

# Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son diseños observacionales analíticos en los que se elige un grupo de individuos que tienen un efecto o una enfermedad determinada (casos), y otro en el que está ausente (controles). Ambos grupos se comparan respecto a la frecuencia de exposición previa a un factor de riesgo (factor de estudio) que se sospecha que está relacionado con dicho efecto o enfermedad. La estructura básica se recoge en la [figura 8.1](#).

**Ejemplo 8.1.** Si se quiere evaluar el riesgo de padecer un fibroadenoma de mama asociado al uso de anticonceptivos orales (AO), el grupo de casos lo formarían mujeres diagnosticadas de fibroadenoma, y el de control, mujeres que no tuvieran dicha enfermedad, y se debería comparar la historia de utilización de AO en ambos grupos.

La necesidad de un grupo control es evidente. El hallazgo, por ejemplo, de que el 47% de las mujeres diagnosticadas de fibroadenoma ha utilizado AO suscita de inmediato la siguiente pregunta: ¿esta proporción de exposición es superior, igual o inferior a la esperada? La función del grupo control es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no padece la enfermedad.

Las estimaciones que se obtienen en este tipo de estudios son las proporciones de casos y controles expuestos al posible factor de riesgo. También son de interés la intensidad y la duración de la exposición en cada uno de los grupos. La medida de asociación o del riesgo de padecer un determinado problema de salud asociado a la presencia de una exposición es la *odds ratio* (OR) (anexo 2).

## SELECCIÓN DE LOS CASOS

Para identificar los casos deben establecerse, de forma clara y explícita, la definición de la enfermedad y los criterios que deben cumplir aquellos que la presenten para ser incluidos en el estudio. Por otro lado, los criterios de selección deben dirigirse a que solo se incluyan sujetos que potencialmente han podido estar expuestos al presunto factor de riesgo. Estos criterios deben aplicarse por igual a casos y a controles.

**Ejemplo 8.2.** En el estudio hipotético del ejemplo 8.1 se excluiría a las mujeres que presentaran alguna contraindicación para la toma de AO. Las mujeres diabéticas, hipertensas o dislipémicas no entrarían a formar parte del estudio, ya que en estas enfermedades el uso de AO está contraindicado, o al menos su indicación es muy individualizada. Los criterios de exclusión dependen de la definición de exposición que se adopte. Si el interés se centra en el uso de AO en los últimos 5 años o más, una mujer recién diagnosticada de diabetes entraría a formar parte del grupo de casos por tener la probabilidad de haber estado expuesta al factor de riesgo.

Lo ideal sería que los casos seleccionados fueran una muestra aleatoria de todos los individuos de la población de estudio que presentan la enfermedad. En los estudios de cohortes, la enfermedad se busca de forma sistemática en todos los participantes, pero en los estudios de casos y controles los casos se obtienen de una serie de pacientes en quienes la enfermedad ya ha sido diagnosticada y están disponibles para el estudio, por lo que

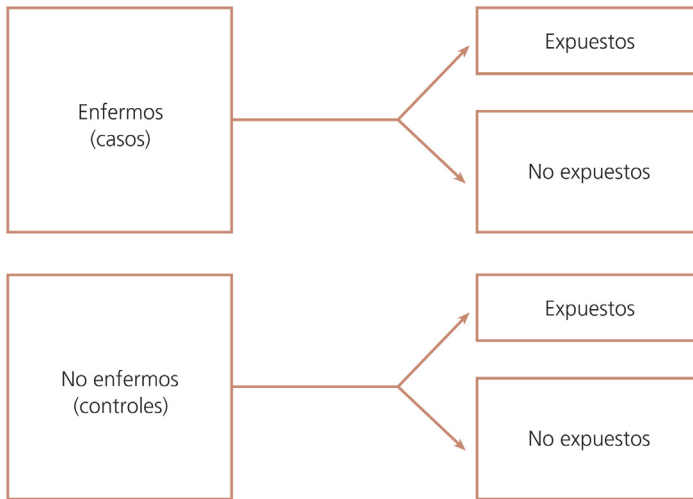


FIGURA 8.1 Estructura básica de un estudio de casos y controles.

pueden no ser representativos de la población de estudio.

### Definición de caso

Los investigadores pueden estudiar formas leves o graves de la enfermedad, o ambas. Si se incluyen casos con todo el espectro de gravedad, existe el riesgo de clasificar mal a individuos sin la enfermedad como casos leves, y viceversa, dado que en muchas enfermedades es muy difícil conseguir un diagnóstico de certeza. Si se incluyen solo formas graves, el riesgo de clasificar mal disminuye, aunque obtener el número de individuos necesario puede ser difícil y, además, se limita la generalización de los resultados.

En algunos casos existe desacuerdo entre distintos investigadores en la definición de una enfermedad, lo que puede introducir variabilidad en la estimación del efecto y reducir la posibilidad de reproducir los resultados. Siempre que exista una definición estándar y esta sea adecuada para el propósito del estudio, debe usarse con el fin de disminuir la variabilidad y de que los hallazgos sean comparables con los de otros investigadores.

**Ejemplo 8.3.** El síndrome del túnel carpiano puede presentarse con sintomatología

diversa, no siempre fácil de diferenciar, por criterios únicamente clínicos, de las acroparestesias nocturnas. Los signos de Tinel y Phalen positivos pueden ser de gran ayuda al reproducir la sintomatología, pero solo tienen valor de sospecha diagnóstica. Según la gravedad del cuadro, existe una mayor o menor afectación sensitiva o motora, no siempre objetivable en la exploración física. Por esto, para conseguir un diagnóstico preciso y fiable de la afectación del nervio mediano, es preferible utilizar pruebas electrofisiológicas, y no conformarse con los criterios clínicos.

La elección de unos criterios más o menos estrictos para definir la enfermedad tiene implicaciones en los resultados del estudio. Si se aplican criterios diagnósticos poco sensibles y específicos, se hallarán muchos falsos positivos y negativos, lo que tiende a diluir el efecto que se está estudiando. En el caso de que no sea posible aplicar en todos los casos las mejores técnicas para el diagnóstico, es conveniente clasificarlos en categorías como «probable» o «definitivo». Es de esperar que en el grupo con diagnóstico «definitivo» se encuentren menos falsos positivos que en el de «probable», lo que permitirá analizar con mayor detenimiento los posibles errores de una mala clasificación.

## Identificación de los casos

Una vez se ha elaborado una definición conceptual del caso, el siguiente paso es desarrollar una definición operativa para identificarlos. El objetivo es conseguir una identificación en la que todos los casos tengan la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio y que sea válida, es decir, que no se incluya ningún individuo que no pertenezca al caso.

