

Estudio epidemiológico de casos y autocontroles: una aproximación conceptual y metodológica

Jorge Martín-Rodríguez,^a Cidronio Albavera-Hernández,^{a,b} y Eduardo Salazar-Martínez^{b,c*}

^aInstituto Nacional de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México, México D.F., México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Morelos, México

^cInstituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido en su versión modificada: 14 de noviembre de 2009

Aceptado: 20 de noviembre de 2009

RESUMEN

Los estudios de casos y autocontroles se clasifican como una variante de los estudios de casos y controles. Se han mencionado en la literatura científica desde hace aproximadamente 18 años, y son empleados en investigaciones epidemiológicas con exposiciones agudas o transitorias que pueden generar un evento en salud (infarto agudo del miocardio, asma, lesiones, enfermedades infectocontagiosas, entre otras). Para su manejo se requiere definir conceptos tales como disparadores, tiempo de inducción, periodo de caso, periodo de control. Su uso es limitado en la evaluación de exposiciones crónicas o no intermitentes. Por otro lado, este diseño reduce sesgos de selección, de información, de confusión y el sobrepajamiento. Una de sus ventajas es que requieren menor tamaño de muestra que un estudio clásico de casos y controles, donde los periodos de control se pueden obtener del mismo sujeto, sin la necesidad de entrevistar a otro tipo de controles. No obstante, para el cálculo del tamaño de la muestra se debe tener en cuenta el enfoque de diseños pareados. Éste es un diseño donde los principios teóricos de homogeneidad, simultaneidad y representatividad se cumplen de manera singular.

Palabras clave:

Estudio de casos y autocontroles, estudio de casos y controles, disparadores, periodo de caso, periodo de control

SUMMARY

Case crossover studies are considered as a variant of case control studies, and they have been included in the scientific literature since approximately eighteen years ago. They have also been used in epidemiological research on acute or intermittent exposures that may lead to a number of events including heart attack or cardiac arrest, injuries, asthma, etc. Application of this particular study design requires defining concepts such as: triggers, induction time, case period and control period. Its use is limited in studies on chronic exposures. On the other hand, this type of design may reduce selection and misclassification bias, confounding, and overmatching. Another advantage is that it requires a small sample size because the same case can be used as its own control in one or several periods. Nevertheless, sample size calculation must be assessed as a matched case-control study. This is a type of study in which theoretical principles are accomplished in a sui generis manner.

Key words:

Case-crossover study, case-control study, trigger, case-period, control-period

Introducción

Una variante del diseño de casos y controles es conocida en la literatura epidemiológica hispana como diseño de casos y autocontroles¹ (*case crossover*).

Estos diseños epidemiológicos son utilizados para el estudio de riesgos asociados con exposiciones transitorias o disparadoras de enfermedad.² Se han empleado para evaluar efectos de exposición en el tiempo inmediato en situaciones como infarto agudo del miocardio, seguridad en medicamentos, accidentes de tráfico, exposición ambiental

y en campañas de medios.³ En 1988, Maclure inició esta variante para evitar y controlar el sesgo de selección en sujetos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio. El objetivo del estudio original fue utilizar una aproximación del diseño clásico de casos y controles para investigar factores relacionados con la incidencia del infarto agudo del miocardio al día siguiente de ocurrido el evento.⁴

Una premisa básica del estudio de casos y controles es conseguir los mejores controles para compararlos con los casos. Dichos estudios han utilizado frecuentemente controles hospitalarios que potencialmente provocan sesgos en la

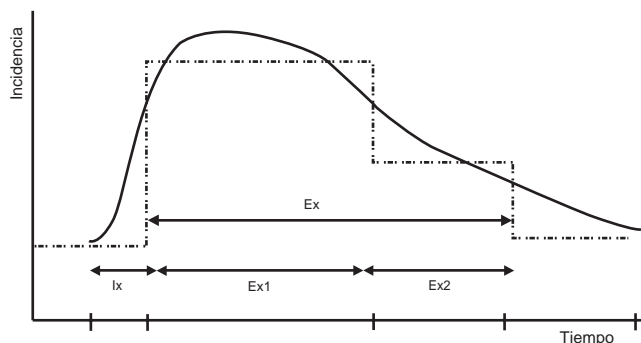
*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eduardo Salazar-Martínez. Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatlán, Cerrada Los Pinos y Caminera, 62100 Cuernavaca, Morelos, México. Tel.: (777) 329 3000, extensión 3355. Correo electrónico: esalazar@insp.mx

selección al compartir factores de riesgo para el estudio del infarto agudo del miocardio, tales como ejercicio físico intenso, consumo de alcohol, estados de ira, consumo excesivo de comida, etcétera. De igual forma, los pacientes hospitalizados con enfermedades crónicas usados como controles están generalmente precedidos por periodos atípicos de esas actividades y exposiciones;⁵ estas condiciones dieron precisamente lugar a una nueva propuesta metodológica. Para definir mejor nuestra variante en discusión, repasemos algunos antecedentes.

