

MÉTODOS HÍBRIDOS DE CONTROL DE FACTORES DE CONFUSIÓN

José María Martín Moreno¹ / Fernando Rodríguez Artalejo^{2,3} / José Ramón Banegas Banegas² /
Jesús González Enríquez² / Fernando Villar Álvarez²

¹Department of Epidemiology. Harvard School of Public Health. Escuela Andaluza de Salud Pública /

²Ministerio de Sanidad y Consumo / ³Departamento de Medicina Preventiva. Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

Se consideran factores de confusión aquellos que producen sesgos en la estimación del efecto estudiado, por asociarse con la enfermedad entre los no expuestos y con la exposición en la población de la que proceden los sujetos estudiados^{1,2}. En los estudios experimentales de laboratorio, el investigador previene su acción fijando su valor entre los elementos de comparación. En los estudios epidemiológicos experimentales, la asignación aleatoria, o randomización, de la maniobra cuyo efecto se pretende evaluar permite al investigador prevenir de forma eficiente la acción de factores de confusión potenciales. El requisito para que la randomización sea eficaz es contar con tamaños muestrales suficientemente grandes. Su principal ventaja es prevenir la acción de factores que no observamos o incluso que nos son desconocidos. En estudios no experimentales u observacionales —los más comunes en epidemiología— la naturaleza de los sujetos de estudio hace que los grupos de comparación presenten espontáneamente distribuciones asimétricas de los factores predictivos de la enfermedad (en estudios de cohortes) o de los determinantes de la exposición (en estudios de casos y controles). Ello impide la comparación directa de los grupos y hace más difícil la inferencia causal. La prevención y/o el control de los factores de confusión se convierte así en una

cuestión central en el diseño y análisis de los estudios epidemiológicos, hasta el punto de que puede decirse que la epidemiología, como disciplina científica, se ocupa primordialmente de evitar la acción de dichos factores a la hora de sacar conclusiones acerca de la relación entre el factor primordial y el efecto bajo estudio.

En la fase de diseño de los estudios es posible prevenir la acción de estos factores mediante la restricción³ y el equiparamiento («matching»). El primer método reduce la generalización de los resultados y no suele ser eficiente desde el punto de vista del coste o del tamaño muestral requerido cuando se trata de controlar varios factores de confusión. El segundo método sólo es eficaz en estudios de cohortes y sólo es eficiente ante situaciones muy determinadas^{4,5}. Además, ambos métodos impiden conocer el efecto de las variables en base a las cuales se restringen o equiparan los grupos de comparación.

El último estadio del estudio en el que podemos evitar la acción de factores de confusión es en el análisis. En ese momento, las estrategias más importantes son tres: la estratificación, el análisis mediante modelos matemáticos y los métodos híbridos entre los dos anteriores.

De forma general, el control de los factores de confusión se logra condicionando⁶ la asociación en estudio a dichos factores, esto es, observándola sólo para ciertas categorías o

rangos de la variable de confusión. Un concepto de condicionamiento similar pero más amplio es observar la asociación de interés en una situación en la que la distribución de los factores de confusión potenciales sea similar en ambos grupos de comparación. En la estratificación, este condicionamiento se logra subclasificando a los sujetos del estudio de acuerdo con los valores o categorías de los posibles factores de confusión. La asociación de interés se analiza dentro de cada uno de los estratos así formados, y si no hay modificación del efecto del factor de exposición a lo largo de los mismos, los estimadores específicos de estrato se combinan por métodos estándar^{7,8,9} en un estimador global de la asociación subyacente —aquella que existe una vez controlados los factores por los que se estratifica—. Sus principales ventajas son la sencillez —generalmente se trata de cálculos simples que no necesitan del uso de ordenador— y el ser fácilmente comprensible, tanto para los investigadores como para los lectores. Además es posible obtener todos los estimadores de efecto adecuados a cada tipo de diseño. Entre sus inconvenientes se encuentran el utilizar más estratos de los necesarios para un control eficaz de los factores de confusión y, sobre todo, su incapacidad para controlar muchos factores simultáneamente, aun disponiendo de elevados tamaños muestrales. En este caso, el número de sujetos en cada estrato es muy pequeño y el análisis es imposible u ofrece estimadores muy im-

Correspondencia: Fernando Rodríguez Artalejo. Subdirección General de Planes de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Paseo del Prado, 18-20. 28014 MADRID.

