

## Medicina Basada en la Evidencia

### Diseño de casos cruzados

*Eduardo Cuestas. Área de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Departamento de Docencia e Investigación. Hospital Privado. ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar*

Se trata de un diseño epidemiológico que permite identificar los desencadenantes a corto plazo de eventos agudos, ya que los diseños de casos y controles plantean serias dudas sobre la representatividad y cómo seleccionar a los controles, en la investigación de éstas situaciones. Para solucionar este planteo, Maclure en 1991 propuso seleccionar sólo casos (así no existía posible sesgo de selección) y comparar las exposiciones del período previo al evento con las exposiciones en períodos anteriores (del mismo caso, que sirven de control).

El diseño de casos cruzados (case-crossover, CCO) es un diseño de investigación desarrollado para intentar responder a las preguntas: ¿ha sido este evento desencadenado por algo inusual que ocurrió antes?, o bien ¿ha hecho el paciente algo inusual justo antes de desencadenarse la enfermedad? Centrándose en estudiar el momento del tiempo (período) en que ocurre el evento.

En el diseño CCO sólo se seleccionan casos, no hay sujetos control, ya que los controles son los mismos sujetos caso pero en un período diferente al del evento. De esta manera, en los CCO se compara la exposición en el "momento caso" con la exposición en uno, o varios, "momentos control". Así, las comparaciones se realizan intrasujeto. Esto presenta varias ventajas: a) sólo se necesita muestrear casos, por lo que los costos de los estudios son menores; b) no hay sesgos de selección al elegir a los sujetos control; y c) las posibles variables de confusión que se mantienen estables en el tiempo quedan automáticamente controladas por diseño. Así, la confusión potencial debida a edad, sexo, raza, personalidad, genética y otras características fijas conocidas y desconocidas, se elimina.

El diseño CCO tiene relación con otros diseños epidemiológicos, como los ensayos cruzados (crossover design), en el sentido de que existe un cambio en la exposición, aunque, a diferencia de los ensayos cruzados, el investigador no interviene sobre la exposición de los sujetos; y también con los estudios de

casos y controles emparejados, en los cuales los sujetos son seleccionados en función del efecto y cada "momento caso" se compara con uno o varios "momentos control". Aquí cada caso sirve como su propio control, emparejándose de esta manera por todas las variables que permanecen constantes entre el período "caso" y el "período control". Asimismo, también presenta similitudes con los estudios de cohortes retrospectivos, en los cuales las unidades de estudio son personas-tiempo, porque se valora la exposición de forma retrospectiva.

Sería adecuado aplicar un diseño CCO a su estudio epidemiológico, cuando la hipótesis se ajusta al diseño y, luego, ver si es factible, según el tipo de datos que se disponga. Para poder aplicar la metodología CCO deben cumplirse varios requisitos desde el punto de vista de la hipótesis: a) la aparición del efecto debe ser aguda (cuanto más rápida es la aparición del efecto sobre el riesgo, más adecuado es para CCO), y b) la exposición debe ser transitoria, de corta duración (la transitoriedad se valora desde la perspectiva de la persona expuesta).

En cuanto a la factibilidad de poder aplicar un diseño CCO en función de la clase de datos necesarios, en este tipo de estudios los datos se recogen, mediante una entrevista con el paciente, un familiar o una persona que conozca los hechos en estudio. Se recomienda hacer un estudio piloto para valorar: a) la viabilidad de reclutar pacientes rápidamente, para evitar el sesgo de recuerdo en las valoraciones de la exposición; y, b) si el número de discordancias entre pacientes es suficiente para los análisis.

Las limitaciones generales de los estudios con bases de datos, especialmente la ausencia de datos de factores de confusión (causada en gran parte por la dificultad de obtener información individual de los registros debido a la confidencialidad), desaparecen en gran medida en los estudios CCO, ya que un caso es considerado como su propio control, puesto que características como tipo de coche o habilidad al volante permanecen constantes.

