

Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 76

NUMERO 2

Marzo-Abril 2002

EDITORIAL

Metodología en Salud Pública. **M Delgado Rodríguez. 81**

COLABORACIONES ESPECIALES

Regresión logística no condicionada y tamaño de la muestra. Una revisión bibliográfica.
M Ortega Calvo y R Caquela Domínguez. 85

Influencia de la estructura de los datos en la selección de los métodos de análisis estadísticos.
I María Barroso Utra, M Cañizares Pérez y L Lera Marqués. 95

Fracaso en el control del número de víctimas por accidentes de tráfico en España.
¿La respuesta correcta a la pregunta equivocada?
E Regidor, R Reoyo, M Elisa Calle y V Domínguez. 105

Medicina basada en la evidencia. Una crítica filosófica sobre su aplicación en atención primaria.
M Ortega Calvo y R Caquela Domínguez. 115

Desastres y salud pública: un abordaje desde el marco teórico de la epidemiología.
P Arcos González, R Castro Delgado y F del Busto Prado. 121

Presencia de residuos y contaminantes en leche humana.
G Prado Flores, R Carabias Martínez, E Rodríguez Gonzalo y E Herrero Hernández. 133

CARTA AL DIRECTOR

Prioridades territoriales para la tuberculosis en Cuba: alternativas de estratificación con indicador único.
E González, L Armas, M Llanes, S Borroto y L Sánchez. 149

EDITORIAL**METODOLOGÍA EN SALUD PÚBLICA****Miguel Delgado Rodríguez**

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén

El presente número de la Revista Española de Salud Pública se dedica a aspectos heterogéneos que tienen como denominador común el planteamiento de un problema metodológico. Los trabajos publicados oscilan desde las raíces filosóficas de contradicciones aparentes en la aplicación de los nuevos movimientos en la atención sanitaria, como sucede en el trabajo de Ortega y Cayuela¹ sobre medicina basada en la evidencia (MBE), hasta la elección de los modelos estadísticos más apropiados, como se expone en el trabajo de Barroso *et al*² sobre poblaciones de estudio seleccionadas mediante muestreo por conglomerados.

En este comentario se seguirá un orden descendente, desde los conceptos más generales hasta los aspectos más pragmáticos y sencillos. Por este orden, la interesante aportación de Ortega y Cayuela¹ sobre MBE en atención primaria es la primera que ha de ser comentada. Los autores delimitan de manera erudita las raíces de la MBE, que se basa en el método de verificación o de hechos observados (los autores no matizan más), algo que encuentra sus raíces en la inducción de Bacon³. Subrayan acertadamente que al partir de preguntas de investigación que requieren el análisis lingüístico y lógico, se alejan de la integridad metodológica. No queda claro si este comentario es

aplicable a Popper, pero del modo en que está descrita la filosofía verificadora sí lo sería. En el estudio de la causalidad es tradicional el enfrentamiento entre la filosofía verificadora, que se define en este contexto como aquella que quiere confirmar la hipótesis de partida, de la refutatoria o popperiana, en la que se intenta falsear la hipótesis^{4,5}. Conviene aclarar, por tanto, la distinción entre filosofía basada en hechos observados (en la que está también inmersa la popperiana, aunque sea para refutarlos) y filosofía verificadora, en la que se quiere corroborar la idea de partida.

Otro de los problemas de la MBE que reflejan los autores es la disonancia cognitiva, en la que el médico se centra en interpretaciones objetivas más que en la información dada por el paciente. Quizá sea el momento de recordar la célebre frase de Osler, *no hay enfermedades sino enfermos*, y el reto de la MBE actual es conciliar el método con ese aserto. Este es un aspecto que se intenta superar en la actualidad. Por ejemplo, en las guías de práctica clínica, hijas de la MBE, uno de los aspectos que se evalúan para comprobar si la guía es adecuada, es si se han tenido en cuenta las preferencias de los pacientes⁶.

El «decisionismo» al que hacen referencia Ortega y Cayuela, aplicar la escala de valores antes de la evaluación de la experiencia, puede encontrar respuesta en el mismo comentario anterior. A esto se le puede añadir el clásico comentario de Mervyn Susser hace 25 años⁷: *Uno debería ser consciente del sesgo hacia los juicios negativos*,

Correspondencia:
Miguel Delgado Rodríguez
Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Jaén
Edificio B-3
23071 Jaén
Correo electrónico: mdlgado@ujaen.es

que requieran tanta precaución como los juicios positivos, reconocer que las diferencias entre los distintos tipos de evidencia son relativas y no absolutas y aplicar todos los criterios disponibles de juicio a cualquier caso particular. Quizá avanzamos más allá de nuestras limitaciones actuales cuando aumentamos y sistematizamos el número y tipo de los criterios disponibles de juicio.

Según el orden marcado en este comentario, sigue ahora el trabajo de Barroso et al², que analiza la necesidad de tener en cuenta la correlación existente entre individuos pertenecientes al mismo conglomerado. Los autores ilustran diferentes aproximaciones analíticas sobre la situación anterior. Conviene recordar que es bastante frecuente, por la comodidad de los autores y, también por qué no, por la falta de experiencia de los evaluadores con ciertas técnicas de análisis estadístico, que se utilicen aproximaciones estadísticas simples, que subestiman los errores estándares, por lo que la ansiada significación estadística es más fácil de alcanzar. Barroso et al² recuerdan que el uso de los análisis ponderado y ajustado da lugar a estimaciones no sesgadas, mientras que para la obtención de coeficientes en los análisis de regresión se recomienda el uso de la regresión lineal múltiple con la ecuación de estimación generalizada; para estimar el grado de variación entre conglomerados se aconseja el modelo de efectos aleatorios. Con independencia de los programas que utilizan los autores, también se pueden realizar los modelos propuestos mediante el paquete Stata (College Station, Tejas, Estados Unidos).

En el plano de la correcta modelación estadística, Ortega y Cayuela⁸ realizan una revisión sobre la regresión logística no condicionada y el tamaño de la muestra. Es muy conocido que una de las mayores utilidades de esta técnica es el control de variables confusoras, especialmente en los estudios de casos y controles. Los autores centran su aportación en el uso de este método en el terreno de la predicción. La diferencia esen-

cial entre esta utilidad y su aplicación como herramienta explicativa radica en la importancia que se concede al sesgo de confusión: para predecir no tiene por qué ser relevante, mientras que es esencial para explicar la relación entre una exposición y un efecto⁹. Los autores exponen los antecedentes históricos del modelo logístico de manera erudita. Detallan varias situaciones distintas para las que se ha establecido cuál debe ser el tamaño de muestra necesario, y acompañan una tabla resumen de los tamaños de muestra requeridos (bajo ciertas asunciones). También se muestra la regla empírica de Freeman, válida también para otros modelos multivariados (no sólo para el de regresión logística), bajo la que se exige que haya al menos 10 efectos por cada variable incluida en el modelo. De manera adicional se hacen eco del escepticismo que tienen algunos autores en la predeterminación del tamaño de muestra y citan al respecto las opiniones del excelente docente Luis Carlos Silva. Otros antes que él expresaron su falta de convencimiento en la filosofía vertida en la estimación a priori del tamaño de muestra. Uno de ellos fue Olli S. Miettinen, epidemiólogo de gran prestigio, que en su texto de 1985¹⁰ destaca la profunda contradicción que existe en ello, ya que se utilizan a priori valores de parámetros que en realidad se estimarán a posteriori, una vez que se haya finalizado el estudio. No obstante, las estimaciones anteriores del tamaño de muestra pueden tener su utilidad. Un ejemplo de ello es la validación de una escala antigua o la comparación de ésta frente a una nueva escala del pronóstico. Si la vieja escala tiene cinco variables, la aplicación de la regla de Freeman exige que se tengan al menos 50 efectos. Este principio lo hemos aplicado en el desarrollo de una nueva escala de predicción de mortalidad del colapso tóxico meningocócico¹¹.

