



UNA PUBLICACIÓN DE LA
ESCUELA DE MEDICINA
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”

UTILIDAD Y ALCANCES DEL ANÁLISIS
RETROSPECTIVO EN LA COMPARACIÓN
DEL DOLOR EN HEMORROIDECTOMÍA DE
TROMBOSIS ÚNICA USANDO
ELECTROCAUTERIO BIPOLAR VS
BISTURÍ Y TIJERA

Indexada en Vol. 28 · No. 1 · Enero - Junio 2014

Mario Zambrano González



UTILIDAD Y ALCANCES DEL ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN LA COMPARACIÓN DEL DOLOR EN HEMORROIDECTOMÍA DE TROMBOSIS ÚNICA USANDO ELECTROCAUTERIO BIPOLAR VS BISTURÍ Y TIJERA

Mario Zambrano González¹

Recibido: 20 de febrero de 2014

Aceptado: 29 de mayo de 2014

.....

1. Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología, Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores”

RESUMEN

Introducción: La percepción del dolor postoperatorio en hemorroidectomía ha promovido la utilización de distintos medios para evitarlo. Se ha usado el electrocauterio bipolar de alta frecuencia y control por impedancia (plasmakinetic, ligasure) para disminuirlo.

Objetivo: Evaluar la utilidad del análisis retrospectivo en la percepción del dolor al comparar la extirpación de un paquete hemorroidal trombosado usando plasmakinetic y usando bisturí y tijera.

Material y método: De manera retrospectiva en revisión de expedientes se incluyó a pacientes intervenidos para extirpación única de paquete hemorroidal trombosado bajo anestesia local en quienes se empleó bisturí y tijera o plasmakinetic. Se registró edad, género, localización del paquete extirpado y método empleado. Se empleó la X^2 de Pearson, prueba exacta de Fisher y en estudio pareado se investigó la Razón de Momios y la prueba de Mc Nemar, y se calcularon los intervalos de confianza.

Resultados: De los 107 pacientes incluidos, a la semana de la cirugía 65 (60.7%) percibieron dolor leve, 37 (34.5%) moderado y 5 (4.8%) severo. Al hacer las comparaciones pareadas los métodos son iguales en percepción del dolor postoperatorio.

Conclusiones: Conclusiones: Usando bisturí y tijera en lugar de plasmakinetic se obtendrá una mayor proporción de pacientes con dolor leve pero la misma proporción de pacientes con dolor severo. Un análisis retrospectivo más completo nos permite obtener información complementaria en la comparación de dos grupos al enfocarlos desde distintas perspectivas.

Palabras clave: Análisis retrospectivo, percepción del dolor.

SUMMARY

Perception of postoperative pain in haemorrhoidectomy has driven the search of methods that may prevent it. The use of high frequency and control by impedance electrocautery has been used for that purpose.

The aim of the investigation is to evaluate the utility of retrospective analysis in the comparison of postoperative pain in haemorrhoidectomy of a single thrombosed element using high frequency and control by impedance electrocautery vs. scissors and scalpel.

Material and method: In a retrospective search, patients with resection of a single thrombosed haemorrhoid under local anesthesia by impedance electrocautery or scissors were included. Age, gender, localization of the haemorrhoid and method of dissection were registered. The analysis was done with X^2 , Fisher, odds ratio and Mc Nemar.

Results: Of 107 patients included, one week after surgery 65 (60.7%), had mild pain, 37 (34.5%) moderate, and 5 (4.8%) severe. Making match comparisons both methods were similar in postoperative pain.

Conclusions: Using impedance electrocautery instead of scissors will produce a higher proportion of patients with mild postoperative pain but the same proportion of patients with severe pain. A more complete retrospective analysis may offer complementary information when matching two groups by having different perspectives.

Keywords: Retrospective analysis, pain perception.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad Hemorroidal es un padecimiento frecuente que en algunos pacientes requiere intervención quirúrgica para ser solucionado.

