la clasificación de la exposición (69).

La extensión de las ecuaciones 13 y 14 a varios factores de riesgo categóricos considerados al mismo tiempo es matemáticamente directa, pero lo típico es que no se disponga de información adecuada sobre las muchas probabilidades individuales de incurrir en error de clasificación necesarias para realizar tal corrección. Por ejemplo, si hay cuatro factores de riesgo dicotómicos, entonces se conforman $2^5 = 32$ grupos diferentes basados en la clasificación cruzada del factor de riesgo y la condición de caso o control. Incluso si el estado de caso o control se considerara libre de error, el número total de tipos distintos de errores de clasificación sería $2 \times 16 \times 15 = 480$. Suponiendo que el error de clasificación es no diferencial respecto de la condición de caso o control, el número apenas se reduce a 240. Para reducir esta cifra a un número que realmente pueda estimarse por medio de un estudio de validación, deberían barajarse amplios supuestos sobre el patrón del error de clasificación.

Corregir los análisis multivariantes en función del error de medición es crucial, ya que una vez efectuado un ajuste según factores de confusión importantes medidos con error puede persistir un sesgo considerable por fenómeno de confusión (70–72). El error de clasificación no diferencial de la verdadera exposición de interés sesga la estimación hacia 1,0, el error de clasificación no diferencial de los factores de confusión produce estimaciones ajustadas de las razones de posibilidades sesgadas acercándose o alejándose de 1,0, dependiendo del grado de error de clasificación y de la dirección y la magnitud de las relaciones entre el factor de confusión y la exposición y entre ese factor y la enfermedad. Al evaluar la interacción, un error de clasificación no diferencial de la exposición o de una covariable puede dar lugar a una heterogeneidad totalmente es-

puria de la razón de posibilidades a lo largo de los niveles de la covariable (70).

Recientemente, se han desarrollado métodos para corregir los coeficientes de la regresión logística según los efectos de magnitudes conocidas o estimadas del error de medición (73–75). Los métodos de este tipo se emplean principalmente con variables continuas. Un área que necesita particular desarrollo es la de los métodos de corrección para la situación frecuente en que se mezclan variables discretas y continuas.

OTROS ASPECTOS EN LA REGRESIÓN LOGÍSTICA

Varios aspectos analíticos de la regresión logística merecen al menos una breve mención. Entre ellos se incluyen la codificación de variables independientes con el fin de evitar subanálisis innecesarios, la regresión logística politómica, y la evaluación de la bondad del ajuste.

Uno de los rasgos más atractivos de la regresión logística y de todos los modelos multivariantes es que permiten hacer una evaluación integral de las características más importantes de los datos sin necesidad de realizar análisis separados de pequeños subconjuntos. Sin embargo, en muchos estudios de casos y controles los valores de ciertas variables de exposición solo tienen sentido para un subconjunto de los casos y los controles. Por ejemplo, no es posible asignar ningún valor a la variable "edad en el primer parto" de las mujeres nulíparas. No obstante, si la edad en el primer parto se considera una variable potencialmente importante, una alternativa analítica sería realizar análisis separados para mujeres nulíparas (para las que obviamente no se incluye la variable edad en el primer parto) y para mujeres que tienen hijos. Sin embargo, este enfoque no entraña una comparación directa del efecto de la nuliparidad sobre el riesgo o de la interacción entre nuliparidad y otras variables. Por añadidura, para variables diferentes a la nuliparidad y la edad en el primer parto, se obtienen dos estimaciones separadas, cada una con pre-

cisión que dista de ser óptima. Una estrategia alternativa, generalmente preferible, es analizar conjuntamente a las mujeres nulíparas y las que tienen algún hijo e incluir en el modelo de regresión logística las siguientes dos variables: $x_1 = 0$ si la mujer es nulípara y 1 en otro caso, y $x_2 =$ edad en el primer parto para mujeres que tienen algún hijo y un valor especificado por el analista para el resto.

Si ambas variables se han incluido en el modelo, podemos interpretar $\exp[\beta_1]$ como las posibilidades de enfermedad de las mujeres que tienen algún hijo, con la edad del primer parto asignada a las mujeres nulíparas, frente a las posibilidades de enfermar de las nulíparas. Igualmente $\exp[\beta_2]$ es interpretable como la razón de posibilidades para un incremento de un año de la edad del primer parto en las mujeres que tienen algún hijo. El valor específico que se asigna a las nulíparas para x_2 es con frecuencia la media, pero también podría utilizarse otro valor que tenga especial interés.

