

# Uso de métodos de casos y controles para estimaciones indirectas en demografía<sup>1</sup>

Myriam Khlat<sup>2</sup>

Demógrafos y epidemiólogos a menudo analizan los mismos tipos de datos, y las posibilidades de aplicar métodos epidemiológicos a los estudios demográficos de mortalidad y morbilidad han sido bien esbozadas por Gray (1, 2). Por una parte, los epidemiólogos procuran determinar asociaciones causales entre ciertos factores de riesgo o exposiciones anteriores y resultados específicos de enfermedad o muerte, y se interesan en especial por diferenciar las asociaciones causales directas de las indirectas. Por otra parte, los demógrafos buscan mecanismos básicos comunes de todas las enfermedades o determinantes inmediatos por medio de los cuales las variables socioeconómicas ejercen su efecto (3). Los factores de riesgo y los determinantes inmediatos son de hecho dos denominaciones de los mismos conceptos básicos. Comprenderlos es decisivo para poder formular políticas de intervención adecuadas y a gran escala.

Los estudios tradicionales de mortalidad se basan en estimaciones de tasas vitales a partir de datos registrados y de censos de población; su empleo, por tanto, se circunscribe con frecuencia a países desarrollados y a unos pocos países en desarrollo cuyos registros son razonablemente comple-

tos (cuando el interés recae sobre la mortalidad general) o poseen integridad y exactitud adecuadas (siempre que lo que interese sean las causas específicas de muerte). En muchos países donde los registros son deficientes, las estimaciones demográficas se obtienen con técnicas indirectas, utilizando datos retrospectivos obtenidos mediante entrevistas realizadas en encuestas por muestreo o en encuestas de rondas múltiples. Como la muerte es un acontecimiento poco frecuente, la obtención de estimaciones confiables exige disponer de muestras grandes; además, no se suelen usar las encuestas demográficas para acopiar datos sobre causas de muerte, ya que estas son muy difíciles de establecer retrospectivamente y, sobre todo, por la inconveniencia de los cuestionarios en cuanto a tamaño y complejidad.

Los análisis de mortalidad diferencial entrañan aun más dificultades que la simple evaluación de tasas generales de mortalidad. En países con buenos registros, uno de los problemas es la falta de coherencia entre las definiciones del factor de clasificación en el certificado de defunción y en los formularios de censo. En países cuyos datos son de baja calidad, ni los registros ni los datos procedentes de las encuestas permiten enfrentar adecuadamente el problema, puesto que, incluso en este último caso, la cantidad y la calidad de la información sobre factores socioeconómicos están sujetas a limitaciones cuando se necesitan muestras grandes.

De las numerosas estrategias de investigación epidemiológica, los estudios de casos y controles son de particular interés cuando la estimación de indicadores demográficos directos es cuestionable. A continua-

<sup>1</sup> Este artículo se publicó en inglés en *Epidemiologic Reviews* (1994;16:124-133) con el título "Use of case-controls methods for indirect estimation in demography." Traducción de Luis Carlos Silva Ayçaguer revisada por la redacción del *Boletín de la OSP*. Copyright © 1994, The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, Estados Unidos de América. Véanse otros artículos de esta serie en pp. 310-333 y en números anteriores y posteriores del *Boletín de la OSP*.

<sup>2</sup> Institut National d'Études Démographiques, 27 rue du Commandeur, 75675 Paris, Cedex 14, France. (Las solicitudes de copias del original deben enviarse a esta autora a la dirección consignada.)

ción, se expondrán dos aplicaciones con las que se ilustra la utilidad del método de casos y controles para mejorar la investigación de las tasas de mortalidad y sus diferencias en varios contextos.

## MEDICIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una muerte materna como el fallecimiento de una mujer durante el embarazo o en los 42 días posteriores a su terminación, independientemente de la duración y el lugar del embarazo, debido a cualquier causa relacionada o agravada con el embarazo, pero no a causas accidentales o incidentales (4). La OMS estima que todos los años mueren en el mundo no menos de 500 000 mujeres como consecuencia de las complicaciones del embarazo, los intentos de aborto y el parto (5). Los gobiernos de los países en desarrollo han venido concediendo cada vez más importancia a este problema de salud y solicitan mejores datos con los que se pueda determinar su magnitud y monitorear el efecto de los programas de salud pública que intentan reducirla.

La evaluación precisa de la magnitud de la mortalidad materna es, sin embargo, en extremo difícil, porque la definición de la OMS exige disponer de datos no convencionales, es decir, de datos sobre las muertes de mujeres según causas de muerte y su situación en cuanto al embarazo. La comúnmente denominada "mortalidad materna" es en realidad una tasa de mortalidad específica que relaciona el número de muertes asociadas con el embarazo con el de mujeres en edad reproductiva (generalmente entre 15 y 49 años). La magnitud de la mortalidad materna también puede medirse mediante la razón de mortalidad materna, que relaciona el número de muertes asociadas con la maternidad con el número de nacidos vivos, lo cual es, de hecho, la tasa de mortalidad materna dividida por la tasa general de fecundidad. Los niveles de mortalidad materna en Occidente se encuentran

por debajo de 25 por 100 000 nacidos vivos, mientras que en el continente africano se han estimado en 640 por 100 000 nacidos vivos (6).