**Ejemplo 8.4.** Un ejemplo podría ser la definición conceptual de caso infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (una persona que tendría un resultado positivo si se le practica la prueba) frente a la definición operativa (una persona a quien se ha practicado la prueba y ha dado un resultado positivo). Los factores que influyen en la decisión de realizar la prueba y la accesibilidad a esta, al igual que su sensibilidad y especificidad, determinarán quién se considerará caso en la definición operativa.

Otro aspecto importante es el momento en la evolución de la enfermedad en que se diagnostican los casos. Siempre que sea posible, es preferible incluir solo casos recién diagnosticados (casos incidentes). Los casos prevalentes pueden ser los supervivientes, y la supervivencia puede estar relacionada con la exposición. En este caso, se hallaría un riesgo menor que al analizar casos incidentes. En el otro extremo, si la variable en estudio es un factor de buen pronóstico, la inclusión de casos prevalentes llevaría a la sobrestimación de la asociación.

**Ejemplo 8.5.** Supongamos que se quiere evaluar el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (ACV) asociado al consumo de tabaco. Es probable que la proporción de expuestos entre los casos más graves y que mueren a las pocas horas sea mayor que entre los que sobreviven. De hecho, en un estudio se encontró que el riesgo de ACV (letal y no letal) en mujeres de mediana edad fumadoras de 25 cigarrillos o más era del 3,7%. La relación tabaco-ACV era más notable en los casos letales, concretamente de 6 en las fumadoras de más de 25 cigarrillos (Colditz et al., 1988). Así pues, si se estudiaran solo casos prevalentes (no

letales) se hallaría un riesgo menor que al analizar casos incidentes (casos nuevos, tanto letales como no letales).

Si no es viable seleccionar únicamente casos incidentes, pueden incluirse casos prevalentes que hayan sido diagnosticados poco tiempo antes de haber iniciado el estudio. Para evaluar si se ha introducido un sesgo, se pueden estratificar los casos según la fecha del diagnóstico y analizar las frecuencias de exposición en cada estrato, y observar si existen diferencias entre ellas.

## SELECCIÓN DE LOS CONTROLES

La elección del grupo control es la clave de este tipo de estudios, ya que debe ser comparable al de casos (los controles deben tener la misma probabilidad de haber estado expuestos que los casos). En realidad, lo importante es que los controles sean representativos de la población de donde provienen los casos.

Conceptualmente, esta población la forman los miembros de una cohorte subyacente determinada por unos criterios de inclusión y exclusión definidos por el investigador, que será la fuente de los casos. Idealmente, los controles deberían proceder de esta misma población. Un tipo de estudio paradigmático en este sentido es el de *casos y controles anidado en una cohorte* (que se comenta más adelante), en el que se puede identificar claramente la cohorte subyacente de la que proceden tanto los casos como los controles.

En algunos casos, la población de referencia está bien definida temporal y geográficamente. Un ejemplo serían los estudios de casos y controles poblacionales, en los que se seleccionan todos los casos que se desarrollan en una zona determinada durante un tiempo preestablecido. Esto es factible cuando se trata de enfermedades que requieren atención médica y se dispone de registros exhaustivos. Dado que los casos obtenidos a partir de los registros de enfermedad suelen ser representativos de la población general de pacientes con la enfermedad que habitan en el área, el grupo control debe ser una muestra representativa de la población que reside en el área cubierta por el registro. En estas

circunstancias, la selección del grupo control se simplifica, ya que puede extraerse una muestra aleatoria de la población mediante técnicas probabilísticas.

Cuando la detección de todos los casos de una población no es posible, no puede definirse temporal y geográficamente la cohorte subyacente de donde proceden. Esto sucede con frecuencia cuando se trata de enfermedades con síntomas leves que no llevan al individuo a solicitar atención médica, como por ejemplo en un estudio sobre las causas de la infertilidad en los hombres, ya que esta solo se habría detectado en aquellos que hubieran tratado de tener descendencia y buscado atención médica. En esta situación, los controles deberían ser representativos de aquellos individuos que, en el supuesto de desarrollar la enfermedad, hubieran sido detectados como casos. Si no se restringe la población de acuerdo con estos supuestos, se podría cometer un sesgo de selección relacionado con alguna variable ligada al hecho de buscar atención médica.

**Ejemplo 8.6.** En un estudio de base hospitalaria, los casos podrían ser todos los pacientes diagnosticados en uno o varios hospitales. Los controles serían todos aquellos individuos que en el supuesto de desarrollar la enfermedad serían diagnosticados y, por tanto, tendrían la posibilidad de considerarse casos en aquellos hospitales. La dificultad es, desde luego, identificar con exactitud quién hubiera sido diagnosticado en estos hospitales si hubiera desarrollado la enfermedad.

Para asegurar la comparabilidad de los grupos, debe conseguirse que los controles sean representativos de la población de referencia de donde proceden los casos, obtenerse información válida tanto de los casos como de los controles, y controlarse los posibles factores de confusión.

### **Criterios de selección de los controles**

Los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de haber tenido la misma probabilidad de exposición. En la

práctica, hay que excluir del grupo control a los pacientes que tengan enfermedades relacionadas de manera positiva o negativa con la exposición en estudio. Si se quisiera estudiar el posible papel protector del ácido acetilsalicílico en la enfermedad coronaria, se debería excluir como controles, por ejemplo, a los pacientes con enfermedades reumáticas (pueden tomar ácido acetilsalicílico como parte de su tratamiento) y a aquellos con enfermedades gástricas (que probablemente evitarán su uso).

Igualmente, con el fin de evitar que los controles puedan concentrarse en alguna enfermedad relacionada con la exposición, conviene escoger controles con distintas enfermedades con el fin de minimizar un posible sesgo debido al muestreo.

También suele excluirse a los sujetos a los que es muy difícil localizar, de los que se sospecha que no participarán en el estudio, así como los que producen una falta de variabilidad en la exposición (p. ej., en un estudio sobre los efectos de los anticonceptivos se puede excluir a mujeres que, por su edad, muy probablemente no los habrán usado). Si existen evidencias de que un efecto se da sobre todo en un subgrupo determinado de la población, la exclusión de otros subgrupos será la mejor estrategia para demostrar su existencia. Si la magnitud del efecto en este subgrupo es importante, la potencia estadística del estudio puede ser mayor si el estudio se restringe a él que si se escoge una población más amplia, a pesar de que el tamaño de la muestra sea más reducido.

