



Riesgos competitivos de muerte

J. Llorca, M. Delgado-Rodríguez

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria.

Correspondencia: Dr. Javier Llorca. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Avda. Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander.

Recibido: 8 de octubre de 1998
Aceptado: 25 de marzo de 1999

(Competing death risks)

Resumen

La muerte de un individuo no es un hecho repetitivo, de suerte que si una causa de adelanta a otra para ocasionar la muerte del individuo, las tasas de mortalidad de la causa adelantada necesariamente disminuirán. Este fenómeno es conocido como riesgos competitivos de muerte y debe ser tenido en cuenta en cualquier análisis de mortalidad específica por causas. En este trabajo se formaliza el concepto de riesgos competitivos y se apuntan algunos datos sobre su historia; se presentan las principales herramientas para el análisis paramétrico de los riesgos competitivos, con especial atención a las funciones de Gompertz y Weibull. En cuanto a los modelos no paramétricos, se desarrolla especialmente el método de Chiang y se discute su aplicabilidad en causas de muerte dependientes e independientes. Finalmente, se enumeran otros instrumentos útiles especialmente en la epidemiología clínica, incluyendo la regresión de Cox, los métodos de Kaplan-Meier y de los rangos logarítmicos, y las interacciones entre el sesgo de riesgos competitivos y los sesgos de mala clasificación y selección.

Palabras clave: Mortalidad, riesgos competitivos, métodos epidemiológicos, causas de muerte.

Summary

The death of an individual is not a repetitive event, so if a cause of death overtakes another cause in producing death, mortality rates from the overtaken cause decrease. This phenomenon is known as competing risks of death and it must be taken into account in any cause-specific mortality analysis. In this work the competing risks concept is formalized and some historical data are described. The main parametric tools to analyze competing risks are displayed, with a special look at the Gompertz and Weibull functions. Regarding non-parametric models, the Chiang method is shown and its applicability on both dependent and independent causes of death is discussed. Finally, other tools specially useful in clinical epidemiology are enumerated, including Cox regression, Kaplan-Meier and log-rank methods, as well as the interactions between competing risks and misclassification and selection biases.

Introducción

Supóngase que aparece un nuevo tratamiento capaz de curar el cáncer de pulmón. Las personas que evitan la muerte por cáncer de pulmón no se convierten necesariamente en supervivientes sino que van a sufrir el mismo riesgo de morir por otras enfermedades (por ejemplo, infarto) que el resto de la población; por lo tanto, algunos de los individuos cuya muerte por cáncer de pulmón se ha evitado morirán de infarto en el mismo período: el numerador de la tasa de mortalidad específica por infarto aumenta; es decir, la probabilidad de morir por cáncer de pulmón se reparte de alguna manera entre la supervivencia y la muerte por otras causas; además, la población que sobrevive a cierta edad tiene una composición genética que ha sido seleccionada por la

mortalidad previa por lo que la comparación entre tasas de mortalidad específicas por edad puede ser una falacia¹.

Este fenómeno es conocido como riesgos competitivos de muerte y debe ser tenido en cuenta en el análisis de mortalidad específica por causas. Los riesgos competitivos son consecuencia de que la muerte de un individuo no es un hecho repetitivo, de suerte que si una causa *se adelanta* a otra para conseguir la muerte del individuo, las tasas de mortalidad de la causa adelantada necesariamente disminuirán.

El análisis de tiempos hasta la aparición de cierto evento con riesgos competitivos se presenta en tres tipos de problemas²: (a) el estudio del efecto producido por los tratamientos, las variables de exposición y otras variables sobre varias causas de muerte, (b) el estudio de interrelaciones entre diferentes causas de muerte y (c) la estimación de las tasas de muerte

por diferentes causas cuando alguna de ellas es eliminada.

Como un ejemplo del problema (a) considérese un ensayo clínico controlado sobre la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA³. Trescientos diez pacientes que se habían recuperado de un episodio inicial de neumonía por *P. carinii* fueron aleatorizados para recibir trimetoprim– sulfametoxazol (TS) o pentamidina en aerosol (P). Al final del estudio 14 pacientes del grupo TS y 36 del grupo P habían tenido recurrencias de neumonía por *P. carinii*; además, se habían producido 43 muertes en el grupo TS y 47 en el grupo P, la mayoría (36 en cada grupo) fueron muertes previas a la recurrencia de neumonía. ¿Es posible que las muertes previas a la recurrencia alteren la susceptibilidad al *P. carinii* o que estén relacionadas con la toxicidad por alguno de los tratamientos?

El problema (b) es de aplicación clara en epidemiología clínica. Supongamos un estudio sobre la muerte por rechazo tardío en el trasplante cardíaco; las muertes precoces figurarán como datos censurados y un análisis de supervivencia que no tenga en cuenta los riesgos competitivos indicará que los factores de riesgo de muerte precoz son protectores de la muerte por rechazo tardío.

El problema (c) es el problema clásico de riesgos competitivos y debe ser tenido en cuenta para valorar si la evolución en la mortalidad por ciertas enfermedades influye en la mortalidad por otras causas. Por ejemplo, desde hace décadas la mortalidad por cáncer de pulmón está aumentando en España y desde hace 20 años la mortalidad por infarto está disminuyendo. Es un lugar común atribuir este descenso a la mejora en los tratamientos de la cardiopatía isquémica o el mejor control de factores de riesgo como la hipertensión o la hipercolesterolemia, pero ¿es realmente así?, ¿no es posible que una parte del descenso en la mortalidad por infarto se deba a un efecto competitivo del cáncer de pulmón?

