

El potencial del método de casos y controles para las evaluaciones epidemiológicas rápidas¹

Jane C. Baltazar²

Durante las últimas décadas el método de casos y controles se ha aplicado sobre todo a estudios de los factores de riesgo de enfermedades crónicas. Recientemente, el método ha encontrado una nueva aplicación en el estudio del efecto que tienen en la salud las mejoras en saneamiento y abastecimiento de agua. Se revisan las consideraciones metodológicas, las perspectivas y las limitaciones del diseño de casos y controles para valoraciones rápidas.

El diseño de casos y controles³ ha ganado popularidad e importancia en los últimos decenios, fundamentalmente en el estudio de las causas de enfermedades no infecciosas. La aparición del problema de las enfermedades crónicas en los países industrializados ha estimulado el desarrollo de los modernos estudios de casos y controles.

Al principio, los estudios de casos y controles se consideraban ejercicios preliminares poco fiables y el peso probatorio dependía de los estudios de cohorte subsiguientes (1). Sin embargo, a partir de los años cincuenta se clarificaron muchos de los problemas metodológicos que plagaban estos estudios y se encontraron soluciones. Asimismo, se desarrollaron técnicas analíticas y a medida que se fue acumulando experiencia en el uso de este tipo de diseño, sobre todo para el estudio de factores de riesgo de enfermedades crónicas, se hizo posible evaluar su fiabilidad en la práctica. Así, después de mucho tiempo, el estudio de casos y controles se aceptó como diseño válido.

Con estos antecedentes y con el reconocimiento de sus ventajas (especialmente en cuanto al tiempo y los recursos que requiere el estudio) se encontraron nuevas aplicaciones para el método de casos y controles en investigaciones epidemiológicas relacionadas con aspectos de la política sanitaria. Ejemplos de este uso son la evaluación de la efectividad de acciones sanitarias tales como las vacunaciones

¹ Publicado originalmente con el título "The potential of the case-control method for rapid epidemiological assessment" en *World Health Statistical Quarterly* 1991;44:140-144.

² Profesora de Epidemiología, Escuela de Salud Pública; Universidad de las Filipinas, Manila; Ermita, Manila, Filipinas.

³ *Case-control design* en el original inglés. Esto es lo que también se denomina estudio de casos y testigos (N. del t.)

(2), la prueba de Papanicolaou para la prevención del cáncer cervicouterino mediante la detección precoz (3), la aspirina en la reducción del riesgo de infarto miocárdico (4), etc. El método también se empleó para determinar el efecto de las prácticas de planificación familiar en la salud.⁴

Recientemente, Briscoe et al. propusieron que se utilice en la evaluación de la repercusión sanitaria, para cuantificar el efecto de las mejoras del abastecimiento de agua y del saneamiento sobre las enfermedades diarreicas (como medida de la repercusión sobre la salud) (5)⁵. Basándose en profundas consideraciones teóricas de los aspectos principales del diseño, se ha reconocido el potencial del método como instrumento de investigación rápida, relativamente barato pero válido. Sin embargo, como en 1975 un grupo de expertos del Banco Mundial (6) indicó que solo estudios prospectivos muy costosos y muy prolongados serían científicamente válidos para evaluar el efecto sanitario de los proyectos de abastecimiento de agua y saneamiento, esta nueva aplicación del método está todavía en etapa experimental y necesita hacerse realidad en estudios de campo.

El presente artículo se centra en temas metodológicos clave de este tipo de diseño, aplicado a la evaluación del efecto sobre la salud de modificaciones relacionadas con el agua potable y el alcantarillado. Como ejemplo ilustrativo se usa un estudio de casos y controles realizado en Cebú, una zona suburbana de las Filipinas (7). En general, el estudio siguió los procedimientos bosquejados en el estudio teórico antes citado.⁵ Se discuten brevemente los puntos fuertes, las limitaciones y la utilidad potencial del método para la evaluación epidemiológica rápida.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Enfoque

Un estudio de casos y controles comienza con la identificación de las personas que tienen la enfermedad (u otra variable de salida) en cuestión y un grupo (de) control (o "grupo testigo") de personas que no tienen la enfermedad. Los dos grupos se comparan respecto a características (factores de exposición) que podrían predecir o causar la enfermedad.

En el estudio de Cebú, el grupo de casos estuvo formado por niños de menos de 2 años que habían sido llevados a la clínica por diarrea y el grupo control, por niños de la misma edad que fueron llevados a la clínica por una infección respiratoria aguda pero que no habían tenido diarrea en las 24 horas previas.