Un problema importante en la hemorroidectomía es el dolor postoperatorio⁽¹⁻²⁾ Se ha buscado disminuirlo de diversas maneras, particularmente con el empleo de nuevas tecnologías, algunas de ellas que implican no la extirpación de las hemorroides sino su reubicación en la localización que anatómicamente les corresponde del conducto anal y de la cual se han desplazado como la mucossectomía con engrapadora o hemorroidopexia de Longo (PPH)³ o la desarterialización y pexia con doppler (TDH)⁴. En la hemorroidectomía escisional, con extirpación de las hemorroides⁵, se han diseñado variaciones a la técnica quirúrgica con diversas incisiones, mayor o menor cantidad de epitelio incidido, manejo de la herida con diversos tipos de suturas o bien dejando la herida abierta para cicatrización de segunda intención. También a la disección convencional con bisturí y tijera se han ido agregando la diatermia monopolar y bipolar⁶⁻⁷ el laser, el bisturí ultrasónico⁸ y más recientemente la diatermia bipolar controlada. Esta última ofrece control por impedancia que prodiga la cantidad de corriente eléctrica necesaria para coagular y desecar sin provocar quemadura extensa en el tejido de la herida. Todos ellos tienen el objetivo de realizar corte y coagulación a un tiempo de modo que se requiera menos material de sutura para hemostasia y su consecuente dolor por reacción a cuerpo extraño. También desde el punto de vista técnico facilita el procedimiento y lo hace más breve, y en ese sentido no hay duda que el objetivo se ha alcanzado⁹.

La evaluación del dolor postoperatorio en una hemorroidectomía formal con tres heridas puede resultar difícil por la extensión del trauma. Un modelo que puede hacer más fácil la evaluación del dolor postoperatorio es la hemorroidectomía local de un solo paquete trombosado, al ser menos lesión y por tanto menos dolor y tener más ubicada la zona dolorosa de una herida solitaria. En esta hemorroidectomía local la disección quirúrgica puede realizarse con los métodos descritos.

En la investigación clínica los estudios prospectivos obtienen resultados con mayor validez, dado que se controlan las variables antes de iniciarlos por medio de la aleatorización y el cegamiento en las evaluaciones, y los cálculos se hacen en base a un número de pacientes prefijado para obtener el poder y significancia deseados.¹⁰⁻¹⁴ Sin embargo tiene el inconveniente del tiempo que se requiere para realizarlos pero sobre todo de la necesidad de separar azarosamente a los pacientes en grupos con diferentes tratamientos, sin involucrar el criterio clínico para ofrecerle el manejo que intuitivamente (y en medicina lo intuitivo no deja de ser importante) el médico cree más conveniente en cada caso. Al llevar a cabo estos experimentos siempre se tiene la sospecha de que un manejo es mejor que el otro y por tanto que a varios pacientes les estoy negando lo que aparenta ser el mejor tratamiento, y más aún, que se podría usar con eficacia la intuición para decidir del tipo de tratamiento individualizado. En cambio, los estudios retrospectivos como las cohortes históricas¹⁵⁻¹⁷ o los estudios de casos y controles¹⁸⁻²⁵ se realizan en base a información ya obtenida, con mínimos parámetros de control, evaluaciones sin estandarizar, sin cegamiento ni aleatorización, y por eso la validez de sus resultados está muy

por debajo de la de los estudios prospectivos²⁶⁻²⁸ Por su parte ofrecen la ventaja de realizarse con datos que ya se generaron y no requieren de más tiempo en su obtención, pero su principal virtud estriba en que no se experimenta con pacientes.²⁹ A los pacientes que se estudia así ya se les ofreció el manejo que en su momento se juzgó mejor y ahora se analizan los resultados. Si tenemos la oportunidad de obtener la mayor información posible del análisis retrospectivo de los pacientes ya tratados podemos eliminar ese sentimiento de culpa por adjudicar azarosamente un tratamiento u otro en los estudios experimentales, que en el fondo los investigadores clínicos tienen, con las limitaciones que esta información nos da.

El propósito de este trabajo fue la evaluación de la percepción del dolor postoperatorio de hemorroidectomía local por trombosis hemorroidal, comparando la disección convencional con bisturí y tijera contra la realizada por electrocauterio bipolar controlado por impedancia, aplicando las formas de análisis retrospectivo coherentes al estudio y tratando de ubicar los resultados en su real dimensión para obtener la mayor utilidad de ellos.³⁰⁻³³