El objetivo de este trabajo es presentar las principales herramientas en el manejo de los riesgos competitivos de muerte. En la segunda sección se formalizan los conceptos básicos y se traza su historia, la tercera sección se ocupa de los principales abordajes paramétricos. La sección cuarta está dedicada a los modelos no paramétricos desde diferentes puntos de vista (por ejemplo: independencia/no independencia entre las causas de muerte). Las dos últimas secciones se ocupan de otros problemas relacionados con los riesgos competitivos y de las aplicaciones posibles en epidemiología y salud pública. Se ha intentado evitar las complejidades técnicas, pero cierto grado de formalización es inevitable para hacer comprensible el tema; para facilitar la lectura del trabajo, los ejemplos numéricos y la mayor parte de las fórmulas han sido situados en tablas.

Historia y conceptos básicos

En abril de 1760, Daniel Bernoulli presentó ante la Academia Francesa de la Ciencia su memoria sobre la mortalidad debida a la viruela y las ventajas de la variolización⁴. Bernoulli planteó el problema en los siguientes términos: se comparan la duración media de la vida en dos poblaciones, una población sometida a las tasas de mortalidad por viruela y por otras causas, y una población en la que no se produce la muerte por viruela pero sí por otras causas y por la variolización. Los resultados de Bernoulli fueron discutidos por algunos de los matemáticos más relevantes de la época, incluyendo a D'Alambert y Laplace⁵, en una polémica que fue especialmente enriquecedora y en la que aparecieron por primera vez la distinción entre vida física y vida civil (un precedente de la calidad de vida, debido a D'Alambert)⁶ y el concepto de riesgos competitivos (debido a Bernoulli). Nótese que este primer uso de los riesgos competitivos de muerte es un análisis de decisiones clínicas.

Spurgeon desarrolló en 1922 métodos para analizar las tablas de decrementos múltiples cuando se presentan dos o más causas de decremento, dando lugar al método actuarial⁷. Fix y Neyman emplearon un modelo estocástico para describir la historia natural de los pacientes en estudios de seguimiento⁸, y Cornfield analizó la probabilidad de desarrollar una enfermedad en presencia de riesgos competitivos⁹. Benichou y Gail muestran la relación entre proporciones y tasas en riesgos competitivos¹⁰.

Para formalizar el concepto de riesgos competitivos considérese una población con riesgo de morir por m causas diferentes. Se denota por Y_j la distribución temporal de muertes por la causa j en ausencia de otras causas de muerte. Puesto que un individuo muere sólo una vez, el tiempo observado de muerte viene dado por $T = \min(Y_1, Y_2, \dots, Y_m)$ ¹¹. El problema es que sólo se puede observar la distribución de T cuando realmente se querría analizar la distribución de cada Y . Este problema se ha modelado como un circuito eléctrico con m bombillas en serie: si una sola de las bombillas se funde, todo el circuito se apaga. El interés del investigador es conocer la vida potencial de cada componente del circuito, pero sólo puede observar el tiempo en que ocurre el primero de varios acontecimientos mutuamente excluyentes¹².

Los tres conceptos básicos para el análisis de riesgos competitivos de muerte son la función de supervivencia, la fuerza de mortalidad y la función de probabilidad de morir. Supongamos una cohorte de 100000 individuos recién nacidos que van a ser seguidos hasta su muerte. La función de supervivencia en el tiempo t es la probabilidad de que un individuo alcance la edad t : $S(t) = P(\text{vivir en la edad } t) = \text{número de individuos}$

vivos a la edad t /número de individuos a la edad 0 ¹³. La fuerza de mortalidad (μ) es la probabilidad de morir en el intervalo $(t, t + dt)$ condicionada a estar vivo en el instante t , y se calcula como el opuesto de la derivada de la función de supervivencia: $\mu(t) = P(\text{morir en } (t, t + dt) | \text{estar vivo en } t) = -dS(t)/dt$; este concepto es el equivalente a la densidad de incidencia.¹³ Finalmente, la función de probabilidad de morir es la probabilidad de que un individuo llegue vivo al instante t y muera antes del instante $t + dt$: $P(t) = \text{individuos muertos en el intervalo } (t, t + dt) / \text{individuos vivos en } t = S(t)\mu(t)$; este concepto es equivalente a la incidencia acumulada y a la tasa de mortalidad específica por edad¹³.