El efecto del factor de exposición (en este caso, las instalaciones de abastecimiento de agua potable y saneamiento mejoradas) sobre la enfermedad (diarrea comprobada en la clínica) se midió mediante la razón de posibilidades (*odds ratio*). Después de tener en cuenta posibles variables de confusión, se calcula la razón de posibilidades (RP) dividiendo las posibilidades de exposición de los casos por las posibilidades de exposición de los controles. La RP es una estimación directa de la razón de densidades de incidencia o de la tasa relativa (es decir, la tasa promedio de diarrea en quienes tienen instalaciones adecuadas respecto a quienes carecen de las

⁴ Baltazar JC. The impact of family planning practice on neonatal mortality. Los Ángeles: Universidad de California; 1984. (Tesis doctoral).

⁵ Briscoe J, et al. Measuring the impact of water supply and sanitation facilities on diarrhoeal morbidity: prospects for case-control methods. Organización Mundial de la Salud, 1985 (Documento WHO/CWS/85.3CDD/OPR/85.1).

mismas) cuando los casos nuevos y los controles se seleccionan a la vez, habiéndose seleccionado los controles entre quienes todavía están expuestos al riesgo cuando se manifiesta la enfermedad en el caso (8-11). El supuesto de que la enfermedad ha de ser rara no es necesario.

Zona del estudio

Al elegir la zona del estudio, una consideración importante es que la población tenga una distribución bastante regular respecto a las categorías del factor de exposición investigado. Si un nivel de exposición es demasiado bajo, el tamaño muestral requerido se hará muy grande. En Cebú, la población de la zona de estudio presentaba una distribución bastante equilibrada entre quienes tenían abastecimiento de agua e instalaciones de eliminación de excretas que se consideraban "adecuadas" y quienes tenían instalaciones y prácticas consideradas inadecuadas. Por ejemplo, la mitad de la población de la zona usaba pozos perforados públicos o privados como fuente primaria de agua; 30% usaban el sistema municipal de abastecimiento; 10% usaban agua de pozos abiertos y alrededor de 10% usaban agua de fuentes desprotegidas. Dos terceras partes de la población disponía de instalaciones adecuadas de eliminación de excretas (inodoros, letrinas con sello hídrico o letrinas de pozo); en el tercio restante las instalaciones o las prácticas eran inadecuadas.

Otra consideración es la disponibilidad de centros asistenciales. En lo que respecta a factibilidad y exactitud de la información sobre el resultado final (diagnóstico de los casos y de los controles), es mejor buscar y reclutar los sujetos de estudio en centros asistenciales y no en la comunidad.

Por último, la cooperación del personal de los centros asistenciales y de la comunidad (sobre todo si la información sobre exposición en parte depende de la observación in situ del entorno domiciliario) es esencial para que el estudio pueda llevarse a cabo con éxito.

En el ejemplo que nos ocupa, los casos y los controles fueron reclutados en 16 clínicas públicas distribuidas en la zona de estudio. Los datos se recogieron en la clínica (datos clínicos, antropométricos y de identificación) y en los domicilios (procedencia del agua, uso y cantidad de agua utilizada, prácticas de eliminación de excretas e información socioeconómica). Se recogieron muestras del agua usada para beber, tanto de la fuente como del depósito domiciliario, y se estudiaron en esas muestras los coliformes fecales.

Período del estudio

La variación estacional de la incidencia y la variación concomitante de los agentes etiológicos son consideraciones importantes para determinar el período de estudio. Las bacterias son más susceptibles que los virus a las mejoras en el abastecimiento de agua y saneamiento (12) y, en la mayor parte de los países en desarrollo, se ha observado que las bacterias patógenas predominan en los casos de diarrea durante la estación cálida y de lluvias.⁶ Por lo tanto, en un estudio de casos y controles del efecto del agua y el saneamiento sobre la diarrea, lo más eficiente sería llevarlo a cabo durante la estación de máxima intensidad para las diarreas bacterianas. El es-

⁶ Vease la nota 5 al pie de página.

tudio de Cebú se llevó a cabo entre julio y octubre, período que en esa zona corresponde al punto máximo de las diarreas bacterianas.

Tamaño muestral

El procedimiento para determinar el tamaño muestral cuando se quiere someter a prueba una hipótesis específica usando el método de casos y controles ha sido descrito por Schlesselman (13) y Lemeshow et al. (14). Los lectores pueden encontrar en esas referencias los detalles de la determinación del tamaño muestral.