En algunos países en desarrollo bien puede ser que se subestimen las estadísticas oficiales sobre mortalidad materna basadas en el sistema de registro nacional de hechos vitales, incluso cuando el registro de defunciones sea completo, porque la información sobre causas de muerte se registra deficientemente. Por otra parte, como las muertes maternas son un fenómeno relativamente infrecuente aun siendo alta la mortalidad general de la población, las encuestas poblacionales solo son apropiadas cuando se emplean muestras enormes. Por último, las estimaciones basadas en información hospitalaria están afectadas por dos sesgos fundamentales: 1) el sesgo de selección, dado que en países con escasos establecimientos de salud los hospitales sirven preferentemente a los sectores más privilegiados de la población, lo cual conduce a una subestimación de la mortalidad materna, y 2) el sesgo de remisión, debido a la mayor probabilidad de que se hospitalicen las mujeres que han sufrido complicaciones graves, hecho que hipertrofia las estimaciones de la mortalidad materna. No obstante, estos efectos no se cancelan mutuamente, pues el segundo sesgo es algo más fuerte; por esta razón, las estimaciones basadas en estadísticas hospitalarias son relativamente pesimistas.

Como ninguna de las fuentes de datos tradicionales es satisfactoria, es perentorio poder utilizar métodos alternativos. Recientemente se ha propuesto una técnica de estimación basada en tablas de vida construidas a partir de registros de datos de mortalidad (7), así como una aplicación del método de casos y controles, que se describe más adelante (8).

En un país donde la información sobre causas de muerte sea inexacta, este método propone estimar las tasas de mortalidad materna basándose en el riesgo relativo de muerte asociada con la maternidad, estimado en un estudio de casos y controles

adecuadamente diseñado, y en las tasas de fecundidad específicas por edad en la población general. Con ese fin, todas las muertes de mujeres en edad reproductiva identificadas en los registros de certificados de defunción de una comunidad bien definida durante un período dado son casos potenciales que deben considerarse en principio. Puesto que en los certificados de defunción se registra la dirección de las personas fallecidas, la vivienda de cada caso sería visitada, y una encuesta con los miembros de la familia determinaría si la muerte de la mujer ocurrió durante el período perimaterno, esto es, durante el embarazo, el parto o el puerperio. La elección apropiada de controles cuando los casos son fallecidos es un asunto que se ha debatido ampliamente en la literatura (9-11). En este tipo de estudio, como los casos son mujeres fallecidas por cualquier causa, las que figuren como controles deben estar vivas, y podrían ser seleccionadas como controles vecinas apareadas con los casos según la edad y examinadas para determinar su condición respecto de la exposición, es decir, si han pasado por un período perimaterno durante los últimos 12 meses.

Se puede obtener una razón de posibilidades (*odds ratio*) específica por edad (con la edad dividida en grupos de 5 años) a partir del análisis apareado de la distribución conjunta de exposición de los pares caso-control, para medir la asociación entre el resultado del estudio (mortalidad general de mujeres en el grupo de edad que se estudia) y el factor de exposición (maternidad)—esto es, el incremento relativo de la mortalidad general asociada con el período perimaterno. En cada grupo de edad  $i$ , representemos mediante  $Me_i$  el número de muertes, por  $Ne_i$  al número de mujeres-años, y mediante  $TM_{e_i}$  a la tasa general de mortalidad en las expuestas. Denotemos por  $Mne_i$ ,  $Nne_i$ , y  $TM_{ne_i}$  el número de muertes, el número de mujeres-años, y la tasa general de mortalidad en el grupo de no expuestas, respectivamente. Usando esta notación, el riesgo relativo estimado (RR) puede expresarse como:

$$RR_i = \frac{TM_{e_i}}{TM_{ne_i}} = (Me_i / Ne_i) / (Mne_i / Nne_i).$$

También es interesante expresar la diferencia de las tasas en términos absolutos: la magnitud del exceso de riesgo o la diferencia entre las tasas de mortalidad de mujeres expuestas y no expuestas se conoce como riesgo atribuible (RA). Mientras que las tasas de mortalidad suelen desconocerse en un estudio de casos y controles, puede demostrarse fácilmente que el riesgo atribuible proporcional (RAP), que es el riesgo atribuible expresado como una proporción de la tasa de mortalidad en los expuestos, puede derivarse en función del riesgo relativo del siguiente modo:

$$RAP_i = \frac{TM_{e_i} - TM_{ne_i}}{TM_{e_i}} = \frac{RR_i - 1}{RR_i}.$$

Un estadístico mucho más familiar para los demógrafos es la proporción de muertes maternas en las muertes por todas las causas, el cual refleja el impacto de la maternidad como un factor de riesgo en la mortalidad general de la población. El impacto depende de la prevalencia de la exposición que se estudia—esto es, de la proporción ( $P$ ) de mujeres embarazadas o púrpas en la población general— y se mide mediante el riesgo atribuible proporcional poblacional (RAPP). Representando la tasa general de mortalidad en el grupo de edad que se estudia por  $TM_i$ , el valor de RAPP <sub>$i$</sub>  puede expresarse en función del valor del RR <sub>$i$</sub> :

$$RAPP_i = \frac{TM_i - TM_{ne_i}}{TM_i} = \frac{P_i(RR_i - 1)}{1 + P_i(RR_i - 1)} \quad (1)$$