Riesgos competitivos de muerte en modelos paramétricos

La ley de Gompertz

En 1825, Gompertz describió la ley que lleva su nombre según la cual la fuerza de mortalidad es una función exponencial de la edad (tabla 1)¹⁴. Esta ley ha encontrado utilidad en demografía como un descriptor de la relación entre la edad y la supervivencia¹⁵ pero su uso se ha extendido a otros campos, incluyendo el cálculo del tamaño muestral en estudios de supervivencia¹⁶, biología evolucionista¹⁷, crecimiento tumoral¹⁸, análisis coste-efectividad¹⁹ y biología del desarrollo²⁰. La ley de Gompertz ha sufrido varias modificaciones, la principal es debida a Strehler y Mildvan²¹ quienes, mediante una analogía con las ecuaciones de Boltzman y Maxwell de la termodinámica, transformaron la ley de Gompertz en:

$$\mu(t) = R_0^{1-Bt} K^{Bt} \quad (1)$$

donde los parámetros son interpretados de la siguiente manera: B es un indicador de la influencia genética en la mortalidad; K mide los factores ambientales (causales o terapéuticos) que influyen en la mortalidad independientemente de la edad a lo largo de muchos años; por ejemplo, el tabaquismo en el cáncer de pulmón o los antihipertensivos en la cardiopatía isquémica; finalmente, R_0 mide conjuntamente los riesgos competitivos y los factores ambientales puntuales que

retrasan —pero no evitan— la muerte por la causa analizada; por ejemplo, el tratamiento con L-dopa en la enfermedad de Parkinson o el pontaje aortocoronario en la cardiopatía isquémica instaurada.

El siguiente avance en esta línea fue el análisis longitudinal de la función de Gompertz, desarrollado por Riggs²². Básicamente consiste en dos pasos: (1) tras extraer logaritmos en la fuerza de mortalidad, se estiman por regresión lineal los parámetros y R_0 de la función de Gompertz en sucesivos cortes de la población, y (2) combinar todos los cortes utilizados, para ello se calcula la regresión lineal entre los sucesivos α y $Ln R_0$. De manera muy general se encuentra entre α y $Ln R_0$ una relación lineal negativa que permite identificar una edad en la que la mortalidad permanece aproximadamente igual y permite calcular los parámetros B y K de la modificación de Strehler-Mildvan. La figura 1 muestra este fenómeno: cuando R_0 disminuye se produce un aumento (descenso) de la mortalidad en todos los grupos de edad por encima (debajo) del punto de intersección; la edad del punto de intersección es $1/B$, y la mortalidad en el punto de intersección es K . Este método ha sido aplicado para muchas enfermedades, incluyendo la mortalidad general²³, cáncer de pulmón²⁴, de mama²⁵, de cervix²⁶, de próstata²⁷, enfermedad cerebrovascular²⁸, cardiopatía isquémica²⁹ y enfermedad de Parkinson³⁰. Debe observarse que este método sólo permite identificar la presencia de riesgos competitivos pero no permite conocer cuál es el factor implicado; otra limitación importante es que se produce un arrastre de errores aleatorios porque los parámetros obtenidos en la fase de corte son empleados como

Figura 1. Interpretación de los parámetros de la ley de Gompertz. R_0 mide los riesgos competitivos, B mide los riesgos genéticos de muerte, su inverso $1/B$ es la edad a la que la mortalidad permanece aproximadamente constante, K mide los riesgos ambientales. Según la ley de Gompertz el logaritmo de la mortalidad por edad crece de manera lineal (línea discontinua); cuando R_0 disminuye (línea continua) la mortalidad disminuye en las edades por debajo del punto de intersección y aumenta por encima de éste (flechas).

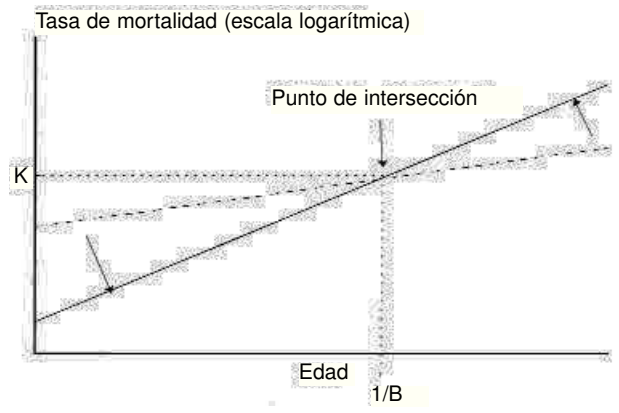


Tabla 1. Funciones de Gompertz y de Weibull

	Gompertz	Weibull
Fuerza de mortalidad: $\mu(t)$	$R_0 e^{at}$	$\alpha/\tau(t/\tau)^{\alpha-1}$
Función de supervivencia: $S(t)$	$\exp[-R_0/\alpha(e^{at}-1)]$	$\exp[-(t/\tau)^\alpha]$
Función de probabilidad: $P(t)$	$S(t)\mu(t)$	$S(t)\mu(t)$

valores fijos (en lugar de como variables aleatorias) en la fase longitudinal. En cambio, una de sus ventajas más evidentes es que —asumiendo que los errores son multiplicativos— para el cálculo de parámetros es suficiente con extraer logaritmos en la fórmula de la fuerza de mortalidad (tabla 1) y aplicar cualquier programa capaz de realizar regresión lineal.

