



# Lectura crítica en pequeñas dosis

## Estudios de casos cruzados

M. Molina Arias

Publicado en Internet:  
23-noviembre-2015

Manuel Molina Arias:  
mma1961@gmail.com

Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia. AEP&AEPap. Editor de [www.cienciasinseso.com](http://www.cienciasinseso.com)

### Palabras clave:

- Diseños híbridos
- Estudio de casos cruzados
- Estudio de casos y autocontroles

### Resumen

Los estudios de casos cruzados o casos y autocontroles, responden a la pregunta de si se ha producido algún evento inusual que haya podido favorecer la aparición del suceso o enfermedad en estudio. En este tipo de estudios cada sujeto ejerce como su propio control, comparándose momentos-caso con momentos-controles dentro de cada individuo. Se consigue así evitar el sesgo de selección de los controles y el mantener equilibradas las variables de confusión que puedan existir y se mantengan estables a lo largo del estudio.

## Case-crossover studies

### Key words:

- Hybrid designs
- Cross-case study
- Self-monitoring case studies

### Abstract

The case-crossover studies or self-monitoring cases answer the question of whether there has been any unusual event that has been promoting the emergence of the event or disease under study. In this type of study, each subject serves as his or her own control, comparing case times with control times within each individual. This avoids bias selection of controls and maintains balanced confounding variables that may exist, so that they remain stable throughout the study.

Si queremos determinar la influencia de una determinada exposición en el desarrollo de una enfermedad podemos realizar un estudio de casos y controles. En estos, se parte de dos grupos de población que se diferencian en función de la presencia (casos) o ausencia (controles) de la enfermedad en estudio<sup>1</sup>. Así, podemos comparar el nivel de exposición entre casos y controles para ver si podemos encontrar una asociación entre exposición y efecto. Uno de los aspectos fundamentales para que estos estudios tengan validez es que se haga

una correcta selección de los controles, que deben ser representativos del nivel de exposición al factor de riesgo evaluado en la población de la que proceden los casos.

Imaginemos que queremos saber si existe relación entre el tabaquismo y la producción de enfermedad isquémica coronaria. Podemos partir de los pacientes diagnosticados de infarto de miocardio, elegir el grupo de controles de la población general y estudiar el nivel de exposición al tabaco para ambos grupos para tratar de establecer si existe alguna

Cómo citar este artículo: Molina Arias M. Estudios de casos cruzados. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:373-6.

relación. Para este tipo de exposiciones y efectos más extendidos en el tiempo nos sirven muy bien los estudios de casos y controles.

Pero ahora pensemos en sucesos más abruptos en su producción. Si queremos determinar los factores que pueden hacer que los conductores se salgan en una curva, o si una comida copiosa puede favorecer la producción de un infarto, tendríamos mucha más dificultad en escoger los controles representativos de la población, ya que los factores de riesgo pueden ejercer su efecto instantes antes de desarrollarse el evento, además de la dificultad añadida que tiene el distinguir los factores desencadenantes de los eventos agudos.

Es para este tipo de situaciones para las que se propuso un nuevo diseño, el estudio de casos cruzados (ECC), también llamado de casos y autocontroles<sup>2</sup>.

Estos estudios, que se centran en el momento en el que se produce el evento, tratan de responder a la pregunta de si se ha producido algo inusual que ha favorecido el evento, para lo cual se seleccionan solo casos y se comparan las exposiciones inmediatamente antes del evento con las de otros momentos anteriores, que sirven de control. De esta forma, cada sujeto sirve como su propio control, controlándose todos aquellos factores de confusión que permanecen estables a lo largo del estudio (tanto conocidos como desconocidos) y evitándose sesgos en la selección de controles.

Este tipo de diseño puede recordarnos al de casos y controles emparejados. En éstos, por cada caso se elige uno o varios controles de unas características similares, comparándose el caso con su control o controles. En el ECC cada sujeto es su propio control y lo que se comparan son el momento-caso con el momento-control de cada individuo.