El periodo de efecto de la exposición es el tiempo en que

la exposición ejerce su efecto sobre el riesgo, es decir, el periodo entre el mínimo retraso del efecto después de la exposición (periodo de inducción) y la máxima duración potencial del efecto de la exposición. El periodo de riesgo es el tiempo transcurrido justo antes de que se desencadene el evento, y se corresponde con la suma del periodo de inducción y de efecto. En la práctica suelen considerarse como equivalentes.

La amplitud del periodo de efecto debe ser inferida empíricamente. La amplitud de este periodo es crítica, porque tanto la sobrestimación como la infraestimación de la duración pueden diluir el efecto. Para controlar éste factor, se suele hacer un análisis de sensibilidad con distintos periodos, para detectar el más adecuado. Los periodos control se pueden construir a partir de: a) datos de la exposición de un periodo de tiempo comparable al del periodo de riesgo (por ejemplo mediante preguntas específicas) o b) información de la exposición en el pasado a partir de los datos de frecuencia habitual de exposición.

Dependiendo de la amplitud del período de tiempo estudiado, distintas exposiciones pueden hacer de desencadenantes. También se pueden estudiar exposiciones preventivas

Los métodos de análisis estadístico para el diseño CCO proceden de la consideración de cada persona como un estrato en un estudio de casos y controles, donde los casos y los controles son periodos de tiempo (intervalo de fechas en que ocurrió el evento). Por lo tanto, se define que las fechas en que se produce el evento son casos y las otras fechas son controles. El método supone que tanto la exposición como el tiempo entre la exposición y el evento son breves, por lo que sólo es adecuado para evaluar efectos a corto plazo. Maclure et al<sup>2</sup> recomiendan que los cálculos se realicen utilizando el estimador de Mantel-Haenszel y usando regresión logística condicional.

Si los datos control se disponen como un periodo de tiempo comparable al periodo de riesgo, el análisis se realizará mediante el mismo método que para casos y controles emparejados, obteniéndose como medida de asociación odds ratio (OR). Si los datos control proceden de información de la exposición en el pasado a partir de los datos de frecuencia usual de exposición, al tener en cuenta los tiempos de exposición y no exposición se puede calcular el riesgo relativo (RR).

El diseño CCO fue utilizado inicialmente para valorar el efecto de exposiciones medidas individualmente, y no era aplicable a exposiciones con una tendencia temporal, para evitar este inconveniente, Navidi<sup>3</sup> desarrolló una

variante de este diseño, el CCO bidireccional, que se caracteriza porque presenta periodos de tiempo control anteriores y posteriores al del evento, lo que permite controlar el efecto de la tendencia temporal a largo plazo y de la estacionalidad (tendencia temporal a corto plazo) en la variable exposición.

El diseño CCO supone un gran avance para el estudio de desencadenantes a corto plazo de eventos agudos, como muerte súbita, infartos agudos de miocardio o accidentes de tráfico, ya que los tradicionales diseños de casos y controles planteaban serias dudas sobre cómo seleccionar los controles y sobre su representatividad. En el caso de exposiciones ecológicas con tendencia temporal, el diseño CCO presenta como ventaja con respecto a otros métodos más tradicionales, como los modelos de regresión de Poisson no paramétricos, el permitir controlar por diseño la influencia de la tendencia temporal, sin la dificultad de establecer los grados de libertad que sí presentan los modelos de regresión de Poisson no paramétricos. Las desventajas del diseño CCO son, además de ser relativamente recientes en el tiempo, la necesidad de inferir los periodos de riesgo, cuya infraestimación o sobrestimación podría diluir el efecto del factor de exposición, y que algunas variantes bidireccionales utilizadas en el análisis de exposiciones con tendencia temporal parecen presentar menor eficiencia estadística que los modelos de regresión de Poisson.

## Bibliografía

1. Maclure M. *The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events.* *Am J Epidemiol.* 1991; 133:144-53.
2. Maclure M., Mittleman M.A. *Should we use a case-crossover design?* *Annu Rev Public Health.* 2000; 21:193-221.
3. Navidi W. *Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends.* *Biometrics.* 1998; 54:596-605.