

## Serie de Redacción Científica: Estudio de Casos y Controles

### Scientific Writing Series: Case-Control studies

Antonio M. Quispe<sup>1,a</sup>, Claudia A. Sedano<sup>2,b</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Un estudio de casos y controles es un estudio en el que se compara individuos que tuvieron un desenlace de interés o outcome (casos) versus individuos que no tuvieron dicho resultado (controles) con respecto a la exposición de interés, potencialmente un "factor de riesgo" o "factor de protección". El objetivo de un estudio de casos y controles es primariamente determinar si existe asociación entre una exposición (o varias) y un desenlace de interés. Esta asociación debe ser cuantificada y reportada como un odds ratio o razón de momios teniendo en cuenta sus fortalezas y limitaciones. En general, este tipo de estudios ofrece como ventajas su relativo bajo costo y rapidez con la que es posible realizarlos. Sin embargo, no son idóneos si lo que se quiere investigar son desenlaces de interés frecuente o con periodos de latencia largos. En el presente artículo se han revisado las principales consideraciones metodológicas del diseño de los estudios de casos y controles esperando con ello contribuir objeto de promover su correcta utilización e interpretación.

**Keywords:** Estudios caso control; Diseño de Investigaciones Epidemiológicas; sesgos; sesgo de confusión; Programas Informáticos (Source: DeCS-BIREME).

#### ABSTRACT

**Introduction:** A case-control study is a study comparing individuals who had an outcome of interest (cases) versus individuals who had no such outcome (controls) with respect to the exposure of interest, potentially a "risk factor" or "protection factor." The objective of a case-control study is primarily to determine if there is an association between one exposure (or several) and an outcome of interest. This association must be quantified and reported as an odds ratio or odds ratio taking into account its strengths and limitations. In general, this type of study offers as advantages its relatively low cost and speed with which it is possible to carry them out. However, they are not ideal if what you want to investigate are frequent outcomes or with long latency periods. In this article, the primary methodological considerations of the design of case-control studies have been reviewed, hoping thereby to contribute to promoting their correct use and interpretation.

**Keywords:** Case control studies; Epidemiological Research Design; biases; confusion bias; Software (Source: DeCS-BIREME).

#### INTRODUCCIÓN

Un estudio de casos y controles es un estudio en el que se compara individuos que tuvieron un desenlace de interés o outcome (casos) versus individuos que no tuvieron dicho resultado (controles) con respecto a una exposición, potencialmente un "factor de riesgo" o "factor de protección". El objetivo de este tipo de estudios es determinar si existe una asociación esta exposición y desenlace de interés. Históricamente, Jhon Snow fue uno de los primeros en utilizar este tipo de diseños durante la epidemia del Cólera en el siglo XIX<sup>(1)</sup>. Sin, embargo, fue 70 años después que Janet Lane-Clayton et al. describiendo el concepto moderno de este diseño cuando investigaron los factores de riesgo de cáncer de mama<sup>(2)</sup>. Más adelante, Cornfield y Mantel describieron las bases metodológicas y estadísticas que hoy utilizamos para analizar los resultados de este tipo de diseño de estudios<sup>(3,4)</sup>. Desde entonces, se han reportado una gran cantidad de estudios de casos y controles que han contribuido notoriamente en la salud pública<sup>(5,6)</sup>, particularmente en la investigación de factores de riesgo y etiología de diferentes enfermedades<sup>(7,8)</sup>.

Desde el punto de vista metodológico los estudios de casos y controles son estudios observacionales analíticos que se distinguen porque primero miden el

1. Universidad Continental, Lima, Perú.

2. University of Birmingham at Alabama, Birmingham AL, USA.

a. Médico especialista en Epidemiología, Doctor en Salud Pública.

b. Médico

desenlace y luego la exposición de interés. De ahí que en este tipo de diseño de estudios el investigador no tiene control de la exposición sino que primariamente busca investigar entre aquellos que presentaron o no el desenlace de interés quienes estuvieron expuestos y quienes no. Como tales son relativamente más fáciles de realizar que los estudios de cohortes y más económicos incluso que los estudios trasversales. Consecuentemente, son altamente valorados en la investigación de brotes y en salud pública<sup>(9)</sup>.