Este artículo fue recibido el 9 de noviembre de 1988 y fue aceptado, tras revisión, el 15 de marzo de 1989.

precisos. Por ello, en situaciones en las que hay que controlar varios factores de confusión, se recurre habitualmente al uso de modelos matemáticos multivariantes. El control de dichos factores — su condicionamiento— se logra por el hecho de introducirlos como términos independientes en los modelos matemáticos. Éstos son de naturaleza variada e incluyen los modelos logísticos, los discriminantes, los lineales generales, los de regresión lineal, los logarítmico-lineales, etc. Sus ventajas e inconvenientes son especulares de los de la estratificación, siendo su principal ventaja la eficiencia en el control de muchos factores de confusión. Sin embargo, los modelos matemáticos son complejos. Además, tanto el investigador como los lectores pueden «perder el contacto» con los datos a lo largo del análisis. El tipo de modelo limita los estimadores de efecto a obtener y el control eficaz de los factores de confusión depende de que el modelo elegido se adapte en sus asunciones principales a la naturaleza de la asociación estudiada. Un problema especial surge en el proceso de selección de las variables del modelo. Existe un compromiso¹⁰ entre la minimización del sesgo en la estimación del efecto, que se consigue introduciendo en el modelo todas las variables de confusión posibles y la minimización de la imprecisión de los estimadores, que se consigue reduciendo el número de términos del mismo. Este compromiso, que se resolvería con aquel estimador que tenga el menor error cuadrático medio¹¹ (la suma de la varianza con el cuadrado del sesgo del estimador), no encuentra tampoco solución en las diferentes estrategias de construcción de modelos: selección anterógrada, retrógrada o mixta de variables. Al final, el modelo elegido responde fundamentalmente al conocimiento apriorístico que el investigador tiene de la asociación en estudio y no es validable por cuanto se desconoce el verdadero valor del parámetro a estimar. Esto hace que el modelado matemático sea un «arma de doble filo» y que, cuanto menos, exija que sus inferencias se hallen respaldadas por un cierto análisis de sensibilidad. Significa que es necesario comprobar que pequeños cambios en nuestra vi-

sión de la realidad a modelizar o en la estrategia de construcción del modelo no se acompañan de cambios sustanciales en las inferencias realizadas. Desgraciadamente, esto no siempre ocurrirá cuando trabajemos con colecciones de datos «débiles» —colecciones alejadas de las utilizadas en experimentos, con muchos y fuertes factores de confusión.

De lo expuesto se deduce la conveniencia de una tercera estrategia de control de factores de confusión que reúna lo mejor de la estratificación y el modelado matemático, y evite alguna de sus limitaciones. Se trata de los métodos híbridos. El objeto de este artículo es describir estos métodos y comparar sus características e indicaciones con las de los métodos que acabamos de describir.

Métodos híbridos

Consisten en estratificar a los sujetos de estudio de acuerdo con la puntuación que obtienen, sustituyendo sus características en un modelo multivariado. Este modelo pretende resumir en su variable dependiente toda la información contenida en los factores de confusión a controlar. Si el modelo ha sido correctamente construido, la estratificación por esta variable permite controlar todos los factores de confusión en él incluidos. En resumen, se llaman métodos híbridos porque primero utilizan un modelo multivariante y posteriormente estratifican a los sujetos de acuerdo con la puntuación obtenida con el mismo.