La proporción  $P$  de mujeres que han fallecido en el período perimaterno (embarazo, parto o puerperio) durante los últimos 12 meses es una cifra que no suele estar incluida en las estadísticas de salud habituales. Con la excepción de cuatro factores—mortalidad intrauterina, nacidos muertos, partos múltiples e intervalos intergenésicos

(o entre nacimientos) menores de 12 meses —  $P$  es igual al promedio de nacimientos por mujer durante 1 año, es decir, a la tasa de fecundidad específica por edad expresada como una proporción. Como alternativa,  $P$  puede derivarse de la distribución de exposiciones en los controles.

Si se conoce la tasa de mortalidad general en el grupo de edad que se estudia, la tasa de mortalidad en las mujeres no expuestas puede estimarse del siguiente modo:

$$TMne_i = TM_i(1 - RAPP_i). \quad (2)$$

Dado que la tasa de mortalidad general puede escribirse como

$$TM_i = P_i TMe_i + (1 - P_i) TMne_i,$$

la tasa de mortalidad de las mujeres expuestas se estima fácilmente como

$$TMe_i = \frac{TM_i - (1 - P_i) TMne_i}{P_i}, \quad (3)$$

lo cual permite calcular directamente el riesgo atribuible:

$$RA_i = TMe_i - TMne_i. \quad (4)$$

La tasa de mortalidad materna (TMM) no es la tasa de mortalidad en mujeres expuestas (TMe) sino, como se expresó antes, una tasa de mortalidad específica por causa que relaciona el número de muertes asociadas con la maternidad y el número total de mujeres en ese grupo de edad. Podemos estimar esta tasa del siguiente modo:

$$\begin{aligned} TMM_i &= \frac{(TMe_i - TMne_i) Ne_i}{N_i} \\ &= \frac{(TMe_i - TMne_i) N_i P_i}{N_i} = RA_i P_i, \end{aligned} \quad (5)$$

donde  $N_i = Ne_i + Nne_i$ .

Dicho brevemente, basándose en las tasas de fecundidad específicas por edad y la tasa de mortalidad general específica por edad de la población, un estudio de casos y controles de este tipo proporcionaría, para

cada grupo de edad, estimaciones de los siguientes indicadores:

1. El riesgo relativo, o la tasa de mortalidad general en las mujeres expuestas respecto a la mortalidad general en las no expuestas —un estadístico que no suelen aportar los estudios demográficos y que refleja la asociación entre la exposición (maternidad) y el resultado (muerte por cualquier causa).
2. La proporción de muertes maternas en las muertes por todas las causas (RAPP de la ecuación 1), que refleja el efecto de la exposición a nivel poblacional.
3. La magnitud de las tasas de mortalidad general en mujeres expuestas y no expuestas ( $TMe_i$  y  $TMne_i$  de las ecuaciones 2 y 3), la cual tiene relevancia en particular desde una perspectiva diferencial de la mortalidad.
4. El exceso de riesgo (o riesgo atribuible) ( $RA$  de la ecuación 4), otra expresión de mortalidad diferencial que mide la tasa de mortalidad por causas asociadas a la maternidad en mujeres embarazadas o puérperas.
5. La magnitud de la tasa de mortalidad materna (TMM de la ecuación 5), que es el estadístico de mayor interés para los demógrafos y planificadores de salud.

El tamaño muestral para un estudio así dependería de la magnitud esperada del riesgo relativo asociado con la maternidad y de la prevalencia de esta "exposición" en la población, es decir, de la tasa de fecundidad. Un estudio reciente basado en registros de mortalidad de Bamako, Mali (7), produjo estimaciones de la tasa de fecundidad por grupos de edad ( $P$ ), la tasa de mortalidad general ( $TM$ ), y la tasa de mortalidad materna, considerando causas de muerte obstétricas, tanto directas como indirectas (TMM). He usado esos datos para calcular en cada grupo de edad la tasa general de mortalidad correspondiente a mujeres que se encontraban en un período perimaterno ( $TMe_i$ ) y la tasa general de mortalidad en

mujeres que no se encontraban en ese período (TMne<sub>i</sub>).