Otra aplicación de la función de Gompertz es el DEALE (formado con las iniciales de *declining exponential approximation for life expectancy*) que ha sido aplicado por Welch y colaboradores³¹ para aproximar los riesgos competitivos al uso clínico. El problema abordado por Welch y colaboradores es la cuantificación en términos de esperanza de vida del impacto que produce una enfermedad sobre un individuo previamente sano (tabla 2). Supongamos, por ejemplo, un individuo sano con 70 años cuya esperanza de vida puede ser de 12,2 años. La mortalidad específica por edad puede calcularse como el inverso de la esperanza de vida: $1/12,2 = 0,08 \text{ años}^{-1}$. En ese momento se le diagnostica un cáncer de próstata cuya supervivencia a los cinco años es del 75%. La mortalidad específica por la enfermedad se puede calcular como $-\text{Ln}(\text{supervivencia}) / \text{años} = -\text{Ln}(0,75)/5 = 0,06 \text{ años}^{-1}$. Nuestro paciente está sometido ahora a un riesgo de muerte que es la suma de la mortalidad debida a la edad y la mortalidad debida a su enfermedad: $0,08 + 0,06 = 0,14 \text{ años}^{-1}$. Aplicando de nuevo la fórmula inicial (esperanza de vida = $1/\text{mortalidad específica}$) se obtiene que la esperanza de vida específica de nuestro paciente con la enfermedad es $1/0,14 = 7,2$ años; por lo tanto la esperanza de vida perdida como consecuencia de su enfermedad es $12,2 - 7,2 = 5$ años. Este procedimiento permite hacer estimaciones del impacto que tendrá un tratamiento en la vida de un paciente.

La función de Weibull

En la función de Weibull se establece una relación potencia entre la mortalidad por edades y la edad (tabla 1). Su origen se encuentra en los estudios sobre supervivencia de maquinaria y la interpretación más sen-

cilla de los parámetros que intervienen en ella se basa en la analogía con un circuito eléctrico que se presentó en la sección anterior: un circuito con m componentes en serie, de forma que basta con el fallo de un componente para averiar el circuito completo. Imagínese ahora que algunos de estos componentes en serie está formado por varios elementos en paralelo, de manera que es necesaria la rotura de todos ellos para provocar la avería del circuito. Pues bien, el parámetro a de la función de Weibull indica el número de elementos en paralelo que forman un componente³². Trasladado a las causas de muerte, el parámetro a indica el número de fallos sucesivos que deben producirse para ocasionar la muerte por la causa considerada³³.

Un ejemplo puede aclarar el párrafo anterior. En la génesis del cáncer de colon se han encontrado al menos las siguientes alteraciones sucesivas³⁴: (1) pérdida del gen *APC* del cromosoma 5 (se ocasiona un pólipo pequeño benigno), (2) mutación oncogénica de un gen *RAS* del cromosoma 12 (se ocasiona un pólipo grande benigno), (3) pérdida del gen *P53* del cromosoma 17 y (4) pérdida de un gen —posiblemente *DCC*— del cromosoma 18 (se ocasiona el cáncer). Si el cáncer de colon se ajusta a la función de Weibull, su parámetro a debe tomar un valor al menos de 4. Un estudio reciente³⁵ otorgaba a este parámetro un valor 8 lo que indicaría que para conocer correctamente la patogénesis del cáncer de colon es necesario identificar aún cuatro alteraciones cromosómicas más. Otro ejemplo similar puede encontrarse en la evolución del astrocitoma hacia grados de mayor malignidad³⁴, en la que intervienen sucesivamente una pérdida del gen *P53*, la pérdida de un grupo de genes del cromosoma 9, la multiplicación de genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico del cromosoma 7 y la pérdida de una copia del cromosoma 10. Por lo tanto, el parámetro a en el astrocitoma debe tener un valor de al menos 4. Que nosotros sepamos, este dato no ha sido comprobado hasta el momento.

La relación de la función de Weibull y los riesgos competitivos es clara: una enfermedad con un parámetro a elevado y con un tiempo largo de fallo de cada componente, será poco selectiva en edades tempranas. Moeschberger y David desarrollan una función de verosimilitud que permite estimar las distribuciones del tiempo de fallo de cada causa de muerte, a partir de la distribución conjunta del tiempo de fallo³⁶.

Como en la función de Gompertz, la aplicación práctica de la función de Weibull se simplifica extrayendo logaritmos en la fórmula de la fuerza de mortalidad (tabla 1) y aplicando regresión lineal con cualquiera de los programas que disponen de esta posibilidad.

Las funciones de Weibull y Gompertz han sido comparadas, encontrándose que la función de Weibull ajusta mejor cuando se analizan causas de muerte puras (una enfermedad bien definida, un solo tipo histológico de cán-

Tabla 2. Cambios en la esperanza de vida ocasionados por la aparición de una enfermedad (tomado de Gilbert y colaboradores⁴⁸)

$$M_{\text{relacionada con la enfermedad}} = -\frac{1}{X} \text{Ln}(\text{fracción viva a los } X \text{ años})$$

$$M_{\text{específica del paciente}} = M_{\text{específica de la edad}} + M_{\text{relacionada con la enfermedad}}$$

$$EV_{\text{específica de la edad}} = 1 / M_{\text{específica de la edad}}$$

$$EV_{\text{específica del paciente}} = 1 / M_{\text{específica del paciente}}$$

$$\text{Pérdida de esperanza de vida por la enfermedad} = EV_{\text{específica de la edad}} - EV_{\text{específica del paciente}}$$

EV: esperanza de vida. M: mortalidad anual.

cer, por ejemplo) mientras que la ley de Gompertz se ajusta mejor cuando se emplean causas combinadas³⁷.