Por todo lo anterior creemos muy importante promover el diseño apropiado y uso correcto de los estudios de casos y controles. Así que en el presente artículo revisaremos las principales consideraciones metodológicas del diseño de este importante tipo de estudios esperando con ello contribuir objeto de promover su correcta utilización y obtener el impacto adecuado en la redacción científica.

## DISEÑO DEL ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Los estudios de casos y controles son descritos como “estudios en inverso”<sup>(10)</sup>. Este término describe la naturaleza de los estudios de casos y controles, que empieza identificando aquellos que tuvieron (casos) o no (controles) el desenlace de interés o outcome y retroceden en el tiempo para determinar quienes estuvieron expuestos o no expuestos<sup>(8)</sup>. Aquí es importante tomar en consideración que los estudios de casos y controles por un lado si bien buscan incluir la totalidad de los casos por el otro solo buscan incluir una fracción de los controles, asignados usualmente a razón de 1:1, aunque también se pueden usar como alternativa variantes de esta proporción, llámese 2:1, 1:2, etc. De ahí que permiten disminuir sustancialmente los costos del estudio, comparándolo con otros estudios observacionales analíticos como son los estudios trasversal y de cohortes<sup>(11)</sup>. Otra característica importante del diseño de estudios de casos y controles es que al no incluir a todos los controles no permiten estimar la prevalencia del desenlace de interés<sup>(12)</sup> y como consecuencia de ello la forma correcta para estimar la magnitud de asociación entre la exposición y el desenlace es la cuantificación del odds ratio (OR) o razón de momios<sup>(13)</sup>. Esto último es muy importante porque mientras más frecuente el desenlace de interés (>10%) mayor la sobreestimación del riesgo relativo (que es la magnitud de asociación ideal pero que solo se obtiene en estudios de cohortes) a partir del OR<sup>(10)</sup>. Finalmente, otra característica importante de los estudios de casos y controles es su alta sensibilidad a sesgos de selección e información. De ahí la importancia de una buena definición de caso y una selección adecuada de los controles.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO CASO - CONTROL

El objetivo primario de un estudio de casos y controles

es determinar la asociación entre una exposición y un desenlace de interés o outcome, de ahí que uno de sus usos más frecuentes es la investigación de factores de riesgo de una enfermedad. Este diseño también es muy usado cuando se requieren estudios exploratorios de posibles asociaciones de más de una exposiciones a la vez<sup>(14)</sup>. Esta asociación dependiendo de su magnitud estimada permite identificar potenciales factores de riesgo (OR>1) como factores de protección (OR<1) y formular nuevas hipótesis<sup>(15)</sup>.

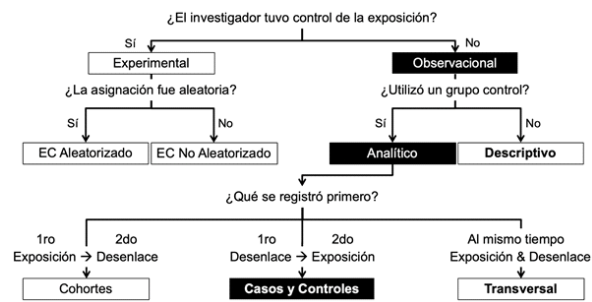
Una segunda aplicación de los estudios de casos y controles es la investigación de brotes epidemiológicos. Esta aplicación es altamente valiosa desde el punto de vista de salud pública, toda vez que cuando se investiga un brote se requiere investigar cuál es la exposición que originó el mismo así como investigar cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad en cuestión. Ya que al inicio se suelen presentar pocos casos se requiere de un diseño de estudio eficiente que permita probar hipótesis dirigidas a identificar la etiología del brote, implementar alertas tempranas e identificar oportunidades de intervención<sup>(16)</sup>.

## VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL ESTUDIO CASO - CONTROL

Las principales ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles se resumen en el Cuadro 1. Brevemente, entre sus principales ventajas de los estudios de casos y controles se destacan su alta eficiencia y relativo bajo costo, así como factibilidad en términos de tiempo y esfuerzo<sup>(17,18)</sup>. Adicionalmente, se destaca que los estudios de casos y controles son particularmente útiles para varias exposiciones a la vez, investigar brotes epidemiológicos y enfermedades o desenlaces raros o con periodos de latencia larga<sup>(6)</sup>. Por otro lado entre las principales desventajas de los estudios de casos y controles, se destacan su alta susceptibilidad a sesgos de selección e información, particularmente al sesgo de memoria<sup>(19)</sup>. Adicionalmente, se destaca que una desventaja importante de los estudios de casos y controles es que no permiten estimar ni la prevalencia ni la incidencia de una enfermedad.