Con ese propósito, llamemos MM<sub>i</sub> al número de muertes maternas (sean por causas obstétricas directas o por ambas, directas o indirectas) y MNM<sub>i</sub> a la cifra de fallecidos por otras causas (muertes no maternas) en el grupo *i*. Podemos entonces escribir:

$$TMM_i = \frac{MM_i}{N_i} \text{ y } TM_i = \frac{MM_i + MNM_i}{N_i}.$$

Es posible calcular las tasas de mortalidad en mujeres expuestas y no expuestas en el supuesto simplificador de que las muertes "no maternas" MNM<sub>i</sub> que ocurren tanto en mujeres que no están en período perimaterno como en las que se encuentran en dicho período, deben ser distribuidas entre los dos grupos en proporción a su tamaño respectivo:

$$\begin{aligned} TME_i &= \frac{(MNM_i P_i) + MM_i}{N_i P_i} \\ &= (TM_i - TMM_i) + \frac{TMM_i}{P_i}, \quad (6) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} TMne_i &= \frac{MNM_i(1 - P_i)}{N_i(1 - P_i)} \\ &= \frac{MNM_i}{N_i} = TM_i - TMM_i. \quad (7) \end{aligned}$$

En el cuadro 1, las cifras de las primeras tres columnas se han extraído del artículo original (7): *P* es la tasa de fecundidad,

expresada como una proporción para esta aplicación, TM es la tasa de mortalidad general, y TMM es la estimación directa de la tasa de mortalidad materna. Sobre la base de estos datos, se dedujeron los siguientes estadísticos: la tasa de mortalidad general en mujeres en período perimaterno (TM<sub>i</sub> de la ecuación 6), la tasa general de mortalidad entre otras mujeres (TMne<sub>i</sub> de la ecuación 7), la diferencia absoluta entre estas dos tasas (RA<sub>i</sub>), la razón de estas dos tasas (RR<sub>i</sub>) y, por último, la proporción de las muertes de mujeres que son muertes maternas (RAPP<sub>i</sub> de la ecuación 1).

Estos resultados exigen algunos comentarios. Primero, tal y como predice la ecuación 5, la tasa de mortalidad materna estimada directamente por los autores (7) es igual al producto del riesgo atribuible RA y la proporción estimada *P* de mujeres que pasan por un período perimaterno. Segundo, las estimaciones del riesgo relativo asociadas con la maternidad varían claramente con la edad de la mujer y alcanzan sus valores máximos a edades muy tempranas (con casi un cuádruple de incremento entre los 15 y los 19 años) y entre los 35 y los 39 años. Tercero, las muertes maternas representan de 5 a 30% de las muertes de mujeres, dependiendo del grupo de edad. En las mujeres más jóvenes, hasta 29% de todas las muertes se asocian con el período perimaterno. Generalmente, los riesgos atribuibles poblacionales más elevados se encuentran en las edades de más alta fecundidad, es decir, por debajo de los 40 años.

**CUADRO 1. Cálculo del riesgo relativo y del riesgo atribuible asociado con la maternidad de mujeres en edad reproductiva, Bamako, Mali (1974-1985)\***

Edad, (años)	<i>P<sub>i</sub></i>	TM (por 1000)	TMM <sub>i</sub> (por 1000)	TMne <sub>i</sub> (por 1000)	TMe <sub>i</sub> (por 1000)	RA <sub>i</sub> (por 1000)	RR <sub>i</sub>	RAPP (por 100)
15-19	0,146	2,73	0,794	1,94	7,37	5,43	3,81	29,08
20-24	0,312	3,01	0,806	2,20	4,79	2,59	2,17	26,78
25-29	0,277	3,86	0,883	2,98	6,16	3,18	2,07	22,88
30-34	0,218	4,53	0,855	3,68	7,60	3,92	2,07	18,87
35-39	0,174	6,01	1,312	4,70	12,24	7,54	2,60	21,83
40-44	0,085	7,27	0,389	6,89	11,46	4,57	1,67	5,35
45-49	0,041	10,04	0,452	9,59	20,61	11,02	2,15	4,50

\* Fuente: Ref. 7.

A partir de estas cifras, es posible calcular tentativamente un tamaño muestral mínimo para un estudio de casos y controles. Con objeto de detectar un incremento del doble en la tasa de mortalidad (riesgo relativo = 2) con un nivel de significación de 5% y una potencia de 90%, se necesitarían no menos de 90 pares discordantes en cuanto a la exposición. Suponiendo que la prevalencia de la exposición (maternidad) en los controles es 20%, el número total de pares requeridos en promedio para tener esos 90 pares es 225 (12), cifra que corresponde al número de muertes (por cualquier causa) que deben acumularse en un grupo de edad. Las muertes registradas en una gran comunidad en el transcurso de varios años tendrían que examinarse retrospectivamente para conformar la muestra de casos, y cada control sería una mujer viva de la misma edad que la del caso apareado en el momento de su fallecimiento. El volumen de trabajo que esto entraña sería mucho menor que el que demanda una encuesta basada en la población, en la cual tendrían que seguirse cientos de miles de mujeres solamente para obtener estimaciones razonables de los niveles generales de mortalidad materna, aparte de todas las dificultades asociadas con la búsqueda de información precisa sobre la causa de muerte. Por último, incluso en poblaciones con altas tasas de mortalidad, las muertes de mujeres en edad reproductiva siguen siendo poco comunes; por lo tanto, satisfacen el supuesto de "enfermedad rara" que subyace en la metodología de casos y controles.