El diseño de casos y controles clásico es por definición un estudio retrospectivo que emplea una muestra de la población con el evento de estudio, donde el mayor reto es encontrar el mejor control (para garantizar comparabilidad) seleccionado de la misma base poblacional, independiente de su exposición. El diseño de casos y autocontroles intenta cumplir con esta condición realizando un "cruzamiento" (*crossover*) de sujetos entre periodos de exposición. El término de cruzamiento ha sido básicamente utilizado para describir ensayos clínicos en los cuales todos los sujetos pasan por ambas fases, la exposición y la no exposición,⁴ donde la exposición es asignada por el investigador. En contraste, en los estudios de casos y autocontroles cada sujeto sirve como su propio control, donde el cruzamiento de la exposición nunca ocurre. Ésta sucede siempre previa al evento y el investigador nunca la manipula.⁶ Por otro lado, el sujeto experimenta un cambio en su estado de caso a control en diversos periodos previo al suceso del evento, pero éste es independiente de la exposición.

Diseño

Los diseños de casos y autocontroles son cercanos a los de casos y controles pareados;⁷ en ambos, cada caso tiene un control pareado. En un estudio de casos y controles pareado, el control es una persona diferente en un tiempo similar; en un diseño de casos y autocontroles, el control es la misma persona en un tiempo diferente, por ejemplo: en un estudio



El punto de exposición (x) representa al disparador; el periodo Ix representa al periodo de inducción poblacional, posterior a la exposición; el periodo del efecto (Ex) comprende un efecto de periodo de alto riesgo (Ex1) y un efecto de periodo de moderado riesgo (Ex2). (Figura modificada de Maclure, 1991)⁵

Figura 1. Curva epidémica para eventos agudos seguidos a una exposición con efecto transitorio.

sobre accidentes de tráfico y uso de teléfonos celulares,^{4,8} se indagó sobre actividades realizadas por los accidentados, exactamente a la misma hora, del día previo al que ocurrió el accidente. Dicha investigación con el mismo sujeto permitió concluir sobre la existencia de factores de riesgo que no se hubieran determinado con otro tipo de controles.

Para comprender este diseño es necesario definir conceptos que se aplican de forma novedosa en estos estudios:^{4,5}

- **Disparadores:** exposiciones cercanas en tiempo que pueden desencadenar un evento, pudiendo llegar a significar una causa proximal; sirven para describir algún componente de la red causal cercano al evento objeto de estudio (Figura 1). Un disparador puede ser una exposición transitoria y tener un periodo de efecto corto, o puede ser transitorio pero con un efecto largo, por ejemplo: la perturbación luego de una conversación telefónica que distrae a un operador en una fábrica o a un conductor de automóvil.² La significancia de un disparador depende de su frecuencia y duración del efecto, como lo expresan Maclure y Mittleman: "si ellos raramente suceden y son de corta duración, su impacto sobre la razón de momios (RM) puede ser muy bajo; respecto a la duración, se estima que existe un doble de riesgo de infarto agudo del miocardio en las dos horas siguientes a la actividad sexual, el cual se trasladaría a un insignificante riesgo anual de 1.01 entre las personas que tienen actividad sexual una vez por semana".^{8,9}
- **Impedimentos (obstaculizadores):** factores preventivos de efectos transitorios que hacen contrapeso a los disparadores, evitando la ocurrencia de eventos no deseados, por ejemplo: un infarto agudo del miocardio puede ser prevenido con aspirina debido a la función antiagregante plaquetaria de ésta.
- **Tiempo de inducción:** periodo entre disparador y el efecto en un individuo (para nuestro caso, la presencia de un evento).
- **Periodo del efecto:** periodo entre el tiempo de inducción mínimo y máximo en una población, es decir, periodo teórico de tiempo en el cual se da un evento posexposición a un disparador.
- **Periodo de caso:** periodo que se presenta luego de la ocurrencia de algún disparador con la presencia del evento; equivale a la duración del periodo de efecto más el tiempo de inducción.
- **Periodo de control:** periodo en el que un evento puede ocurrir pero no se presenta; se indaga por la presencia del disparador. Este periodo es necesario seleccionarlo cuidadosamente para determinar la probabilidad de asociación entre el disparador y el evento.
- **Ventana de exposición:** unidad arbitraria de observación donde se decide si puede o no ocurrir el evento; en este tiempo se evalúan hipótesis, diseñan preguntas o exploran datos. Si encaja con el periodo en el cual se cree ocurren los disparadores será considerada el periodo de caso.