MÉTODO

Grupo de estudio: Se revisaron los expedientes clínicos entre mayo de 1994 y mayo del 2010 para buscar los pacientes con trombosis hemorroidal externa única en quienes se practicó hemorroidectomía local del paquete afectado. Se incluyeron solamente los intervenidos en quienes se usó bisturí y tijera (BT) o electrocauterio bipolar con corriente de alta frecuencia y control de salida por impedancia (Plasmakinetic Gyros Medical Inc.) (PK) como instrumento de disección

que en total sumaron 135. No se consideró para el estudio a pacientes en quienes se usó otro método de disección (electrocauterio monopolar) ni pacientes en quienes solo se realizó trombectomía hemorroidal. De los 135 pacientes incluidos se excluyó a 12: tres en quienes se intervino más de un paquete, siete en quienes se realizó un procedimiento quirúrgico anal simultáneo y dos que presentaban otra enfermedad anal concomitante; y se eliminó a 16 pacientes: dos que no cuentan con registro de dolor en el expediente y 14 que no acudieron a consulta postoperatoria una semana después de la intervención. El grupo final de estudio fue de 107 pacientes.

Técnica e instrumento: Todos los procedimientos se realizaron en decúbito lateral izquierdo, bajo anestesia local por infiltración con jeringa de Carpulli y aguja 30G de 1 a 2 cc de lidocaína al 2% con epinefrina 1: 100,000 y con la técnica quirúrgica descrita con bisturí y tijera, y con electrocauterio bipolar con corriente de alta frecuencia y control de salida por impedancia. La analgesia postoperatoria fue con ketorolaco 10 mg oral cada 6 hs y cuando se requirió, tramadol 37.5 mg con paracetamol 375 mg cada 6 hs. Se citó a los pacientes una semana después para evaluación.

Se consideró como variable dependiente la percepción del dolor y se definió operativamente como: Dolor:

Leve (L) cuando la percepción del dolor es tan pequeña que no tomó analgésico o lo tomó solo por prescripción.

Moderado (M) cuando su percepción fue tanta como para requerir analgésico con lo que se controló lo suficiente para sus actividades cotidianas.

Severo (S) cuando su percepción fue tan intensa que a pesar de los analgésicos no fue capaz de realizar las actividades cotidianas.

Las variable independiente en este estudio fue: método de disección: bisturí y tijera (BT) y plamakinetico (PK). Se consideraron además las variables demográficas de edad y género. También la localización del paquete hemorroidal extirpado por la mayor posibilidad de provocar fisura y por tanto dolor postoperatorio cuando las heridas quirúrgicas se hacen en las comisuras que se categorizó como lateral (derecho o izquierdo), comisural (anterior o posterior) o comisuro-lateral (anteroderecho, posteroderecho, anteroizquierdo o posteroizquierdo).

Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba de la Ji cuadrada de Pearson, razón de momios e intervalo de confianza al 95%.

Para el análisis comparativo se utilizó la prueba de McNemar con pareamiento de un paciente con dolor leve por cada paciente con dolor severo.

RESULTADOS

De los 107 pacientes, 42 fueron del género masculino (39.3%) y 65 del femenino (60.7%) con edades entre 17 y 78 años y una media de 42.7. La localización del paquete extirpado fue lateral en 25 (23.4%) pacientes, comisuro-lateral en 72 (67.3%) y comisural en 10 (9.3%). La X^2 no fue significativa para la localización del paquete extirpado al considerar el dolor leve, moderado y severo en forma independiente ($p: 0.081$), ni al agrupar el dolor leve y moderado y compararlo con el dolor severo ($p: 0.279$), ni al comparar el dolor leve con el dolor moderado y severo agrupados ($p: 0.141$). De los 107 pacientes, 65 (60.7%) percibieron dolor leve, 37 (34.5%) percibieron dolor moderado y 5 (4.8%) percibieron dolor severo. De acuerdo al método de disección fueron 49 (45.8%) pacientes en quienes se usó bisturí y tijera y 58 (54.2%) en quienes se usó el plasma-kinetico. En el análisis como cohorte histórica agrupando los pacientes en dolor leve, moderado y severo, la X^2 muestra diferencia significativa (tabla 1).

Reagrupados en leve-moderado contra severo no se observó diferencia significativa ($p: 0.239$), con un IC95% de 0.128 a -0.0284.

Reagrupados en dolor leve contra moderado-severo la X^2 y prueba exacta de Fisher son significativas y también el IC95% de 0.3084 a 0.1516 (tabla 2).