Existen fundamentalmente dos métodos híbridos:

a) La estratificación por un estimador del riesgo de enfermar en condiciones basales —sin estar expuesto—, método conocido como el «Multivariate Confounder Score».

b) La estratificación por un estimador de la probabilidad de estar expuesto, o «Propensity Score».

Recientemente, Cook y Goldman¹² han desarrollado la estratificación asimétrica como otro método de control de factores de confusión que presenta algunas similitudes con el «Propensity Score».

Multivariate Confounder Score (MCS)

Este método fue utilizado por primera vez en estudios publicados en 1969¹³, 1971¹⁴, y 1973¹⁵ y fue Miettinen¹⁶, en 1976, quien estableció sus bases conceptuales. La tabla 1 presenta de forma secuencial sus principales pasos, que a continuación recorreremos.

1. *Ajustar el modelo completo.* El método se inicia ajustando un modelo cuyos términos representan a la exposición y a la enfermedad en cuestión, y a todos los factores de confusión cuyo control pretendemos conseguir.

Miettinen¹⁶ propuso que este modelo fuese una función discriminante lineal. Su recomendación se basaba en que era una función «familiar» y fácil de ajustar, por estimación de mínimos cuadrados. Hoy en día, debido a la facilidad con que se dispone de ordenadores y, sobre todo, porque la función discriminante exige como asunción que las variables independientes se distribuyan según una normal multivariada, parece más razonable recurrir a otros modelos, como el logístico. Sin embargo, lo importante es que los principios en que se basa el método no exigen ningún tipo concreto de modelo.

Éstos se resumen en lo siguiente: estratificar de acuerdo con la puntuación obtenida por un modelo que incluye va-

Tabla 1. Principales pasos del «Multivariate Confounder Score»

1. Ajustar el modelo completo
2. Calcular la puntuación de cada sujeto del estudio bajo la asunción de que no se halla expuesto (el «null risk model»)
3. Distribuir a los sujetos en fractiles
4. Excluir aquellos sujetos cuya puntuación no se encuentre en el rango de solapamiento de los grupos de comparación
5. Estratificar a los sujetos por subrangos según su puntuación
6. Evaluar el modelo
7. Realizar un análisis estratificado convencional

riables de confusión es equivalente a reducir el número teórico mínimo de 2^n estratos necesarios para su control (mínimo en cuanto que asumimos las más simples variables categóricas —dicotómicas—), a un número mucho menor de estratos uniformes en cuanto a esa puntuación. De aquí se deduce que lo relevante en la construcción del modelo es que se atenga a las condiciones necesarias para poder agrupar, sin introducción de sesgos, diferentes estratos.

Las condiciones, necesarias pero individualmente suficientes, para agrupar estratos son dos: a) que los estratos a agrupar tengan la misma proporción de casos entre los no expuestos, y b) que los estratos tengan la misma proporción de expuestos entre los no casos. (El lector puede comprobar fácilmente que simulando la fusión de dos estratos con estas características, los estimadores de efecto son idénticos al estimador obtenido en la tabla de contingencia que combina los dos estratos.)

La primera condición sugiere que es posible agrupar estratos de acuerdo con una función que mida la probabilidad de enfermar entre los no expuestos. Si esta probabilidad es función de una serie de factores de confusión, la estratificación según la misma asegurará el control de dichos factores. La segunda condición sugiere que es posible agrupar estratos de acuerdo con una función que mida la probabilidad de estar expuesto entre los no enfermos.