Estos conceptos deben estar claros en la fase de diseño de un estudio de casos y autocontroles, con el objeto de que puedan operacionalizarse correctamente (Figura 2).

Aplicaciones

Este diseño ha sido utilizado en el estudio de eventos agudos con exposiciones transitorias, y abarca desde eventos coronarios agudos hasta eventos de causa externa y de epidemiología ambiental. Para una consulta rápida sobre sus diversos usos y aplicaciones véase el cuadro I.

El mejor ejemplo de eventos coronarios ha sido el estudio entre la asociación de ejercicio físico intenso y el riesgo de infarto agudo del miocardio realizado por Maclure y otros investigadores.^{4,5,9,10}

En eventos infecciosos se ha usado de forma paralela con estudio de casos y controles, para la identificación de factores de riesgo de dengue hemorrágico con complicaciones renales; el diseño de casos y autocontroles no mostró grandes diferencias entre estos diseños, resaltando las ventajas de costo-efectividad y logísticas del diseño de casos y autocontroles.¹¹ Autores franceses¹² implementaron este diseño en el estudio de una enfermedad transmitida por alimentos, donde se identificó la *Salmonella tiph*y como agente causal en un brote. De igual forma, en pacientes con VIH-sida se evaluó la predicción de falla homeostática de células T en usuarios expuestos a drogas y a comportamientos sexuales de riesgo.¹³

En epidemiología ambiental^{6,14} se ha utilizado en identificación de las variaciones de exposiciones medioambientales de corto plazo sobre la salud de las personas, en especial las relacionadas con el inicio súbito de ataques de asma e infarto agudo del miocardio. También se ha empleado en la identificación de factores asociados a la ocurrencia de recidivas en la enfermedad de Meniere.¹⁵

En lesiones de causa externa se ha usado de diferente forma: Borges y colaboradores^{16,17} han desarrollado diseños multicéntricos para determinar la asociación entre el uso y abuso de alcohol con el riesgo de lesiones no fatales, combinado con técnicas de metarregresión, encontrando una asociación positiva. En lesiones por accidente de tráfico se ha empleado para determinar riesgos medioambientales

(influencias de vías con alto flujo y volumen de tráfico a ciertas horas del día), asociados a atropellamiento en peatones escolares;¹⁸ así mismo para identificar asociación entre estresores o disparadores de índole académico en escolares con atropellamiento.^{19,20} No obstante, se ha discutido que estos hallazgos deben ser confirmados por otras investigaciones para diseñar e implementar estrategias novedosas en la prevención de estos eventos en dicha población.

Como ya se ha descrito, otros autores,^{4,8} de forma creativa, lo han utilizado para identificar el riesgo de accidente de tráfico tras la exposición al uso previo de teléfonos celulares, lo cual ha servido para implementar medidas de control y prohibición del uso de estos aparatos mientras se conduce un automóvil. Asimismo, se han usado para determinar factores de riesgo transitorios^{2,21,22} que pueden originar lesiones en el lugar de trabajo, con el objeto de diseñar, promover e implementar programas de seguridad e higiene ocupacional por intermedio de controles administrativos, ejecución de mejoras arquitectónicas, entrenamiento y capacitación al personal trabajador.

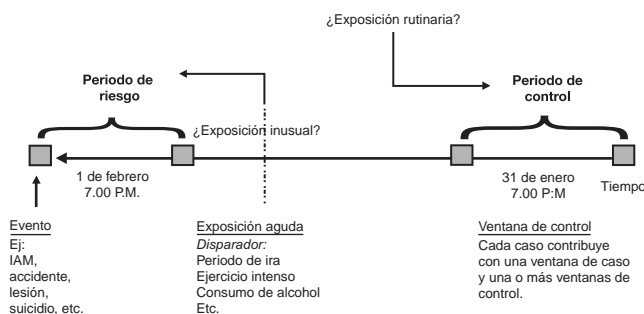
Limitaciones

Como se ha señalado, la fortaleza de este diseño radica en la identificación de factores de riesgo (disparadores) producto de exposiciones transitorias que generan eventos o enfermedades de forma aguda; por tanto, no es útil en la evaluación de exposiciones crónicas o no intermitentes, donde es mejor usar los estudios de casos y controles tradicionales, aunque podría utilizarse simultáneamente, siempre y cuando los casos y autocontroles estén anidados a un estudio de cohorte.⁴ Este diseño, por tanto, es una poderosa herramienta limitada a un rango específico de preguntas científicas.⁸

