

Nota metodológica

## Fundamentos y aplicaciones del diseño de casos cruzados

Eduardo Carracedo-Martínez<sup>a,b</sup>, Aurelio Tobías<sup>c</sup>, Marc Saez<sup>d,e</sup>,  
Margarita Taracido<sup>a,e</sup> y Adolfo Figueiras<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Área Sanitaria de Santiago de Compostela, Servicio Gallego de Salud, Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup> Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut (GRECS), Universitat de Girona, Girona, España

<sup>e</sup> CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2008

Aceptado el 3 de noviembre de 2008

On-line el 20 de marzo de 2009

Palabras clave:

Métodos epidemiológicos

Modelos logísticos

Estudios cruzados

### RESUMEN

El diseño de casos cruzados es un diseño epidemiológico observacional propuesto por Maclure en 1991 para valorar si alguna exposición intermitente o inusual ha desencadenado un evento agudo a muy corto plazo. En este trabajo se presentan los fundamentos de los diseños de casos cruzados, con sus aplicaciones y limitaciones. El diseño de casos cruzados se basa en seleccionar sólo sujetos caso. Para calcular el riesgo relativo se compara la exposición durante el periodo de tiempo previo al evento (periodo caso) con la exposición del mismo sujeto en uno o varios periodos control. Este método únicamente es adecuado cuando las exposiciones son cambiantes en el tiempo, con efectos a corto plazo, y el efecto es agudo. Para exposiciones en que no existe tendencia, el planteamiento unidireccional es el más frecuente, y consiste en seleccionar uno o varios periodos control previos al momento caso. Cuando la exposición tiene una tendencia temporal (por ejemplo las de contaminación atmosférica), el planteamiento unidireccional proporciona estimaciones sesgadas, por lo que se utilizan diseños de casos cruzados bidireccionales, que seleccionan periodos de tiempo control anteriores y posteriores al del evento. Es un método que cuenta con una creciente utilización en amplios campos: desencadenantes de accidentes de tráfico, laborales y domésticos, o de infarto agudo de miocardio, contaminación atmosférica y salud, farmacoepidemiología, etc. Para el análisis de datos, generalmente se pueden considerar los diseños de casos cruzados como estudios de casos y controles emparejados, por lo que se aplica regresión logística condicional. Finalmente, en este trabajo se analizan ejemplos prácticos de diferentes aplicaciones del diseño de casos cruzados.

© 2008 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Case-crossover design: Basic essentials and applications

#### ABSTRACT

Case-crossover analysis is an observational epidemiological design that was proposed by Maclure in 1991 to assess whether a given intermittent or unusual exposure may have triggered an immediate short-term, acute event. The present article outlines the basics of case-crossover designs, as well as their applications and limitations. The case-crossover design is based on exclusively selecting case subjects. To calculate relative risk, exposure during the period of time prior to the event (case period) is compared against the same subject's exposure during one or more control periods. This method is only appropriate when the exposures are transient in time and have acute short-term effects. For exposures in which there is no trend, a unidirectional approach is the most frequent and consists of selecting one or more control periods prior to the case period. When the exposure displays a time trend (e.g., air pollution), a unidirectional approach will yield biased estimates, and therefore bidirectional case-crossover designs are used, which select control time intervals preceding and subsequent to that of the event. The case-crossover design is being increasingly used across a wide range of fields, including factors triggering traffic, occupational and domestic accidents and acute myocardial infarction, and those involved in air pollution and health and pharmacoepidemiology, among others. Insofar as data-analysis is concerned, case-crossover designs can generally be regarded as matched case-control studies and consequently conditional logistic regression can be applied. Lastly, this study analyzes practical examples of distinct applications of the case-crossover design.

© 2008 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Epidemiologic methods

Logistic models

Cross-over studies

### Introducción

Hasta la década de 1990 no existía un diseño epidemiológico que permitiese identificar los desencadenantes a corto plazo de eventos agudos, como infartos agudos de miocardio o accidentes de tráfico, ya que los tradicionales diseños de casos y controles planteaban serias dudas sobre cómo seleccionar a los controles y

sobre su representatividad. Por eso, en 1991<sup>1</sup> Maclure propuso seleccionar sólo casos (así no existía posible sesgo de selección) y comparar las exposiciones del momento previo al evento con las exposiciones en momentos anteriores, que servían 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? Por tanto, se centra en estudiar el momento del tiempo en que ocurre el evento. Este diseño se ha aplicado al estudio de posibles desencadenantes del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adolfo.figueiras@usc.es](mailto:adolfo.figueiras@usc.es) (A. Figueiras).