Además de evaluar cuidadosamente las relaciones dosis-respuesta y examinar el fenómeno de la confusión y los efectos de interacción, el análisis completo de datos procedentes de un estudio de casos y controles mediante modelos de regresión logística exige también examinar lo que se conoce como bondad del ajuste. Hosmer et al. (76) expusieron varias técnicas para dicho examen, las cuales se describen en mayor detalle en su libro (31). Esos métodos permiten considerar sistemáticamente el papel individual de los sujetos en el modelo, calculando tres medidas: residuales (disparidad entre la predicción basada en el modelo y el resultado observado), la fuerza de palanca³ (una configuración atípica de las variables predictoras) y la influencia (gran contribución a la magnitud de las estimaciones). En el pasado, los usuarios de la regresión logística en epidemiología no apli-

caban estas técnicas con mucha frecuencia (76), pero esta situación mejorará con la incorporación de varios diagnósticos de la regresión dentro de los paquetes de estadística computadorizados.

Finalmente, el modelo de regresión logística usual se ha extendido para permitir el análisis simultáneo de varios grupos de casos o varios grupos de controles (31, 77, 78). Este modelo más general se conoce habitualmente como regresión logística politómica. Cuando hay varios tipos de casos, la regresión logística politómica constituye una herramienta para evaluar la heterogeneidad etiológica. Por ejemplo, los pacientes de cáncer de pulmón pueden dividirse en grupos de casos distintos a partir del examen histológico de los tumores, y pueden calcularse estimaciones de los efectos de exposiciones tales como el hábito de fumar en cada uno de ellos. Las complejidades de interpretación de dichas evaluaciones de la heterogeneidad etiológica son similares a las que se han descrito para evaluar la interacción, aunque no se reconocen ampliamente (79).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los métodos de análisis de resultados procedentes de estudios de casos y controles han evolucionado considerablemente desde los años cincuenta. Estos métodos han ayudado a mejorar la validez de las conclusiones obtenidas en esos estudios y han contribuido a asegurar que los datos disponibles tengan máxima utilidad. Las diversas variantes de los modelos de regresión logística se han convertido, con mucho, en el método de análisis multivariante más utilizado en los estudios de casos y controles. Como ocurre con cualquier tipo de modelación estadística, el examen de los datos solo permite verificar parcialmente cuán apropiada es su formulación; en consecuencia, se recomienda interpretarlos con cautela (80-83).

En este artículo se ha hecho hincapié en métodos que se prestan especialmente para evaluar aspectos etiológicos bastante

³ *Leverage* en el original; este término fue introducido por los autores en el contexto específico del diagnóstico de la regresión (N. del T.).

concretos, cuando una o dos exposiciones en particular se consideran de interés a priori. Si se examina un número elevado de asociaciones para posibles diferencias entre casos y controles la situación es mucho más compleja. Varios autores rechazan enfáticamente los ajustes estadísticos que se emplean para "comparaciones múltiples" en esas situaciones (6, 7, 84). Sin embargo, algunos trabajos recientes sugieren que, cuando se parte de información limitada, pueden ser útiles ciertos métodos empleados en las comparaciones múltiples, sobre todo en el marco de la toma de decisiones (85-87).

Hay por lo menos dos áreas importantes en las cuales es preciso desarrollar metodologías de análisis para los estudios de casos y controles. En primer lugar, tal y como se ha señalado, necesitamos nuevos métodos para llevar a cabo análisis que tomen en cuenta apropiadamente los considerables errores de medición a que están sujetos los estudios de casos y controles. Solo disponiendo de tales métodos será posible utilizar con fiabilidad las estimaciones con el fin de elucidar patogénesis, formular políticas y tomar decisiones individuales. Segundo, en años recientes hemos presenciado la renovación de esfuerzos para clarificar la naturaleza de los efectos causales y relacionarlos con los parámetros epidemiológicos que típicamente se estiman (88-92). Seguramente, a medida que avance este trabajo se enriquecerá aun más el análisis de los estudios de casos y controles.

REFERENCIAS

- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-748.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research*. Vol 1, The analysis of case-control studies. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980. (IARC Scientific Publication No. 32).
- Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York, NY: Oxford University Press; 1982.
- Rothman KJ. A show of confidence [editorial]. *N Engl J Med* 1978;299:1362-1363.
- Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than *P* values; estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 1986;292:746-750.
- Walker AM. Reporting the results of epidemiologic studies. *Am J Public Health* 1986;76: 556-558.
- Thompson WD. Statistical criteria in the interpretation of epidemiologic data. *Am J Public Health* 1987;77:191-194.
- Poole C. Beyond the confidence interval. *Am J Public Health* 1987;77:195-199.
- Coughlin S, Benichou J, Weed DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994;16:51-64.
- Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976;103:226-235.
- Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982;116:547-553.
- Greenland S, Thomas DC, Morgenstern H. The rare-disease assumption revisited: a critique of "Estimators of relative risk for case-control studies". *Am J Epidemiol* 1986;124:869-876.
- Haldane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1955;20:309-311.
- Anscombe FJ. On estimating binomial response relations. *Biometrika* 1956;43:461-464.
- Mantel N. Biased inferences in tests for average partial associations [carta]. *Am Stat* 1980;34:190-191.
- Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 1955;19:251-253.
- Cornfield J. A statistical problem arising from retrospective studies. En: Neyman J, ed. *Proceedings of the Third Berkeley Symposium*. Vol 4. Berkeley, CA: University of California Press; 1956;135-148.
- Gart JJ, Thomas DG. Numerical results on approximate confidence limits for the odds ratio. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:441-447.
- Gart JJ. Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of 2×2 tables with fixed marginals. *Biometrics* 1970; 26:409-416.
- McKinlay SM. The effect of non-zero second-order interaction on combined estimators of the odds ratio. *Biometrika* 1978;65:191-202.
- Robins J, Greenland S, Breslow NE. A general estimator for the variance of the Mantel-Haenszel odds ratio. *Am J Epidemiol* 1986;124:719-723.