Sesgos

El estudio de la validez en este diseño fue realizado por Maclure.⁵ Este autor comentó acerca de la presencia de posibles sesgos de selección, información y confusión, agregándose posteriormente otros autores en una descripción más detallada sobre errores de clasificación.²³

a) *Sesgo de selección*: este diseño minimiza uno de los principales problemas presentes en los estudios de casos y controles: el sesgo de selección de los controles. Al ser cada individuo su propio control, favorece la comparabilidad.⁵ No obstante, dependiendo del deseo de participación de los casos puede generarse sesgo de selección;² éste se puede reducir con una estandarización adecuada de procedimientos y entrenamiento a entrevistadores. Se estima que el sesgo de autoselección es un problema menor en este diseño respecto a los estudios de casos y controles clásicos. Otra forma de sesgo de selección señalada por Bateson y Schwartz es la selección inadecuada del periodo de control, no com-



Periodo de riesgo: Periodo de tiempo donde siempre ocurre el evento y donde se identifica si algún disparador estuvo presente previo a la ocurrencia del evento. Periodo de control: Es el periodo de tiempo de comparación donde no ocurre el evento, allí se debe identificar si existe asociación entre el disparador y el evento evaluado. La ventana de caso y la ventana de control derivan de la misma persona en diferentes momentos, esto significa que el diseño se basa en una muestra pareada de sujetos.

Figura 2. Concepto del estudio de casos y controles.

Cuadro I. Utilización del diseño de casos y autocontroles en diversos escenarios temáticos informados en la literatura mundial

Grupos de eventos	Autores	Año	n	RM	IC 95 %
Eventos coronarios (infarto agudo del miocardio)					
• Actividad física y riesgo de infarto agudo del miocardio	Maclure*	1992	-	-	-
	Mittleman y cols.	1995	1228	5.4	2.6 - 11.1
• Infarto de miocardio no fatal y actividad sexual previa	Muller y cols.*	1996	858	2.5	1.7 - 3.7
	Maclure y cols.	2000	-	-	-
• Actividad física vigorosa y riesgo de infarto agudo de miocardio	Hallqvist y cols.	2000	699	6.1	4.2 - 9.0
• Actividad física vigorosa e infarto agudo de miocardio	Albert y cols. ³³	2000	122	16.9	10.7 - 27.0
Eventos infecciosos					
• Factores de riesgo para dengue hemorrágico	Dixon [‡]	1996	196	5.5	1.6 - 29.8
• Factores de riesgo para una enfermedades de transmisión alimentaria	Haegebert y cols.	2003	17	5.0	1.1 - 46.9
• Factores predictores de falla de células T (VIH-sida)	Schneider y cols.	2004	312	0.5	0.22 - 1.3
• Riesgo de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos	Hugonnet y cols. ³⁴	2007	144	2.0	1.3 - 3.3
• Hepatitis aguda	Lee ³⁵ y cols.	2008	12	3.4	1.1 - 15.7
Epidemiología ambiental (infarto agudo del miocardio-asma)					
• Efectos de las condiciones atmosféricas sobre la salud de las personas	Sheppard y col. ³⁶	2001	362	0.9	0.8 - 1.02
	Checkoway*	2004	-	-	-
• Contaminación del aire sobre la mortalidad en adultos mayores	Lepeule y col.	2004	197	1.3	1.01 - 1.7
• Contaminación ambiental y crisis de asma	Laurent ³⁷ y cols.	2008	4683	1.03	0.9 - 1.07
• Uso de tabaco prenatal y riesgo de óbito	Salihu ³⁸ y cols.	2008	4146	1.2	1.03 - 1.39
Eventos de causa externa:					
• Lesiones externas vs. alcohol					
- Uso de alcohol episódico y lesiones no fatales	Borges y cols.	2004	705	3.9	2.8 - 5.4
	Borges y cols.	2006	705	3.9	2.8 - 5.4
	Borges y cols. ³⁹	2008	1391	15.0	5.8 - 39.1
• Accidentes de tránsito y uso de telefonía móvil					
- Uso de telefonía móvil y accidentes de tránsito	Redelmeier y cols.	1997	699	4.3	3.0 - 6.5
	Redelmeier y cols.*	2001	-	-	-
- Riesgo de lesiones y uso de telefonía celular	McEvoy y cols. ⁴⁰	2005	456	4.1	2.2 - 7.7
- Uso de telefonía móvil y accidentes de tránsito	Daves y cols. ⁴¹	2005	456	4.1	2.2 - 7.7
- Fracción de riesgo atribuible al alcohol para lesiones	Cherpitel y cols. ⁴²	2008	1145	1.85	p < 0.01
• Accidentes ocupacionales (seguridad en el trabajo)					
- Factores de riesgo ocupacional y lesiones agudas de mano	Sorock y cols.	2004	1166	11.0	9.4 - 12.8
- Fatiga ocupacional y riesgo de lesiones	Fisman y cols. ⁴³	2007	111	8.6	3.7 - 19.8
- Factores de riesgo transitorio y lesiones traumáticas de mano	Chow y cols. [§]	2007	196	28.3	14.4 - 55.0
- Factores de riesgo ocupacional de lesiones en la mano según sexo	Lombardi y cols. ⁴⁴	2007	1166	9.6	8.1 - 11.4
- Disparadores de lesiones de mano en comerciantes de pescado	Kucera y cols. ⁴⁵	2008	217	3.1	1.8 - 5.5
• Accidentalidad infantil					
- Riesgo de lesiones en niños peatones y medio ambiente del tráfico urbano	Roberts y cols.	1995	46	6.3	2.1 - 18.8
	Petridou E y cols.	1998	156	24.2	10.8 - 54.4
- Somnolencia y riesgo de lesiones en niños	Valent F y cols. ⁴⁶	2001	311	2.3	1.1 - 5.1
- Fallos en la seguridad escolar y riesgo de lesiones	Laflamme y cols.	2004	592	2.7	1.2 - 5.8
- Efectividad del uso del condón	Warner y cols. ⁴⁷	2005	971	0.5	0.3 - 0.9
Otros					
• Asociación entre antagonistas de ácido fólico durante el embarazo y defectos cardiovasculares al nacimiento	Hernández-Díaz y cols. ⁴⁸	2004	3870	1.0	0.5 - 2.0
• Recidivas en enfermedad de Meniere	Möller y cols.	2004	46	14.0	10.8 - 106.4
• Riesgo de hospitalización por sangrado gastrointestinal	Schelleman y cols. ⁴⁹	2008	11444	1.68	1.2 - 2.33