En el análisis retrospectivo se elaboraron dos tablas de contingencia para obtener razón de momios, tasas y riesgos:

1 Tabla N°1 Frecuencia del tipo de dolor según método de disección utilizado

Métodos	Frecuencia (%) y grado de dolor		
	Leve	Moderado	Severo
Bisturí y tijera	73.5	24.5	2.0
PlasmaKinetic	50.0	43.1	6.9

$X^2 6.410$ ($p: 0.041$)

2 Tabla N°2 Disección de la herida y dolor leve comparado con dolor moderado y severo

Métodos	Frecuencia (%) y grado de dolor	
	Leve	Moderado y Severo
Bisturí y tijera	73.5	26.5
PlasmaKinetic	50.0	50.0

$X^2 6.135$ ($p: 0.013$)

Comparando los métodos de disección con dolor leve-moderado contra severo la RM es de 3.55 con un IC95% no significativo (tabla 3).

Comparando pacientes con dolor leve contra moderado-severo la RM es de 2.76 con un IC95% que si es significativo (tabla 4).

Para el análisis pareado, los cinco casos de dolor severo fueron de localización comisuro-lateral. Tres del sexo femenino en la 4ta década de la vida, otro femenino en la 5ta década, y uno masculino de la 4ta década. Para cada uno se seleccionó al azar un paciente con dolor leve de igual género, edad (decenio) y localización. La prueba de Mc Nemar obtuvo una X^2 de 0.5 (tabla 5) y la Razón de Momios en casos pareados fue de 1 (tabla 6).

DISCUSIÓN

Este estudio es retrospectivo y no controlado lo que nos limita en las inferencias que se desprendan de él, particularmente por la falta de sistematización en el registro del dolor postoperatorio y la ausencia de aleatorización para emplear uno u otro método. Aunque no hubo aleatorización de los métodos de disección empleados por su carácter retrospectivo, se usó el bisturí y tijera en los primeros casos, y los siguientes con el plasmakinetik por la razón práctica de contar con el recurso a partir de cierta fecha.

La observación que generó la pregunta de investigación es que al parecer más pacientes presentan dolor severo al usar el PK que cuando se usa BT, lo cual contradice la mayoría de los trabajos publicados al respecto. Esta observación encuentra lógica al pensar en la lesión tisular que necesariamente se deja en el tejido a cicatrizar cuando es sometido a una quemadura eléctrica.

En teoría, el instrumento genera una zona ínfima de lesión, mucho menor que la que se produce con el electrocauterio monopolar o el bipolar convencional, sin embargo existe, y de hecho es la razón del selle de los vasos y la ausencia de hemorragia, lo cual podemos también pensar de la disección – coagulación usando fotones (laser) o usando la vibración (bisturí ultrasónico). El efecto que brinda la comodidad técnica de un procedimiento más expedito y con menos hemorragia es el mismo que provoca una lesión que puede provocar mayor reacción inflamatoria y por tanto dolor.

Sin embargo, al someter los números a la estadística encontramos que esa relación no es tan clara:

Al analizar los datos como cohorte histórica, no se pudo aplicar la X^2 de Pearson por tener frecuencias esperadas menores a 5. Tampoco se puede hacer la prueba exacta de Fisher categorizando al dolor en tres grupos por lo que se reagrupó juntando los pacientes con dolor leve y moderado para contrastarlos con los pacientes con dolor severo con un resultado no significativo, y también juntando los pacientes con dolor moderado

3 Tabla N°3 Razón de Momios método de disección contra dolor leve-moderado, severo

Métodos	Severo	Leve-moderado	Total
PlasmaKinetic	4	54	58
Bisturí y tijera	1	48	49
Total	5	102	107

RM = 3.5555 I. C. 95% = de 0.3840 a 32.9074 (NS)

y severo para contrastarlos con los pacientes que presentaron dolor leve donde se obtuvo un contraste e intervalo de confianza significativos. Es decir, efectivamente se tendrán más pacientes con dolor leve si opero

4 **Tabla N°4** Razón de Momios método de disección contra dolor leve, moderado-severo

Métodos	Severo-moderado	Leve	Total
PlasmaKinetic	29	29	58
Bisturí y tijera	13	36	49
Total	65	42	107

RM = 2.7692 I. C. 95% = de 1.3085 a 6.2626

5 **Tabla N°5** Prueba de Mc Nemar

	Caso PK	Caso BT	Total
Control PK	3	1	4
Control BT	1	0	1
Total	4	1	5

X^2 Mc Nemar = 0.5 con 1 gl. Por lo tanto $p > 0.05$ (NS)
PK: PlasmaKinetic BT: Bisturí y tijera

6 **Tabla N°6** Casos controles pareados

	Severo	Leve	Total
PlasmaKinetic	4	4	8
Bisturí y tijera	1	1	2
Total	5	5	10

RM = 1

con BT que con PK, pero no se encontrará diferencia en el número de pacientes con dolor severo.