Por lo tanto, las posibles formas genéricas de los modelos a utilizar son dos:

a) *Una función de la enfermedad.* Si Enf =enfermedad, Exp =exposición y $C_1...C_k$ son los factores de confusión, la función será:

$$Enf/Exp, C_1...C_k=f(Exp, C_1...C_k) \quad (1)$$

Si el modelo concreto elegido es logístico y las variables consideradas son dicotómicas, donde 1=Si y 0=No, éste tendrá la siguiente forma:

$$\text{Prob (Enf=1/Exp, } C_1...C_k) = \frac{1}{1+e^{-(\alpha+\beta Exp+\sum \gamma_i C_i)}} \quad (4)$$

donde α , β y γ son los coeficientes de regresión del modelo.

b) *Una función de la exposición.* Manteniendo la terminología del modelo anterior, la función será:

$$Exp/Enf, C_1...C_k=f(Enf, C_1...C_k) \quad (1)$$

Si el modelo concreto elegido es logístico y las variables consideradas son dicotómicas, donde 1=Si y 0=No, tendrá la siguiente forma:

$$\text{Prob (Exp=1/Enf, } C_1...C_k) = \frac{1}{1+e^{-(\alpha+\beta Enf+\sum \gamma_i C_i)}} \quad (4)$$

Una vez alcanzada esta etapa de la descripción, surgen cinco cuestiones:

1.^a ¿Cuál de las dos formas genéricas de modelos se debe usar? Miettinen¹⁶ recomienda usar la función de la enfermedad. Es también la más popular. La razón de ello es la mayor facilidad y relevancia para detectar factores de confusión que sean predictores de la enfermedad que no de la exposición. A partir de ahora, y por lo que respecta al MCS, nos referiremos sólo a este modelo.

2.^a ¿En qué tipo de estudios se puede utilizar este método? Teóricamente, tanto en estudios de cohortes, como de casos y controles. La razón es que las dos condiciones descritas de agrupamiento de estratos son válidas para ambos diseños. Ello se comprende intuitivamente si se piensa que los estimadores de efecto se calculan esencialmente de la misma manera en los dos tipos de estudio.

3.^a ¿Cuál es el significado de la variable dependiente del modelo, respecto a la que luego estratificamos? En estudios de cohortes la interpretación es muy fácil: representa la probabilidad individual de enfermar, condicionada a los factores de confusión incluidos en el modelo. En estudios de casos y controles, por la propia naturaleza del diseño, la interpretación es más compleja. Podrá entenderse como la probabilidad de ser clasificado como caso, una vez seleccionado para formar parte del estudio (en estudios de casos y controles asumimos que existe una cohorte subyacente).

4.^a ¿Por qué, si vamos a estratificar según una función que mide la probabilidad de enfermar entre los no expuestos, ajustamos un modelo que incluye la variable de exposición? Es posible también ajustar un modelo únicamente a partir de los sujetos no expuestos. Sin embargo, se reduce el tamaño muestral. Cuando se utilizan todos los sujetos de estudio es recomendable incluir la exposición en el modelo, para excluir del mismo aquellos términos que no representan factores de confusión *per se*, sino como correlatos de la exposición.

5.^a El modelo propuesto por Miettinen no incluye términos que reflejan posibles modificaciones del efecto de la exposición. Es una de las críticas principales a este método, y de ello deriva su inutilidad en aquellas asociaciones donde se da esta circunstancia. Sin embargo, existen ciertas modificaciones del método¹⁷ que permiten paliar el problema.