Modelos paramétricos en epidemiología clínica

Otros métodos paramétricos que han sido utilizados para analizar el efecto de riesgos competitivos, fundamentalmente en epidemiología clínica son las regresión de Cox estratificada por tipo de fallo³⁸ (también puede aplicarse sin estratificar, pero asumiendo que la fuerzas de mortalidad asociadas con cada tipo de fallo tienen una razón constante —en el modelo no paramétrico de Chiang que se presenta en la siguiente sección se describirá esta propiedad como condición de proporcionalidad—), la regresión polinómica³⁹, el modelo de tiempo de fallo acelerado⁴⁰.

Riesgos competitivos en modelos no paramétricos

Independencia de causas de muerte

En los modelos anteriores se asume algún tipo de relación entre la edad y la mortalidad; por ejemplo, en la función de Gompertz se asume que esta relación es exponencial. En esta sección se consideran modelos en los que no se realiza ningún tipo de asunción sobre esta relación. Como ya se ha señalado, una de las limitaciones del análisis de Gompertz es que no permite medir el efecto de cada causa competitiva. Para conseguirlo, Chiang⁴¹ define tres tipos de probabilidad de muerte:

Probabilidad cruda ($Q_{i\delta}$): la probabilidad de morir por una causa específica en presencia del resto de riesgos competitivos. Si se aplica a un período de un año equivale al concepto clásico de tasa de mortalidad específica por causa.

Probabilidad neta ($q_{i\delta}$): la probabilidad de morir si una causa determinada es eliminada de la población (equivale a la tasa de mortalidad que se produciría si un riesgo competitivo de muerte fuera evitado).

Probabilidad cruda parcial ($Q_{i\delta}$): la probabilidad de morir por una causa específica cuando otro riesgo (o

riesgos) es eliminado como riesgo de muerte (equivale a la tasa de mortalidad específica por causa que se produciría si un riesgo competitivo fuera evitado).

Debe notarse que el problema de riesgos competitivos se reduce a encontrar un medio para calcular la probabilidad neta y la probabilidad cruda parcial a partir de los datos reales de mortalidad. Pues bien, cuando los riesgos de muerte son independientes y se cumple la condición de proporcionalidad (la condición de proporcionalidad indica que dentro de cada intervalo de edad la razón entre la fuerza de mortalidad específica por causa y la fuerza de mortalidad total es constante), entonces las probabilidades anteriores están ligadas por las ecuaciones 2 y 3:

$$q_{i,1} = 1 - p_i^{*}[(q_i - Q_{i1})/q_i] \tag{2}$$

$$Q_{i\delta,1} = Q_{i\delta} q_i / (q_i - Q_{i1}) \tag{3}$$

donde q_i y p_i son respectivamente la probabilidad de morir y de sobrevivir en el intervalo ($i, i + 1$) en presencia de todas las causas. Las fórmulas 2 y 3 permiten la aplicación práctica de las tres probabilidades de Chiang al problema de medir los riesgos competitivos de muerte, ya que permiten calcular las probabilidades de muerte en ausencia de la causa 1 a partir de las probabilidades de morir en presencia de todas las causas.

La **tabla 3** presenta un ejemplo numérico en el que se consideran tres causas de muerte ordenadas de menor a mayor por su riesgo de mortalidad (probabilidad cruda —columnas 2.^a a 4.^a) y tres intervalos de edad. El primer resultado que debe llamar la atención es que al calcular la probabilidad neta de muerte (es decir, la probabilidad de morir por una causa en ausencia del resto de causas, columnas 6.^a a 8.^a) el mayor aumento se produce precisamente en la causa 1 de muerte, precisamente la que tenía menor tasa de mortalidad. Cualquier analista que no tuviera en cuenta el fenómeno de riesgos competitivos concluiría que se está produciendo una gran epidemia de muertes por la causa 1 (cuyo riesgo de muerte habría pasado de 0,07 a 0,417 en el primer intervalo de edad). En segundo lugar, cuando se suprime la primera causa de muerte (columnas 10.^a y 11.^a) la probabilidad de morir por cualquiera de las otras causas se incrementa (es decir, la probabilidad cruda parcial es mayor que la probabilidad cruda).

Las condiciones en las que se cumplen las ecua-

Tabla 3. Probabilidad de morir con tres riesgos de muerte actuando en una población

Intervalo de edad	Probabilidad cruda				Probabilidad neta			Prob. cruda parcial		
	Causa 1	Causa 2	Causa 3	Total	Causa 1	Causa 2	Causa 3	Causa 2	Causa 3	Total
A	0,07	0,15	0,25	0,47	0,417	0,351	0,257	0,157	0,261	0,418
B	0,1	0,2	0,3	0,6	0,534	0,457	0,368	0,214	0,320	0,534
C	0,2	0,3	0,5	1	1	1	1	0,375	0,625	1

ciones 2 y 3 son muy generales, por ejemplo la condición de proporcionalidad se cumple tanto en la distribución de Gompertz como en la de Weibull. Varios autores han llamado la atención, en cambio, sobre la condición de independencia. Se ha sugerido que cuando las causas de muerte están «suficientemente alejadas» esta condición puede ser aceptada. En la sección siguiente propondremos un debilitamiento de esta condición para poder analizar los riesgos competitivos entre causas de muerte con factores de riesgo comunes.