### **Procedencia de los controles**

Los controles pueden seleccionarse entre los sujetos que acuden a los centros sanitarios, directamente de la comunidad o, en algunos casos, se puede recurrir a grupos especiales como vecinos, amigos o familiares de los casos. La decisión de elegir una u otra fuente depende de la población de donde procedan los casos y de las ventajas, y desventajas, de cada una de las fuentes.

La selección de controles a partir de centros de salud u hospitales tiene diversas ventajas: su identificación es mucho más sencilla,

el hecho de que los controles tengan alguna enfermedad por la que están siendo visitados hace que puedan recordar con más detalle sus antecedentes personales y la historia de su posible exposición, y tienden a cooperar más que los individuos sanos, de modo que se consigue reducir la falta de respuestas. Su principal desventaja es que, al padecer algún tipo de enfermedad, es probable que difieran de los individuos sanos en una serie de factores que tienen relación con el proceso de enfermar en general, como el consumo de tabaco o alcohol, o la dieta, y que pueden estar relacionados de forma directa o indirecta con la exposición. Por esto, cuando se utilizan este tipo de controles es conveniente incluir a pacientes con distintos diagnósticos con la finalidad de diluir este riesgo.

La utilización de individuos de la población general como controles evita este último problema. Sin embargo, su elección entraña dificultades de orden práctico y metodológico. En primer lugar, entrevistar a individuos sanos es mucho más costoso en tiempo y dinero. En segundo lugar, debido a que muchos de ellos son individuos que trabajan y que tienen su tiempo libre ocupado, no serán tan cooperativos como los pacientes hospitalizados o que acuden a los centros de salud. Las preguntas no contestadas constituirán un problema en la medida en que los individuos que aceptan participar y los que no aceptan difieren

por alguna característica relevante para el estudio. Por ejemplo, entre los que aceptan puede haber una proporción más elevada de individuos sin empleo, o de baja laboral, con más tiempo libre para dedicarlo a contestar unas preguntas que entre los que no aceptan. Si el hecho de no trabajar está relacionado de forma directa o indirecta con algún factor de estudio, un elevado porcentaje de preguntas no contestadas puede sesgar los resultados. En tercer lugar, debido a que los controles poblacionales por lo general están menos motivados por el estudio, tenderán a recordar con menos precisión su historia. Ello puede dar lugar a que la calidad de la información que se recoge sea diferente para los casos y los controles. En la [tabla 8.1](#) se resumen las ventajas y desventajas de la utilización de controles procedentes de la población general o de sujetos demandantes.

Una tercera fuente de controles la proporcionan personas relacionadas con los casos, como parientes, amigos o vecinos. Este grupo presenta la ventaja de reducir los costes de realización de la entrevista, en particular en tiempo de desplazamiento, y ofrece más garantías de comparabilidad, al tener más probabilidad de que provengan de la misma base poblacional que los casos. Además, tenderán a ser mucho más colaboradores que la población general por el interés que despierta la cercanía del caso. El inconveniente es el potencial riesgo de sobreemparejamiento que

**TABLA 8.1** Ventajas y desventajas de controles de la población general o de la población demandante

Población demandante	Población general
<ul style="list-style-type: none"> <li>Más fáciles de identificar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Más tiempo y dinero para su identificación</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tienden a recordar mejor su historia de exposición</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Más probabilidad de que se produzca un sesgo de memoria</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Más cooperativos, por lo que el número de no respuestas es menor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tienden a ser menos cooperativos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Al estar enfermos es más fácil que tengan algún factor de riesgo relacionado con la enfermedad de estudio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Probabilidad muy remota</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Más fácil de mantener al entrevistador ciego al grupo al que pertenece cada individuo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difícil de mantener el ciego</li> </ul>

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conlleva, dado que algunos hábitos de vida son compartidos por familiares o amigos, e incluso tienden a concentrarse en los mismos barrios.

### Número de controles por caso

Cuando existe un número de casos suficiente, se suele seleccionar un control por cada uno. Cuando el número de casos es limitado se puede aumentar la potencia estadística del estudio para detectar un efecto determinado y seleccionar más de un control por cada caso. Esta última alternativa es muy útil cuando el coste de seleccionar a un control es relativamente bajo.

Como norma general, cuando la razón de controles por caso exceda el valor de 4:1, la ganancia en términos de potencia estadística es muy pequeña comparada con el coste de seleccionar a los controles.

### Número de grupos control

Para valorar la posibilidad de que se haya cometido un sesgo en la selección de los controles, algunos autores recomiendan, si es posible, utilizar dos grupos control. Si se obtiene la misma estimación al comparar con cada uno de ellos, se podría asumir que no ha existido un sesgo de selección. A pesar de todo, siempre existe la posibilidad remota de que las dos estimaciones tengan el mismo grado de sesgo.

**Ejemplo 8.7.** El objetivo de un estudio era valorar el riesgo de padecer cáncer de vejiga asociado a la ocupación laboral, al consumo activo y pasivo de tabaco, la dieta, el consumo de café, analgésicos, edulcorantes y antecedentes de infección y litiasis urinaria (González et al., 1989). Para ello se estudiaron 497 casos y 583 controles hospitalarios, así como 530 controles poblacionales. El porcentaje de encuestas no realizadas en los controles de población fue del 34,3%, ligeramente superior que en los controles hospitalarios (29,5%). Las causas por las que no se realizó la encuesta fueron, principalmente, la dificultad para localizar a los controles (mayor en el grupo poblacional) y la negativa a ser entrevistado (también mayor en el grupo poblacional).

Para los controles hospitalarios utilizaron una lista amplia de diagnósticos de exclusión por ser enfermedades asociadas con los factores de estudio. Con el objeto de evitar que los controles pudieran concentrarse en alguna enfermedad asociada a las exposiciones, seleccionaron controles de la mayoría de servicios y con una amplia variedad de diagnósticos, como hernia inguinal, apendicitis, fractura de tibia, glaucoma, dolor dorsal y osteoartritis, entre otros. Además, ninguno de estos diagnósticos superaba el 7% del total de los controles hospitalarios. Los autores defendían la inclusión de un control poblacional, además del hospitalario, como precaución frente a la eventualidad de que ciertos hábitos relacionados con los factores de estudio fueran diferentes en ambos grupos. Contar con dos grupos control tenía, además, el objetivo de aumentar la precisión y el poder estadístico del estudio. Al comparar ambos grupos por las variables consideradas de interés no se observaron diferencias significativas, lo que sugiere que ambos grupos proceden de una misma población.