El tamaño del estudio de Cebú se calculó en función del análisis según el cual se examinarían dos niveles del factor de exposición con los siguientes supuestos: que la exposición a instalaciones adecuadas de abastecimiento de agua y saneamiento se da con una frecuencia de 40 a 60% en la población, y que hay una probabilidad de 90% de detectar una reducción de 33% en las enfermedades diarreicas (la reducción que tiene interés en salud pública) a un nivel de significación de 5%. La muestra deseada habría de tener 460 casos y 460 controles; sin embargo, el número de sujetos reclutados fue menor (281 casos y 384 controles). La incapacidad para reclutar el número deseado de sujetos de investigación se debió al bajo nivel de servicio proporcionado por las clínicas durante el período de estudio y a una reducción de la incidencia de diarrea el año en que se llevó a cabo la investigación respecto a años anteriores.

Fuentes potenciales de sesgo

El valor estimado de la RP puede desviarse sistemáticamente del verdadero valor como consecuencia de sesgo de selección, sesgo de disclasificación y sesgo debido a la presencia de factores de confusión.

Sesgo de selección. El sesgo de selección es “ciertamente el gran problema de los estudios de casos y controles” (15). La forma de seleccionar los sujetos puede llevar a una distorsión en la estimación de la medida del efecto de interés. Esto puede ser consecuencia de una violación del supuesto clave del diseño de casos y controles, a saber, que bajo la hipótesis nula de no asociación entre la exposición y el resultado, los casos y los controles tendrán la misma probabilidad de resultar expuestos al factor investigado.

El cumplimiento de este supuesto tiene que ver con varios aspectos referentes al diseño del estudio. El primer aspecto se refiere a la elección de la enfermedad de control. Es sabido que la distancia del domicilio a la clínica afecta a la utilización de los servicios de salud, sobre todo en los países en desarrollo, y que el efecto de la distancia en la notificación de la enfermedad varía según la gravedad del cuadro. Por lo tanto, la enfermedad de control ha de ser de gravedad similar a la enfermedad investigada (la diarrea) para que ambas sean igualmente propensas a ser notificadas siendo similares las distancias del domicilio a la clínica. Esta consideración es esencial, porque la calidad de los servicios de agua y saneamiento difiere de unas zonas a otras.

La infección respiratoria aguda está en el grupo de enfermedades candidato a control enumeradas en el trabajo teórico⁷ y, de hecho, fue utilizada en Cebú

⁷ Véase la nota 5 al pie de página.

por las siguientes razones: i) su gravedad es similar a la de la enfermedad investigada; ii) no es una enfermedad relacionada con el agua de bebida ni con el saneamiento; y iii) consideraciones prácticas, a saber, que la enfermedad es una causa relativamente común de consulta médica, de manera que se dispone de una gran reserva de controles potenciales en la clínica en la que tiene lugar el reclutamiento.

En el estudio de Cebú, el resultado final que se determinó fue la diarrea comprobada en la clínica. Esto implica que el cuadro clínico había sido considerado lo suficientemente grave como para llevar al niño a la clínica a recibir atención médica. Los casos fueron reclutados en las clínicas públicas, de manera que se excluyeron de la serie de casos aquellos niños que fueron llevados a clínicas privadas. Sin embargo, esta restricción en la elección de casos se compensó restringiendo igualmente los controles a los niños con infección respiratoria aguda que habían buscado consulta médica en una clínica pública.

De manera que, habiendo definido cuidadosamente los criterios de elegibilidad de los controles, es probable que los casos y los controles procedieran de los mismos grupos geográficos y socioeconómicos.

Otro aspecto de la selección de los casos y los controles es si los individuos pueden ser reclutados en el estudio más de una vez. Como la diarrea y la infección respiratoria aguda ocurren en episodios, es posible que un niño fuera visto en la clínica varias veces durante el periodo de reclutamiento. Sin embargo, es importante estar seguro de que las visitas subsiguientes no representan el mismo episodio que la primera consulta. De ahí que un niño que primero es seleccionado como caso, subsiguientemente puede ser seleccionado como caso otra vez, o bien como control; y viceversa. En esta situación, el procedimiento relevante de muestreo es el método de "densidad de incidencia", en el que cada individuo puede ser incluido en la muestra varias veces durante el periodo de estudio. Los controles son seleccionados entre aquellos que en el momento de manifestación de un caso corren riesgo de presentar la enfermedad investigada. En este estudio en las Filipinas, siendo tan corto el periodo de reclutamiento, no hubo ningún caso ni control que fuera visto en la clínica una segunda vez.