El trabajo de Arcos et al¹² sobre desastres y salud pública utiliza la epidemiología como la herramienta para su estudio y neutralización, al menos parcial, de sus consecuencias. La pertinencia del trabajo queda clara cuando establece la tendencia al aumento de catás-

trofes que existe a nivel mundial, en la que también influye una mayor vigilancia e intercomunicación entre los diferentes países, tendencia que puede verse agravada si los vaticinios sobre el cambio climático global se cumplen. Hay dos aspectos centrales de su revisión que merecen destacarse, la delimitación del ciclo del desastre y el establecimiento de la posibilidad real de evitarlos o, al menos, de paliar sus consecuencias. Los autores finalizan con las medidas de intervención estructuradas alrededor del esquema clásico de Leavell y Clark, prevención primaria, secundaria y terciaria.

El trabajo de Regidor y colaboradores¹³ plantea una pregunta interesante en su título, que incita a la curiosidad por no vislumbrar la solución, y que queda aclarada a poco de comenzar a leer el texto: el establecimiento de cuál debe ser el verdadero sujeto en la prevención de los accidentes. Para responder a su pregunta los autores utilizan varias series disponibles de datos agregados. La elaboración de sus argumentaciones está muy bien escrita y se lee con facilidad. No obstante, se echa en falta una valoración, aunque sea breve, de la calidad de los datos que utilizan, que no son individualizados. Se debe mencionar la falacia ecológica, siempre posible cuando se manejan datos agregados, que además y por desgracia es insoluble^{14,15}. El uso de otra información distinta a la empleada por los autores también puede ayudar a resolver la pregunta que plantean, posiblemente en la dirección buscada por ellos. El asumir constancia del riesgo relativo ajustado por otros factores de confusión, la proporción de casos expuestos, a diferentes factores de riesgo conocidos a lo largo de distintas series cronológicas, permite obtener aproximaciones de la fracción atribuible global, que puede ser indicadora de la eficacia de los distintos programas de prevención de los accidentes. Una limitación de esta propuesta es la asunción de estabilidad en el valor del riesgo relativo en algunas variables, como el consumo de alcohol, lo que puede ser difícil, como atinadamente discuten los autores. A

pesar de ello, la estrategia propuesta puede colaborar en la respuesta a la pregunta que da origen al trabajo.

Por último, González y colaboradores¹⁶ proponen un nuevo indicador para la clasificación del nivel de endemia en la tuberculosis, la media geométrica de las tasas del territorio durante un periodo de cinco o más años. Delimitan las ventajas que a priori supone este indicador cuando se establecen las metas para el control de la enfermedad. No obstante, y por relacionar este artículo con el que se mencionó al principio de este comentario, sería bueno recordar los principios contenidos en la actual MBE: habrá que demostrar que el nuevo indicador verdaderamente contribuye a mejorar la situación de la tuberculosis; en caso contrario, se estaría ante un nuevo proceso de elucubración, no respaldado por los datos. Un ejemplo de esto se produjo con el indicador APNCU (*Adequacy of Prenatal Care Utilization*), nacido de un proceso de reflexión según el cual todo debían ser ventajas frente al clásico índice Kessner. Ambos indicadores utilizan la misma información, la duración de la gestación, el número de visitas prenatales realizadas durante el embarazo y la fecha del inicio de la atención prenatal; pero la importancia dada a cada variable es distinta en el índice APNCU y en el Kessner. La realidad ha demostrado en varios estudios que el APNCU no mejora al Kessner y que incluso conduce a estimaciones sesgadas¹⁷⁻¹⁹. La propuesta de nuevas visiones, siempre y cuando sea posible, debe fundamentarse en hechos. Esto podrá considerarse como neopositivismo², pero hay que reconocer la falibilidad del razonamiento humano y los hechos, bajo una filosofía ora verificadora, ora refutatoria, contribuyen enormemente a validar las reflexiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Medicina basada en la evidencia: una crítica filosófica sobre su aplicación en atención primaria. Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 115-120.

2. Barroso Utra IM, Cañizares Pérez M, y Lera Marqués L. Influencia de la estructura de los datos en la selección de los métodos de análisis estadísticos. *Rev Esp Salud Publica* 2002; 76: 95-103.
3. Chalmers AF. ¿Qué Es Esa Cosa Llamada Ciencia? 9.ª ed. Madrid: Siglo XXI de España; 1989.
4. Popper KR. *La Lógica en la Investigación Científica*. 1934. Madrid: Tecnos; 1982.
5. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 343-50.
6. AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org
7. Susser M. Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 1-15.
8. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica* 2002; 76: 85-93.
9. Infante-Rivard C, Villeneuve J-P, Esnaola S. A framework for evaluating and conducting prognostic studies: an application to cirrhosis of liver. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 791-805.
10. Miettinen OS. *Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine*. Nueva York: Wiley and Sons; 1985.
11. Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, Llorca J, Sánchez Burón P, Mencia Bartolomé S, Souto Rubio JA, et al. A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with other three scoring systems. *Intensive Care Med* 2002 (en prensa).
12. Arcos González PI, Castro Delgado R, del Busto Prado F. Desastres y salud pública: un abordaje desde el marco teórico de la epidemiología. *Rev Esp Salud Publica* 2002; 76: 121-132.
13. Regidor E, Reoyo A, Calle ME, Domínguez V. Fracaso en el control del número de víctimas por accidentes de tráfico en España. ¿La respuesta correcta a la pregunta equivocada? *Rev Esp Salud Publica* 2002; 76: 105-113.
14. Greenland S. Divergent biases in ecologic and individual-level studies. *Stat Med* 1992; 11: 1209-23.
15. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 269-74.
16. González E, Armas L, Llanes M, Borroto S, Sánchez L. Prioridades territoriales para la tuberculosis en Cuba: alternativas de estratificación con indicador único. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 149-151.
17. Delgado Rodríguez M, Gómez Olmedo M, Bueno Cabanillas A, González Vara R. Prenatal care and low birth weight: comparison of two indexes of adequacy of prenatal care utilization. *Epidemiology* 1996; 7: 248-250.
18. Delgado Rodríguez M, Gómez Olmedo M, Bueno Cabanillas A, González Vara R. Comparación de dos indicadores de asistencia a la atención prenatal y riesgo de parto pretérmino. *Gac Sanit* 1997; 11: 136-142.
19. Koroukian SM, Rimm AA. The «Adequacy of Prenatal Care Utilization» (APNCU) index to study low birth weight: Is the index biased? *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 296-305.