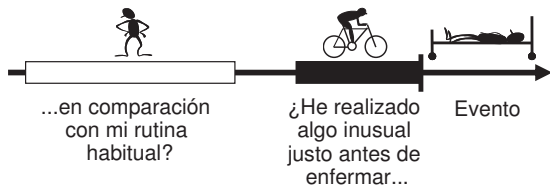


Figura 1. Diseño de estudio de casos cruzados.

infarto agudo de miocardio (ejercicio físico extremo<sup>2</sup>, consumo previo reciente de café<sup>3</sup> o de una comida copiosa<sup>4</sup>, un episodio depresivo agudo<sup>5</sup>), reacciones adversas a medicamentos (relación entre la necrólisis epidérmica tóxica y el consumo reciente del antirretroviral nevirapina<sup>6</sup>, relación entre el consumo de antibióticos y exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal<sup>7</sup>, relación de ataques de gota con el consumo previo reciente de diuréticos<sup>8</sup>) u otras exposiciones, como por ejemplo la relación entre el consumo de cocaína y los ataques de pánico<sup>9</sup>, o entre el uso de preservativo y la aparición o no de vaginosis bacteriana<sup>10</sup>. Actualmente, el diseño CCO cuenta con una creciente utilización en múltiples campos, como pueden ser la epidemiología ambiental<sup>11</sup>, la farmacoepidemiología<sup>12</sup>, la salud laboral<sup>13</sup> y la economía de la salud<sup>14</sup>, entre otros. El objetivo de esta nota metodológica es presentar los fundamentos del diseño CCO, con sus aplicaciones, ventajas y limitaciones.

### Fundamentos del diseño de casos cruzados

En el diseño CCO sólo se seleccionan casos, no hay sujetos control, ya que los controles son los mismos sujetos caso pero en un momento diferente al del evento (fig. 1). Así, en los estudios CCO se compara la exposición en el «momento caso» con la exposición en uno, o varios, «momentos control». Así, las comparaciones se realizan intrasujeto. Este hecho presenta varias ventajas: a) sólo se necesita muestrear casos, por lo que los costes 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, medibles y no medibles) se elimina.

### Relaciones con otros diseños epidemiológicos

La denominación de CCO procede de unir «caso» (*case*), porque sólo se muestrean los casos, con «cruzado» (*crossover*), porque se valora el cruce de exposiciones: se valoran los efectos sobre la variable respuesta de los cambios entre exposición y no exposición. 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 periodo «caso» y el «periodo 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.

Podría decirse, de esta manera, que los estudios CCO son un compendio de estos tres diseños epidemiológicos. Pueden verse como estudios de casos y controles emparejados que no seleccionan sujetos control, sino momentos control.

### Cuándo aplicar un diseño de casos cruzados

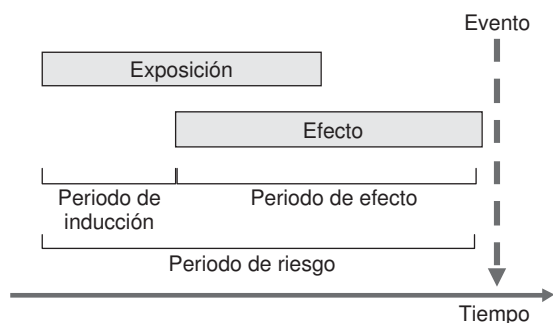
Un investigador podría preguntarse si sería adecuado aplicar un diseño CCO a su estudio epidemiológico, para lo cual tendría que comprobar si la hipótesis se ajusta al diseño y, posteriormente, ver si es factible dado el tipo de datos de que dispone. Para poder aplicar la metodología CCO deben cumplirse varios requisitos desde el punto de vista de la hipótesis, como: 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). Por ejemplo, en un estudio sobre la relación de la influencia de una curva cerrada en una carretera en la aparición de accidentes de tráfico, la curva permanece, pero la exposición de los sujetos al circular por ella es transitoria. Para los casos en que las exposiciones sean prolongadas se ha desarrollado un método considerado una extensión del CCO, denominado diseño *case-time-control*<sup>15</sup>.