Cuando se analizan los datos en estudio de casos y controles encontramos que:

Reducción de riesgo absoluto: Si opero a un paciente con BT en vez de usar PK reduzco la posibilidad de dolor severo en 5 pacientes por cada 100, y la posibilidad de dolor moderado o severo en 23.5 pacientes por cada 100 (casi uno de cada 4).

Número necesario a tratar: Si opero 20 pacientes con BT en lugar de usar PK evito en uno de ellos dolor severo, y si opero 4 pacientes con BT en vez de PK evito dolor moderado o severo en uno de ellos.

Razón de momios: Un paciente operado con PK tiene 3.55 veces más posibilidad de presentar dolor severo que con BT pero con un intervalo de confianza demasiado amplio, y 3 veces más posibilidad de presentar dolor moderado o severo que con BT con un intervalo de confianza más estrecho.

De nuevo, el intervalo de confianza es significativo solo al comparar los pacientes con dolor leve contra los pacientes con dolor moderado y severo.

En un intento por separar de manera más clara a los pacientes con dolor severo de los demás, eliminamos a los que presentaron dolor moderado dejando solo a los de dolor leve lo que deja una amplia brecha que los diferencia. Al parearlos aleatoriamente para que sexo, edad y ubicación del paquete trombosado (para que no se convirtieran en variables de confusión), y compararlos usando la prueba de Mc Nemar, y como casos y controles pareados, encontramos en ambas diferencias nulas entre uno y otro método.

Tradicionalmente, al enfrentar un problema clínico de investigación se elige, de acuerdo a la pregunta el modelo de estudio

que se realizará. Este enfoque metodológico nos lleva a un resultado que nos muestra una sola perspectiva de la realidad. Si usamos mejor un enfoque estadístico en el que el mismo problema, con los mismos datos lo observamos desde más de una perspectiva, tendremos más información útil.

Por supuesto, tratándose de un estudio retrospectivo, los problemas relacionados con la recolección de datos son insalvables y no importa que tanto manipulemos los números, nos dirán solo lo que en ellos se contiene. La validez extrínseca no se modificará. Pero lo que podemos extraer con más de una perspectiva al problema puede ayudar a tomar decisiones.

En este estudio en particular, el problema son los pocos pacientes que perciben dolor severo postoperatorio, y el análisis desde distintos ángulos no demuestra que usar un método u otro va a evitar o predisponer a los pacientes a padecerlo, por lo que resulta prácticamente indistinto usar cualquiera de ellos. Si se hubiera elegido una sola forma de reagrupar a los pacientes y un solo estimador, la información obtenida habría sido más parca y menos útil.

CONCLUSIONES

Si se utiliza el bisturí y tijera como método de disección en lugar del plasmakinetic se tendrá una mayor proporción de pacientes con dolor leve. La proporción de pacientes con dolor severo no se ve afectada por la utilización de bisturí y tijera o plasmakinetic.