COLABORACIÓN ESPECIAL**REGRESIÓN LOGÍSTICA NO CONDICIONADA Y TAMAÑO DE MUESTRA:
UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA****Manuel Ortega Calvo (1) y Aurelio Cayuela Domínguez (2)**

Centro de Salud Pilas, Sevilla

Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla

RESUMEN

La regresión logística no condicionada es un método de predicción de riesgo muy útil en epidemiología. En este artículo revisamos las diferentes soluciones que han dado diversos autores sobre la interfase entre el cálculo del tamaño muestral y la utilización de la regresión logística. A partir del conocimiento de las primeras aportaciones, se revisan los fenómenos de regresión a la media y de la constricción predictiva, el diseño de una exposición ordinal con una salida binaria, el concepto de evento de interés por variable, las variables indicadoras, la fórmula clásica de Freeman, etc. Recogemos también algunas ideas escépticas sobre este tema.

Palabras clave: Regresión logística. Tamaño muestral. Diseño de estudios. Epidemiología.

ABSTRACT**Unconditioned Logistic Regression and Sample Size: A Reference Source Review**

Unconditioned logistic regression is a highly useful risk prediction method in epidemiology. This article reviews the different solutions provided by different authors concerning the interface between the calculation of the sample size and the use of logistics regression. Based on the knowledge of the information initially provided, a review is made of the customized regression and predictive constriction phenomenon, the design of an ordinal exposition with a binary output, the event of interest per variable concept, the indicator variables, the classic Freeman equation, etc. Some skeptical ideas regarding this subject are also included.

Key words: Logistic regression. Sample size. Research Design. Epidemiology.

*El modelado es la emoción que la mano
experimenta en la caricia*

Auguste Rodin

INTRODUCCIÓN

Uno de los elementos que más ha contribuido al avance de la epidemiología en los últimos años ha sido el desarrollo de determinados métodos de análisis como la regresión logística¹. Mediante ella se pueden hacer cuantificaciones de riesgo en un determinado carácter biológico o no biológico

(por ejemplo, el hábito tabáquico) permitiendo al investigador la creación de modelos uni o multivariantes que sean predictivos de fenómenos complejos. También ayuda a controlar el efecto de posibles variables confusoras y la interacción².

El modelo logístico aplicado a los estudios de seguimiento fue introducido por Cornfield en el año 1962³ y posteriormente aplicado al análisis de los datos del estudio de Framingham⁴. La adaptación al contexto de estudios causales planteaba el problema de la estimación de los coeficientes, por lo que el uso de ordenadores era imprescindible.

El algoritmo de Walker-Duncan⁵ para la obtención de los estimadores de máxima verosimilitud y los trabajos de Day y Kerrid-

Correspondencia:

Manuel Ortega Calvo.

Avda. de la Cruz del Campo 36.

Jardines de Villagrancia. Bloque 1. 2.º A.

41005 Sevilla.

ge⁶ y de Cox⁷ vinieron a solucionar en parte este problema. Los estudios de bondad de ajuste descritos con posterioridad han aportado las técnicas de diagnóstico adecuadas⁸⁻¹³. La aplicación de los modelos logísticos en los estudios caso-control fue sugerida y justificada por Mantel¹⁴ y por Siegel y Greenhouse¹⁵. Poco después se planteó la estimación de los coeficientes utilizando un argumento condicionado¹⁶, lo cual permitía la aplicación en diseños pareados (regresión logística «condicionada»).

El objetivo de este trabajo es la revisión de las diferentes soluciones que distintos autores han dado al problema del cálculo del tamaño muestral para el caso en el que se aplique la regresión logística no condicionada en la modelación estadística de un estudio epidemiológico.

Primeras aportaciones

A pesar de que, como hemos visto, el método de análisis basado en el modelo logístico comenzó a existir científicamente a partir de la década de los sesenta³⁻⁶, es interesante hacer notar que existe poca bibliografía específicamente dedicada a este modelo y al cálculo del tamaño de muestra hasta el año 1981¹⁷. Basada en una matriz de información para los parámetros estimados de una regresión logística múltiple y en una aproximación a ella mediante otra matriz para las covariables, Whittemore publicó una solución de tamaños de muestra en circunstancias uni y multivariadas para eventos raros¹⁷. En el año 1989 aparece otra publicación con objetivos similares¹⁸. Basado matemáticamente en el de Whittemore, Hsieh escribe de forma más comprensible, con unas tablas muy claras que contemplan las diferentes prevalencias asumidas en la enfermedad a estudiar y las odds ratio que se pretenden detectar (tabla 1), si la variable independiente fuera de tipo dicotómico y si se tratara de estudios caso-control apareados nos remite a otras fuentes¹⁹⁻²⁰. Aunque no refiere nada acerca

Tabla 1
Tamaños de Muestra para Regresión Logística Univariante

<i>P \ r</i>	0,6	0,9	1,3	1,7	2,0	3,0
0,01	2.334	56.741	9.076	2.158	1.237	480
0,05	518	12.251	1.970	481	285	139
0,10	291	6.689	1.181	271	166	96
0,16	206	4.604	749	192	121	80
0,25	155	3.352	549	145	94	71
0,40	121	2.518	416	114	76	64
0,50	110	2.240	372	103	70	62

Tomado de F.Y. Hsieh (18).

P = proporción general de eventos; r = Odds Ratio
alfa = 5% y poder = 80%.

de las técnicas analíticas para el cumplimiento de normalidad uni o multivariante²¹⁻²² si que recomienda que si se constata su falta en una o varias de las covariables se realice una transformación²³ antes de aceptar el tamaño de muestra¹⁸.

Casi diez años más tarde, en 1998, Hsieh y cols. han publicado un nuevo trabajo²⁴ en el que abordan el mismo problema pero con una metodología más clásica de formulación (cálculo de tamaño muestral para comparación de medias o para comparación de proporciones), no asumiendo que exista una probabilidad de respuesta baja en el modelo logístico¹⁷⁻¹⁸.

Una cuestión fundamental: la regresión a la media

Entre los usos más frecuentes de la regresión en los estudios biomédicos está el de intentar describir cómo los valores de la variable dependiente están relacionados con el de la variable predictora o predictoras, el de intentar explicar cuáles son las predictoras de mayor interés y finalmente el intentar predecir, cuantificando su riesgo de aparición, los casos futuros²⁵.

El fenómeno de regresión a la media, desde que lo describió Francis Galton en el siglo XIX²⁵, implica que los valores nuevos de

la variable dependiente estarán más cercanos a la media aritmética general de lo que pudiera esperarse si se utiliza el método de los mínimos cuadrados ordinarios (regresión lineal, regresión polinomial, regresión exponencial) o el de la máxima verosimilitud (regresión logística). Este principio estadístico ocasiona una tendencia a la constricción (*shrinkage*) en la función predictiva de la regresión²⁵⁻²⁶. La constricción predictiva es mayor cuando existe una muestra pequeña o cuando se manejan muchas variables predictoras²⁵⁻²⁶. El término constricción fue utilizado por vez primera por Stein²⁷ en su trabajo sobre la estimación de la media normal multivariada.

Modelo con salida binaria y exposición ordinal

Un principio esencial en la determinación del tamaño de una muestra es que la aproximación utilizada se corresponda con los objetivos y el diseño de la investigación y con el tipo de análisis que se está planeando²⁸⁻²⁹. Phillips y Pocock³⁰ evaluaron las ideas primitivas de Whittemore¹⁷ empleando datos de estudios prospectivos sobre enfermedad coronaria. Estos métodos están basados en la teoría de muestras grandes para estimación de la máxima verosimilitud en modelos lineales generalizados³¹⁻³² o en la estimación de los mínimos cuadrados ponderados en modelos de tipo GSK³³⁻³⁵.