La recomendación de usar dos grupos control es difícil de llevar a la práctica por su coste en tiempo y dinero. Además, algunos autores argumentan que los investigadores no suelen depositar igual confianza en la validez de las comparaciones basadas en dos o más grupos diferentes, y que con grupos de comparación distintos hay que esperar a que se observen resultados distintos. ¿Qué sucede si en un estudio largo y costoso se observan resultados discrepantes con distintos grupos de comparación? Si los investigadores depositan mayor confianza en uno de ellos, los resultados del otro restarían credibilidad a sus hallazgos. En consecuencia, algunos epidemiólogos recomiendan escoger solo un grupo de comparación, en general aquel en el que se tenga mayor confianza.

### SESGOS EN LA SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES

Un sesgo de selección aparece cuando los casos o los controles son incluidos o excluidos de un estudio debido a alguna característica relacionada con la exposición. Aunque

los sesgos se explican con detalle en el capítulo correspondiente, a continuación se mencionan los más importantes.

El grupo de casos debe incluir todos los casos que aparecen en una población definida o bien una muestra representativa. Si se dispone de un registro de enfermedad de base poblacional, como los que suelen existir para cáncer o enfermedades congénitas, esta será la fuente de elección, ya que se tendrá una lista exhaustiva de todos (o casi todos) los casos. Si no se dispone de este tipo de registros, debe recurrirse a otras fuentes, en general servicios hospitalarios u otros centros sanitarios. En esta situación, la inclusión de los casos está relacionada con la probabilidad de que hayan sido diagnosticados y admitidos en dichos servicios o centros. Si esta probabilidad depende de factores como el grado de especialización o el prestigio del servicio, o bien de características del paciente (lugar de residencia, clase socioeconómica, etc.), y estos factores están relacionados con el hecho de haber sido expuestos, la muestra de casos no será representativa y se obtendrá una estimación sesgada del efecto.

Otro sesgo de selección que puede presentarse en los estudios de casos y controles es el *sesgo de Berkson*. Suele ocurrir cuando la combinación de la exposición y la enfermedad en estudio aumenta la probabilidad de ingreso en un hospital, lo cual conduce a una frecuencia de exposición sistemáticamente mayor en los casos que en los controles hospitalarios. El resultado es una estimación sesgada de la OR.

El uso de casos prevalentes en lugar de incidentes puede dar lugar a un error sistemático que se conoce con el nombre de *sesgo de Neyman* o *de supervivencia selectiva*. La prevalencia depende tanto de la duración de la enfermedad, que se verá afectada por el tratamiento y la atención sanitaria recibida, como de la letalidad de la enfermedad. Por estas razones, los casos prevalentes pueden no ser representativos de todos los casos.

El llamado *sesgo de detección* aparece como consecuencia de la existencia de una diferente probabilidad de diagnosticar a los casos y a los controles. Este sesgo mereció la atención de muchos investigadores a raíz

de la controversia surgida con el uso de estrógenos y el riesgo de padecer cáncer de endometrio. Se argumentó que la exposición (uso de estrógenos) estaba asociada a una mayor probabilidad de que los médicos detectaran la enfermedad, ya que las mujeres que utilizaban estrógenos eran visitadas con mayor frecuencia y de forma más cuidadosa que las que no los consumían. Sin embargo, la asociación entre el uso de estrógenos y el cáncer de endometrio permaneció después de considerar el posible efecto de un sesgo de detección.

### EMPAREJAMIENTO (*MATCHING*)

El emparejamiento (*matching*) se refiere al proceso de seleccionar uno o más controles que se asemejen a un caso en los valores de determinadas variables, con la finalidad de controlar potenciales factores de confusión (p. ej., seleccionar para cada caso un control del mismo sexo y de edad similar).

El emparejamiento indirecto se utiliza cuando los potenciales factores de confusión son identificables, pero difícilmente medibles. Si se quieren controlar determinadas variables socioeconómicas o ambientales, se puede decidir equiparar a los casos y controles por el barrio de residencia, asumiendo que es una buena aproximación de aquellas variables.

Para que el emparejamiento sea útil, debe realizarse por una variable que sea un potencial factor de confusión, es decir, relacionada tanto con el factor de estudio (exposición) como con la variable de respuesta (enfermedad). En caso de que no sea así, se pierde eficiencia y se disminuye la validez de la comparación entre los casos y los controles, fenómeno que se conoce como sobreemparejamiento (*overmatching*). Este fenómeno también se produce cuando el emparejamiento no se acompaña de una técnica de análisis para datos apareados.

Aunque es una técnica que se ha usado ampliamente, sus múltiples inconvenientes, junto con el desarrollo de las técnicas de análisis multivariante, han disminuido su atractivo. Las ventajas y desventajas del emparejamiento se resumen en el **cuadro 8.1**.

### Cuadro 8.1 Ventajas y desventajas del emparejamiento

#### Ventajas

- Es un proceso fácil de comprender.
- Equilibra el número de casos y controles en cada categoría de la variable por la que se empareja.
- Facilita la detección de una interacción de la exposición y el factor por el que se aparea siempre que este tenga un gran efecto sobre el riesgo de padecer la enfermedad y sea poco frecuente en la población.
- Si el emparejamiento es perfecto, como sucede con las variables dicotómicas o las cuantitativas cuando se aparea exactamente por el mismo valor de la variable, el efecto de confusión se controlará por completo.

#### Desventajas

- No se podrá estudiar el efecto de la variable por la que se empareja sobre la enfermedad.
- Solo se previene el posible efecto de confusión de las variables por las que se ha emparejado e, indirectamente, por aquellos factores que están muy relacionados con ellas.
- Permite evaluar la existencia de interacción, pero no su estudio detallado.
- Es un proceso laborioso que requiere mucho tiempo y puede alargar la duración del estudio.
- Reduce la flexibilidad del análisis, al ser necesario utilizar técnicas para datos apareados.
- Si se empareja por una variable que no es un factor de confusión se obtendrá una estimación poco precisa.
- Aumenta la complejidad del estudio, a menudo con escaso beneficio, en términos de precisión y exactitud del estimador.

Existen algunas situaciones en las que el emparejamiento puede ser útil e incluso deseable. Para determinadas variables, si durante el diseño del estudio no se emplea el emparejamiento, el control de su posible efecto de confusión se hace muy difícil. Por ejemplo, cuando se selecciona un caso según el barrio de residencia, que está corre-

lacionado con multitud de variables (p. ej., estatus socioeconómico, hábitos dietéticos, utilización de los servicios sanitarios, etc.), es útil emparejarlo a un control que viva en el mismo lugar. Si los controles fueran seleccionados al azar de la población general y posteriormente se estudiara la asociación entre el barrio de residencia y la enfermedad, es muy probable que muy pocos controles procedieran del mismo barrio que los casos, por lo que el efecto de esta posible variable de confusión no quedaría controlado, por la imposibilidad de realizar un análisis estratificado o multivariante.