Un análisis retrospectivo más completo nos permite obtener información complementaria en la comparación de dos grupos al enfocarlos desde distintas perspectivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Ríos F. Enfermedades Anorrectales. Diagnóstico y tratamiento. Madrid, España: Ed. Harcourt Brace, 1999: 397-399.
2. COVIDIEN Liga Sure TM Tissue Fusion (video), <http://www.ligasure.com/ligasure/pages.aspx?page=Products/Open/64434/190181>
3. Loder and R. K. S. Phillips, "Haemorrhoidectomy," *Current Practice in Surgery*, 1993;5(1):29-35
4. Correa-Rovelo JM, Bahena-Aponte JA: Enfermedad hemorroidal: Avances y controversias. Artículo de revisión. *Cirujano General* 2011; 33 supl. 1:s90-s92.
5. CheethamMJ, Philips RKS: Evidence-based practice in haemorrhoidectomy. *Colorectal Dis.* 2001; 3: 126 – 135.
6. J. A. Ferguson and J. R. Heaton, "Closed hemorrhoidectomy," *Diseases of the Colon and Rectum*, 1959; 2(2):176-179
7. Diurni M, Di Guiseppe M: Hemorrhoidectomy in a day surgery. *Int. J. Surg.* 2008; 6, suppl 1: S53-5.
8. Bessa SS: Diathermy escisional hemorrhoidectomy: a prospective randomized study comparing pedicle ligation and pedicle coagulation. *Dis Colon Rectum* 2011; 54 (11) 1405-11.
9. J. Sayfan, A. Becker, and L. Koltun, Sutureless closed hemorrhoidectomy: a new technique, *Annals of Surgery*, 2001; 234(1):21-24
10. Toro G, Guillen Y et al: Estudio comparativo entre la hemorroidectomía con el uso de bisturí armónico y hemorroidectomía con electrobisturí. *Revista Mexicana de Coloproctología.* 2010; 1-3: 15-19.
11. Macario A, Dexter F et al: Operative time and other outcomes of the electrothermal bipolar vessel sealing system versus other methods for surgical hemostasis: a meta analysis. *Surgi*

- cal innovation 2008; 15 (4) 284 – 291.
12. De-Regil LM, Casanueva E: Racionalidad científica, causalidad y metaanálisis de ensayos clínicos. *Salud Pública de México* 2008; 50 (6) 523 -529.
 13. Calva-Mercado JJ: Estudios clínicos experimentales. *Salud Pública de México*. 2000; 42 (4) 349 -358.
 14. Fernández P: Tipos de Estudio Epidemiológicos. www.fisterra.com, 28/02/2001: 25 – 47.
 15. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP: Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49 (5) 517 – 522.
 16. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. *Metodología de la investigación*. Querétaro Qro. Ed. Mc Graw Hill, Interamericana. 3° edición 2003.
 17. Lazcano Ponce E, Fernández E et al: Estudios de cohorte. *Metodología, sesgos y aplicación*. *Salud Pública de México* 2000; 42 (3) 230 – 241.
 18. Hulley SB, Cummings SM et al. *Diseño de investigaciones clínicas*. Philadelphia USA. Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 3° edición 2007.
 19. Greenberg RS, Daniela SR et al. *Epidemiología médica*. México DF. Ed. Manual moderno, 4° edición 2008.
 20. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M: Estudios epidemiológicos de casos y controles. *Fundamento teórico, variantes y aplicaciones*. *Salud Pública de México* 2001; 43 (2) 135 -150.
 21. Lasky T, Stolley PD: Selección de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 120 (5) 441 -453.
 22. Armenian HK, Lilienfeld DE: Generalidades y perspectiva histórica. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 120 (5) 435 -440.
 23. Correa A, Stewart WF et al: La medida de la exposición en estudios de casos y controles: métodos y recomendaciones registrados en la literatura. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 120 (5) 504 – 519.
 24. Thompson WD: Análisis estadístico de los estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121 (1) 41 -61.
 25. Coughlin SS, Benichou J, Leed DL: Estimación del riesgo atribuible en los estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121 (2) 143 – 158.
 26. Austin H, Hill HA et al: Limitaciones de la aplicación del método de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121 (2) 159 – 173.
 27. Armenian HK, Gordis L: Perspectivas futuras del método de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121 (5) 455 – 457.
 28. Dawson B, Trapo RG: *Bioestadística médica*. México DF. Ed. Manual Moderno. 4° edición 2009.
 29. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E: Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México* 2000; 42(5) 438 – 446.
 30. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S: *Diseño de estudios epidemiológicos*. *Salud Pública de México*; 2000; 42 (2) 144 – 154.
 31. Sackett DL, Haynes RB et al. *Epidemiología clínica, ciencia básica para la medicina clínica*. México DF. Ed. Panamericana. 2° edición, 2004.
 32. Scotto MG, Tobías-Garcés A: Interpretando correctamente en salud pública estimaciones puntuales, intervalos de confianza y contraste de hipótesis. *Salud Pública de México* 2003; 45 (6): 506 -511.
 33. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín-Fajardo J: *Bioestadística amigable*. España. Ed. Díaz Santos 2° edición 2006.