Por todas estas razones, esta aplicación del método de casos y controles se ajusta adecuadamente al propósito de estimar la mortalidad materna en grupos de edad de 5 años en una comunidad que se estudia en conjunto. La estratificación del análisis con arreglo al área de residencia sería apropiada si interesaran las variaciones geográficas de la mortalidad materna. Para investigar el papel de indicadores como el nivel educativo de las mujeres o la condición social de las familias como modificadores de efecto, estos tendrían que introducirse como

criterios adicionales de apareamiento y usarse como factores de estratificación en el análisis. Sin embargo, en este caso se necesitaría conocer las tasas generales de mortalidad o de fecundidad estratificadas por edad para transformar las estimaciones de los riesgos relativos en estimaciones de tasas de mortalidad materna.

Se han propuesto otros tipos de estudios de casos y controles para investigar la mortalidad materna en países en desarrollo (13), en los cuales los casos serían muertes maternas y los controles, mujeres supervivientes que dieron a luz en el mismo momento, ya sea empleando un diseño basado en el hospital o uno basado en la comunidad. Los estudios de este tipo pueden permitir explorar factores socioeconómicos relacionados con la mortalidad materna, puesto que las razones de posibilidades de los factores de riesgo individuales representan incrementos relativos del riesgo de morir durante el período perimaterno, si bien no ofrecen un panorama del impacto de la mortalidad materna sobre la población en conjunto. El mérito específico del diseño aquí presentado estriba en que produce información de suma importancia para los demógrafos, epidemiólogos y responsables de las políticas de salud, mediante la evaluación de la magnitud de la mortalidad materna y una descripción completa de los atributos de la maternidad como factor de riesgo, en función del incremento relativo del riesgo, del incremento absoluto del riesgo, y de la relevancia para la salud pública.

## **ANÁLISIS DE LOS DIFERENCIALES DE LA MORTALIDAD MATERNA CUANDO FALTAN DATOS PARA EL DENOMINADOR**

En las investigaciones sobre diferencias en supervivencia según las características socioeconómicas, generalmente se procura identificar, a partir de un complejo entramado de factores, los más importantes que puedan aislarse y, finalmente, singula-

rizar los nexos entre las condiciones de vida y las posibilidades de sobrevivir. Este tipo de estudios plantea varios problemas relacionados con la técnica de observación y con la medición de las diferencias en cuanto a supervivencia (14). Una cuestión crucial referente a la observación alude a la coherencia entre el numerador y el denominador.

En el mejor de los casos, la población en riesgo se basa en estimaciones intercensales; en el peor, esta no se conoce en absoluto. Esta última situación puede surgir cuando, por ejemplo, los datos sobre el criterio de interés se recogen en registros civiles pero no en formularios de censo, o cuando se emplean diferentes definiciones del mismo criterio para rellenar documentos civiles y censales o, más generalmente, en los países en desarrollo donde escasean los datos censales. Las únicas cifras disponibles entonces son los datos de mortalidad proporcional, que consisten en el número de muertes clasificadas por edad en el momento del óbito, causa de muerte y año en que esta se produjo.

Se ha publicado una revisión de todos los métodos analíticos aplicables a los estudios de mortalidad diferencial (15). En ciertas condiciones puede considerarse que los datos de mortalidad proporcional proceden de un estudio de casos y controles, en el cual los casos han muerto por las causas de interés y los controles, por otras causas que se eligen apropiadamente (16, 17). El principio general que preside la selección de los controles es que estos no estén relacionados con la exposición, de lo cual se deriva que la razón de posibilidades resultante sea un buen estimador del riesgo relativo, suponiendo que las tasas de mortalidad por las causas de muerte empleadas para los "controles" sean las mismas para los subgrupos poblacionales de expuestos y no expuestos.

Las razones de posibilidades pueden calcularse por el método de Mantel-Haenszel o mediante la estimación de máxima verosimilitud, con modelos logarítmico-lineales. La modelación estadística ofrece varias ventajas sobre la estandarización y otras técnicas relacionadas. Primero, hace más fácil consi-

derar los efectos simultáneos de diferentes variables sobre el riesgo y ajustar las estimaciones según variables de confusión. Segundo, el efecto de variables cuantitativas que caracterizan la duración y el grado de la exposición puede describirse en función de una relación dosis-respuesta, lo cual entraña un uso más económico de los datos. Tercero, las estimaciones del riesgo relativo obtenidas ajustando un modelo tienen por lo general mayor estabilidad que las calculadas a partir de tasas estandarizadas.