También es útil cuando el número de casos es muy pequeño, ya que en esta situación es muy posible que las características basales entre casos y controles difieran sustancialmente debido a variabilidad en el muestreo. Además, si la muestra es pequeña no permitirá un análisis de subgrupos, en el que además se tenga en cuenta el efecto de los posibles factores de confusión. El emparejamiento de varios controles por caso permitirá solucionar, al menos parcialmente, este problema.

También es útil cuando se desea controlar el efecto de un factor de confusión que se distribuye de forma muy desigual entre los casos y los controles.

**Ejemplo 8.8.** Supongamos un estudio que desea estimar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado al consumo de tabaco en hombres de 20 a 44 años de edad. Dado que la edad está relacionada con la exposición (consumo de tabaco) y también con la enfermedad (IAM), puede considerarse un potencial factor de confusión. Si se opta por un diseño no emparejado y se selecciona una muestra aleatoria de controles, una forma de controlar el efecto de la edad es realizar un análisis estratificado. Otra forma de diseñar el estudio sería seleccionar una muestra de casos y emparejar los controles en distintas categorías de edad (p. ej.,  $\pm 2$  años). En el estudio sin emparejamiento los casos predominarán en las edades mayores, mientras que los controles se distribuirán uniformemente entre todos los grupos de edad. De hecho, en los grupos de edad más jóvenes habrá muy pocos casos, si es que hay alguno. Si en un

grupo no existe ningún caso, la información sobre los controles en este grupo no tendrá ninguna utilidad. Además, las estimaciones del riesgo en los estratos será más imprecisa (tendrá una variancia mayor) en las situaciones en que exista un desequilibrio en el número de casos y controles.

Sin embargo, la reducción de la variancia que se consigue con el emparejamiento es modesta. Se suele alcanzar una reducción de entre un 5 y un 15% de la variancia del estimador. Las mayores reducciones se consiguen cuando existe una asociación muy importante entre la enfermedad en estudio y el factor de confusión (riesgo relativo [RR] >20).

La conclusión es que el emparejamiento debe utilizarse casi exclusivamente en estudios de casos y controles y en contadas ocasiones. Existen técnicas de análisis que permiten controlar el efecto de los factores de confusión de forma mucho más eficiente.

## INFORMACIÓN SOBRE LA EXPOSICIÓN

La secuencia temporal causa-efecto de los estudios de casos y controles obliga a la obtención de información sobre la historia de exposiciones pasadas, es decir, de forma retrospectiva. Por esta razón, las encuestas, ya sean personales, telefónicas o mediante cuestionarios autoadministrados, son el método más utilizado para recoger dicha información. También pueden emplearse medidas biológicas asumiendo su estabilidad a lo largo del tiempo.

En ocasiones, se recoge la información a partir de personas próximas (familiares, amigos, etc.) a los sujetos incluidos en el estudio cuando estos no son capaces de proporcionarla. El uso de informadores indirectos es muy útil cuando la enfermedad tiene una elevada letalidad y en los que la serie de casos es muy pequeña, ya que la falta de información de los individuos que han muerto puede causar un sesgo importante. Deben emplearse tanto en los casos como en los controles y, siempre que sea posible, validar la información sobre la exposición, comparando la dada por una muestra de sujetos participantes en el estudio

con la ofrecida por su correspondiente informador indirecto.

La elección de la fuente de información depende de la exposición que se quiere medir. Si, por ejemplo, el interés está en determinar el número de cigarrillos y el tiempo que hace que fuma, lo mejor será preguntárselo directamente al individuo, ya que esta información no suele constar en las historias clínicas. Además, si el consumo de cigarrillos está relacionado con la enfermedad en estudio, probablemente se registre mucho mejor esta variable en los casos que en los controles.

**Ejemplo 8.9.** Supongamos un estudio en que los casos son pacientes afectados de bronquitis crónica, mientras que los controles son sujetos que padecen artrosis. Es muy posible que en las historias de los casos conste con detalle su hábito tabáquico, pero en la de los controles solo esté registrado si fuma o no. En este caso, el grado con que se identifica la exposición en uno y otro grupo es muy diferente, lo que conducirá a unos resultados sesgados.

En otras ocasiones es mejor obtener la información de las historias clínicas, en especial cuando se trata de los resultados de pruebas realizadas a los pacientes.

**Ejemplo 8.10.** En un estudio se describió la concordancia entre la información dada por las pacientes y sus médicos con respecto a la práctica de la tinción de Papanicolaou y su resultado (Walter et al., 1988). Los datos procedían de un estudio de casos y controles recogidos mediante entrevista personal. Posteriormente, se contactó con los respectivos médicos de cabecera o del centro de planificación familiar con el fin de verificar la información. Al comparar los hallazgos histológicos encontraron que existía bastante concordancia si se consideraban solo como «normal-anormal», pero cuando se solicitaba el diagnóstico exacto de los resultados anormales la concordancia disminuyó sensiblemente. Las displasias eran clasificadas a menudo por las pacientes como cáncer, y viceversa. Las diferencias pueden deberse a que el médico ha proporcionado una información deficiente o incompleta, o simplemente a que las pacientes no reconocen las diferencias entre una displasia y una neoplasia invasiva. Cuando los autores

calcularon los resultados por separado para los casos y los controles, se observó que en los primeros los datos eran más concordantes que en los segundos. Los casos estaban quizá más motivados para responder a este tipo de preguntas debido a que padecían una enfermedad grave. Además, es muy posible que les hicieran preguntas similares mientras duraba el proceso diagnóstico, y de este modo tuvieran más tiempo de considerar sus respuestas.

## Sesgo de memoria

Los estudios de casos y controles se han criticado muy a menudo a causa de que la información sobre la exposición se recoge retrospectivamente y, de este modo, se facilita la posibilidad de incurrir en un sesgo de memoria. Este sesgo suele ocurrir en enfermedades graves o cuando suponen un fuerte trauma psicológico, como las malformaciones congénitas. En estas circunstancias es muy posible que los casos recuerden sus antecedentes personales con mucho más detalle que los controles, al estar más sensibilizados por la enfermedad y porque sus médicos les habrán preguntado con insistencia por ellos. La presencia y la magnitud de este sesgo varían según la exposición.