Los modelos GSK se denominan así en honor a Grizzle, Starmer y Koch, los cuales los describieron en el año 1969 como una aproximación al análisis de datos cuando la variable de salida era medida en una escala nominal u ordinal³³. Ellos contemplaron la posibilidad de valores perdidos de una forma aleatoria a lo largo de un estudio longitudinal³⁴.

Con todos estos antecedentes, Bull²⁸ expuso un método aplicable a datos sobre biología de los sarcomas óseos para el caso de la existencia de una variable de salida de

tipo binario junto con una covariable ordinal. Se trataba de investigar el valor pronóstico de la expresión en el tejido sarcomatoso del gen de resistencia a drogas múltiples (*mdr1*)²⁸.

Para investigar el nivel de conservadurismo con respecto a la utilización de una escala de exposición más continua, se realizaron cálculos del tamaño de la muestra para la existencia de seis niveles de exposición, en lugar de los tres para los que al principio se había diseñado la investigación. Se esperaba que la utilización de seis niveles diera una aproximación más cercana a los requerimientos reales de tamaño de la muestra basados en una medida de la exposición de tipo más continuo³⁶. Sin embargo, utilizando tres niveles de exposición en vez de seis, tan sólo se producía un modesto aumento en el tamaño de la muestra de entre el 8% y el 12% dependiendo de la frecuencia de distribución de la exposición.

En síntesis, Bull expuso²⁸ una forma de estimar el tamaño de la muestra adecuado si se quiere detectar una tendencia lineal en el logaritmo del riesgo estimado de una respuesta binaria, basándose en contrastes de hipótesis. Las expresiones para la varianza bajo la hipótesis alternativa podrían ser utilizadas también para la determinación de tamaños de muestra estimados dentro de unas tolerancias específicas³⁷, pero necesitarían de pequeños ajustes de muestra semejantes a los expuestos por Kupper y Hafner³⁸.

Otros Diseños

Flack y Eudey³⁹ desarrollaron un método para el cálculo del tamaño muestral en base al conocimiento previo de una matriz de datos que contenía información sobre la frecuencia de los factores y por lo tanto de la variabilidad del parámetro poblacional. Los tamaños de muestra «logísticos» están basados en la estimación de un parámetro de muestra pequeña utilizando un modelo que

incorpora una aproximación a la varianza de una muestra grande.

Los estudios en dos etapas buscan aumentar la eficiencia sin aumentar los costes. En ellos se mide la exposición y el resultado en una muestra grande (primera etapa) mientras que las covariables (estudio de confusión) tan sólo se analizan en una muestra más pequeña (segunda etapa)⁴⁰. La solución del tamaño muestral en los diseños de dos etapas ha sido expuesta por varios autores⁴⁰⁻⁴⁵.

El concepto de «evento de interés por variable»

En regresión logística hay que tener algunas precauciones cuando el número de covariables es elevado⁴⁶. Freeman⁴⁷ sugirió que el número de sujetos para utilizarla sin problemas debía de ser superior a $10 * (k + 1)$, donde k expresa el número de covariables. Es decir, el tamaño muestral había de ser diez veces el número de parámetros a estimar más uno.

Por lo tanto si se introducen interacciones o variables indicadoras (dummy), el número de elementos muestrales debe de crecer de acuerdo con esta regla. Se ha sugerido asimismo que si una variable dicotómica (en especial si es la variable respuesta) no tiene al menos 10 casos en cada uno de sus valores posibles las estimaciones no son fiables⁴⁸.

Hemos de definir en términos de análisis multivariante varios tipos de error que pueden cometerse a la hora de la modelización⁴⁸. El error tipo I tiene lugar cuando se «sobreoptimiza» o se «sobreajusta» un modelo; ocurre cuando se seleccionan muchas variables para el modelo final, algunas de las cuales pueden acarrear ciertas irregularidades. El error tipo II se produce cuando se «infraoptimiza» o se ajusta el modelo final por debajo del nivel deseado no incluyéndose variables relevantes en el mismo. El error de tipo III se produce al realizar una optimi-

zación o «ajuste paradójico», asignando una dirección incorrecta de asociación a una variable. Para evitar estos tipos de error se han descrito diversas estrategias. Harrell y cols.⁴⁹ enunciaron dentro de un marco teórico el criterio de un mínimo de 10-20 eventos por variable. En una simulación, Freedman y Pee⁵⁰ demostraron que el error tipo I aumentaba cuando la razón del número de variables con respecto al número de observaciones era mayor de 0,25, correspondientes a una tasa de eventos por variable inferior a 4.

Como el impacto del concepto «eventos o sucesos por variable» sobre los diversos métodos de análisis multivariante no es el mismo⁵¹⁻⁵², Perduzzi y cols. realizaron una simulación tipo Monte Carlo para la medición de su efecto en los análisis de datos realizados mediante regresión logística⁴⁸. Se utilizaron los datos de un ensayo clínico cardiológico con 673 personas, con un total de 252 muertes observadas⁵³. Se seleccionaron siete variables pronósticas para su análisis, por lo que existía en la muestra original una tasa de eventos por variable de $252/7 = 36$.

Para eventos o sucesos por variable menores de 10, los coeficientes de regresión se veían claramente sesgados tanto en sentido positivo como negativo y se observaba un aumento en las asociaciones paradójicas con significación en la dirección errónea (error tipo III). En análisis de simulación realizados con anterioridad, se habían observado problemas de exactitud y de precisión de las estimaciones, así como en la significación⁵⁴.

Con un enfoque parecido al que hemos descrito hasta ahora de «evento o suceso por variable», Irala y cols.⁵⁵ publicaron un trabajo explorando la posibilidad de qué ocurre cuando se crea una variable indicadora (dummy) con una frecuencia igual a cero en una de sus celdas.

Las variables indicadoras o dummy han de crearse en el entorno de la regresión logística para salvar el escollo conceptual que supone

la existencia de variables cualitativas o nominales. Si la variable nominal posee C categorías han de crearse [C-1] variables dicotómicas indicadoras que tan sólo contengan los valores 0 y 1 en un determinado orden.

Irala y cols.⁵⁵ enfrentaron una matriz de datos conteniendo algunas variables indicadoras con celdas de frecuencia igual a cero a ocho de los programas de análisis estadísticos más comunes para este tipo de estudios (BMDP, EGRET, JMP, SAS, SPSS, STATA, STATISTIX y SYSTAT) y observaron lo que pasaba. En todos se llegaba a resultados incongruentes que no debían ser difundidos.

Muestreo por Conglomerados

El muestreo por conglomerados (*clusters*) se define como aquel método de muestreo probabilístico en donde la unidad seleccionada es un grupo de individuos (por ejemplo todos los que viven en un bloque de pisos, una familia...), en lugar de un individuo en particular⁵⁶. Hendricks y cols. publicaron un artículo⁵⁷ en el que comparaban la regresión logística con la utilización de ecuaciones estimativas generalizadas como método de cálculo del poder de una muestra para datos distribuidos en forma de conglomerados. El problema fundamental en este tipo de análisis es la correlación dentro del conglomerado (intracluster)⁵⁸⁻⁵⁹.

Una visión escéptica del problema

Aunque lo dejó esbozado en el capítulo de tamaño muestral de su monografía sobre regresión logística², Silva lo ha reafirmado en su libro de cultura estadística en la investigación biomédica⁶⁰. En términos generales es necesario suponer un error máximo que pueda ser aceptado y del que a veces no resulta fácil su identificación a priori. Quizás sea debido a que esta parte de la estadística necesite de una solución bayesiana pura que la libere de subjetividades⁶¹⁻⁶⁴.