Clasificación equivocada. La clasificación equivocada (disclasificación) del estado de enfermedad o de exposición puede deberse a información defectuosa referente a estas variables. En un estudio de casos y controles realizado en el ámbito de una clínica, la clasificación de los sujetos como casos o como controles depende de la sintomatología indicada por la madre y confirmada por el personal sanitario. Como el diagnóstico de la enfermedad es relativamente fácil, la disclasificación respecto a la variable de salida es bastante improbable.

La información en cuanto a estado de exposición puede obtenerse mediante entrevistas en la clínica o en el domicilio, o por observaciones in situ. Es más práctico recolectar todos los datos en la clínica, pero se sabe que la información sobre prácticas de saneamiento procedente de madres entrevistadas no se correlaciona bien con las prácticas observadas (16).

En el estudio de las Filipinas se usó una combinación de entrevistas clínicas y domiciliarias, así como observaciones directas. La información sobre calidad del agua (definida con referencia a la fuente de procedencia, método usado para extraerla del contenedor y método de tratamiento) era muy probablemente de gran calidad excepto en lo referente al tratamiento del agua, que se determinaba exclusivamente a partir de lo notificado por las madres. Respecto a la eliminación de excretas, además de las preguntas sobre disponibilidad de letrinas y utilización de las mismas

que se hicieron a las madres, los trabajadores de campo observaron las condiciones de saneamiento alrededor de la casa (basándose en la presencia o ausencia de heces, moscas y olores). El análisis de esta información no reveló ningún sesgo individual de los entrevistadores, pero la validez de los datos es incierta.

Factores de confusión. Cuando se habla de factores de confusión se hace referencia a variables extrañas (por ejemplo, la situación socioeconómica) que explican total o parcialmente el efecto de la exposición observada (la calidad del agua) sobre la enfermedad investigada (la diarrea).

En el estudio de Cebú se recogió información detallada de todos los factores de confusión potenciales y se tuvo en cuenta al analizar los posibles efectos. Los factores de confusión potenciales que se consideraron no fueron solo factores de riesgo de la enfermedad, sino también factores de confusión de la selección, en concreto, la distancia domicilio-clínica y la clínica en la que tuvo lugar el reclutamiento. En cuanto a la variable representada por la clínica, como los controles se reclutaban en las mismas clínicas que los casos, de hecho había apareamiento respecto a esta variable. Como la clínica de reclutamiento tiene relación con la variable de exposición, la clínica es un factor de confusión en la selección que hay que controlar en el análisis. La distancia domicilio-clínica hace que sea más o menos probable que el caso o el control sea llevado a la clínica y podría asociarse con la calidad del abastecimiento de agua y las instalaciones de saneamiento.

Al controlar las posibles variables de confusión en el análisis, hay que excluir las variables interpuestas en la vía causal que se estudia. Dos factores de riesgo de diarrea —los antecedentes familiares de diarrea durante la semana anterior y el estado nutricional— son influidos por el abastecimiento de agua y el saneamiento y ocupan así una posición intermedia en la cadena causal; por lo tanto, su control en el análisis puede generar una razón de posibilidades sesgada.

Comparación de hallazgos de estudios de campo

En un estudio de casos y controles en una zona rural africana (Zomba, en Malawi) (17, 18) se usó una metodología idéntica a la del estudio de Filipinas, exceptuando algunas variaciones menores. Los resultados principales de los dos estudios fueron muy similares.

Puede hacerse otra comparación entre los resultados derivados de dos metodologías diferentes en las que se estudia la misma cuestión. En Cebú, además del estudio de casos y controles, se hizo un estudio prospectivo a gran escala en el que, entre otras cosas, se examinó el efecto del abastecimiento de agua, el saneamiento y las condiciones de alimentación sobre las enfermedades diarreicas en niños pequeños. La comparación detallada de los dos estudios se ha hecho en otro lugar,⁸ pero los principales hallazgos son los siguientes. Ambos estudios mostraron que la mejora del abastecimiento de agua y de la eliminación de excretas se asocia con reducciones sustanciales de las diarreas, siendo los efectos estadísticamente significativos en el estudio prospectivo. El estudio de casos y controles sugirió que el efecto conjunto de la mejora del abastecimiento de agua y del saneamiento es aproximadamente igual a la suma de efectos individuales, mientras que el estudio prospectivo

⁸ Briscoe J, et al. Quick and dirty or long and clean? Case-control and prospective studies of environmental sanitation and diarrhoea. (Enviado a publicación).

sugiere que las dos mejoras simultáneas tienen un efecto sinérgico. Sin embargo, la interacción no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios.