**Ejemplo 8.11.** En un estudio cuyo objetivo era evaluar su presencia en madres de niños con malformaciones congénitas, se obtuvo información mediante entrevista personal sobre ocho posibles exposiciones durante el embarazo y se comparó con la registrada en la historia clínica del obstetra. Se consiguió la misma información, y de las mismas fuentes, de un grupo de madres de hijos sin malformaciones, que sirvió de control (Werler et al., 1989). La información sobre cinco de las ocho exposiciones fue igual de exacta en los casos que en los controles, pero los antecedentes de infección durante el embarazo, de infertilidad tratada o no, y de utilización de métodos anticonceptivos durante 2 semanas o más después del último período menstrual, fue mucho más exacta en los casos que en los controles.

Estos resultados indican que el sesgo de memoria puede estar presente en algunas

exposiciones y no en otras. Este hecho no es sorprendente, y probablemente se deba a una mezcla de memoria, emoción e impresiones de las personas sobre los riesgos asociados a un determinado factor. Sin embargo, es muy difícil poder determinar *a priori* en qué exposiciones es más posible que exista un sesgo de memoria.

La probabilidad de que se produzca este sesgo aumenta cuando se recoge información sobre varios factores de forma simultánea. Puede intentarse prevenir seleccionando como controles pacientes con enfermedades similares a la de estudio. Por ejemplo, en el caso de estudiar un determinado tipo de cáncer, el grupo control estaría formado por pacientes con otros cánceres, o si la enfermedad de interés es una malformación determinada, estaría constituido por madres de niños con otras malformaciones. Si se adopta esta estrategia, hay que tener la seguridad de que la exposición en estudio no está relacionada con las enfermedades que componen el grupo control, porque de otro modo se incurriría en un sesgo de selección.

## Sesgo del entrevistador

Puede aparecer siempre que el encuestador (u observador, en general) tenga conocimiento del grupo al que pertenece el sujeto al que está entrevistando y del objetivo del estudio. A la mayoría de los investigadores les gusta obtener resultados positivos y, de forma involuntaria, pueden preguntar con más detalle e insistencia a los casos que a los controles. Por ello, cuando la información se recoge a través de un cuestionario y siempre que los recursos lo permitan, es preferible que el encuestador sea alguien ajeno al equipo que ha diseñado el protocolo.

La forma de evitar este problema es que el encuestador no sepa si entrevista a un caso o a un control. Sin embargo, esto puede ser difícil de conseguir cuando los controles son personas sanas. Además, es muy posible que los casos antes o durante la entrevista digan alguna frase o comentario que haga sospechar al encuestador. De todos modos, siempre que sea posible se intentará que los entrevistadores permanezcan «ciegos»

al grupo al que pertenece cada persona, e igualmente que no conozcan la hipótesis que se está evaluando.

## ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES QUE EVALÚAN MEDIDAS PREVENTIVAS

Existen medidas preventivas muy utilizadas y aceptadas tanto por la población como por los profesionales sanitarios que nunca se han evaluado mediante un ensayo clínico. Por ejemplo, aunque se han publicado multitud de estudios que sugieren la efectividad del cribado para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, la mayoría de los resultados se sostienen en la comparación de las tasas entre poblaciones con diferente intensidad en sus programas de cribado o de una misma población durante distintos períodos de tiempo. Dada la probabilidad de sesgo en los resultados de estos estudios, se podría dudar de que la relación entre la aplicación de un programa de despistaje y la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello fuera causal. Aunque la evidencia debería proporcionarla un ensayo clínico, la realización de este estudio es difícil, ya que el cribado está considerado, tanto por el público general como por los profesionales sanitarios, una prueba útil.

Cuando la práctica de un método de cribado es muy frecuente, se puede utilizar el diseño de casos y controles para evaluar su eficacia. Si la medida es eficaz para prevenir una enfermedad y se ha aplicado en una población concreta, los individuos que la componen y que mueran a causa de esta enfermedad deberían haberse sometido a cribado con menos frecuencia que el resto de la población. Así pues, la comparación entre el antecedente de cribado de los casos que mueren por la enfermedad y el de los controles da una estimación del efecto protector del cribado.

Los estudios de casos y controles que evalúan la eficacia de un método de cribado tienen características propias. En primer lugar, el cribado está implicado directamente en el propio proceso, ya que conduce al diagnóstico precoz con independencia de

que el tratamiento aplicado de forma temprana sea o no eficaz. En consecuencia, la población sometida con regularidad a algún tipo de técnica de detección precoz tendrá una alta frecuencia de casos descubiertos durante el intervalo de detección (período de tiempo transcurrido entre la detección de la enfermedad por cribado y el momento en que habría sido diagnosticada por los cuidados médicos habituales en ausencia del cribado). Si una persona se considera caso en función de una característica de la enfermedad que se manifiesta durante ese intervalo, habrá un exceso de casos detectados por cribado y, por consiguiente, se enmascarará su posible efecto beneficioso.

Es necesario que los casos se elijan en función de las manifestaciones que desarrollen después del intervalo de detección. Una variable de respuesta que cumple esta condición es la mortalidad. El grupo de casos lo formarían aquellos individuos que murieron de la enfermedad y que se diagnosticaron como resultado del despistaje, así como los que murieron y cuya enfermedad se descubrió cuando ya había dado síntomas. En el grupo control se incluirían todos los miembros vivos (personas que no han padecido nunca la enfermedad más aquellos que sí la padecen) de la población de donde proceden los casos. A simple vista puede parecer extraño incluir individuos con la enfermedad en el grupo control, pero si el diagnóstico temprano es eficaz, lo más probable es que las personas que sepan que padecen la enfermedad hayan sido sometidas a cribado. Si estos individuos se excluyeran de manera sistemática, se tendería a reducir la estimación del efecto protector del cribado.

En ocasiones no resulta sencillo recoger la historia de exposición de los registros de los casos que han muerto. En esta situación se pueden elegir como casos los individuos que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad. El grupo control estará formado por todas aquellas personas de la población de donde procedan los casos, pero que no tengan la característica que los define, es decir, que no padezcan la enfermedad en estadios avanzados. Ello significa que entre

los individuos potencialmente elegibles habrá personas sin la enfermedad, con independencia de si se les han aplicado o no medidas preventivas, y otras en las que la enfermedad estará menos avanzada, se haya o no descubierto después de un cribado.

Sin embargo, un error frecuente es elegir como grupo control solo pacientes con manifestaciones poco avanzadas de la enfermedad y comparar sus antecedentes de exposición con los del grupo de casos. Esta comparación no es apropiada, ya que con toda probabilidad su historia de cribado no será representativa de la población de donde provienen los casos. En la mayoría de las ocasiones la enfermedad se habrá detectado gracias al cribado, por lo que su exposición será superior, en promedio, a la de la población.

## VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

La mayor ventaja de los estudios de casos y controles es el grado de información que ofrecen, ya que puede estudiarse un gran número de casos de una enfermedad, mientras que en un estudio de cohortes solo unos pocos la desarrollarán. Esta ventaja se ve acrecentada cuando se estudian enfermedades poco frecuentes. Además, permiten evaluar varios factores de riesgo de forma simultánea y la existencia de interacciones entre ellos.

Una segunda ventaja es su eficiencia, ya que se realizan en mucho menos tiempo y con un coste menor que los estudios de cohortes, al no tener que realizar el seguimiento de los pacientes durante el período de latencia de la enfermedad.

Por último, permiten estudiar exposiciones que son raras en la población general, siempre y cuando estén asociadas a la enfermedad en estudio. Por ejemplo, la exposición a las anilinas es rara en la población general, pero está relacionada con el cáncer de vejiga, por lo que es una exposición que podrá investigarse de manera eficiente mediante un estudio de casos y controles.

Su limitación más importante es que existe un riesgo elevado de introducción de

sesgos tanto en la selección de los grupos como en la información que se obtiene sobre los factores de riesgo. Los estudios de cohortes, al elegir la población a partir de la exposición, están menos sujetos a la introducción de errores sistemáticos.

Los estudios de casos y controles no proporcionan una estimación directa de la incidencia ni de la prevalencia de una enfermedad, ya que la proporción de los participantes en el estudio que tienen la exposición está determinada por el investigador, no por la proporción que existe en la comunidad. Una excepción son los estudios poblacionales en los que se asume que la tasa del grupo control es representativa de toda la población y además se conoce su incidencia. A partir de esta información puede calcularse la incidencia en el grupo expuesto y no expuesto (**cuadro 8.2**). Los estudios de casos y controles permiten estimar directamente el riesgo de padecer una enfermedad asociado a un determinado factor de riesgo.

El **cuadro 8.3** resume las ventajas y limitaciones de estos estudios. En general, en la exploración inicial de una hipótesis son mucho más útiles los estudios de casos y controles por su eficiencia en tiempo, coste y posibilidad de estudiar varios factores de forma simultánea. En el caso de que se requiera una mayor evidencia, los estudios de cohortes, siempre que sean factibles, ofrecen datos sobre la evaluación de una asociación de una manera más directa y con una metodología distinta a la aplicada a los estudios de casos y controles.

## DISEÑOS HÍBRIDOS

Los diseños híbridos tienen características tanto de los estudios de cohortes como de los de casos y controles, pero obvian algunas de sus desventajas. Se caracterizan por analizar todos los casos aparecidos en una cohorte estable seguida en el tiempo y utilizar como controles solo una muestra de los sujetos de esa misma cohorte. Según el plan de muestreo que se utilice para constituir los grupos a partir de los componentes de la cohorte, pueden diferenciarse dos tipos generales de diseños: estudios de casos y contro-

### Cuadro 8.2 Cálculo de las tasas de incidencia a partir de un estudio de casos y controles

Para el cálculo de las tasas de incidencia es imprescindible conocer la incidencia de la enfermedad en toda la población (p. ej., a partir de registros de enfermedad) y asumir que la prevalencia de exposición en el grupo control es representativa de toda la población.

La incidencia en toda la población ( $I_t$ ) es igual a la media ponderada de las incidencias según varios grados de exposición, y el factor de ponderación es la proporción de individuos en cada grado. De este modo, la  $I_t$  es la suma de la incidencia en el grupo expuesto ( $I_e$ ) multiplicado por la proporción de expuestos en toda la población ( $P_e$ ) y de la incidencia en el grupo no expuesto ( $I_o$ ) multiplicado por la proporción de no expuestos en la población ( $P_o$ ):

$$I_t = (I_e \times P_e) + (I_o \times P_o)$$

Dado que el riesgo relativo (RR) es la razón de incidencias entre el grupo expuesto y el no expuesto, la incidencia en el grupo expuesto será igual a:

$$I_e = RR \times I_o$$

Por tanto:

$$I_t = (RR \times I_o \times P_e) + (I_o \times P_o)$$

En un estudio de casos y controles, la RR se puede sustituir por la *odds ratio* (OR):

$$I_t = (OR \times I_o \times P_e) + (I_o \times P_o)$$

Despejando, se obtendrá la incidencia en el grupo no expuesto ( $I_o$ ):

$$I_o = \frac{I_t}{(OR \times P_e) + P_o}$$

Una vez calculada la incidencia en el grupo no expuesto, basta multiplicarla por la OR y se obtendrá la incidencia en el grupo expuesto.

los anidados dentro de una cohorte y estudios de cohorte y casos.

Dado que la incidencia de la mayor parte de las enfermedades que se estudian es relativamente baja, interesa seleccionar todos los casos que aparecen en la cohorte, aunque

### Cuadro 8.3 Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles

#### Ventajas

- Resultan útiles para estudiar enfermedades poco frecuentes.
- Son un buen diseño para estudiar enfermedades con largos períodos de latencia.
- Permiten estudiar exposiciones poco frecuentes siempre que estén asociadas a la enfermedad.
- Pueden evaluar múltiples factores de riesgo para una sola enfermedad.
- Su duración es relativamente corta.

#### Desventajas

- Es fácil que se introduzcan errores sistemáticos tanto en la selección de los grupos como al recoger la información.
- En ocasiones es difícil establecer la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad.
- No son un buen diseño para estudiar más de una enfermedad de forma simultánea.
- No permiten calcular la incidencia ni la prevalencia de la enfermedad.

podría utilizarse cualquier otra fracción de muestreo. Por el contrario, los controles serán una muestra de sujetos procedentes de la cohorte inicial, con lo que se pierde precisión estadística; sin embargo, este hecho se compensa por la considerable reducción en el número de sujetos estudiados y del coste en la recogida de datos y el tiempo de seguimiento, y por un mayor control de calidad de la recogida y del procesamiento de los datos.

### Estudios de casos y controles anidados en una cohorte

A partir de un estudio de cohortes ya realizado o que se está llevando a cabo se identifican todos los sujetos que han desarrollado la enfermedad, que constituirán el grupo de casos. En el momento en que aparece un caso se selecciona aleatoriamente uno o varios controles entre los sujetos de riesgo en ese momento (plan de muestreo por densidad de incidencia). Los controles pueden emparejarse con los casos, y es conveniente hacerlo

por alguna variable dependiente del tiempo, como los años de permanencia en la cohorte. Además, un mismo sujeto podría seleccionarse como control en más de una ocasión para casos diferentes, o podría seleccionarse como control en un momento determinado y considerarse como caso posteriormente si desarrolla la enfermedad.