**Tabla 1. Ventajas y desventajas de los estudios casos y controles.**

Ventajas	Desventajas
Relativamente rápido	Permite estudiar solo un desenlace
Relativamente económico	Selección de controles es un reto
Ideal para enfermedades raras	No permite estimar prevalencias
Ideal para enfermedades con largos periodos de latencia	No permite estimar incidencias
Permite analizar más de una exposición	Susceptible a sesgo de selección
	Susceptible a sesgo de información



**Figura 1**  
Diseño de un estudio casos y controles

## SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES

### Selección del grupo Casos

La selección adecuada de los casos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de la definición de caso utilizada. Dependiendo de la factibilidad técnica, operativa y financiera se puede optar por enrolar a todos los casos o a una muestra representativa de los mismos<sup>(8)</sup>. Independientemente de ello es muy importante que se describa en detalle los procesos de diagnóstico, las certezas las pruebas diagnósticas utilizadas, así como los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los casos<sup>(15)</sup>. Dado que cada enfermedad es muy distinta una de la otra es muy importante que se describa en detalle los materiales y métodos utilizados para la selección de los controles, haciendo uso de los materiales suplementarios de ser necesario para no limitar la descripción de los detalles por cuestión de espacio. Finalmente, es importante en la medida de lo posible privilegiar los casos incidentes (casos nuevos) sobre los prevalentes (casos nuevos más casos antiguos), toda vez que los primeros ofrecen una visión menos sesgada de la enfermedad.

### Selección de Controles

Una selección óptima de los controles es esencial para determinar la validez interna de un estudio de casos y controles, toda vez que solo así podemos plantear una inferencia de tipo causal en ausencia de sesgos de selección, información y confusión, entre otros<sup>(20)</sup>. Esto significa en otras palabras que haciendo una selección correcta de los controles se evita el sesgo de selección se limita la posibilidad que los resultados del estudio se distorsionen<sup>(21)</sup>. Para ello es importante que se seleccionen los controles más cercanos posibles al contrafactual, entendiendo por este a aquel control que teóricamente puede tener y no tener el evento desenlace a la vez, es decir un control exactamente igual al caso excepto por la ocurrencia del evento de interés. De esta manera tanto el control como el casos

deberían a priori pertenecer a la población en riesgo, ya que de no hacerlo se introducirían sesgos como el del paciente sano o el paciente inmortal<sup>(19)</sup>. Otra recomendación importante para una selección óptima de los controles, es tomarlos siempre que sea posible de una muestra representativa de la población de no casos y así evitar sesgos de selección<sup>(22)</sup>. Para ello se pueden hacer usos de técnicas avanzadas de muestreo y alejarnos en la medida de lo posible del muestreo aleatorio simple que no garantiza la comparabilidad de los grupos de estudio.

## RAZÓN DE CASOS Y CONTROLES

Un aspecto que distingue a los estudios de casos y controles es la razón de controles a cada caso. En condiciones normales se puede optar por asignar un control para cada caso en una razón de 1:1. Sin embargo, con miras a mejorar el poder del estudio, entendiéndolo como la probabilidad de rechazar una hipótesis nula siendo esta falsa, se puede variar esta razón en una dirección u otra<sup>(23)</sup>. De esta manera una alternativa perfectamente válida para optimizar el poder de un estudio de casos y controles a una razón de 1:4<sup>(24)</sup>, luego de lo cual el poder de estudio se incrementa mínimamente<sup>(25)</sup>. Aquí hay que tomar en cuenta que en campo se pueden tener en frente una población finita o conocida como una población infinita o desconocida y que la asignación de controles en el caso de que la población sea conocida es relativamente más confiable que cuando se investiga una población de tamaño desconocido<sup>(26)</sup>.