El modelo de Chiang permite analizar el efecto de suprimir una o varias causas de muerte. Olshansky ha propuesto un método para analizar cambios más suaves como una disminución en la mortalidad por una causa⁴², y Rothenberg ha sugerido el análisis considerando el estancamiento de la causa competidora.⁴³

Causas de muerte dependientes

Como hemos señalado, las fórmulas de Chiang (ecuaciones 2 y 3) sólo funcionan correctamente en presencia de independencia entre las causas de muerte. Sin embargo, la independencia no puede ser asumida fácilmente. Considérese una población sometida a dos causas de muerte: cáncer de pulmón y cáncer de laringe. El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón y del cáncer de laringe es el tabaquismo; si se encuentra un nuevo tratamiento que evite la muerte por cáncer de pulmón (por un mecanismo distinto de prevenir el tabaquismo) se conseguirá un aumento en la supervivencia de los fumadores y, por lo tanto, un aumento de riesgo de padecer cáncer de laringe: estas dos causas de muerte no son independientes porque tienen un factor de riesgo en común. La situación está representada en la **figura 2** siguiendo el modelo de las causas componentes de Rothman⁴⁴: I, II y III son tres enfermedades, A, B y C son tres factores que juntos forman una causa suficiente de muerte por la enfermedad I, A, B y D son una causa suficiente de muerte por II y A, C y D son una causa suficiente de muerte

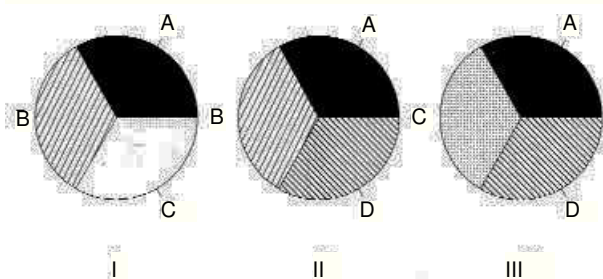
por III. ¿Qué ocurre si aparece un nuevo tratamiento para la enfermedad I que elimina el factor C? Entonces desaparece la mortalidad por la enfermedad I —la que se pretendía tratar— y por la enfermedad III —que no es independiente: tiene el mismo factor C en común con I—, pero entonces aumenta la población con los factores A y B (supervivientes de la enfermedad I) y con los factores A y D (supervivientes de la enfermedad III); por lo tanto hay una mayor probabilidad de que se produzca la coincidencia de los factores A, B y D, y aumentará la mortalidad por la enfermedad II. Cuando se evita la mortalidad por cáncer de pulmón se producen cambios importantes en la población de fumadores en la que aumenta fuertemente la mortalidad por cáncer de laringe, mientras que en los no fumadores los cambios son mínimos. El resultado final, en términos de tasa de mortalidad específica por edad, depende de la prevalencia del tabaquismo en la población.

Un enfoque similar ha sido defendido por Riggs⁴⁵: la mortalidad por ciertas causas en edades precoces selecciona cierto pool genético en los supervivientes; si se comparan los varones supervivientes a los 70 años en 1995 con los supervivientes en 1900, debemos encontrar que sus pools genéticos son muy diferentes porque han sido seleccionados por diferentes causas de muerte. Por lo tanto, los supervivientes en 1995 serán susceptibles a un patrón de enfermedades distinto que los supervivientes en 1900. Debe observarse una diferencia fundamental en el mecanismo de riesgos competitivos con y sin independencia: en presencia de independencia, un cambio en la tasa de mortalidad específica, por ejemplo por cáncer de pulmón, en la edad j modifica el resto de las tasas de mortalidad específicas por causa sólo en la misma edad; en cambio, en ausencia de independencia, se modifica además la composición de los supervivientes y, por lo tanto, las tasas específicas de edades posteriores se ven también alteradas.

El análisis de riesgos competitivos en ausencia de independencia es posible si se asume que las causas de muerte son independientes en cada nivel de exposición al factor de riesgo (independencia condicionada) en lugar de independientes en la población general (independencia). Para llevar a cabo el ajuste, se analizan por separado las subpoblaciones en cada nivel de exposición siguiendo las fórmulas de Chiang, y se combinan los resultados considerando la prevalencia de cada nivel de exposición. En el ejemplo del cáncer de pulmón y cardiopatía isquémica: primero, se construye una tabla de vida con la mortalidad en los fumadores y otra con la mortalidad en los no fumadores; segundo, se suprime el cáncer de pulmón en cada tabla, empleando las fórmulas de Chiang, y tercero, se ponderan los resultados de las dos tablas mediante la prevalencia de tabaquismo.

La aplicación práctica del modelo de Chiang (con o sin independencia entre las causas) requiere elaborar un programa informático específico. Para un número de

Figura 2. Riesgos competitivos de muerte en ausencia de independencia. I, II y III representan tres causas de muerte; ABC, ABD y ACD representan causas suficientes de I, II y III, respectivamente.



datos pequeño cualquier lenguaje de propósito general puede ser adecuado; en cambio, si se pretende manejar un número de datos grande será más conveniente un lenguaje basado en matrices, por ejemplo GAUSS.

Modelos no paramétricos en epidemiología clínica

Los métodos estándar de análisis de supervivencia, tales como el método de Kaplan-Meier o el de rangos logarítmicos, han sido ampliamente utilizados en el análisis de riesgos competitivos⁴⁶. La suposición implícita en el uso del método de Kaplan-Meier es que permite estimar la proporción de pacientes que han sufrido el tipo de fallo de interés en un tiempo dado. Esta interpretación es incorrecta⁴⁷: en el ejemplo citado en la introducción sobre la recurrencia de neumonía por *P. carinii*, la presencia de muertes previas a la recurrencia hacen que el estimador de Kaplan-Meier sobreestime la probabilidad acumulada de recurrencia. Un argumento similar puede emplearse contra el uso de la prueba de los rangos logarítmicos en presencia de riesgos competitivos.