Como se ha explicado en este artículo, por diversas razones prácticas y analíticas hubo cierto número de diferencias entre los dos estudios que, lógicamente, influyen en la precisión y producen sesgo en las estimaciones del efecto. Considerando los costos, las exigencias de tiempo y los resultados de los dos estudios, parece que, frente a los estudios prospectivos, el método de casos y controles puede proporcionar mucho más rápidamente y a mucho menor costo respuestas por lo general coherentes y sustanciales a los interrogantes específicos que se plantean los planificadores y los políticos respecto al efecto de las intervenciones sanitarias. Por otra parte, un estudio prospectivo es esencial para explorar cuestiones más complejas y fundamentales de la salud infantil.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES

En general, los estudios de casos y controles tienen cierto número de ventajas reconocidas respecto a otros estudios. Con respecto a su aplicación para evaluar el efecto de las mejoras del abastecimiento de agua y de las instalaciones de saneamiento sobre la incidencia de diarrea, el artículo teórico mencionado⁹ enumeraba diversas ventajas adicionales del diseño de casos y controles. La primera se refiere a la recogida de datos. Solo se requiere una ronda de recogida de datos en un periodo relativamente corto. Los datos pueden recogerse una vez que las instalaciones mejoradas estén ya en funcionamiento y debidamente utilizadas. La segunda ventaja tiene que ver con la calidad de los datos recogidos. Cuando el estudio se realiza enteramente en el marco de centros asistenciales, además de ser relativamente rápido y fácil de realizar, proporciona información de calidad superior a la de otros diseños en lo que se refiere al estado de enfermedad. La clasificación equivocada del estado de enfermedad es relativamente más infrecuente cuando los casos se reclutan en clínicas que cuando la información se obtiene en una entrevista domiciliaria, a partir de lo que recuerda el entrevistado. También, los casos de diarrea más graves son los llevados a la clínica, y es más verosímil que sean causados por gérmenes patógenos entéricos que los casos detectados en la comunidad. Respecto a la información sobre exposición, igualmente se espera que sea de alta calidad, porque si todo lo demás fuera igual, las menores exigencias de tamaño muestral permitirían prestar más atención a la calidad de los datos de exposición. Finalmente, el método no genera los importantes problemas éticos a menudo asociados con los diseños cuasiexperimentales.

Sin embargo, como otros diseños de investigación, el método tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, no permite examinar el efecto de la exposición sobre más de un resultado final. En segundo lugar, no es un método apropiado cuando la exposición investigada es rara. Finalmente, es muy susceptible de sesgo. Esta última limitación es el problema más serio de los estudios de casos y controles, pero ya se han recomendado métodos que minimizan o controlan adecuadamente las fuentes potenciales de sesgo, tanto en las fases de diseño como en las de análisis del estudio. En la aplicación de este diseño a la evaluación del efecto de los programas de abastecimiento de agua y saneamiento sobre la salud, basándose en profundas consideraciones teóricas se han ideado procedimientos que se espera mejoren la validez del estudio.⁹ Hasta ahora, la experiencia procedente de unos pocos campos de estudio ha dado apoyo a estas expectativas.

⁹ Véase la nota 5 al pie de página.

USO POTENCIAL PARA EVALUACIONES RÁPIDAS

El interés cada vez mayor en las posibilidades que ofrecen los estudios de casos y controles para evaluaciones epidemiológicas rápidas representa una nueva aplicación de este diseño, hasta ahora utilizado principalmente en estudios de factores de riesgo.

La nueva aplicación se ha examinado en el contexto de una evaluación del efecto sobre la diarrea de la mejora en saneamiento ambiental y abastecimiento de agua. De los pocos estudios de campo citados, podría deducirse que, en comparación con el enfoque prospectivo, el diseño de casos y controles es ventajoso en términos de tiempo y de costo, sin que se cuestione la validez del estudio. Por otra parte, ya se hizo constar igualmente que la aplicación exitosa del diseño depende en gran medida de la disponibilidad de personal especializado (formación superior en epidemiología y bioestadística), personal de campo capacitado, apoyo organizativo sustancial y buena infraestructura de computadoras, todo lo cual indica que el diseño de casos y controles no es un diseño sencillo. En consecuencia, la utilidad del diseño para valoraciones rápidas queda restringida a lugares donde se cuenta con personal especializado y apoyo logístico, generalmente centros urbanos. Desgraciadamente, las zonas periféricas donde son escasos los recursos para la investigación son las que más a menudo demandan valoraciones rápidas. Lo principal es entonces desarrollar un protocolo estándar que sea válido pero lo suficientemente simple o de un grado de complejidad compatible con las capacidades de investigación existentes allá donde el estudio ha de realizarse. También en el campo del saneamiento ambiental y las enfermedades diarreicas se han considerado ya los aspectos de un protocolo más simple y se han planteado las cuestiones más relevantes (18). Sin embargo, todavía es esencial llevar a cabo más estudios de campo, antes de deducir conclusiones respecto al futuro de la utilización del método de casos y controles como instrumento rápido, barato, relativamente simple y, de todas formas, válido, para evaluar los efectos del mejoramiento del saneamiento ambiental.