Este diseño está indicado cuando es necesario realizar mediciones muy costosas. Comparten con los estudios de cohortes el hecho de utilizar como estudio a un grupo definido de personas (cohorte) que son seguidas durante un período de tiempo, y que la información sobre los factores de riesgo de interés y las variables principales se ha recogido al inicio del seguimiento, de forma prospectiva y antes de que se desarrolle la enfermedad, lo que elimina algunos sesgos de información que hubieran podido aparecer si se hubiera utilizado un diseño clásico de casos y controles. Además, comparten con los de casos y controles el plan de muestreo: se recogen todos los casos de la enfermedad y una muestra de controles representativa de la población de la que proceden los casos con riesgo de enfermedad, pero que en el momento en que se seleccionaron como controles aún no la habían desarrollado.

**Ejemplo 8.12.** Un ejemplo de un estudio de casos y controles anidado es un estudio que investigaba la relación entre las concentraciones séricas de colesterol y el cáncer de colon (Sidney et al., 1986). La cohorte en que se anidaba el estudio consistía en 48.314 individuos a los que se había practicado un examen de salud, y que fueron seguidos durante un período promedio de 7,2 años (más de 348.000 personas-año) para observar el desarrollo de cáncer de colon. Los 245 individuos de la cohorte que desarrollaron la enfermedad se consideraron casos, y para cada uno de ellos se seleccionaron cinco controles. Los casos y los controles se emparejaron por la edad, el sexo y el tiempo transcurrido desde el primer examen. En lugar de tener que analizar el colesterol y otras variables en todos los miembros de la cohorte, los investigadores concentraron todos sus esfuerzos en los 245 casos y sus controles, una muestra mucho más pequeña y asequible.

## Estudios de cohorte y casos

En estos estudios se selecciona aleatoriamente una muestra (subcohorte) de la cohorte inicial, que servirá como grupo de comparación para todos los casos que aparezcan durante el seguimiento, con independencia de si ya pertenecían o no a la subcohorte. En resumen, se eligen todos los casos de la cohorte inicial aparecidos durante el seguimiento, y su información se compara con la procedente de una muestra de la cohorte inicial. Lo que se persigue es obtener una nueva cohorte, con menos sujetos que la inicial, en la que los casos están sobrerrepresentados. Esta sobrerrepresentación de los casos debe tenerse en cuenta en el análisis, ya que no podrá analizarse como si se tratara de un estudio de cohorte tradicional.

La misma subcohorte puede servir de grupo de comparación para el estudio de diversas enfermedades. Si se deseara estudiar la relación entre determinados factores de riesgo y la aparición de dos enfermedades bastaría con comparar los casos de cada enfermedad con la misma subcohorte seleccionada.

Este diseño permite determinar las tasas de incidencia de la enfermedad y no solo el riesgo relativo.

**Ejemplo 8.13.** Un ejemplo de diseño de cohorte y casos es un estudio que estimaba la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer de mama (Van der Brandt et al., 1995). La cohorte inicial estaba constituida por 62.573 mujeres de entre 55 y 69 años de edad en las que se evaluaban aspectos relacionados con la dieta y el cáncer. Los investigadores seleccionaron de forma aleatoria una subcohorte de 1.812 mujeres, que fueron seguidas bianualmente para recoger información detallada sobre covariables de interés. Los casos fueron las 422 mujeres que desarrollaron cáncer de mama durante el seguimiento de la cohorte inicial. Estos casos podían proceder de la subcohorte o de la cohorte inicial. Nótese que se ha podido recoger información más exacta y detallada de 1.812 mujeres que de las 62.573 de la cohorte inicial. Además, estas 1.812 mujeres pueden servir de denominador no solo para evaluar hipótesis relacionadas con el cáncer de mama, sino con otros tipos de cáncer.

La elección de una u otra alternativa de diseño depende sobre todo del tipo de datos que el investigador necesita procesar. Si el procesamiento o ciertas características de los datos cambian con el tiempo, son más ventajosos los diseños anidados. Por el contrario, si se puede asumir la estabilidad de la información en el tiempo, la posibilidad de estudiar múltiples enfermedades con el mismo grupo de comparación hace que los diseños de cohorte y casos sean de elección.

## BIBLIOGRAFÍA DE LOS EJEMPLOS

- Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-41.
- González CA, López-Abente G, Errezola M, Escolar A, Izarzugaza I, Riboli E, et al. Diseño y realización de un estudio multicéntrico caso control sobre cáncer de vejiga en España. *Med Clin (Barc)* 1989;92:646-51.
- Sidney S, Friedman GD, Hiatt RA. Serum cholesterol and large bowel cancer. *Am J Epidemiol* 1986;124:33-8.
- Van der Brandt PA, Goldbohm RA, Van't Veer P. Alcohol and breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:907-15.
- Walter SD, Clarke EA, Hatcher J, Stitt LW. A comparison of physician and patient of reports of pap smears histories. *J Clin Epidemiol* 1988;4:401-10.
- Werler M, Pober B, Nelson K, Holmes L. Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol* 1989;129:415-21.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *BMJ* 2000;320:1468.

- Caro JJ, Huybrechts KF. Case-control studies in pharmaco-economic research: an overview. *Pharmacoeconomics* 2009;27:627-34.
- DiPietro NA. Methods in epidemiology: observational study designs. *Pharmacotherapy* 2010;30:973-84.
- Fernández E. Estudios observacionales. En: Jiménez Villa J, Argimon Pallás JM, Martín Zurro A, Vilardell Tarrés M, editores. *Publicación científica biomédica. Cómo escribir y publicar un artículo científico*. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 163-72.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-52.
- Langholz B, Richardson D. Are nested case-control studies biased? *Epidemiology* 2009;20:321-9.
- Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
- Schulz KF, Grimes D. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002;359:431-4.
- Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* 2009;122:114-20.
- Sturmer T, Brenner H. Degree of matching and gain in power and efficiency in case-control studies. *Epidemiology* 2001;12:101-8.
- van Rein N, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lijfering WM. Suspected survivor bias in case-control studies: stratify on survival time and use a negative control. *J Clin Epidemiol* 2014;67:232-5.
- Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992;135:1019-28.
- Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992;135:1029-41.
- Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992;135:1042-50.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297.