Otro aspecto muy importante es la estimación de parámetros múltiples en el análisis y comentario final de los trabajos de investigación epidemiológica, cuando es frecuente que el cálculo del tamaño de la muestra se realice generalmente con una visión monovariante hacia un determinado parámetro. En los textos clásicos⁶⁵ este detalle no está muy bien resuelto.

Es muy importante el comentario que realiza Silva⁶⁰ sobre el carácter reductor de los tamaños muestrales en estudios con post-estratificación, que son la mayoría, pues entonces se están analizando unos «n» menores a los calculados al principio del trabajo. Para nosotros, Silva

deja entrever cierto escepticismo en la solución al problema del cálculo del tamaño muestral^{2,60}.

CONCLUSIONES

En el ámbito epidemiológico la respuesta más común cuando se pregunta por el tamaño de la muestra en un estudio con regresión logística es la fórmula clásica de Freeman⁴⁷: $[n = 10 * (k + 1)]$ o lo que es lo mismo, en términos generales, el tamaño de muestra ha de ser unas diez veces el número de variables independientes a estimar más uno.

Para nosotros la idea más interesante de todas las expuestas en esta revisión bibliográfica es la de Perduzzi y cols. sobre suceso o evento de interés⁴⁸. Llegan a resultados bastante parecidos a los de Freeman⁴⁷, en los que los cálculos pierden exactitud y precisión a medida que la proporción de eventos por variable baja de diez. Pero hay que tener cuidado, ya que este concepto es diferente al anterior. Freeman estimaba un total de diez elementos muestrales por cada variable a evaluar, mientras Perduzzi et al. hablan de «diez eventos de interés por variable» que pueden significar más de diez elementos⁴⁸.

Se ha estudiado también la repercusión que tiene un número bajo de eventos de inte-

rés por variable a la hora del sesgo en la selección automática (*stepwise*) de variables en un modelo múltiple, llegándose a la conclusión de que el sesgo es mayor a medida que disminuyen el número de eventos de interés⁶⁶. Las técnicas de diagnóstico persiguen estudiar si los datos observados se adecuan al modelo propuesto^{8-13,67}. La monografía de Sánchez-Cantalejo es muy explicativa en este y otros muchos sentidos⁶⁷.

Aunque la representatividad muestral siga siendo esencialmente intuitiva⁶⁸, quizás la utilización de algunas reglas metodológicas ayuden al investigador a decidir hasta dónde debe llegar en la recogida de datos.

Comentarios a originales

De forma totalmente aleatoria hemos elegido dos trabajos publicados en castellano para estudiar los tamaños muestrales utilizados. El primero de ellos es el de González-Clemente y cols.⁶⁹ realizado sobre un grupo de ancianos y tendente al estudio de la prevalencia de la hipovitaminosis D y de sus factores asociados. Se incluyeron al final del proceso selectivo un total de 127 sujetos (47 varones y 80 mujeres). Después del análisis bivalente de los factores relacionados con el problema, se obtuvieron un total de diez variables significativas ($p < 0,05$) que se introdujeron en el modelo logístico. La presencia/ausencia de déficit de vitamina D fue considerada como variable dependiente. De esta modelación salieron cinco variables en el ajuste final [edad, OR = 1,17, exposición solar, OR = 0,32, albuminemia, OR = 0,05, talla, OR = 0,01 y fosforemia, OR = 0,31]. Contemplado desde el concepto de evento de interés por variable⁴⁸ esta modelación contiene después del ajuste cinco variables asociadas. De los 127 individuos de la muestra, 44 presentaban valores compatibles con hipovitaminosis D (evento de interés). Por lo tanto, su proporción de eventos de interés por variable es de $44/5 = 8,8$. Es un valor cercano a diez y aceptable. Entre los puristas de este método cabría discutir si

la proporción debería ser aplicada al número total de variables introducidas a priori (en este caso diez). Nosotros entendemos que es aceptable el cálculo sobre el modelo final ajustado.

Según el trabajo clásico de Hsieh¹⁸ (tabla 1) un diseño con 127 elementos muestrales está sobre una capacidad de detección de OR de 1,7 y una proporción general de eventos de entre 0,25 y 0,40 que creemos también adecuadas al diseño y a los resultados obtenidos⁶⁹.

El otro original que queremos comentar es el de García Lirola y cols.⁷⁰ sobre la adopción de nuevos medicamentos en un grupo de médicos prescriptores en atención primaria. Se recogió una muestra de 74 profesionales de medicina general con más de tres años de ejercicio. A partir del rastreo de prescripción de medicamentos considerados como novedad terapéutica y después de aplicar una escala mixta cuantitativo-temporal⁷⁰, los autores identificaron un total de 25 médicos innovadores en la muestra. En el modelo logístico explicativo de las características del médico innovador (variable dependiente: innovador/no innovador) introdujeron un total de ocho factores de los que arrojaron resultados significativos cuatro, casi todos ellos binarios⁷⁰. Estos datos arrojan una proporción de eventos de interés por variable⁴⁸ de $25/4 = 6,25$ que estimamos baja.

Según Hsieh¹⁸ (tabla 1) un tamaño muestral de 74 sujetos rige una proporción de eventos de entre 0,40 y 0,50 y una capacidad de detección de OR de 2,0. Los autores⁷⁰ reconocen en la discusión que han manejado una muestra pequeña y en las conclusiones dan relevancia tan sólo a dos variables del modelo logístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz Aguado M.A. La epidemiología y la estadística. En: Sánchez-Cantalejo Ramírez E.(editor). La epidemiología y la estadística. V Encuentro Marcelino Pascua. Granada.1995. Ponencias.

- Granada: Publicaciones de la Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996. p. 35-44.
2. Silva Aycaguer LC: Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1995.
 3. Cornfield J. Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure: a discriminant function analysis. In: Federation Proceeding; 1962; 21. p. 58-61.
 4. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *JChron Dis* 1967; 20: 511-524.
 5. Walker SH, Duncan DB. Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* 1967; S4: 167-179.
 6. Day NE, Kerridge DF. A general maximum likelihood discriminant. *Biometrics* 1967; 23: 313-323.
 7. Cox DR. Analysis of binary data. London: Methuen & Co; 1970.
 8. Hosmer DW, Lemeshow S. A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model. *Communications in Statistics* 1980; A10: 1043-1069.
 9. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 1989.
 10. Le Cessie S, van Houwelingen JC. A goodness-of-fit test for binary data based on smoothing residuals. *Biometrics* 1991; 47: 1267-1282.
 11. Le Cessie S, van Houwelingen JC. Testing the fit of a regression model via score tests in random effect models. *Biometrics* 1995; 51: 600-614.
 12. Tsiatis AA. A note on a goodness-of-fit test for the logistic regression model. *Biometrika* 1980; 67: 250-251.
 13. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Statistics in Medicine* 1997; 16: 965-980.
 14. Mantel N. Synthetic retrospective studies and related topics. *Biometrics* 1973; 29: 479-486.
 15. Seigel DG, Greenhouse SW. Validity in estimating relative risk in case-control studies. *J Chron Dis* 1973; 26: 219-226.
 16. Prentice RL, Breslow NE. Retrospective studies and failure time models. *Biometrika* 1978; 65: 153-158.
 17. Whittemore A. Sample size for logistic regression with small response probability. *J Am Statistical Association* 1981; 76: 27-32.
 18. Hsieh F. Sample size tables for logistic regression. *Statistics in Medicine* 1989; 8: 795-802.
 19. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley; 1981.
 20. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics* 1988; 44: 1157-68.
 21. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611.
 22. Royston P. Estimating departure from normality. *Statistics in Medicine* 1991; 10: 1283-1293.
 23. Sokal RR, Rohlf FJ. San Francisco: Biometry Freeman; 1969.
 24. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen M. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Statistics in Medicine* 1998; 17: 1623-34.
 25. Copas JB. Using regression models for prediction: shrinkage and regression to the mean. *Statistical Methods in Medical Research* 1997; 6: 167-183.
 26. Copas JB, Jones M C. On the robustness of shrinkage predictors in regression to differences between past and future data. *J Royal Statistical Society B* 1986; 48: 223-237.
 27. Stein C. Inadmissibility of the usual estimator of the mean of a multivariate normal distribution. *Proceedings of the 3rd Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*; 1956; 1: 197-206.
 28. Bull SB. Sample size and power determination for a binary outcome and an ordinal exposure when logistic regression analysis is planned. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 676-84.
 29. Breslow NE, Day N E. Statistical methods in cancer research. Vol I. The analysis of case-control studies. (IARC scientific publications no. 32). Lyon: IARC; 1980.
 30. Phillips AN, Pocock SJ. Sample size requirements for prospective studies with examples for coronary heart disease. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 639-648.