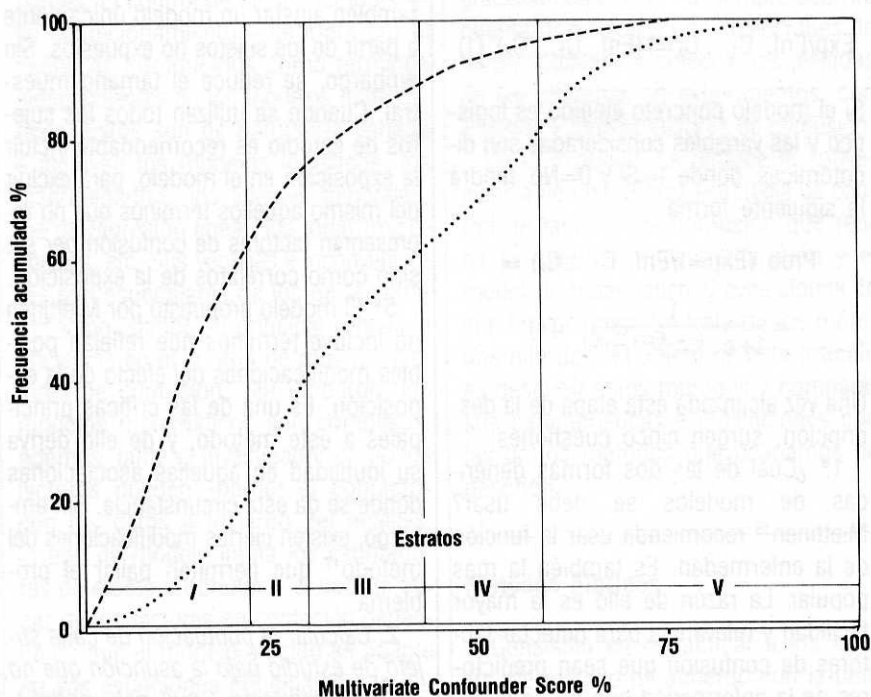
2. *Calcular la puntuación de cada sujeto de estudio bajo la asunción que no se halla expuesto («null risk model»).* Para ello se sustituyen en el modelo, desprovisto del término que representa la exposición, las características de cada sujeto en relación a los factores de confusión incluidos en el mismo.

3. *Distribuir a los sujetos en fractiles (quintiles o deciles habitualmente).* Se pretende conocer la distribución de los sujetos de acuerdo con su puntuación. Tanto el ajuste del modelo, como la puntuación de los sujetos y su distribución de acuerdo con la misma, se pueden realizar mediante programas informáticos como el SAS¹⁸. Obtendremos al final una gráfica como la de la figura 1.

4. *Excluir a aquellos sujetos cuya puntuación no se encuentre en el rango de solapamiento de los grupos de comparación.* Para obtener estimadores de efecto en los estratos que luego se formarán de acuerdo a esta puntuación es necesario formar estratos con una representación suficiente de ambos grupos. Sin embargo, no está claro, y es uno de los «defectos» no resueltos del método, de qué forma la exclusión de estos sujetos puede sesgar los estimadores finales. De hecho, para algunos autores no sería necesaria su exclusión.

5. *Estratificar a los sujetos por ran-*

Figura 1. Distribución de los sujetos —los casos y los no casos, o bien los expuestos y los no expuestos— de acuerdo con la puntuación obtenida con el MCS. Asimismo se presentan los límites de los estratos determinados según quintiles (hipotéticos), de un MCS. (Modificado de Miettinen, 1976¹⁶)



gos de puntuación. Tampoco ha sido completamente definido el número ideal de estratos a formar, ni sus límites. El grado de control de los factores de confusión depende de la homogeneidad de la puntuación de los sujetos dentro de cada estrato. Se pretende asegurar que la magnitud de la asociación conjunta de todos los factores de confusión con la enfermedad sea similar entre los sujetos de los dos grupos dentro de cada estrato. Sin embargo, una fuerte asociación de algunos factores de confusión con la exposición haría que una homogeneidad de puntuación razonable dentro de cada estrato no fuese suficiente para el control de dichos factores.

A pesar de estas consideraciones, Cochran¹⁹ ya demostró en 1968 que la subclasificación en 5 estratos es, en la mayoría de los casos, suficiente para evitar el 90 % del sesgo introducido por las variables por las que se estratifica. Además, en general, el investigador se esfuerza en crear estratos de tamaño similar para maximizar la precisión.

6. Evaluar el modelo. Consiste en asegurarse que se ha conseguido un cierto control de los factores de confusión.

Para ello se comprueba que la distribución de estos factores sea similar en los dos grupos de comparación en todos los estratos formados. Si no se obtiene el resultado esperado habrá que ajustar otro modelo, o modificar los límites de los estratos formados.