## TIPOS DE CONTROLES

### Controles de poblaciones conocidas

En poblaciones finitas o conocidas, la selección de controles se debe realizar basados en proceso de muestreo adecuado, esto a partir de un censo o marco muestral de todos los no casos y basados en un cálculo de tamaño de muestra conservador. En ese sentido se recomienda penalizar el tamaño de muestra considerando una tasa de rechazos y una tasa de pérdidas conservadores. Para el cálculo de muestra se recomienda utilizar un software estadístico y algoritmos validados, un intervalo de confianza al 95% y un poder de estudio del 80%<sup>(27)</sup>. Para efectos del muestreo se pueden optar por diferentes técnicas entre las que se recomienda un muestreo ponderado multinivel, el mismo que permite tomar una muestra representativa en poblaciones relativamente grandes ponderada por edad y grupos etarios por ejemplo. Otra alternativa sería la toma aleatoria de números de teléfono con el objeto de identificar potenciales controles<sup>(28)</sup>. Entre las principales desventajas de esta técnica de muestreo son las altas tasas de rechazos<sup>(29)</sup>; sin embargo, a pesar de ello este tipo de muestreo suele

permitir obtener muestras representativas de poblaciones relativamente grandes que de otra manera serían muy difíciles o caras de muestrear<sup>(30,31)</sup>.

### Controles de poblaciones no conocidas

En poblaciones no conocidas o infinitas, la selección de controles debe realizarse utilizando técnicas de muestreo avanzadas. Entre estas destacan el muestreo de controles por vecindad, el mismo que se realiza sobre la base de bosquejo de los patrones específicos del vecindario donde se registraron los casos. Para evitar el sesgo de selección, los entrevistadores pueden ser previamente informados sobre las casas que les toca visitar. De esta manera los controles serán tomados al azar de las casas vecinas a cada caso puerta por puerta<sup>(32,33)</sup>. Entre las ventajas de esta técnica de muestreo se incluyen que permite un adecuado control de confundidores de tipo socioeconómicos, climáticos entre otros. Sin embargo, entre sus desventajas se incluyen su relativo alto costo y el alto número de visitas (~9 visitas) que se requieren para obtener un control exitoso<sup>(33)</sup>.

Una segunda técnica de muestreo de controles muy popular es el uso de controles hospitalarios. Entre sus ventajas destacan su conveniencia del método, las bajas tasas de rechazo comúnmente observadas, la relativa alta ubicuidad de los potenciales controles para cada caso y la accesibilidad a su información<sup>(30)</sup>. Sin embargo, entre las principales desventajas se destacan su proclividad a sesgos de selección, información y confusión, toda vez que los controles hospitalarios no necesariamente representan correctamente a la población de no casos y dependiendo de exposición de interés tampoco a la población en riesgo<sup>(34)</sup>. Una forma de controlar esta desventaja es excluir como potenciales controles a todos aquellos cuyo diagnóstico esté relacionado con la exposición o desenlace de interés<sup>(35)</sup>.

Una tercera técnica de muestreo de controles es el uso de controles amicales o de compañeros de trabajo. La ventaja que ofrece este tipo de controles es su similitud con los casos según nivel socioeconómico y educación. Adicionalmente, ofrecen como ventaja que es una técnica ideal para estudiar poblaciones ocultas que usualmente tienen algún comportamiento socialmente inaceptable como el uso de sustancias ilegales<sup>(19)</sup>. Por otro lado la principal desventaja de esta técnica de muestreo es que tampoco garantizan la representatividad de la población de no casos.

Por último, una cuarta técnica altamente recomendable para el muestreo de controles es el uso de controles familiares aprovechando que estos comparten muchas características socioeconómicas y medioambientales con los casos. Este tipo de muestreo es ideal en los escenarios donde se quiere controlar

confusores de tipo hereditarios y en aquellos donde la exposición suele permanecer estable en el tiempo.<sup>(36)</sup> Sin embargo, tiene como desventaja que comparten exposiciones similares con los casos tales como la dieta, el ambiente, el estilo de vida y el estado socioeconómico, que luego no podrán ser analizadas como exposición de interés por cuanto se está pareando por las mismas<sup>(30)</sup>.