Sobre la base de estas razones de posibilidades, suponiendo que se conoce la tasa de mortalidad por la causa de interés (TM) en toda la población, pueden obtenerse los niveles de mortalidad de los diversos subgrupos poblacionales. Suponiendo que hay  $f$  niveles del factor, y llamando en el grupo de edad  $i$  a la proporción de expuestos al nivel del factor  $j$  entre los controles  $P_{ij}$ , a la tasa de mortalidad asociada con el nivel del factor  $j$   $TM_{ij}$ , y al riesgo para el nivel del factor  $j$  respecto del nivel 1  $RR_{ij}$ , tenemos:

$$TM_i = P_{i1}TM_{i1} + P_{i2}TM_{i2} + \dots + P_{if}TM_{if},$$

lo cual conduce a la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} TM_i &= P_{i1}TM_{i1} + P_{i2}(RR_{i2}TM_{i1}) + \dots + P_{if}(RR_{if}TM_{i1}) \\ &= TM_{i1}(P_{i1} + P_{i2}RR_{i2} + \dots + P_{if}RR_{if}), \end{aligned}$$

de lo cual se deduce la tasa de mortalidad en la subpoblación expuesta al nivel 1 del factor:

$$TM_{i1} = \frac{TM_i}{P_{i1} + P_{i2}RR_{i2} + \dots + P_{if}RR_{if}}. \quad (8)$$

Del mismo modo, puede probarse que la tasa de mortalidad en la subpoblación expuesta al nivel 2 del factor se expresa como:

$$TM_{i2} = \frac{TM_i}{\left( P_{i2} + \frac{P_{i1} + P_{i3}RR_{i3} + \dots + P_{if}RR_{if}}{RR_{i2}} \right)} \quad (9)$$

y así sucesivamente del nivel 3 al  $f$  del factor.

En la práctica, para cada factor de interés, las tasas de mortalidad de cada nivel y edad específica pueden derivarse de las estimaciones del riesgo relativo usando la ecuación 8 para el nivel de base y aplicando la ecuación 9 desde el nivel 2 hasta el  $f$ . Representando por  $k$  el número de grupos de edad y por  $w_i$  el coeficiente poblacional estándar del grupo de edad  $i$ , la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) puede calcularse del siguiente modo:

$$TMEE_1 = w_1 TM_{11} + w_2 TM_{21} + \dots + w_k TM_{k1}.$$

Si es razonable suponer que, para cada nivel del factor, el riesgo relativo respecto del nivel de base no varía con la edad ( $RR_{1j} = RR_{2j} = \dots = RR_{kj}$ ), entonces la tasa estandarizada por edad para el nivel  $j$  se reduce a

$$TMEE_j = w_1 TM_{1j} + w_2 TM_{2j} + \dots + w_k TM_{kj},$$

$$TMEE_j = w_1 (TM_{11} RR_{1j}) + w_2 (TM_{21} RR_{2j}) + \dots + w_k (TM_{k1} RR_{kj}),$$

$$TMEE_j = RR_{*j} (w_1 TM_{11} + w_2 TM_{21} + \dots + w_k TM_{k1}),$$

$$TMEE_j = RR_{*j} (TMEE_1).$$

Sustituyendo  $RR_{*j}$  por las estimaciones del riesgo relativo ajustado por edad, se pueden obtener fácilmente las tasas estandarizadas por edad desde el nivel 2 hasta el  $k$  a partir de la tasa estandarizada por edad del nivel de base. Si, por el contrario, es probable que exista una interacción entre la edad y el factor de interés, entonces las tasas de mortalidad estandarizadas por edad deben basarse en las tasas de mortalidad específicas por edad y nivel del factor.

Las tasas de mortalidad pueden calcularse de este modo con fines descriptivos, teniendo en cuenta que la interpretación de los estudios de mortalidad diferencial está drásticamente limitada por la correlación mutua de varios indicadores sociales (18). Mientras que este problema se ha encarado con frecuencia en investigaciones pasadas considerando combinaciones de dos o tres

variables socioeconómicas, las estimaciones de los riesgos relativos ajustados que se obtienen con los métodos estadísticos usualmente empleados en epidemiología ofrecen una separación mucho más nítida de los efectos de variables interconectadas, así como la posibilidad de identificar aquellos que ejercen mayor influencia en la mortalidad.

Debe advertirse que este tipo de análisis solo puede aplicarse para investigar diferencias de mortalidad en función de *causas específicas de muerte*, o grupos de causas, ya que no es posible definir controles si el interés se orienta hacia la mortalidad general, pues todas las mujeres fallecidas serían entonces elegibles como casos. Sin embargo, el interés específico del método de casos y controles estriba en que, *en ausencia de datos para el denominador*, permite evaluar 1) la magnitud de las tasas de mortalidad dentro de estratos poblacionales, siempre que se conozca la tasa de mortalidad poblacional; 2) las diferencias de mortalidad entre estratos poblacionales como tales, tanto en términos relativos como absolutos, y 3) los efectos netos de cada una de las variables interconectadas sobre las causas de muerte, derivando estimaciones de riesgos relativos ajustados siempre que se disponga de información sobre variables potenciales de confusión.

Este método es adecuado para estudiar el riesgo de cáncer en inmigrantes (19) cuando no se dispone de denominadores poblacionales, y recientemente se aplicó en este contexto. Una investigación del riesgo de muerte por melanoma en inmigrantes a Australia, según la edad en el momento de su llegada y la duración de la estancia (20), tuvo que basarse solo en registros de mortalidad, puesto que las fechas de llegada no se habían registrado coherentemente en las hojas de censo en todo el período de estudio. Los resultados se expresaron como riesgos de morir por melanoma, por región de nacimiento y por edad en el momento de la llegada o duración de la estancia respecto al de los nacidos en Australia, y se ajustaron por edad, período de la muerte, cohorte, y estado del registro de muerte mediante un mo-



delo de regresión logística. Los casos fueron personas fallecidas por melanoma y los controles fueron todos los demás casos de cáncer.