7. Finalmente, se lleva a cabo un análisis estratificado convencional de acuerdo con métodos exactos⁸ o aproximados⁷.

Ventajas e inconvenientes del «Multivariate Confounder Score»

Cuando se trata de controlar un número reducido de factores de confusión, la estratificación clásica sigue siendo el método de elección. Cuando el número de factores a controlar aumenta, el MCS mantiene las ventajas de la estratificación, añadiéndoles la eficiencia, al ser capaz de controlar muchos factores con pocos estratos. En esta situación, el MCS puede estar indicado y es cuando hay que compararlo con el modelado matemático.

El MCS se inicia con la construcción de un modelo matemático y comparte

con éste su complejidad y la pérdida del contacto con los datos. Asimismo, exige que el modelo elegido se adapte en sus asunciones básicas a la naturaleza de la asociación de estudio. Sin embargo, el compromiso entre sesgo y eficiencia¹⁰ en la selección de variables es menos importante en el MCS. Habitualmente, se prioriza la validez sobre la precisión: no se pretende hacer inferencias precisas y válidas sobre el efecto de la exposición, sino ordenar correctamente a los sujetos según su probabilidad de enfermar. Para ello, basta con controlar eficazmente la acción de todos los factores de confusión. Como consecuencia, los modelos utilizados en el MCS suelen incluir muchas variables. Ello, además, simplifica bastante la estrategia de construcción del modelo. Otra ventaja importante del MCS es la posibilidad de comprobar que el modelo es correcto (ver punto 6 de la tabla 1), verificando que se ha conseguido un control suficiente de los factores de confusión. Esta verificación no es fácil en el modelado clásico.

A pesar de estas ventajas, el MCS no disfruta de mucha popularidad. En parte, ello es debido a un artículo de Pyke y col.²⁰ en el que se sugiere que el MCS exagera la significación estadística de los estimadores obtenidos. Estos autores utilizan un modelo «sustitutorio» del MCS en el que la puntuación —la variable dependiente del MCS— se incluye entre sus variables independientes, y comparan los valores del test de razón de verosimilitud de este modelo con el de un modelo logístico o clásico. Sin embargo, es importante destacar que el problema identificado afecta sólo a la precisión y no a la validez de los estimadores. A pesar de esta consideración, el artículo de Pyke y col. se ha unido de forma inexorable y un tanto negativa a toda referencia al MCS.

Junto a la ausencia de términos que midan la interacción con la exposición, la otra limitación importante del método es la dificultad para interpretar el significado de los estratos formados de acuerdo con el MCS. La interpretación inmediata es que cada estrato se caracteriza por un cierto nivel de riesgo de enfermar en ausencia de exposición. Sin embargo, esta interpretación, ya de por

sí oscura, sólo es aplicable a los sujetos incluidos en el estudio y está condicionada a los factores controlados. Por ello, tiene una validez externa dudosa.

A pesar de estos inconvenientes, y de otros ya descritos junto con el propio método, creemos que el MCS ofrece como mérito principal la posibilidad de obtener información adicional a la aportada por los modelos multivariantes en el análisis de datos «débiles» (datos donde actúan muchos factores de confusión).

Propensity Score (PS)

Este método, desarrollado por Rosenbaum y Rubin^{21,22}, se basa, como el anterior, en estratificar a los sujetos de acuerdo con un modelo multivariante. Lo característico del PS es que el modelo utilizado es siempre una función de la exposición. Pero, a diferencia de las funciones antes descritas, el PS no incluye a la enfermedad como variable independiente. Así pues, el PS tiene la siguiente forma (se mantiene la terminología de las ecuaciones 1-4):

$$\text{Prob Exp}/C_1 \dots C_k = f(C_1 \dots C_k) \quad (5)$$

Si el modelo elegido fuese logístico, sería:

$$\text{Prob (Exp=1}/C_1 \dots C_k) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \gamma_i C_i)}}$$

donde α y γ son los coeficientes de regresión del modelo.