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, habitualmente, mediante una entrevista con el paciente, un familiar o una persona que conozca los hechos en estudio. Si en un estudio de casos y controles es factible una entrevista, también lo es para un estudio CCO. Se recomienda hacer un estudio piloto para valorar: a) la viabilidad de reclutar pacientes rápidamente, para evitar olvidos en las valoraciones de la exposición; b) la posibilidad de que los pacientes recuerden sus exposiciones en los días control (o su frecuencia de exposición); y por último, c) si el número de discordancias entre pacientes es suficiente para los análisis<sup>16</sup>.

Si los datos proceden de una base de datos, los requisitos son los mismos que en otros diseños. Por ejemplo, si es un CCO de relación entre accidentes de tráfico y llamadas telefónicas, o consumo previo de benzodiazepinas, se realiza un cruce de la información recogida en distintas fuentes: registros de la policía, datos de las compañías de teléfono y datos de dispensación de medicamentos. Las limitaciones generales de los estudios con bases de datos, fundamentalmente 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 parte en los estudios CCO, en los cuales un caso es considerado como su propio control, puesto que características como tipo de coche o habilidad al volante permanecen constantes<sup>16</sup>.

### Definiciones de los periodos caso y control

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 (fig. 2). En la práctica, en la mayoría de los estudios los periodos de riesgo y de efecto son equivalentes, ya que el periodo de inducción es inexistente o despreciable en casi todas las exposiciones estudiadas mediante CCO. Excepciones en que el periodo de inducción no es



**Figura 2.** Definiciones de los periodos de efecto y de riesgo en los estudios de casos cruzados.

despreciable pueden ser la contaminación atmosférica o la temperatura en relación con eventos cadorrespiratorios.

La amplitud del periodo de efecto podría ser inferida empíricamente<sup>16</sup>. La amplitud de este periodo es crítica, porque tanto la sobrestimación como la infraestimación de la duración pueden diluir el efecto. En la práctica 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 cuestiones como ¿hizo usted ejercicio intenso hace una semana?); o bien *b*) información de la exposición en el pasado a partir de los datos de frecuencia usual de exposición (por ejemplo, ¿con qué frecuencia hace usted ejercicio intenso?).

### Medida de la exposición

Dependiendo de la amplitud de la ventana de interés, distintas exposiciones pueden hacer de desencadenantes (*triggers*), como por ejemplo el fallecimiento del cónyuge, la toma de benzodiazepinas, el consumo de cigarrillos o el trabajo por turnos. Una llamada de teléfono, un deslumbramiento, una curva cerrada o una distracción, podrían ser desencadenantes de un accidente de tráfico dependiendo de la duración de la ventana de exposición, ya que si su duración fuese de unos segundos podría estudiarse la relación con el deslumbramiento, pero no con la toma de benzodiazepinas.

También se pueden estudiar exposiciones preventivas, por ejemplo el consumo de ácido acetilsalicílico puede actuar como preventivo del infarto agudo de miocardio durante días, por su capacidad de bloquear la agregación de las plaquetas. Se aplica exactamente el mismo tipo de análisis que para estudiar desencadenantes. Cuando un factor preventivo se toma regularmente, la interrupción de su exposición puede ser considerada como un desencadenante (por ejemplo el olvido de tomar antihipertensivos se ha asociado a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio).

### Análisis estadístico

Los métodos de análisis estadístico para el diseño CCO se derivan 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 (fecha del calendario 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>16</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 la *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), por lo que se calculará la asociación mediante la fórmula:  $RR = (\sum Y_i / \sum X_i)$ , donde Y es la cantidad de personas-tiempo no expuestas al efecto de la exposición en el pasado y X es la cantidad de personas-tiempo sí expuestas al efecto de la exposición en el pasado<sup>1</sup>.