Otro estudio similar sería el ensayo clínico cruzado<sup>3</sup>, en el que todos los participantes son sometidos, en distintos periodos, tanto a la intervención en estudio como a la de control. La diferencia fundamental con los ECC es que éstos son estudios observacionales, por lo que el investigador no interviene sobre la exposición.

## FUNDAMENTOS DEL DISEÑO

Existen dos requisitos fundamentales para poder llevar a cabo un ECC. Por un lado, la aparición del efecto debe ser aguda y bien definida. Este tipo de diseño no nos sirve para enfermedades crónicas de carácter insidioso, en las que puede ser difícil reconocer el comienzo exacto de la enfermedad.

Por otro lado, la exposición debe ser transitoria, de corta duración. Por ejemplo, podría servirnos un ECC para determinar si conducir usando el móvil es un factor de riesgo para tener una colisión en un cruce, o si una comida copiosa favorece el desarrollo del infarto, pero no son útiles para factores que precisan una exposición prolongada, como el caso del tabaco y cáncer de pulmón, hábitos dietéticos e hipertensión, etc.

En función de la relación entre exposición y efecto, podemos definir una serie de periodos de tiempo característicos de los ECC<sup>4</sup> (Fig. 1):

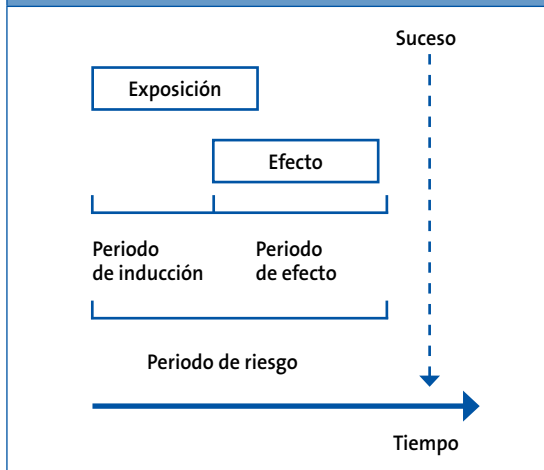
- Periodo de inducción: es el tiempo de retraso que se produce desde el inicio de la exposición hasta la producción del efecto.
- Periodo de efecto: es el intervalo de tiempo durante el que la exposición puede hacer aparecer el efecto estudiado.
- Periodo de riesgo: es la suma de los dos periodos previos, esto es, desde que se produce la exposición hasta el inicio del evento en estudio.

El periodo de inducción suele ser muy breve en la mayor parte de los estudios por lo que, en la práctica, periodo de riesgo y de efecto suelen ser equivalentes.

Es muy importante que estos periodos se especifiquen con claridad en el diseño del estudio. Una mala estimación del periodo de efecto, tanto por exceso como por defecto, conlleva una dilución del efecto producido por la exposición, aumentando la dificultad de su detección por parte del estudio.

En cuanto al análisis estadístico de los ECC, suele considerarse cada participante como si fuese un estrato de un estudio de casos y controles emparejados, en el que los casos y los controles son periodos de tiempo. Por este motivo, la forma de análisis

**Figura 1. Periodos de efecto, riesgo e inducción en los estudios de casos cruzados**



más utilizada es mediante el uso de modelos de regresión logística condicional y el test de Mantel-Haenszel, por lo que la medida de asociación habitual suele ser la *odds ratio*<sup>4</sup>.

Por último, comentar que todo lo dicho hasta ahora se corresponde con el ECC unidireccional, en el que existe una relación temporal muy puntual entre exposición y evento. Por ejemplo, un deslumbramiento con la producción de un accidente de tráfico. Sin embargo, en otras ocasiones la exposición puede ser más mantenida y tener cierta tendencia temporal, para lo cual se desarrollaron los ECC bidireccionales, en los que se seleccionan periodos de control anteriores y posteriores al efecto. Estos estudios pueden, a su vez, ser de varios tipos, pero no entraremos en detalle en este artículo, aunque puede consultarse la bibliografía<sup>5</sup>.