31. Wilson SR, Gordon I. Calculating sample sizes in the presence of confounding variables. *Appl Statist* 1986; 35: 207-13.
32. Self SG, Mauritsen R H. Power/sample sizes calculations for generalized linear models. *Biometrics* 1988; 44: 79-86.
33. Rochon J. The application of the GSK method to the determination of minimum sample sizes. *Biometrics* 1989; 45: 193-205.
34. Park T, Davis CS. A test of the missing data mechanism for repeated categorical data. *Biometrics* 1993; 49: 631-8.
35. Hardison CD, Quade D, Langston RD. Nine functions for probability distributions. In: SAS Institute Inc. SUGI supplemental library user's guide. Version 5 edition. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1986. p. 385.
36. Howe GR, Chiarelli A M. Methodological issues in cohort studies II Power calculations. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 464-8.
37. Greenland S. On sample-size and power calculations for studies using confidence intervals. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 231-7.
38. Kupper LL, Hafner KB. How appropriate are popular sample size formulas? *The American Statistician* 1989; 43: 101-5.
39. Flack VF, Eudey TL. Sample size determinations using logistic regression with pilot data. *Statistics in Medicine* 1993; 12: 1079-1084.
40. Cain KC, Breslow NE. Logistic regression analysis and efficient design for two-stage studies. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1198-1206.
41. White JE. A two-stage design for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 119-128.
42. Walker AW. Anamorphic analysis: sampling and estimation for covariate effects when both exposure and disease are known. *Biometrics* 1982; 38: 1025-1032.
43. Zhao LP, Lipsitz S. Designs and analysis of two-stages studies. *Stat Med* 1992; 11: 769-782.
44. Reilly M. Optimal sampling strategies for two-stage studies. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 92-100.
45. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Boivin JF, Sharpe C, Morrison HI, Mao Y. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 450-458.
46. Álvarez Cáceres R. El método científico en las ciencias de la salud. Las bases de la investigación biomédica. Madrid: Díaz de Santos; 1996. p. 29-55.
47. Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
48. Perduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-9.
49. Harrell F, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: Advantages, problems and suggested solutions. *Cancer Treatment Reports* 1985; 69: 1071-7.
50. Freedman LS, Pee D. Return to a note on screening regression equations. *Am Statistician* 1989; 43: 279-282.
51. Concato J, Perduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals and general strategy. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1495-1501.
52. Concato J, Perduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1503-10.
53. Perduzzi P, Detre K, Gage A. Veterans administration cooperative study of medical versus surgical treatment for stable angina. Progress report: Section 2 - Design and baseline characteristics. *Prog Card Dis* 1985; 28: 235-243.
54. Lilienfeld D, Pyne DA. The logistic analysis of epidemiologic prospective studies: Investigations by simulation. *Stat Med* 1984; 3: 15-26.
55. De Irala J, Fernández-Crehuet Navajas R., Serrano del Castillo A. Intervalos de confianza anormalmente amplios en regresión logística: interpretación de resultados de programas estadísticos. *Rev Panam Salud Pública.* 1997; 3: 230-233.
56. Donner A, Klar N. Methods for comparing event rates in intervention studies when the unit of allocation is a cluster. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 279-289.
57. Hendricks SA, Wassell JT, Collins JW, Sedlak SL. Power determination for geographically clustered data using generalized estimating equations. *Statistics in Medicine.* 1996; 15: 1951-1960.

58. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986; 78: 13-22.
59. Zeger S.L., Liang K.Y.: Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986; 42: 121-130.
60. Silva Ayçaguer LC. El enigma del tamaño muestral. En: Silva Ayçaguer, L. C.: *Cultura estadística e Investigación científica*. Ed. Díaz de Santos. S.A. Madrid. 1997. p. 285-305.
61. Brunier HC, Whitehead J. Sample sizes for phase II clinical trials derived from Bayesian decision theory. *Statistics in Medicine*. 1994; 13: 2493-2502.
62. Marchiset-Leca D, Leca FR, Galeani A, Noble A, Iliadis A. A limited sampling strategy for the study of pirarubicin pharmacokinetics in humans. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1995; 36: 233-238.
63. Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (I). *Bayesianismo frente a frecuentismo: sus respectivas implicaciones prácticas en relación con el análisis de datos*. *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 467-471.
64. Bacallao J. La perspectiva exploratorio-confirmatoria en las aplicaciones biomédicas de la estadística: dos diálogos (y II). *Consideraciones críticas acerca de las pruebas de significación*. *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 539-543.
65. Lemeshow S, Hosmer Jr, DW, Klar J, Lwanga SK: *Adequacy of sample size in health studies*. New York: Wiley; 1990.
66. Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habemma DF: Stepwise selection in small data sets: A simulation study of bias in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 10: 935-42.
67. Sánchez-Cantalejo Ramírez E. *Regresión Logística en Salud Pública*. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Monografías. 2000; núm. 26.
68. Silva Ayçaguer LC. *Diseño razonado de muestras y captación de datos para la investigación sanitaria*. Madrid: Díaz de Santos; 2000. p. 19-20.
69. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, et al. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clín (Barc)*. 1999; 113: 641-645.
70. García Lirola MA, Cabeza Barrera J, Rodríguez Espejo M, et al. Adopción de los nuevos medicamentos por los médicos prescriptores. El médico innovador. *Aten Primaria* 2000; 25: 22-28.

COLABORACIÓN ESPECIAL**INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA DE LOS DATOS EN LA SELECCIÓN DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS****Isabel María Barroso Utra (1), Mayilée Cañizares Pérez (1) y Lydia Lera Marqués (2)**

(1) Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología.

(2) Instituto de Cibernética, Matemática y Física.