Ya que el modelo carece de un término que represente la enfermedad, sólo es útil en estudios de cohortes. En este tipo de estudios, la muestra a estudiar es todo el conjunto de datos y no un subgrupo, a diferencia de los estudios de casos y controles. Además, el control de los factores de confusión se consigue actuando sólo sobre uno de los dos requisitos principales que los definen², en este caso la asociación entre el factor de confusión potencial y la exposición, para todo el conjunto de datos. Por ambas razones, el PS es útil para el control de estos factores en estudios de cohortes.

Los pasos a seguir con el método del PS coinciden esencialmente con los del MCS. Las únicas diferencias son que se estratifica a los sujetos del estudio según su probabilidad («propensity») de estar expuestos, y que la evaluación del modelo se basa en comprobar que la distribución de los factores de confusión es similar en el grupo de expuestos y en el de no expuestos.

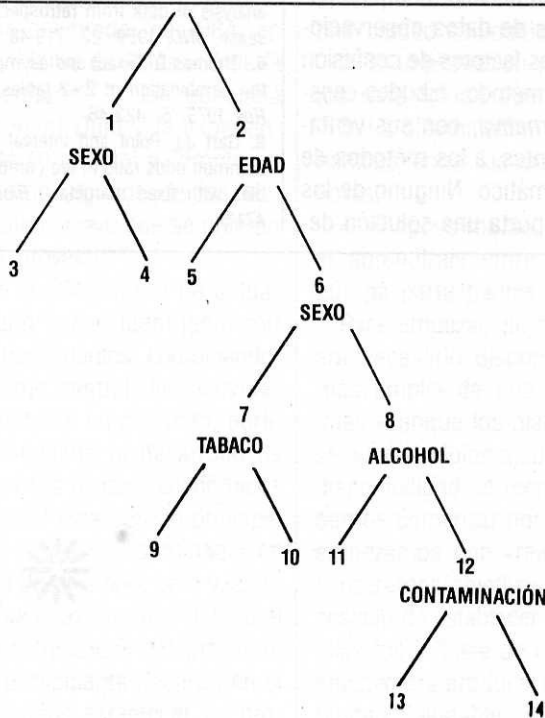
El PS está indicado como método de análisis en estudios de cohortes donde hay muchos factores de confusión potenciales. Un ejemplo típico es el control de los sesgos introducidos por la indicación del tratamiento («Confounding by indication»⁶). Este tipo de sesgo es frecuente en estudios no experimentales que evalúan procedimientos terapéuticos cuya asignación no puede realizarse de forma aleatoria por presentar problemas éticos. En estos estudios se asigna el tratamiento a los enfermos que se piensa pueden beneficiarse más del mismo; por tanto, la asignación está influida por la percepción del riesgo en ausencia del tratamiento. En tales ca-

sos, el PS puede lograr un control de los factores de confusión —un balance de ambos grupos de comparación— superior al que sería de esperar si se realizase una randomización del tratamiento. Desgraciadamente, a diferencia de la randomización, el PS sólo controla los factores incluidos en el modelo.

Quizá las principales ventajas del PS en relación al MCS estriban en la posibilidad de controlar factores de confusión en asociaciones que incluyen más de una enfermedad o en los que ésta se mide de forma cuantitativa continua. Ésta es una situación frecuente en estudios de cohortes.

Recientemente, Cook y Goldman han desarrollado la estratificación asimétrica¹². Consiste en estratificar a los sujetos del estudio por variables que son correlatos de la exposición, con la particularidad de que estas variables se eligen por su grado de correlación. Se subclasifica primero por las variables que presentan mayor correlación y luego por las de menor, hasta que la variable de estratificación se asocie tan

Figura 2. Aspecto de un árbol de estratificación asimétrica para el control de los siguientes factores de confusión: sexo, edad, contaminación, uso de tabaco, consumo de alcohol