Se adoptó la misma metodología para examinar la mortalidad diferencial por cáncer según la educación en São Paulo, Brasil (21), donde la categorización del nivel educativo en los datos censales no es compatible con la de los certificados de defunción. La incidencia diferencial de cáncer según el lugar de nacimiento (22) o procedencia étnica (23) se analizó también del mismo modo en poblaciones para las que no se disponía de datos apropiados para el denominador. El propósito de estos estudios epidemiológicos descriptivos era en general generar hipótesis etiológicas para localizaciones específicas del cáncer mediante la interpretación de riesgos relativos asociados con el factor que se estudiaba, más que para evaluar los niveles de mortalidad de estratos poblacionales individuales. Por esta razón, ninguno de los artículos incluyó valores para la tasa general de mortalidad, la distribución del factor entre los controles, ni el riesgo atribuible poblacional.

Usando un conjunto de muertes con denominadores confiables, se realizó una prueba empírica del rendimiento de esta técnica de casos y controles con objeto de comparar las estimaciones basadas solamente en los numeradores con aquellas basadas en las tasas (24). Considerando las muertes por cáncer en localizaciones específicas, los métodos aplicados fueron, respectivamente, la técnica de Mantel-Haenszel para datos de mortalidad proporcional y la regresión logística con diferentes selecciones de los controles, y razones de tasas estandarizadas, razones de mortalidad estandarizadas, la técnica de Mantel-Haenszel, y la regresión de Poisson. Se observó excelente concordancia entre todos los métodos basados en las tasas, y se probó que las estimaciones basadas en los numeradores dependían notablemente de la naturaleza del grupo de causas consideradas como controles. Cuando se emplearon "otras muertes por cáncer" como controles, la concordancia fue bastante buena con el otro conjunto de estimaciones.

La dificultad principal para poner en práctica este método es, por tanto, la elección de controles apropiados. Cuando se eligen como controles sujetos fallecidos por varias causas de muerte distintas de la que se estudia, la suposición implícita es que los efectos de los sesgos de cada causa específica se anularán entre sí, lo cual coincide con la misma filosofía que fundamenta el uso de varias categorías de admisión en los estudios de casos y controles hospitalarios. De forma alternativa, el investigador puede usar varios grupos de controles en paralelo, puesto que la reproducibilidad de los resultados refuerza considerablemente las conclusiones de este tipo de estudio.

## CONCLUSIÓN

Se han ilustrado las aplicaciones potenciales del método de casos y controles, cuyo propósito general es estimar indirectamente las tasas de mortalidad, además de los diferenciales de mortalidad, en situaciones en las cuales la estimación directa es inviable. En la primera aplicación, los datos registrados se emplean como una fuente de casos y los controles se eligen en la comunidad con el objetivo último de determinar la magnitud de la mortalidad materna, que es un tipo especial de mortalidad por una causa específica cuando la causa consignada en el certificado de defunción no es confiable. Si —como suele ocurrir— se conocen las tasas generales poblacionales de mortalidad y fecundidad por grupos de edad, este enfoque permite estimar los niveles de mortalidad específicos por edad en las mujeres "expuestas" a la maternidad y en las mujeres no expuestas, así como las tasas de mortalidad materna por edad. Además, se demuestra que el volumen de trabajo que esto supone es incuestionablemente menor que el que exige una encuesta demográfica clásica, dado que el resultado del estudio, es decir, las muertes de mujeres en edad reproductiva, es en sí mismo un acontecimiento muy infrecuente. El empleo de diseños de casos y controles de este tipo en paí-

ses en desarrollo con registros deficientes contribuiría ciertamente a una mejor evaluación de las tasas de mortalidad materna.

En la segunda aplicación no es preciso recoger datos; el registro de defunciones es la fuente de casos y de controles en un contexto en que la información sobre exposición en el numerador no se ajusta a la del denominador. Este método se limita al estudio de muertes por causas específicas o grupos de causas, de muertes de las que se consideran los casos, y su validez descansa sobre la elección adecuada de controles: fallecidos por causas diferentes de la de interés y de las que se sabe que no se relacionan con la exposición que se estudia. Si, como ocurre habitualmente, se conocen las tasas de mortalidad específicas por edad para la causa de interés, lo cual también suele ser la norma, este método permite estimar tasas de mortalidad diferencial sin tener los datos del denominador. En términos más generales, se ha demostrado que los análisis de casos y controles de datos de mortalidad proporcional son muy útiles para estimar riesgos relativos de mortalidad por cáncer o incidencia asociada con varios factores de interés, tanto en países desarrollados como en desarrollo, donde se ha detectado un problema de coherencia entre los datos del numerador y los del denominador.