Lin ha desarrollado un método no paramétrico para realizar inferencias sobre la incidencia acumulada de un tipo de fallo en los estudios de riesgos competitivos.⁴⁷ Su trabajo incluye estadísticos del tipo del test de Kolmogorov-Smirnov para comparar dos curvas de incidencia acumulada.

Otros usos del análisis de riesgos competitivos

Esta revisión finaliza con una breve miscelánea sobre otros aspectos relativos al análisis de riesgos competitivos. Ebrahimi ha analizado el efecto de la mala clasificación de la causa de muerte sobre el análisis de riesgos competitivos⁴⁸; desarrolla un modelo estocástico para valorar el impacto del error de mala clasificación sobre los riesgos competitivos, y lo generaliza con una aproximación Bayesiana cuando la probabilidad de error no puede ser estimada.

Schatzkin y Slud analizan cómo un riesgo competitivo no conocido puede provocar un sesgo de selección en estudios epidemiológicos, pudiendo ocasionar un sesgo positivo, negativo o incluso un sesgo con cambio de sentido en la relación entre las variables estudiadas⁴⁹.

Yi y Glickman⁵⁰ y Fusaro y colaboradores⁵¹ utilizan

un análisis de riesgos competitivos para estudiar la distribución del período de incubación de diferentes enfermedades.

Discusión

La evolución de las tasas de mortalidad específicas por causa está motivada no sólo por factores genéticos o ambientales sino también por riesgos competitivos de muerte. Estos riesgos deben ser tenidos en cuenta en todo análisis longitudinal de la mortalidad por causas, especialmente cuando se presentan cambios drásticos en la evolución de alguna causa con alta mortalidad. Así, las epidemias de cáncer de pulmón, SIDA o accidentes de tráfico pueden ocasionar descensos en la mortalidad por otras causas. En el sentido contrario, la desaparición de la viruela, la disminución de la mortalidad por otras enfermedades infecciosas o por cáncer de estómago pueden ocasionar aumentos en otras enfermedades.

El mecanismo por el que actúan los riesgos competitivos es doble: por una parte modifican el numerador la tasa de mortalidad por otras causas en el mismo grupo de edad en el que actúan; por otra parte, cuando tienen factores de riesgo comunes, modifican el denominador de las tasas de mortalidad por otras causas en los grupos de edad posteriores, bien porque aumenta la población expuesta a ciertos factores de riesgo, bien porque aumenta la población susceptible a ciertas enfermedades.

¿En qué situaciones debe considerarse el ajuste por riesgos competitivos? Naturalmente en los análisis de tendencias en la mortalidad específica por causas; en segundo lugar, cuando se planifican actuaciones sanitarias encaminadas a suprimir o disminuir una causa de muerte debería considerarse de antemano el impacto negativo que pueden tener sobre otras causas de muerte, ya sea para intentar paliarlas con otras medidas, ya sea para prever el aumento de demanda sanitaria que se producirá en otras partes del sistema sanitario; en tercer lugar, en el análisis de decisiones clínicas, como se ha visto en el trabajo pionero de Bernoulli y en el de Welch y colaboradores.

Tal vez sea necesario un desarrollo teórico específico para aplicar el análisis de riesgos competitivos a la gestión sanitaria. En concreto, la asignación de recursos limitados es un problema típico de riesgos competitivos: los recursos asignados a una actividad no pueden ser asignados a otra.

Bibliografía

1. Riggs JE. Age-specific mortality rate comparisons: is there a fallacy? *J Clin Epidemiol* 1994;1463-4.
2. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV jr, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978;34:541-54.

3. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kacza C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Eng J Med* 1992;327:1842-8.
4. Bernoulli, D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite verole et des avantages de l'inoculation pour la