### Ejemplo unidireccional

Para ilustrar el diseño y el análisis de un estudio CCO unidireccional vamos a tomar como ejemplo el estudio de McEvoy et al<sup>17</sup>, que tenía por objeto valorar el efecto de la utilización del teléfono móvil durante la conducción sobre el riesgo de accidentes de tráfico. Para ello estudiaron conductores poseedores de teléfonos móviles y que habían tenido un accidente de tráfico que necesitó hospitalización. Definieron como periodo de riesgo los 10 min antes del accidente, y como periodos control 10 min, en las 24 h o los siete días previos al accidente. Para el análisis estadístico utilizaron regresión logística condicional. Los autores facilitan las tablas que nos permiten calcular las OR y sus intervalos de confianza para un periodo control de 24 h. Así, a partir de la tabla 3 del artículo de McEvoy et al<sup>17</sup> y de la tabla 1 del artículo de Dawes<sup>18</sup>, en el cual se especifican más datos de ese estudio, podemos construir nuestra tabla 1. En ella se observa que el diseño CCO se analiza como un estudio de casos y controles emparejados, en el cual la OR se estima a partir de las casillas discordantes de la tabla de  $2 \times 2$  ( $OR = b/c$ ). Si realizamos este cálculo, observaremos que el resultado es idéntico al calculado mediante regresión logística condicional que presentan McEvoy et al en su estudio.

### El diseño de casos cruzados en exposiciones con tendencia temporal

El diseño CCO fue utilizado inicialmente para valorar el efecto de exposiciones medidas individualmente, y no era aplicable a exposiciones con una tendencia temporal<sup>19</sup>, como por ejemplo las de contaminación atmosférica, ya que si las exposiciones en los momentos control se seleccionaban antes del efecto podían producir sesgos, pues la existencia de tendencia implica que las exposiciones en momentos anteriores son sistemáticamente más altas o más bajas que en los momentos del efecto<sup>19</sup>.

Para evitar este sesgo, Navidi<sup>19</sup> desarrolló en 1998 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. Este diseño ya es apropiado para exposiciones de tipo ecológico, como la contaminación atmosférica o la cantidad de aeroalergenos, puesto que la existencia de registros permite conocer los valores de estas exposiciones aun después del evento, y además los valores de la contaminación o de los aeroalergenos no se ven afectados por la presencia de los eventos de morbimortalidad anteriores.

Hay distintas variedades de diseño CCO bidireccional en función del número de periodos control y su separación con

**Tabla 1**  
Relación entre el uso del teléfono móvil y los accidentes de tráfico

		Periodo control 1 (24 h)		Periodo control 2 (7 días)	
		Expuesto	No expuesto	Expuesto	No expuesto
Periodo de riesgo	Expuesto	4	22	5	27
	No expuesto	6	216	6	288
<i>Odds ratio</i> (IC95%)		3,7 (1,4–11,1)		4,5 (1,8–13,3)	

IC: intervalo de confianza.

respecto al caso. El inicialmente propuesto por Navidi<sup>19</sup> fue el diseño CCO *fullstratum*, en el cual se tomaban como controles todos los días de la serie menos el del evento, pero este diseño consigue un control parcial de las tendencias a largo plazo. Bateson y Schwartz, en el año 1999<sup>20</sup>, propusieron el diseño CCO simétrico, consistente en tomar como control dos días de la serie, uno anterior y otro posterior al evento, y con igual separación respecto al evento, que ya tiene un mejor control que el *full-stratum* sobre las tendencias a largo plazo, además de presentar un control parcial de las tendencias estacionales. El inconveniente es que su eficiencia representa el 66% de la de los métodos clásicos, utilizando regresión de series temporales con modelos de regresión de Poisson<sup>21</sup> para medir el efecto de la contaminación atmosférica sobre la salud a corto plazo. Una de las principales dudas es a qué distancia deben estar los controles del día caso. Posteriormente, Levy et al<sup>22</sup> publicaron un estudio de simulación en el cual intentaban comprobar de qué forma afecta la autocorrelación en el sesgo de los estimadores cuando sólo hay tendencia a largo plazo y no estacionalidad, y concluyeron que la restricción de la ventana de muestreo para requerir un intervalo de una semana entre las exposiciones asegura la ausencia de autocorrelación entre todas las exposiciones y, más importante en la práctica, controla por el efecto del día de la semana. A este respecto, Bateson y Schwartz<sup>23</sup> concluyen que el sesgo se minimiza cuando la distancia entre el día del evento y el de referencia es igual al periodo de estacionalidad (en este caso 28 días), o bien cuando este espacio es pequeño (siete días o menos). Otro método que mejora al CCO *fullstratum* es el CCO *time-stratified*, que toma como control un día (o varios) dentro del mismo estrato temporal en que se produjo el evento. Por ejemplo, si se establece como estrato temporal el mes, y el evento ocurre un lunes, se compararía con todos los lunes de ese mismo mes. El método CCO *time-stratified* fue propuesto por Lumley y Levy<sup>24</sup>, y presenta un control adecuado de la tendencia a largo plazo.