*Artículos de revisión y metodológicos.

‡Se estudiaron otros factores de riesgo para evaluar la asociación.

§Entre diferentes factores de riesgo estudiados, el más significativo fue el mal uso de los equipos.

parable con los periodos de caso, donde el sesgo es mixto (selección e información).²⁴

- b) *Sesgo de Información*: se pueden presentar dependiendo de la forma como se recuerde y active la memoria de los sujetos, es decir, la manera como se indague acerca de las exposiciones hechas por los participantes, en los periodos de riesgo y control preestablecidos. Como en cualquier estudio epidemiológico, el sesgo de información ocurre cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el evento y el periodo a investigar.² Dependiendo de los hallazgos informados como datos incompletos de la exposición, sub o sobreestimación de la exposición en los periodos de control y de caso, distorsión de la selección de la muestra, extrapolación de diferentes grados de resultados e identificación retrospectiva de resultados,²³ se pueden presentar errores que pueden sub o sobreestimar la asociación entre el factor de riesgo y la ocurrencia del evento estudiado. También se ha implementado la estrategia de comparar los estimadores del periodo de caso con diferentes periodos de control para identificar concordancia en los resultados.¹²
- c) *Errores de clasificación*: los diseños de casos y autocontroles pueden presentar dos tipos diferentes de errores de clasificación de la exposición que pueden ser diferenciales; el primero es la mala clasificación dependiente del resultado de la exposición, de la misma forma como sucede en los estudios de casos y controles clásicos, no obstante, aquí está relacionado con el tiempo de inducción. El segundo tipo es la mala clasificación de la exposición, la cual es resultado de falla en la memoria sobre el tiempo, es decir, puede haber subestimación de exposición en la ventana de control como resultado de que algún episodio de exposición haya sido olvidado.
- d) *Confusión*: el uso de sujetos como su propio control elimina la confusión por las características constantes entre éstos, pero no por las que varían en el tiempo.⁵ En el diseño de casos y autocontroles, el autopareamiento permite el control de todos los confusores medidos y no medidos fijos, es decir, situaciones que no varían entre los individuos en el corto plazo, no obstante, puede existir confusión por características que varían entre éstos durante los periodos de tiempo. Para evitar este tipo de situaciones se recomienda revisar detalladamente la selección del periodo de control y tener presente la correlación de exposiciones transitorias entre éste y el periodo de caso.²
- e) *Sobrepereamiento*: suele ocurrir cuando hay ajuste por una variable que está en el camino causal que vincula la exposición con el desenlace, al ser causa intermedia, o tiene una relación fuerte con la exposición que la asociación verdadera puede distorsionarse, pudiendo subestimar o sobrestimar el verdadero efecto entre un factor de riesgo y un evento.²⁵ Cuando se empareja no se identifica la asociación entre el desenlace y las variables pareadas, debido a que una vez que se empareja por cierta variable, los grupos de estudio son iguales respecto a esta variable.²⁶ El diseño de casos y autocontroles al emparejar por características fijas o constantes, no identifica si éstas se

encuentran o no asociadas a la presencia de un evento agudo; situación que sí puede hacerse en un estudio de casos y controles no pareado. Por ejemplo, Hallqvist y colaboradores¹⁰ identificaron la actividad física como desencadenante de eventos coronarios agudos en un grupo de pacientes, no obstante, no se pudo determinar si existía asociación con edad y sexo (frecuente en hombres mayores de 45 años) debido al sobrepereamiento.