- prévenir. *Historie avec les Memoire*, Paris: Acad. Sci; 1976.p. 1-45.
5. Karn NM. An inquiry into various death rates and the comparative influence of certain diseases on the duration of life. *Ann Eugen* 1931;4:27-36.
 6. Todhunter I. *A History of the Mathematical Theory of Probability*. New York: Chelsea; 1865.
 7. Spurgeon EF. *Life Contingencies*. Cambridge: Cambridge Univ Press; 1922.
 8. Fix E, Neyman J. A simple stochastic model of recovery, relapse, death and loss of patients. *Hum Biol* 1951; 23:205-41.
 9. Cornfield J. The estimation of the probabilities of developing a disease in the presence of competing risks. *Am J Public Health* 1957;47:601-7.
 10. Benichou J, Gail MH. Estimates of absolute cause-specific risks in cohort studies. *Biometrics* 1990;46:813-26.
 11. Moeschberger ML, David HA. Life tests under competing causes of failure and the theory of competing risks. *Biometrics* 1971; 27:909-33.
 12. Dirnam JJ, Weissfeld LA, Anderson SJ. Methods for bounding the marginal survival distribution. *Stat Med* 1995;14:1985-98.
 13. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998.
 14. Gompertz B. On nature of the function expressive of the law of human mortality. *Phil Trans R Soc Lond* 1825;A115:513-85.
 15. Lee ET, Go OT. Survival analysis in public health research. *Annu Rev Public Health* 1997;18:105-34.
 16. Cantor AB. Sample size calculations for the log rank test: a Gompertz model approach. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1131-6.
 17. Mueller LD, Rose MR, Nusbaum TJ. The Gompertz equation as a predictive tool in demography. *Exp Gerontol* 1995;30:553-69.
 18. Rygaard K, Spang-Thomsen M. Quantitation and Gompertzian analysis of tumor growth. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46:303-12.
 19. Messori A, Tendi E, Trallori G, Costantini M, Bonistalli L. Cost-effectiveness of adjuvant intraportal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:269-74.
 20. Akahoshi M, Yano K, Seto S, Shimaoka K, Nakashima E, Carter RL, et al. Correlation between systolic blood pressure and physical development in adolescence. *Am J Epidemiol* 1996;144:51-8.
 21. Strehler BL, Mildvan AS. General theory of mortality and aging. *Science* 1960;132:14-21.
 22. Riggs JE. The dynamics of aging and mortality in the United States, 1900-1988. *Mech Ageing Dev* 1992;66:45-57.
 23. Prieto MD, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Longitudinal Gompertzian and Weibull analyses of adult mortality in Spain (Europe), 1900-1992. *Mech Ageing Dev* 1996;90:35-51.
 24. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodríguez M. Análisis longitudinal gompertziano de la mortalidad por cáncer de pulmón en España, 1950-1991. *Gac Sanit* (en prensa).
 25. Imaizumi Y. Longitudinal analysis of mortality from breast cancer in Japan, 1950-1993: fitting Gompertz and Weibull functions. *Mech Ageing Dev* 1996;88:169-83.
 26. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodríguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain, 1951-1991. *J Epidemiol Community Health* (en prensa).
 27. Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of prostate cancer mortality in the U.S., 1962-1987: a method of demonstrating relative environmental, genetic and competitive influences upon mortality. *Mech Ageing Dev* 1991;60:243-53.
 28. Riggs JE. The decline of mortality due to stroke: A competitive and deterministic perspective. *Neurology* 1991;41:1335-8.
 29. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodríguez M. Análisis gompertziano de la mortalidad por cardiopatía isquémica en España, 1951-1992. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:467-72.
 30. Riggs JE. The nonenvironmental basis for rising mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:653-6.
 31. Gilbert Welch H, Albersen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med* 1996;124:577-84.
 32. Juckett DA, Rosenberg B. Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mech Ageing Dev* 1993;69:1-31.
 33. Matsushita S, Hagiwara K, Shiota T, Shimada H, Kuramoto K, Toyokura Y. Lifetime data analysis of disease and aging by the Weibull probability distribution. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1165-75.
 34. Cavenee WK, White RL. Genetic bases of cancer. *Sci Am* 1995;224:44-51.
 35. Prieto MD. Análisis gompertziano y de Weibull de la mortalidad en España 1900-1992. Tesis Doctoral. Universidad de Cantabria, 1996.
 36. Moeschberger ML, David HA. Life tests under competing causes of failure and the theory of competing risks. *Biometrics* 1971;27:909-33.
 37. Juckett DA, Rosenberg B. Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mech Ageing Dev* 1993;69:1-31.
 38. Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics* 1995;51:524-32.
 39. Mor V, Intrator O, Fries BE, Phillips C, Teno J, Hiris J, Hawes C, et al. Changes in hospitalization associated with introducing the Resident Assessment Instrument. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1002-10.
 40. Krongrad A, Lai H, Lai S. Competing risks of mortality in prostate cancer. *J Urol* 1997;158:865-8.
 41. Chiang CL. Competing risks in mortality analysis. *Annu Rev Publ Health* 1991;12:281-307.
 42. Olshansky SJ. Pursuing longevity: delay vs elimination of degenerative diseases. *Am J Public Health* 1985;75:754-7.
 43. Rothenberg RB. Competing mortality and progress against cancer. *Epidemiology* 1994;5:197-203.
 44. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976;104:587-92.
 45. Riggs JE. Competing mortality risks and differential survival. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1087-8.
 46. McGiffin DC, Naffet DC, Kirklin JK, Morrow WR, Towbin J, Shaddy R, et al. Predicting outcome after listing for heart transplantation in children: comparison of Kaplan-Meier and parametric competing risk analysis. *Pediatric Heart Transplant Study Group. J Heart Lung Transplant* 1997;16:713-22.
 47. Lin DY. Non-parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies. *Stat Med* 1997;901-10.
 48. Ebrahimi N. The effects of misclassification of the actual cause of death in competing risks analysis. *Stat Med* 1996;15:1557-66.
 49. Schatzkin A, Slud E. Competing risks bias arising from an omitted risk factor. *Am J Epidemiol* 1989;129:850-6.
 50. Yi Q, Glickman LT. Computer simulation analysis of Sartwell's incubation period model for diseases with uncertain etiology. *Am J Epidemiol* 1995;142:363-8.
 51. Fusaro RE, Bacchetti P, Jewell NP. A competing risks analysis of presenting AIDS diagnoses trends. *Biometrics* 1996;52:211-25.