RESUMEN

En las investigaciones médicas se encuentran datos agrupados ya sea por el diseño del estudio o la selección de la muestra. Esta estructura debe ser considerada para obtener estimaciones apropiadas de los parámetros y sus errores estándares. El presente trabajo es de naturaleza metodológica y se destina a ilustrar métodos para estimar parámetros poblacionales y modelos de regresión con datos agrupados. Para ello se utilizan nueve variables de la *I Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas*, realizada en Cuba en 1995. La prevalencia de hipertensión arterial se sobreestima en un 15% cuando se utilizan los estimadores convencionales comparado con el análisis con pesos y el ajustado. En los modelos de regresión para el índice de masa corporal se encontró que con los procedimientos convencionales: sexo, nivel de educacional, condición de sedentarismo, tabaquismo, tensión diastólica y sistólica resultaron significativas. Sin embargo, con el método que considera la estructura de conglomerados dejaron de ser significativas el nivel educacional y la condición de sedentarismo. Al ajustar el modelo de intercepto aleatorios se encontró que el 91,3% de la variabilidad total se explica por variables individuales y el 8,7% se atribuye a unidades superiores. Al estimar parámetros poblacionales en datos con estructura de conglomerados y con desigualdad en las probabilidades de selección hay que considerar el uso de pesos muestrales y métodos de análisis que contemplen la correlación entre sujetos (potencial) de un mismo conglomerado. Al ajustar modelos de regresión no sólo importa obtener eficiencia en la estimación de los coeficientes sino que se debe considerar el enfoque (agregado o desagregado) para modelar el problema objeto de estudio.

Palabras Claves: Muestreo por conglomerados. Datos jerárquicos. Efectos aleatorios. Agregación de datos. Análisis de regresión.

ABSTRACT**The Influence of Data Structure for Selecting Statistical Analysis Methods**

In medical research, data is grouped either as per the design of the study or the selection of the sample. This structure must be taken into account in order to make correct estimates of the parameters and standard errors involved. This study is of the methodological type and is aimed at illustrating methods for estimating population-related methods and regression models with grouped data. For this purpose, nine variables from the *First National Risk Factor and Preventive Measure Survey* conducted in Cuba in 1995 are employed. The prevalence of high blood pressure is overestimated by 15% when the conventional estimators are used as compared with the weight-based and adjusted analysis. In the regression models for the body mass index based on the conventional procedures, sex, degree of schooling, degree of sedentariness, smoking habit, diastolic and systolic blood pressure were found to be significant. However, when the method taking into account the structure of conglomerates was employed, the degree of schooling and sedentariness ceased to be significant. When the random intercept model was adjusted, the 91.3% total variability was found to be explained by individual variables, the 8.7% variability being attributed to larger units. When estimating population-related parameters based on conglomerate-structure data involving inconsistent selection probabilities, the use of sample-related weights and analysis methods that take in the correlation among subjects (potential) for one same conglomerate. When adjusting regression models, it is not only important to efficiently estimate the coefficients, but rather the focus (aggregated or disaggregated) must be taken into account for modeling the problem under study.

Key words: Conglomerates. Databases. Random effects. Aggregated. Disaggregated.

INTRODUCCIÓN

La estructura en los datos que se presenta con mayor frecuencia en los estudios epidemiológicos y de salud pública es la *jerárquica o de conglomerados*. Por lo general, esto se debe al diseño del estudio y a la for-

Correspondencia:
Isabel María Barroso
Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología
Infanta 1158 entre Clavel y Llinas.
La Habana, Cuba.
Correo electrónico: ibarroso@inhem.sld.cu

ma en que se vertebra la muestra. Ejemplos del primer tipo son los estudios de cohortes con medidas repetidas, donde se realizan varias mediciones a cada persona de la muestra durante el tiempo que dura el estudio. Otro ejemplo son los ensayos clínicos aleatorizados en los que grupos de individuos se someten a diferentes tratamientos. El segundo tipo se produce en las encuestas a hogares, en las que conglomerados geográficos de los hogares son muestreados para minimizar los costos de la investigación y facilitar la construcción del marco muestral (figura 1)¹.

El análisis de estos datos puede ser complicado por la existencia, al menos potencial, de correlación entre las observaciones

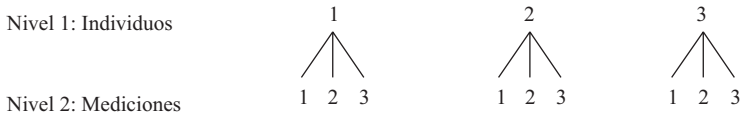
de un mismo conglomerado. Esta correlación se debe tomar en cuenta para obtener estimaciones apropiadas de los parámetros, sus varianzas y la correcta distribución de los estadígrafos²⁻⁴.

Durante mucho tiempo la práctica regular ha sido ignorar la estructura de los datos y aplicar los métodos estadísticos estándares para su análisis. Esto se ha debido, por una parte, a la escasa disponibilidad de programas informáticos capaces de calcular los estimadores apropiados mediante algoritmos complicados. Por otra parte, los paquetes estadísticos más usados como SAS, SPSS, STATISTICA, NCSS, etcétera, contemplan una gran diversidad de métodos estadísticos, incluidos los métodos multivariados,

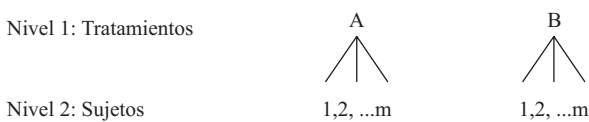
Figura 1

Ejemplos de estudios con estructura de datos jerárquica o de conglomerados

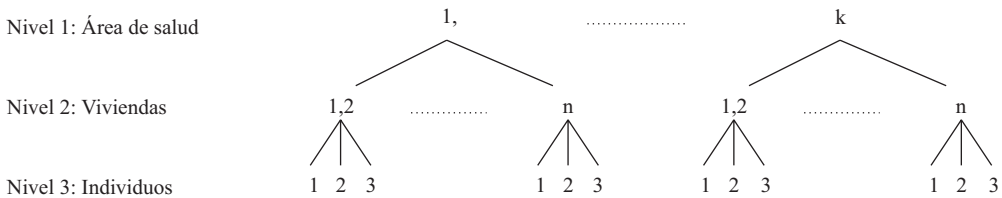
1) Estudio de cohorte con medidas repetidas



2) Ensayo clínico aleatorizado con dos tratamientos



3) Encuestas a hogares



pero las estimaciones de las varianzas son hechas obviando la estructura de los datos y suponiendo que provienen de un muestreo simple aleatorio.

A partir de los años 80 comienzan a aparecer en la literatura científica diferentes procedimientos que toman en cuenta la estructura de conglomerados en los datos⁵⁻⁷. Aunque los trabajos son dispersos y se enfocan para cada diseño particular, se pueden vislumbrar dos enfoques principales para el análisis de este tipo de datos: *análisis de promedios poblacionales o agregado*, en el que la heterogeneidad entre los conglomerados no se modela explícitamente, sino que se considera la correlación intra-conglomerado al calcular las estimaciones de los parámetros poblacionales. A los modelos bajo este enfoque se les conoce como *modelos marginales* porque calculan los estimadores de los parámetros de la regresión condicionados a la estructura de los datos. El otro enfoque es el *análisis de sujeto específico o desagregado*, en el que interesa modelar explícitamente la variabilidad entre los conglomerados y se calculan estimaciones para cada grupo^{3,4}.