22. Robins J, Breslow NE, Greenland S. Estimators of the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large-strata limiting models. *Biometrics* 1986;42:311–323.
23. Becher H. The concept of residual confounding in regression models and some applications. *Stat Med* 1992;11:1747–1758.
24. Hsieh C, Maisonneuve P, Boyle P, et al. Analysis of quantitative data by quantiles in epidemiologic studies: classification according to cases, noncases, or all subjects? *Epidemiology* 1991;2:137–140.
25. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc* 1963;58:690–700.
26. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research*. Vol 2, The design and analysis of cohort studies. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987. (IARC Scientific Publication No. 82).
27. Maclure M, Greenland S. Tests for trend and dose response: misinterpretations and alternatives. *Am J Epidemiol* 1992;135:96–104.
28. Miettinen OS. *Theoretical epidemiology: principles of occurrence research in medicine*. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc; 1985.
29. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 1986.
30. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical methods in epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 1989.
31. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc; 1989.
32. Miettinen OS. Estimation of relative risk for individually matched series. *Biometrics* 1970; 26:75–86.
33. Walter SD. Matched case-control studies with a variable number of controls per case. *Biometrika* 1979;66:181–183.
34. Holford TR, White C, Kelsey JL. Multivariate analysis for matched case-control studies. *Am J Epidemiol* 1978;107:245–256.
35. Breslow NE, Day NE, Halvorsen KT, et al. Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies. *Am J Epidemiol* 1978;108:299–307.
36. Miettinen OS. Components of the crude risk ratio. *Am J Epidemiol* 1972;96:168–172.
37. Miettinen OS. Confounding and effect-modification. *Am J Epidemiol* 1974;100:350–353.
38. Miettinen OS, Cook EF. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981;114:593–603.
39. Boivin JF, Wacholder S. Conditions for confounding of the risk ratio and of the odds ratio. *Am J Epidemiol* 1985;121:152–158.
40. Greenland S, Robins JM. Identifiability, exchangeability, and epidemiologic confounding. *Int J Epidemiol* 1986;15:413–419.
41. Grayson DA. Confounding confounding. *Am J Epidemiol* 1987;126:546–553.
42. Wickramaratne PJ, Holford TR. Confounding in epidemiologic studies: the adequacy of the control group as a measure of confounding. *Biometrics* 1987;43:751–765.
43. Greenland S, Morgenstern H, Poole C, et al. Re: “Confounding confounding” [carta y respuesta del autor]. *Am J Epidemiol* 1989;129:1086–1091.
44. Miettinen OS. Stratification by a multivariate confounder score. *Am J Epidemiol* 1976;104:609–620.
45. Dales LG, Ury HK. An improper use of statistical significance testing in studying covariables. *Int J Epidemiol* 1978;7:373–375.
46. Greenland S, Neutra RR. Control of confounding in the assessment of medical technology. *Int J Epidemiol* 1980;9:361–367.
47. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications; 1982.
48. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1986.
49. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989;129:125–137.
50. Paul SR, Donner A. Small sample performance of tests of homogeneity of odds ratios in $K \times 2 \times 2$ tables. *Stat Med* 1992;11:159–165.
51. Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Stat Med* 1983;2:243–251.
52. Smith PG, Day NE. The design of case-control studies: the influence of confounding and interaction effects. *Int J Epidemiol* 1984;13:356–365.
53. Thompson WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991;42:221–232.
54. Rothman KJ. Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 1974;99:385–388.
55. Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976;103:506–511.
56. Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 1992; 3:452–456.