### RECOMENDACIONES PRACTICAS PARA LA PUBLICACIÓN

Para publicar un estudio en general se recomienda conocer y cumplir con los estándares internacionales de redacción científica, los mismos que ofrecen listas de chequeo con recomendaciones muy detalladas. En el caso específico de los estudios de casos y controles se recomienda seguir las recomendaciones de la declaración STROBE (<https://www.strobe-statement.org/>)<sup>(37,38)</sup>. En la misma se encontrarán recomendaciones específicas para de redacción y publicación de estudios de tipo casos y controles, incluyendo una. Adicionalmente, en esta guía también encontrará recomendaciones específicas para la publicación de otros estudios observacionales analíticos como son los estudios transversales y de cohortes. En todos los casos en la declaración STROBE podrán encontrar una lista de chequeo de 22 ítems específica para cada uno de estos diseños de estudio, los mismos que están diseñados para ayudarlos a mejorar la redacción de cada una de las secciones del manuscrito. Esta guía y su checklist fueron elaboradas por consenso de expertos internacionales y las mismas han sido reconocidas y aceptadas por las principales revistas científicas del mundo y el Perú. La guía STROBE junto con otras guías son accesibles a través del Equator Network (<https://www.equator-network.org/>), entre las que se recomienda revisar particularmente las guías SPIRIT y PRISMA-P donde encontrarán recomendaciones específicas para la redacción de protocolos de investigación.

### OTROS ASPECTOS ESPECÍFICOS

#### Sesgos

Entre los sesgos que afectan a los estudios de casos y controles uno de los más importantes es el sesgo de selección. Este sesgo puede afectar particularmente la comparabilidad de los casos y controles, haciendo que difieran en su nivel de exposición o la probabilidad de presentar el desenlace de interés, y por lo mismo convertirse en potenciales confundidores de la asociación de interés. Entre las muchas variantes del sesgo de selección existen dos particularmente relevantes para los estudios de casos y controles, estos son el sesgo de Berkson y el sesgo de Neyman. El sesgo de Berkson o sesgo de la tasa de admisión, se presenta cuando se introduce diferencias en la frecuencia de admisión de

los ingresos hospitalarios de los casos y controles<sup>(35)</sup>. Mientras que el sesgo de Neyman o de prevalencia-incidencia, se presenta cuando se estudia enfermedades que son rápidamente fatales, transitorias o subclínicas, lo cual afecta la representatividad de los casos enrolados con respecto a la población total de casos<sup>(39)</sup>.

Un segundo sesgo altamente relevante para los estudios de casos y controles que no podemos ignorar es el sesgo de información. Este sesgo también conocido como sesgo de observación, clasificación o medición, se presenta cuando la información sobre la exposición no se recolecta de la misma manera para los casos como para los controles ya sea porque más controles que casos no recuerdan correctamente si estuvieron expuestos o no, o viceversa. En los estudios de casos y controles, es común observar que los casos recuerden mejor haber estado expuestos que los controles, quienes al estar saludables no tienen mayor motivación para recordar si estuvieron expuestos o no<sup>(35)</sup>.

#### Pareamiento o matching

El pareamiento o matching es una estrategia de control de confusores muy potente. De esta manera cuando se opta por parear a los casos y controles por un confusor en particular lo que se está haciendo es controlando el efecto de este confusor pero a la vez perdiendo la posibilidad de analizar el efecto de dicho confusor sobre nuestro desenlace de interés<sup>(40)</sup>. Por ejemplo, en los casos en los que no es del interés particular investigar el efecto de las variables edad y género, ambos conocidos confusores de la asociación de interés, el investigador puede optar por un diseño de casos y control pareado por grupos étnicos y género. De esta manera para cada caso de determinado grupo étnico y género se seleccionará controles del mismo grupo étnico y género, obteniendo grupos de casos y controles similares en términos de edad y género. El uso del pareamiento en los estudios de casos y controles busca mejorar la eficiencia estadística; sin embargo, cuanto más variables se buscan emparejar más difícil se hace encontrar controles por lo que se recomienda solo parear por una o dos confusores no más<sup>(41)</sup>.

#### Casos y controles anidados

Esta variante de estudios de casos y controles se caracteriza por implementarse dentro de un estudio de cohortes. De esta manera cada vez que se encuentra un caso se toma al azar un control de entre todos los demás miembros de la cohorte que en ese momento si bien se encontraban en riesgo de desarrollar el desenlace de interés no lo presentaban en ese momento<sup>(42)</sup>. Este tipo de diseños son muy útiles cuando lo que se quiere es investigar asociaciones que van surgiendo durante el desarrollo de un estudio de cohortes pero que quizás no se tenían planificadas a priori<sup>(43)</sup>.