Los factores (variables dicotómicas) se van controlando según su grado de correlación con la exposición en cada estrato formado. La estratificación termina cuando la correlación con los factores restantes es mínima. Es el caso de los estratos 3, 4, 5, 9, 10, 11, 13, 14. La estratificación clásica hubiera requerido $2^5=32$ estratos para el control de los mismos factores de confusión

débilmente con la exposición que no introduzca sesgo —el estimador de efecto es prácticamente el mismo antes y después de la estratificación—. La otra característica del método es que la selección de variables se hace de forma independiente para cada estrato, con lo que cada uno de ellos acaba siendo definido por factores diferentes. De ahí la denominación de estratificación asimétrica: al final, el árbol de estratificación «tiene sus ramas cortadas a diferentes alturas» (figura 2). En este método, cada estrato es definido por una cierta probabilidad de exposición, al igual que en el PS. Además, su capacidad para controlar los factores de confusión es similar a la de este último¹². Sin embargo, su ventaja en relación al PS estriba en que no requiere el ajuste de un modelo matemático. Finalmente, requiere un menor número de estratos que la estratificación simétrica clásica para controlar un mismo número de factores de confusión.

Para concluir este análisis comparativo entre los métodos híbridos y los métodos «clásicos» de control de factores de confusión, quisiéramos hacer un pequeño juicio de valor sobre su papel en el análisis de datos observacionales con muchos factores de confusión potenciales. Los métodos híbridos constituyen una *alternativa*, con sus ventajas e inconvenientes, a los métodos de modelado matemático. Ninguno de los dos abordajes aporta una solución de-

finitiva a un problema tan difícil como el control de numerosos factores de confusión. Sin embargo, debidamente combinados, sirven para obtener información adicional a la ofrecida por el otro método y mejorar la consistencia de sus resultados.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a E. Francis Cook por su estímulo y orientación en la revisión de este tema.

Bibliografía

- Miettinen OS. Confounding and effect-modification. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 350-3.
- Miettinen OS, Cook EF. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 593-603.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982: 312-9.
- Miettinen OS. Matching and design efficiency in retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 111-8.
- Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co, 1986; 237-49.
- Miettinen OS. *Theoretical Epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. Nueva York: Wiley and Sons, 1985.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *JNCI* 1959; 22: 719-48.
- Thomas DT. Exact and asymptotic methods for the combination of 2x2 tables. *Comput Biomed Res* 1975; 8: 423-46.
- Gart JJ. Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of 2x2 tables with fixed marginals. *Biometrika* 1970; 57: 471-5.
- Robins JM, Greenland S. The role of model selection in causal inference from nonexperimental data. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 392-402.
- Levy PS, Lemeshow S. *Sampling for Health Professionals*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1980: 29-30.
- Cook EF, Goldman L. Asymmetric stratification. An outline for an efficient method for controlling confounding in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 626-39.
- Halpern J, Moses LE, Bishop YMM. Analysis by regression methods. En: Bunker JP, Forrest WH, Mosteller F et al. *The National Halothane Study. Report of the subcommittee on Anesthesia, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council*. National Institutes of Health, National Institute of General Medical Sciences, DC: US GPO, 1969.
- Cornfield J. The University Group Diabetes Program: a further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA* 1971; 217: 1676-87.
- Jick H, Miettinen OS, Neff RK et al. Coffee and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 289: 63-7.
- Miettinen OS. Stratification by a multivariate confounder score. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 609-20.
- Schlesselman JJ. *Case-Control studies: design, conduct, analysis*. Nueva York: Oxford University Press, 1982.
- SAS user's guide: basics 1982 edition*. Cary, NC: SAS Institute, Inc: 1982.
- Cochran WG. The effectiveness of adjustment by subclassification in removing bias in observational studies. *Biometrics* 1968; 24: 295-313.
- Pike MC, Anderson J, Day N. Some insights into Miettinen's multivariate confounder score approach to case-control study analysis. *Epidemiol Commun Health* 1979; 33: 104-6.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effect. *Biometrika* 1983; 70: 41-55.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984; 79: 516-24.