57. Koopman JS. Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 1981;113:716-724.
58. Walker AM. Proportion of disease attributable to the combined effect of two factors. *Int J Epidemiol* 1981;10:81-85.
59. Greenland S. Additive risk versus additive relative risk models. *Epidemiology* 1993;4:32-36.
60. Thomas DC. General relative-risk models for survival time and matched case-control analysis. *Biometrics* 1981;37:673-686.
61. Breslow NE, Storer BE. General relative risk functions for case-control studies. *Am J Epidemiol* 1985;122:149-162.
62. Moolgavkar SH, Verzon DJ. General relative risk regression models for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1987;126:949-961.
63. Correa A, Stewart WF, Yeh H-C, et al. Exposure measurement in case-control studies: reported methods and recommendations. *Epidemiol Rev* 1994;16:18-32.
64. Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, et al. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977;105:488-495.
65. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128:456-466.
66. Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol* 1986;123:736-751.
67. Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does non-differential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990;132:746-748.
68. Green MS. Use of predictive value to adjust relative risk estimates biased by misclassification of outcome status. *Am J Epidemiol* 1983;117:98-105.
69. Thompson WD. Kappa and attenuation of the odds ratio. *Epidemiology* 1990;1:357-369.
70. Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980;112:564-569.
71. Savitz DA, Barón AE. Estimating and correcting for confounder misclassification. *Am J Epidemiol* 1989;129:1062-1071.
72. Phillips AN, Smith GD. Bias in relative odds estimation owing to imprecise measurement of correlated exposures. *Stat Med* 1992;11:953-961.
73. Armstrong BG, Whittemore AS, Howe GR. Analysis of case-control data with covariate measurement error: application to diet and colon cancer. *Stat Med* 1989;8:1151-1163.
74. Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for measurement error: the case of multiple covariates measured with error. *Am J Epidemiol* 1990;132:734-745.
75. Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for random within-person measurement error. *Am J Epidemiol* 1992;136:1400-1413.
76. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health* 1991;81:1630-1635.
77. Dubin N, Pasternack BS. Risk assessment for case-control subgroups by polychotomous logistic regression. *Am J Epidemiol* 1986;123:1101-1117.
78. Liang K-Y, Stewart WF. Polychotomous logistic regression methods for matched case-control studies with multiple case or control groups. *Am J Epidemiol* 1987;125:720-730.
79. Thompson WD. Assessing etiologic heterogeneity [resumen]. *Am J Epidemiol* 1990;132:780.
80. Robins JM, Greenland S. The role of model selection in causal inference from nonexperimental data. *Am J Epidemiol* 1986;123:392-402.
81. Vandenbroucke JP. Should we abandon statistical modeling altogether? *Am J Epidemiol* 1987;126:10-13.
82. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79:340-349.
83. Maldonado G, Greenland S. Interpreting model coefficients when the true model form is unknown. *Epidemiology* 1993;4:310-318.
84. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-46.
85. Thomas DC, Siemiatycki J, Dewar R, et al. The problem of multiple inference in studies designed to generate hypotheses. *Am J Epidemiol* 1985;122:1080-1095.
86. Greenland S, Robins JM. Empirical-Bayes adjustments for multiple comparisons are sometimes useful. *Epidemiology* 1991;2:244-251.
87. Greenland S. A semi-Bayes approach to the analysis of correlated multiple associations, with an application to an occupational cancer-mortality study. *Stat Med* 1992;11:219-230.
88. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1987;125:761-768.
89. Greenland S, Poole C. Invariants and non-invariants in the concept of interdependent

- effects. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:125-129.
90. Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988;128:1185-1197.
91. Robins JM, Greenland S. The probability of causation under a stochastic model for individual risk. *Biometrics* 1989;45:1125-1138.
92. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 1992;3:143-155.

II Conferencia Internacional de Psicología de la Salud

Fecha: 14 a 18 de octubre de 1996
Lugar: Palacio de Convenciones, La Habana, Cuba
Tema: Integración de la psicología a los problemas de salud contemporáneos

Esta conferencia se celebrará simultáneamente con el III Seminario Internacional de Psicología de la Salud en la Atención Primaria, V Seminario Internacional de Psicoballet y V Congreso Nacional de la Sociedad Cubana de Psicología de la Salud. La reunión se desarrollará en español e inglés, con interpretación simultánea en las sesiones centrales. Habrá visitas a instituciones de salud locales y oportunidad de participar en varios eventos satélites (I Asamblea General de la Asociación Latinoamericana de Psicología de la Salud, I Encuentro Internacional de Profesionales del Trabajo Aplicado a la Salud, I Encuentro Franco-Cubano de Profesionales de la Salud Mental y I Taller sobre Religión, Sincretismo y Salud).

Información:

Dra. Noemí Pérez, Sociedad Cubana de Psicología de la Salud
Consejo Nacional de Sociedades Científicas, MINSAP
Calle L, No. 406 e/23 y 25, Vedado, La Habana, Cuba
o bien
Lic. Mireya Mesa. Fax (53-7)302453