#### Casos-cohorte

Esta variante de los estudios de casos y controles constituyen un diseño mixto que combina características de un estudio de casos y controles y de un estudio de cohortes. Como tal se caracterizan por que terminado el estudio de cohorte haciendo uso de una nueva prueba diagnóstica y una muestra o subcohorte tomada al azar de entre todos los que originalmente fueron clasificados como negativos al desenlace de interés se buscan nuevos casos<sup>(44)</sup>. Con esto lo que se consigue en la práctica es incrementar el poder del estudio y la probabilidad de encontrar diferencias significativas.

Los estudios de casos y controles representan uno de los diseños de estudios más eficientes y útiles en el campo de la epidemiología y la investigación aplicada. Como tal tienen como objetivo determinar si existe asociación entre una exposición (o varias) y un desenlace de interés. Para tal efecto se busca cuantificar la magnitud de dicha asociación la misma que es reportada como un odds ratio o razón de momios, teniendo en cuenta sus fortalezas y limitaciones para una interpretación adecuada y conservadora de la misma. En general, este tipo de estudios ofrece como ventajas su relativo bajo costo y rapidez con la que es posible realizarlos. Sin embargo, como todo diseño de estudio no está exento de limitaciones. Entre las más importantes cabe mencionar su proclividad a sesgos de selección, información o confusión. Precisamente para prevenir ello y terminar planteando asociaciones espúreas es muy importante ser rigurosos al plantear la definición de casos, realizar una óptima selección y asignación de controles, así como implementar múltiples estrategias de control del sesgo en las diferentes etapas del estudio. Finalmente, para la redacción y publicación de estudios de casos y controles se recomienda con entusiasmo seguir las recomendaciones de la declaración STROBE. Con la presente revisión, esperamos contribuir a la formación de investigadores e instruir a los lectores sobre los conceptos básicos del diseño de un estudio de casos y controles.

#### Mensajes clave:

1. **Motivación para realizar el estudio:** En el contexto de la pandemia del COVID-19 existe una demanda creciente por estudios de casos y controles para la investigación de factores de riesgo de infección, severidad o muerte por COVID-19.
2. **Principales hallazgos:** Planificar un estudio de casos y controles requiere un conocimiento básico de sus fortalezas y limitaciones, la importancia de una selección adecuada de los controles así como un análisis conservador de sus resultados.
3. **Implicancias:** Este estudio contribuye con sugerencias e información sobre cómo diseñar,



ejecutar, analizar, reportar e interpretar un estudio de casos y controles con miras a promover la investigación científica de calidad.

**Conflictos de interés:** Los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Agradecimientos:** A los participantes del Club de Redacción de Artículos Científicos (CRAC) por sus valiosos comentarios y ediciones a las versiones preliminares de este manuscrito