Población y tamaño de la muestra

Maclure y Mittleman⁴ han aportado que en los diseños de casos y autocontroles se necesita menos de la mitad de los sujetos respecto a un estudio de casos y controles para obtener los mismos resultados, sin la necesidad de entrevistar controles, teniendo en cuenta que cada caso al ser su propio control puede generar varios periodos de control para estimar el riesgo. El determinante más importante para la estimación del tamaño de la muestra es la frecuencia de pares discordantes, los cuales se definen a través de un estudio piloto. Se puede ganar eficiencia en estos estudios excluyendo casos con exposición regular constante o no expuestos, y reclutando solamente pacientes con alta probabilidad de "autocontrol" (*crossover*). A esto se le llama *contrapereamiento*, el cual ha demostrado ser útil al incrementar la proporción de sujetos discordantes, como lo planteó Langholz.²⁷ Cada caso expuesto es pareado con un control seleccionado aleatoriamente entre aquellos sujetos a riesgo pero no expuestos en el momento de ocurrencia del caso; en forma similar, cada caso no expuesto es pareado con un control expuesto.

Para el cálculo del tamaño de muestra en este diseño se requiere una aproximación para diseños pareados.²⁸

Técnicas de recolección de la información

Para cumplir los objetivos al usar este diseño, se deben seleccionar las variables de acuerdo al marco conceptual planteado, por ejemplo: si se investigara los factores de riesgo asociados con atropellamiento en escolares sería necesario determinar variables identificadas en estudios previos como edad, sexo, estrato socioeconómico, año escolar, cruce de avenidas, presencia de acompañante, tipo de acompañante, edad del acompañante, estresores escolares, factores de riesgo medioambientales, fecha, día, hora y sitio de ocurrencia del evento.¹⁴⁻¹⁶ Si algo similar se hiciera para identificar factores de riesgo asociados a traumatismos a nivel ocupacional,² sería necesario indagar por variables como edad, sexo, antecedentes de una llamada telefónica, caída de un objeto, etcétera.

Se debe realizar la operacionalización de cada una de las variables definidas en el instrumento, como recomienda el *Internacional Development Research Centre*,²⁹ para adecuar y ajustar su elaboración. Una vez que el cuestionario se termine, Maclure y colaboradores⁴ recomiendan realizar un estudio piloto para precisar los periodos de caso y control

que se implementarán al final, además de garantizar homogeneidad y comprensión de las preguntas por parte de los futuros participantes.

Técnicas de análisis

Se han descrito diversas alternativas para el análisis de los estudios de casos y autocontroles.^{2-6,10,12,18,23,30} El equipo de Maclure y colaboradores, quienes crearon e implementaron este diseño, han propuesto el uso de los estimadores de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza para datos dispersos.^{4,5} Otros autores, según los resultados encontrados, han propuesto el análisis estratificado bajo la aproximación de pareamiento,^{3,7} de forma análoga a como se hace con el estudio de casos y controles pareados usando la prueba de McNemar, la cual tiene una distribución χ^2 con un grado de libertad. El estimador es la razón de momios, la cual es calculada dividiendo el número de sujetos expuestos durante el periodo de caso no expuesto en el periodo de control (b) sobre aquellos expuestos durante el periodo de control no expuesto en el periodo de caso (c)³¹ (Cuadro II).

También se puede generar un modelo estadístico con la información recolectada, empleando regresión logística condicional similar a como se utiliza en los estudios de casos y controles pareados, la cual obtiene razones de momios ajustadas por las covariables estudiadas, recordando que se elimina la confusión entre los casos (periodo de caso) y los controles (periodo de control).^{6,12,24}

Cuadro II. Tabla de 2 x 2 para un diseño de casos y autocontroles con prueba de McNemar

	Exposición para el periodo de control		a + b
	Sí	No	
Exposición para el periodo de riesgo	Sí a	b	a + b
	No c	d	c + d
	a + c b + d		N

- a Casos con periodo de riesgo de exposición y periodos de control de exposición.
- b Casos con periodo de riesgo de exposición y periodos de control de no exposición.
- c Casos con periodo de riesgo de no exposición y periodos de control de exposición.
- d Casos con periodos riesgo de no exposición y periodos de control de no exposición.
- a + b Casos con periodos de riesgo expuesto.
- c + d Casos con periodo de riesgo no expuesto.
- a + c Casos con periodo de control expuesto.
- b + d Casos con periodo de control no expuesto.
- N Población a estudio.