El diseño se ha empleado también en estudios de otras cuestiones relacionadas con la planificación y la política sanitaria. Por tanto, valdría la pena tantear su utilidad como instrumento de evaluación rápida para valorar el efecto sobre la salud de distintos programas en diversos marcos.

Para concluir, aunque de los pocos estudios disponibles se deduce claramente que el diseño de casos y controles tiene potencial para la evaluación rápida, todavía es necesario un trabajo ulterior de desarrollo de protocolos estándar lo suficientemente simples para ser llevados a cabo en marcos en los que solo existen capacidades básicas, sin que se cuestione su validez. Igualmente, se requieren más estudios de campo para justificar esta nueva aplicación del diseño.

REFERENCIAS

1. Acheson ED. Comment. *J Chronic Dis* 1979;32:28-29.
2. Smith PG, et al. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol* 1984;13:87-93.
3. Clarke EE, Anderson TW. Does screening for "Pap" smears help prevent cancer? *Lancet* 1979;ii:1-4.
4. Mustard JF, et al. Aspirin in the treatment of cardiovascular disease: a review. *Am J Medicine* 1983;74:43-49.

5. Briscoe J, et al. *Evaluating health impact: water supply, sanitation and hygiene education*. Ottawa: IDRC Press; 1986.
6. World Bank. *Measurement of the health benefits of investment in water supply. Report of an expert panel*. Washington, DC: World Bank; 1975. (No. PUN-20).
7. Baltazar J, et al. Can the case-control method be used to assess the impact of water supply and sanitation on diarrhoea? A study in the Philippines. *Bull World Health Organ* 1988;66(5):627–635.
Baltazar J, et al. La méthode cas-témoins peut-elle être utilisée pour évaluer l'impact de l'approvisionnement en eau et des conditions d'hygiène sur la diarrhée? Exemple d'application aux Philippines (résumé). *Bull Organ Mondiale Santé* 1988;66(5):635.
8. Kleibaum DG, et al. *Epidemiological research: Principles and quantitative methods*. Mission Viejo, Ca: Lifetime Publications; 1982.
9. Greenland S, Thomas D. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982;116(3):547–553.
10. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976;103:226–235.
11. Rodrigues L, Kirkwood B. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 1990;19(1):205–213.
12. De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985;63 (3):569–583.
De Zoysa I, Feachem RG. Interventions dans le cadre de la lutte contre les maladies diarrhéiques du jeune enfant: vaccination anticholérique et vaccination contre les rotavirus (résumé). *Bull Organ Mondiale Santé* 1985;63(3):579–580.
13. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
14. Lemeshow S, et al. *Adequacy of sample size in health studies*. New York: John Wiley & Sons; 1990.
15. Cole P. The evolving case-control study. *J Chronic Dis* 1979;32:15–27.
16. Stanton BF, et al. Twenty-four hour recall, knowledge-attitude-practice questionnaires, and direct observations of sanitary practices: a comparative study. *Bull World Health Organ* 1987;65(2):217–222.
Stanton BF, et al. Questionnaire rétrospectif sur 24 heures, questionnaire sur les connaissances, les habitudes et les pratiques et observation directe du comportement sur le plan de l'hygiène: étude comparée (résumé). *Bull Organ Mondiale Santé* 1987;65(2):221–222.
17. Young B, Briscoe J. A case-control study of the effect of environmental sanitation on diarrhoea morbidity in Malawi. *J Epidemiol Community Health* 1988;42(1):83–88.
18. Briscoe J, et al. Case-control studies of the effect of environmental sanitation on diarrhoea morbidity: methodological implications of field studies in Africa and Asia. *Int J Epidemiol* 1988;17:441–447.