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Paneth N, Susser E, Susser M. Origins and early development of the case-control study: Part 1, Early evolution. *Soz Präventivmed.* 2002;47(5):282-8.
- Winkelstein W, Jr. Janet Elizabeth Lane-Clayton: a forgotten epidemiologic pioneer. *Epidemiology.* 2006;17(6):705.
- Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1951;11(6):1269-75.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.
- Breslow NE. Statistics in epidemiology: the case-control study. *J Am Stat Assoc.* 1996;91(433):14-28.
- Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Hernandez-Avila M. [Case-control epidemiological studies: theoretical bases, variants and applications]. *Salud Publica Mex.* 2001;43(2):135-50.
- Rosendaal FR. Bridging case-control studies and randomized trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(3):109-10.
- Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet.* 2002;359(9304):431-4.
- Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol.* 2008;168(9):1073-81.
- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet.* 2002;359(9300):57-61.
- Setia MS. Methodology Series Module 2: Case-control Studies. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):146-51.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002;359(9303):341-5.
- Breslow NE, Day NE, Schlesselman JJ. Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1 – The Analysis of Case-Control Studies. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 1982;24(4).
- Irony TZ. Case-Control Studies: Using "Real-world" Evidence to Assess Association. *Jama.* 2018;320(10):1027-8.
- Levin KA. Study design V. Case-control studies. *Evid Based Dent.* 2006;7(3):83-4.
- Dwyer DM, Strickler H, Goodman RA, Armenian HK. Use of case-control studies in outbreak investigations. *Epidemiol Rev.* 1994;16(1):109-23.
- Fletcher AE. Case-control design: making the case. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(4):540-2.
- Wacholder S. Design issues in case-control studies. *Stat Methods Med Res.* 1995;4(4):293-309.
- Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet.* 2005;365(9468):1429-33.
- Viswanathan M, Berkman ND, Dryden DM, Hartling L. Assessing Risk of Bias and Confounding in Observational Studies of Interventions or Exposures: Further Development of the RTI Item Bank. *AHRQ Methods for Effective Health Care.* Rockville (MD)2013.
- Marbach JJ, Schwartz S, Link BG. The control group conundrum in chronic pain case/control studies. *Clin J Pain.* 1992;8(1):39-43.
- Kumar A, Dogra S, Kaur A, Modi M, Thakur A, Saluja S. Approach to sample size calculation in medical research. *Current Medicine Research and Practice.* 2014;4(2):87-92.
- Schulz KF, Grimes DA. Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet (London, England).* 2002;359(9310):966-70.
- Wiebe DJ. Firearms in US homes as a risk factor for unintentional gunshot fatality. *Accid Anal Prev.* 2003;35(5):711-6.
- Martinez D, Papuzinski C, Stojanova J, Arancibia M. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: observational studies with case-control design. *Medwave.* 2019;19(10):e7716.
- Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):1019-28.
- Quispe AM, Pinto D, Huamán M, Bueno G, Valle-Campos A. Metodologías cuantitativas - Cálculo del tamaño de muestra con STATA y R. *Rev Cuerpo Méd HNAAA.* 2020;13(1):78-83.
- Hartge P, Brinton LA, Rosenthal JF, Cahill JI, Hoover RN, Waksberg J. RANDOM DIGIT DIALING IN SELECTING A POPULATION-BASED CONTROL GROUP. *American Journal of Epidemiology.* 1984;120(6):825-33.
- Voigt LF, Koepsell TD, Daling JR. Characteristics of Telephone Survey Respondents According to Willingness to Participate. *American Journal of Epidemiology.* 2003;157(1):66-73.
- Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel

- JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):1029-41.
31. Olson SH, Kelsey JL, Pearson TA, Levin B. Evaluation of Random Digit Dialing as a Method of Control Selection in Case-Control Studies. *American Journal of Epidemiology.* 1992;135(2):210-22.
  32. Vernick LJ, Vernick SL, Kuller LH. Selection of neighborhood controls: logistics and fieldwork. *J Chronic Dis.* 1984;37(3):177-82.
  33. Ryu JE, Thompson CJ, Crouse JR, 3rd. Selection of neighborhood controls for a study of coronary artery disease. *Am J Epidemiol.* 1989;129(2):407-14.
  34. West DW, Schuman KL, Lyon JL, Robison LM, Allred R. Differences in Risk Estimations from a Hospital and a Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Epidemiology.* 1984;13(2):235-9.
  35. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.
  36. Goldstein AM, Hodge SE, Haile RW. Selection bias in case-control studies using relatives as the controls. *Int J Epidemiol.* 1989;18(4):985-9.
  37. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology.* 2007;18(6):800-4.
  38. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82(3):251-9.
  39. Hill G, Connelly J, Hébert R, Lindsay J, Millar W. Neyman's bias re-visited. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2003;56(4):293-6.
  40. Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S. Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. *European journal of epidemiology.* 2017;33(1):5-14.
  41. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):1042-50.
  42. Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med.* 1994;23(5):587-90.
  43. Langholz B, Richardson D. Are nested case-control studies biased? *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2009;20(3):321-9.
  44. Xue X, Xie X, Gunter M, Rohan TE, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, et al. Testing the proportional hazards assumption in case-cohort analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:88.

**Correspondencia**

Antonio M Quispe MD, MSc, CPH, PhD  
 Dirección: General Borgoño 355, Miraflores.  
 Teléfono: 962169519  
 Correo: [drantonioquispe@gmail.com](mailto:drantonioquispe@gmail.com)

**Revisión de pares**

Recibido: 20/05/2020  
 Aceptado: 30/06/2020