Al estimador se le llama razón de momios pareada (RMP). El cálculo de los intervalos de confianza se hace de la siguiente forma:

$$RMP = b/c, IC 95\% \text{ Exp } \left\{ \ln (b/c \pm 1.96 (1/b + 1/c)^{1/2}) \right\}$$

Conclusiones

El diseño de casos y autocontroles es una variante de los diseños de casos y controles, donde los principios teóricos de homogeneidad, simultaneidad y representatividad se cumplen de forma singular.^{1,32} Al ser cada caso su propio control, solamente que en un tiempo diferente, el sesgo de selección de los controles se minimiza, cada caso de forma simultánea está representado debido a que tiene su "mejor" control asegurado.⁴ En cuanto al principio de homogeneidad, se cumple corriendo el riesgo de sobreajuste²⁶ por las características "fijas" o "constantes", que no varían entre el periodo de riesgo y el periodo de control. Éste es un diseño que debe explorarse en la indagación de factores de riesgos que se comporten como disparadores u "obstaculizadores" de eventos de inicio agudo o repentino, o que presenten las características definidas por sus creadores.^{4,5}

Referencias

1. Lazcano E, Salazar E, Hernández M. Estudios de casos y controles. En: Hernández M, editor. Epidemiología: diseño y análisis de estudios. México: Médica Panamericana; 2007. pp. 149-190.
2. Sorock G, Lombardi D, Gabel L, Smith GS, Mittleman A. Case crossover studies of occupational trauma: methodological caveats. Inj Prev 2001;17:38-42.
3. Smeeth L, Donnan P. The use of primary care databases: case control and case only designs. Fam Pract 2006;23:597-604.
4. Maclure M, Mittleman A. Should we use a case crossover design? Annu Rev Public Health 2000;21:193-221.
5. Maclure M. The case crossover design: a method for studying transient effects on the Risk of Acute Events. Am J Epidemiol 1991;133:144-153.
6. Jaakkola J. Case-crossover design in air pollution epidemiology. Eur Resp J 2003;21:81S-85S.
7. Constanza M. Theoretical epidemiology: matching. Prev Med 1995;24:425-433.
8. Redelmeier D, Tibshirani R. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. N Engl J Med 1997;336:453-458.
9. Muller J, Mittleman M, Maclure M, Sherwood J, Tofler J. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. JAMA 1996;175:1405-1459.
10. Hallqvist J, Möller J, Ahlbom A, Diderichsen F, Reuterwall C, Faire U. Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? Am J Epidemiol 2000;151:459-467.
11. Dixon K. A Comparison of case crossover and case control designs in a study of risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome. Epidemiology 1996;8:243-246.
12. Haeghebaert S, Duque L, Desenclos JC. The use of the case-crossover design in a continuous common source food borne outbreak. Epidemiol Infect 2003;131:809-813.
13. Schneider M, Gange S, Margolicck J, Detels R, Chmiel J, Rinaldo C, Armenian H. Application of case crossover and case time control study designs in analyses of time varying predictors of t cell homeostasis failure. EAP 2005;15:137-144.
14. Checkoway H. Case crossover designs in occupational health. Occup Environ Med 2004;61:953-954.
15. Möller J, E Hessen A, Hallqvist J. Differential misclassification of exposure in case-crossover studies. Epidemiology 2004;15:589-596.
16. Borges G, Cherpitel J, Mondragón L, Peden M, Gutiérrez I. Episodic alcohol use and risk nonfatal injury. Am J Epidemiol 2004;159:565-571.
17. Borges G, Cherpitel J, Orozco R, Bond J, Ye Y, Macdonald S, Giesbrecht N, et al. Acute alcohol use and the risk of non-fatal injury in 16 countries. Addiction 2006;101:993-1002.
18. Roberts I, Marshall R, Lee-Joe T. The urban traffic environment and the risk of child pedestrian injury: a case crossover approach. Epidemiology 1995;6:169-171.
19. Petridou E, Murray A, Mittleman A, Dimitrou T, Dessypris N, Karpalthous T, Trichoupoulos D. Transient exposures and the risk of childhood injury: a case crossover study in Greece. Epidemiology 1998;9:622-625.
20. Laflamme L, Ergström K, Möller J, Hallqvist J. Is perceived failed in school performance a trigger of physical injuries? A case crossover study of children in Stockholm county. J Epidemiol Community Health 2004;58:407-411.
21. Chow Y, Lee H, Lau J, Yu I. Transient risk factors for acute traumatic hand injuries: a case crossover study in Hong Kong. Occup Environ Med 2007;64:47-52.