## UN EJEMPLO DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Para terminar, veamos cómo se aplican todos estos conceptos de los ECC haciendo una lectura crítica de un trabajo real sobre el riesgo de invaginación intestinal en vacunados frente a rotavirus<sup>5</sup>, cuya valoración crítica ha sido recientemente publicada<sup>6</sup>.

Se analizan 502 casos de invaginación intestinal ocurridos dentro del periodo de 30 días posterior a la vacunación con vacuna de rotavirus pentavalente.

Los autores eligen un diseño de casos y autocontroles unidireccional, por lo que el diseño nos garantiza que los controles sean representativos de los casos en cuanto al nivel de exposición al factor y distribución de variables de confusión, ya que se trata de los mismos sujetos.

Se definen claramente la exposición (vacuna) y el efecto (invaginación), considerándose cuatro intervalos de riesgo: 0-2, 3-7, 8-14 y 15-30 días después de cada dosis de vacunación. Este último es el que se considera el periodo control. Vemos, pues, que se consideran tres periodos de efecto distintos, analizándose el riesgo en cada uno de ellos. Se trata de un ECC unidireccional, con un periodo control que se sitúa dos semanas después de la exposición, momento a partir del cual se considera que, de producirse una invaginación, no debe estar relacionada con la vacuna.

En nuestro ejemplo, el periodo de inducción abarcaría desde el momento de la vacunación hasta el comienzo del periodo de control, a los 15 días de la vacunación. Como se considera riesgo ya desde el día de vacunación, el periodo de inducción sería inexistente. El periodo de riesgo, que coincidiría con el de efecto, abarca desde que se produce la vacunación hasta el momento en que se produce la invaginación, no más allá de los 15 días posvacunación.

Se utilizó un modelo de regresión de Poisson donde el logaritmo de la tasa de incidencia era una función lineal del periodo de riesgo y de la dosis de vacuna. El máximo riesgo se observó para el segundo periodo estudiado (3-7 días posvacunación) después de la primera dosis de vacuna con una razón de tasas de incidencia de 3,45. Podemos, pues, concluir, que existe riesgo de invaginación intestinal a los 3-7 días de la primera dosis de la vacuna pentavalente frente a rotavirus, por lo que habría que tenerlo en cuenta (el riesgo frente a los beneficios) antes de indicar la vacuna.

Y aquí finalizamos el tema de ECC, un diseño híbrido de los estudios de casos y controles en los que cada caso es su propio control y que permiten el estudio de efectos de comienzo agudo tras exposiciones transitorias previas. Como hemos visto, es

un tipo de diseño que se adapta muy bien al estudio de reacciones medicamentosas o vacunales, por lo que probablemente nos lo encontremos cada vez con más frecuencia entre la bibliografía que seleccionemos para su lectura.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Estudios observacionales (III). Estudios de casos y controles. *Evid Pediatr.* 2014;10:33.
2. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health.* 2000;21:193-221.
3. Mills EJ, Chan AW, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis and presentation of crossover trials. *Trials.* 2009;10:27.
4. 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.

## ABREVIATURAS

---

ECC: estudio de casos cruzados

## CONFLICTOS DE INTERÉS

---

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

5. Carracedo Martínez E, Tobías A, Saez M, Taracido M, Figueiras A. Fundamentos y aplicaciones del diseño de casos cruzados. *Gac Sanit.* 2009;23:161-5.
6. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation for worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine.* 2015;33:1017-20.
7. Rivas Fernández MA, Río-García MD. Vacuna del rotavirus: ¿debemos asumir riesgo de invaginación para evitar formas graves de diarrea aguda? *Evid Pediatr.* 2015;11:24.