Navidi y Weinhandl<sup>25</sup>, en el año 2002, mediante un estudio de simulación, demostraron que el diseño CCO simétrico puede presentar sesgos de tendencia a largo plazo y de estacionalidad cuando se presenta la tendencia en la variable explicativa (por ejemplo, cuando la contaminación atmosférica aumenta o disminuye), por lo que propusieron una modificación del método anterior, al cual llaman CCO semisimétrico, consistente en escoger de manera aleatoria como control sólo uno de los dos controles que tenía el diseño simétrico. Los autores concluyen que el diseño semisimétrico puede tener menos sesgo debido a tendencias a largo plazo o estacionalidad, pero presenta el mismo problema de eficiencia que el diseño simétrico.

Debido a la baja eficiencia estadística del diseño CCO respecto al diseño clásico de series temporales analizado con regresión de Poisson, Figueiras et al<sup>26</sup> proponen que, en lugar de analizar los diseños CCO mediante regresión logística condicional, sean analizados como si fuesen estudios de seguimiento y, por tanto, aplicando métodos longitudinales, como Andersen-Gill o bien GLMM (Generalized Linear Mixed Models).

**Tabla 2**

Relación entre la contaminación atmosférica y la enfermedad cardiovascular analizada mediante dos diseños de casos cruzados (CCO) diferentes. *Odds ratio* (OR) para incrementos de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración del contaminante

	CCO simétrico OR (IC95%) <sup>a</sup>	CCO semisimétrico OR (IC95%) <sup>a</sup>
<b>Humos negros (µg/m<sup>3</sup>)</b>		
Mismo día	1,020 (1,006–1,034) <sup>b</sup>	1,017 (1,002–1,033) <sup>b</sup>
1 día de retardo	0,995 (0,982–1,008)	0,992 (0,977–1,007)
2 días de retardo	0,999 (0,986–1,013)	1,000 (0,985–1,016)
3 días de retardo	1,003 (0,989–1,017)	0,999 (0,984–1,014)
<b>SO<sub>2</sub> (µg/m<sup>3</sup>)</b>		
Mismo día	1,034 (0,974–1,098)	1,045 (0,975–1,120)
1 día de retardo	0,970 (0,911–1,032)	0,987 (0,920–1,059)
2 días de retardo	0,969 (0,912–1,031)	0,988 (0,921–1,060)
3 días de retardo	0,988 (0,931–1,048)	0,991 (0,926–1,060)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Para incrementos de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración del contaminante.

<sup>b</sup> p < 0,05.

### Ejemplo bidireccional

Analizamos ahora el estudio de Carracedo-Martínez et al<sup>27</sup> sobre la relación de los niveles de contaminación atmosférica y de polen con las llamadas telefónicas a los servicios de urgencias sanitarias. En ese estudio se emplea un diseño CCO bidireccional simétrico, en el cual los periodos control son de un día, una semana antes del evento, y otro día una semana después del evento. Para calcular la OR de asociación entre la exposición y el evento se utiliza regresión logística,  $\ln[p/(1-p)] = \beta_0 + \sum \beta_i x_i$ , donde p es la probabilidad de que se produzca el evento objeto de estudio, el cociente  $p/(1-p)$  es la *odds* de que se produzca el evento, y  $x_i$  son las variables explicativas, ya sean factores de riesgo (por ejemplo niveles de contaminantes atmosféricos) o de confusión (por ejemplo presión atmosférica), y  $\beta_i$  sus correspondientes coeficientes, de donde podemos obtener que  $OR_i = \exp(\beta_i)$ .