22. **Lepeule J, Rondeau V, Filleul L, Dartigues JF.** Survival analysis to estimate association between short term mortality and air pollution. *Environ Health Perspect* 2006;114:242-247.
23. **Redelmeier D, Tibshirani R.** Interpretation and bias in case crossover studies. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1281-1287.
24. **Bateson T, Schwartz J.** Selection bias and confounding in case crossover analysis of environmental time series data. *Epidemiology* 2001;12:654-661.
25. **Breslow N.** Design and analysis of case-control studies. *Annu Rev Public Health* 1982;3:29-54.
26. **Szklo M, Nieto J.** *Epidemiología Intermedia*. Madrid: Díaz Dos Santos; 2003.
27. **Langholz B, Clayton D.** Sampling strategies in nested case-control studies. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 8):47-51.
28. **Lachin JM.** Sample size evaluation for a multiply matched case-control study using the score test from a conditional logistic (discrete Cox PH) regression model. *Statistics Med* 2008;27:2509-2523.
29. **Varkeuisser C, Pathmanathan I, Brownlee A.** Diseño y realización de proyectos de investigación sobre sistemas de salud. Ottawa: IDRC; 1995.
30. **Marshall R, Jackson R.** Analysis of case crossover designs. *Statistics Med* 1993;12:2333-2341.
31. **Lazcano E, Salazar E, Hernández M.** Estudios epidemiológicos de casos y controles: fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Publica Mex* 2001;43:135-150.
32. **Miettinen O.** *Theoretical epidemiology: principles of occurrence research in Medicine*. New York: Delmar Publishers; 1985.
33. **Albert C, Mittleman M, Chae C, Lee I, Hennekens C, Manson J.** Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-1361.
34. **Hugonnet S, Villaveces A, Pittet D.** Nurse staffing level and nosocomial infections: empirical evaluation of the case-crossover and case-time-control designs. *Am J Epidemiol* 2007;165:1321-1327.
35. **Lee CH, Wang JD, Chen PC.** Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1549-1555.
36. **Sheppard L, Checkoway H, Kaufman J, Lumley T, Koenig J, Siscovick D.** A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001;12:193-99.
37. **Laurent O, Pedrono G, Segala C, Filleul L, Havard S, Deguen S, et al.** Air pollution, asthma attacks, and socioeconomic deprivation: a small-area case-crossover study. *Am J Epidemiol* 2008;168:58-65.
38. **Salihi HM, Sharma PP, Getahun D, Hedayatzadeh M, Peters S, Kirby RS, et al.** Prenatal tobacco use and risk of stillbirth: a case-control and bidirectional case-crossover study. *Nicotine Tob Res* 2008;10:159-166.
39. **Borges G, Orozco R, Cremonese M, Buzi-Figlie N, Cherpitel C, Poznyak R, Cercarelli R.** Role of mobile crashes resulting in hospital attendance: a case crossover study. *BMJ* 2005;427-431.
40. **McEvoy S, Stenson M, McCart A, Wood M, Haworth C, Palamara P, Cercarelli R.** Role of mobile crashes resulting in hospital attendance: a case crossover study. *BMJ* 2005;427-431.
41. **Daves M.** Driver's use of mobile phones and road safety; a case crossover study. *BMJ* 2005;13:380-382.
42. **Cherpitel CJ, Ye Y.** Alcohol-attributable fraction for injury in the U.S. general population: data from the 2005 National Alcohol Survey. *J Study Alcohol Drugs* 2008;69:535-538.
43. **Fisman DN, Harris AD, Rubin M, Sorock GS, Mittleman MA.** Fatigue increases the risk of injury from sharp devices in medical trainees: results from a case-crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:10-17.
44. **Lombardi DA, Sorock GS, Holander L, Mittleman MA.** A case-crossover study of transient risk factors for occupational hand trauma by gender. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:790-797.
45. **Kucera KL, Loomis D, Marshall SW.** A case crossover study of triggers for hand injuries in commercial fishing. *Occup Environ Med* 2008;65:336-341.
46. **Valent F, Brusaferrro S, Barbone F.** A case crossover study of sleep and childhood injury. *Pediatrics* 2001;107:1-7.
47. **Warner L, Macaluso M, Austin HD, Kleinbaum DK, Artz L, Fleenor ME, et al.** Application of the case-crossover design to reduce unmeasured confounding in studies of condom effectiveness. *Am J Epidemiol* 2005;161:765-773.
48. **Hernández-Díaz S, Hernán M, Meyer K, Werler M, Mitchell A.** Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2003;158:385-391.
49. **Schelleman H, Bilker W, Brensinger C, Han X, Kimmel S, Hennessy S.** Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:581-588.