Ambas aplicaciones abordan distintas limitaciones de los datos de mortalidad, una relacionada con la precisión de la causa de muerte notificada y la otra, con las distintas definiciones del factor de exposición que se emplean en certificados de defunción y hojas del censo. La puesta en práctica de dichos procedimientos también es diferente; uno incluye la recolección de datos y el otro no. Podría considerarse un esquema mixto para conciliar los dos diseños, en los cuales los casos serían personas fallecidas por todas las causas, si la causa de defunción no se conoce con rigor, o los óbitos por una causa determinada identificada en los registros de mortalidad, y los controles serían sujetos vivos seleccionados de la población general y apareados al menos según la edad. La información sobre exposición se obten-

dría entrevistando a los controles, y la de los casos, de los certificados de defunción o de los miembros de la familia. Mientras que el diseño sería el de la primera aplicación, el cálculo de las tasas de mortalidad para niveles específicos se llevaría a cabo como se muestra en la segunda aplicación —en la cual el factor de exposición puede tener más de dos niveles—, la distribución de las exposiciones en la población sería conocida o extraída de la muestra de controles. En este artículo no se han analizado aspectos relativos a la selección de controles, pues ellos no son en modo alguno específicos de estas aplicaciones. Su contribución particular consiste en ampliar el método de casos y controles a la estimación de tasas de mortalidad general y por causas específicas, de manera que se dirigen simultáneamente a epidemiólogos y demógrafos.

## AGRADECIMIENTO

La autora agradece a los Dres. G. Wunsch, P. Fargues, y J. Vallin la revisión crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Gray GH. The integration of demographic and epidemiologic approaches to studies of health in developing countries. En: Ruzicka L, Wunsch G, Kane P, eds. *Differential mortality: methodological issues and biosocial factors*. Oxford: Clarendon Press; 1989.
2. Gray GH. Epidemiologic methods and case-control studies of mortality and morbidity. En: Vallin J, D'Souza S, Palloni A, eds. *Measurement and analysis of mortality: new approaches*. Oxford: Clarendon Press; 1990.
3. Mosley WH, Chen LC. An analytical framework for the study of child survival in developing countries. *Popul Dev Rev* 1984; 10(suppl):25–45.
4. World Health Organization. *International classification of diseases: manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. Ninth Revision. Geneva: WHO; 1977.
5. World Health Organization. *Maternal mortality rates: a tabulation of available information*. Geneva: WHO; 1985.

6. Boerma JT. Levels of maternal mortality in developing countries. *Stud Fam Plann* 1987; 18:213–221.
7. Blum A, Fargues P. Rapid estimation of maternal mortality in countries with defective data: an application to Bamako (1974–85) and other developing countries. *Popul Stud* 1990;44:155–171.
8. Fargues, P. Indirect measures of maternal mortality. En: Boerma JT, ed. *Measurement of maternal and child mortality, morbidity and health care: interdisciplinary approaches*. Liège: Ordina Editions; 1992.
9. Gordis L. Should dead cases be matched to dead controls? *Am J Epidemiol* 1982;115:1–5.
10. Howe GR. Using dead controls to adjust for confounders in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1991;134:689–690.
11. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, et al. Selection of controls in case-control studies: II, Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992;135:1029–1041.
12. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press; 1982:161–162.
13. Organisation Mondiale de la Santé. *Guide pour l'étude de la mortalité maternelle dans les pays en développement*. Geneva: OMS; 1987.
14. Vallin J. La Mortalité différentielle. En: Pressat R, ed. *Manuel d'analyse de la mortalité*. Paris: Organisation Mondiale de la Santé, Institut National d'Études Démographiques; 1985.
15. Khlat M. Application des méthodes de l'épidémiologie à l'analyse de la mortalité différentielle: l'exemple des études de migrants. *Population* 1992; 4:933–958.
16. Miettinen OS, Wang JD. An alternative to the proportionate mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1981;114:144–148.
17. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research: Vol 2, The design and analysis of cohort studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987. (IARC Scientific Publication No. 82).
18. Ruzicka L. Problems and issues in the study of mortality differentials. En: Vallin J, D'Souza S, Palloni A, eds. *Measurement and analysis of mortality: new approaches*. Oxford: Clarendon Press; 1990.
19. Kaldor J, Khlat M, Parkin DM, et al. Log-linear models for cancer risk among migrants. *Int J Epidemiol* 1990;19:233–239.
20. Khlat M, Vail A, Parkin M, et al. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol* 1992;135:1103–1113.
21. Bouchardy C, Parkin M, Khlat M, et al. Education and mortality from cancer in Sao Paulo, Brazil. *Ann Epidemiol* 1993;3:64–70.
22. Parkin M, Steinitz R, Khlat M, et al. Cancer in Jewish migrants to Israel. *Int J Cancer* 1990;45:614–621.
23. Bouchardy C, Mirra AM, Khlat M, et al. Ethnicity and cancer risk in São Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1991;1:21–27.
24. Khlat M, Balzi D, Statistical methods. En: Geddes M, Parkin M, Khlat M, et al, eds. *Cancer in Italian migrant populations*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1993. (IARC Scientific Publication No. 123).