Por ejemplo, para la asociación entre el contaminante «humos negros» y la enfermedad cardiovascular, en ese estudio se obtiene un valor de OR de 1,020 para el mismo día por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en el nivel de contaminante atmosférico. Se volvió a analizar la relación entre enfermedad cardiovascular y contaminantes atmosféricos con un método CCO diferente del *simétrico*, como el CCO semisimétrico, cuyos resultados se muestran en la tabla 2, y puede observarse que los resultados de los diferentes métodos son similares.

### Conclusiones

El diseño CCO supone un gran avance para el estudio de desencadenantes a corto plazo de eventos agudos, como 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<sup>19</sup>. Las desventajas del diseño CCO son, además de ser relativamente reciente 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<sup>26</sup>.

### Agradecimientos

A Ferran Ballester y Carmen Iñiguez por sus comentarios a las versiones previas del manuscrito.

### Financiación

Este trabajo se ha financiado por una acción específica del CIBERESP (CIBERESP-MET-007) y por el proyecto intramural del ISCIII: SEPY1106/07.

### 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. Baylin A, Hernández-Díaz S, Siles X, et al. Triggers of non-fatal myocardial infarction in Costa Rica: heavy physical exertion, sexual activity, and infection. *Ann Epidemiol.* 2007;17:112–8.
3. Baylin A, Hernández-Díaz S, Kabagambe EK, et al. Transient exposure to coffee as a trigger of a first nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology.* 2006;17:506–11.
4. Lipovetzky N, Hod H, Roth A, et al. Heavy meals as a trigger for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:728–31.
5. Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L, et al. Acute depressed mood as a trigger of acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 2006;60:837–42.
6. EuroSCAR Study Group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS.* 2001;15:1843–8.
7. Aberra FN, Bresinger CM, Bilker WB, et al. Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:459–65.
8. Hunter DJ, Cork M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol.* 2006;33:1341–5.
9. O'Brien MS, Wu LT, Anthony JC. Cocaine use and the occurrence of panic attacks in the community: a case-crossover approach. *Subst Use Misuse.* 2005;40:285–97.
10. Hutchinson KB, Kip KE, Ness RB. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora. *Epidemiology.* 2007;18:702–8.
11. Laurent O, Bard D, Filleul L, et al. Effect of socioeconomic status on the relationship between atmospheric pollution and mortality. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:665–75.
12. Hebert C, Delaney JA, Hemmelgarn B, et al. Benzodiazepines and elderly drivers: a comparison of pharmacoepidemiological study designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:845–9.
13. Vegso, Cantley L, Slade M, et al. Extended work hours and risk of acute occupational injury: a case-crossover study of workers in manufacturing. *Am J Ind Med.* 2007;50:597–603.
14. Stevens JA, Corso PS, Finkelstein EA, et al. The costs of fatal and non-fatal falls among older adults. *Inj Prev.* 2006;12:290–5.
15. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology.* 1995;6:248–53.
16. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health.* 2000;21:193–221.
17. McEvoy SP, Stevenson MR, McCart AT, et al. Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. *BMJ.* 2005;331:428–31.
18. Dawes M. Driver's use of mobile phones and road safety: a case-crossover study. *Student BMJ.* 2005;13:380–1.
19. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics.* 1998;54:596–605.
20. Batenson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology.* 1999;10:539–44.
21. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(Suppl 1):3–11.
22. Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. Referent selection in case-crossover analysis of acute health effects of air pollution. *Epidemiology.* 2001;12:186–92.
23. Bateson TF, Schwartz J. Selection bias in case-crossover analyses of environmental time-series data. *Epidemiology.* 2001;12:654–61.
24. Lumley T, Levy D. Bias in the case-crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics.* 2000;11:689–704.
25. Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology.* 2002;13:100–5.
26. Figueiras A, Carracedo-Martínez E, Saez M, et al. Analysis of case-crossover designs using longitudinal approaches: a simulation study. *Epidemiology.* 2005;16:239–46.
27. Carracedo-Martínez E, Sánchez C, Taracido M, et al. Effect of short-term exposure to air pollution and pollen on emergency calls: a symmetric case-crossover study in Spain. *Allergy.* 2008;63:347–53.