Este trabajo es de naturaleza metodológica y se destina a ilustrar, en función de la precisión de las estimaciones, algunos métodos que pueden ser usados para estimar los parámetros poblacionales y los modelos de regresión en los datos con estructura jerárquica. Para ello se usaron datos de la *I Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas*⁸, realizada en Cuba durante el año 1995. Además, se brindan recomendaciones generales para indicar situaciones en las cuales se cometen errores cuando se usan métodos y paquetes estadísticos estándares al analizar este tipo de datos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se emplearon los datos procedentes de la *I Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas*⁸, realizada en Cuba durante el año 1995. La encuesta fue

realizada con dos objetivos: describir en la población cubana los principales factores de riesgo asociados a las enfermedades crónicas no transmisibles y estudiar la correlación entre los factores de riesgo y las características socio-demográficas.

La encuesta se realizó en una muestra de 14.305 personas mayores de 15 años y residentes en el área urbana del país. Se utilizó un diseño muestral no equiprobabilístico en etapas que generó un conjunto de datos con estructura de conglomerados. Se consideraron como estratos los 169 municipios urbanos del país. Las unidades de la primera etapa de selección fueron los distritos y se seleccionaron con probabilidades proporcionales al número de casas particulares en los municipios. Se seleccionaron 740 distritos (entre 3 y 5 en cada estrato) y se visitaron 4.429 viviendas (entre 20 y 30 en cada estrato).

Los distritos se dividen en áreas de aproximadamente 64 viviendas; se seleccionó un área con probabilidad proporcional al número de casas particulares como unidad de segunda etapa. El área seleccionada se divide en secciones que tienen 4 casas como promedio y 2 de ellas se seleccionan con igual probabilidad de selección como unidades de tercera etapa. Dentro de cada sección seleccionada todas las casas son muestreadas y todos los residentes mayores de 15 años fueron entrevistados⁸.

En esta encuesta se recogieron numerosas variables, pero para este artículo se decidió tomar 9 de ellas: condición de hipertenso, índice de masa corporal, sexo, edad, nivel educacional, tensión arterial diastólica y sistólica, hábito de fumar, actividad física y regiones. La descripción de la muestra se presenta en la tabla 1.

En este trabajo se abordan dos problemas. El primero está relacionado con la estimación de los parámetros poblacionales, sus errores estándares y las pruebas de significación en datos con estructura jerárquica. El segundo está dirigido a la estimación de los

Tabla 1
Medidas de resúmenes de las variables involucradas en la muestra

<i>Variables</i>	<i>Medidas de Resumen</i>
Condición de hipertenso	0,351* (0,0042)
Condición de fumadores	0,332* (0,0043)
Condición de sedentarios	0,334* (0,0041)
Sexo (Hombres)	0,480* (0,0044)
Índice de masa corporal: $\frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Talla in m})^2}$	23,60** (0,0450)
Edad en años	43,12** (0,1483)
Nivel educacional (pre-universitario o universitario)	0,381* (0,0040)
Tensión diastólica	78,48** (0,1016)
Tensión sistólica	124,13** (0,1656)

* Proporción de la categoría especificada en cada variable.

** Valor medio

Los valores entre paréntesis corresponden a los errores estándares

coeficientes en modelos de regresión para este tipo de datos.

Con relación a los parámetros poblacionales se ejemplificará con la estimación de proporciones y para las pruebas de significación se hará con la prueba χ^2 . Los procedimientos a comparar serán los siguientes:

— **Análisis Convencional (AC):** asume que los datos provienen de una muestra simple aleatoria. Los estimadores que se usan son los convencionales. Para la prueba de independencia se utiliza el estadístico clásico χ^2 de Pearson.

— **Análisis Ponderado (AP):** se incorporan los pesos muestrales en el análisis para el cálculo de las estimaciones de los parámetros poblacionales, no así de los errores estándares. Este permite solucionar el problema de la diferencia entre las probabilidades de selección de los sujetos. Para la prueba de independencia se utiliza el estadístico clásico χ^2 de Pearson.

— **Análisis Ajustado (AA):** este procedimiento, además de considerar los pesos muestrales, toma en cuenta la estructura de conglomerados de los datos para el cálculo de las estimaciones de los parámetros pobla-

cionales y sus errores estándares. En este caso la estimación de la proporción se obtiene por medio de los estimadores de razón y los errores estándares se calculan tomando en consideración la estructura de conglomerados del diseño^{5,6}. La prueba χ^2 se basa en el estadígrafo de Wald y en la estrategia propuesta por Koch, Freeman y Freeman⁹ para el análisis de muestras complejas.

El paquete estadístico SAS versión 7.0 se usó para aplicar los métodos AC y AP. Otros paquetes estándares (SPSS, STATISTICA) proveen resultados similares. SUDAAN versión 7.5 se empleó para aplicar el tercer método (AA).

Para ilustrar los métodos que pueden emplearse para estimar los coeficientes en los modelos de regresión se utilizaron los siguientes procedimientos:

— **Regresión Lineal Múltiple Ordinaria (RLMO):** el modelo de regresión usado es

$$y_i = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \varepsilon_i \quad (1)$$

Para la estimación de los coeficientes de la regresión se asume que los datos provienen de una muestra simple aleatoria y se obtienen por el método de mínimos cuadrados ordinarios.

— **Regresión Lineal Múltiple con Pesos (RLMP):** el modelo de regresión es el mismo que el usado en el RLMO. La diferencia radica en la estimación de los coeficientes que se obtienen por el método de mínimos cuadrados ponderados, pero se sigue asumiendo que las observaciones son independientes.

— **Regresión Lineal Múltiple usando la Ecuación de Estimación Generalizada (GEE):** aquí el modelo sigue siendo el mismo que el de RLMO, pero para la estimación de los coeficientes y las pruebas de significación⁸ se toma en cuenta la diferencia en las probabilidades de selección y la estructura de conglomerados de los datos.

— **Modelo de efectos aleatorios (MIXED):** un posible modelo puede ser el de interceptos aleatorios, donde los coeficientes de las variables explicativas son fijos y el término constante varía entre conglomerados. Este, además de considerar la estructura de conglomerados de los datos, permite modelar la variación entre ellos. En este caso el modelo usado es

$$\begin{cases} y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 x_{1ij} + \dots + \beta_p x_{pij} + \varepsilon_{ij} & i = 1, \dots, I \\ \beta_{0j} = \beta_0 + \mu_j & j = 1, \dots, J \end{cases} \quad (2)$$

donde J es el número de conglomerados e I_j es el número de individuos dentro del conglomerado j-ésimo. Las estimaciones se realizan mediante el método de mínimos cuadrados ponderados¹⁰.

Los tres primeros métodos siguen un enfoque agregado y el último está considerado como un método de análisis del enfoque desagregado. Se utilizó el paquete estadístico SAS para ejecutar los procedimientos RLMO, RLMP y MIXED, mientras que

SUDAAN se empleó para aplicar el método GEE.

ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS POBLACIONALES

La estimación de la prevalencia de hipertensión arterial es sobrestimada en un 15% cuando se utilizan los estimadores convencionales comparados con los estimadores ponderados (obtenidos mediante AP y AA). Los errores estándares son menores mediante los procedimientos convencionales que los calculados cuando se toma en cuenta la estructura de conglomerados (para Cuba 0,3 vs. 0,6). Sin embargo, el análisis con pesos genera valores de los errores estándares mucho menores que los otros métodos. Esto se debe a que el SAS considera que el tamaño de la muestra es igual a la suma de los pesos, por ejemplo en Ciudad de La Habana la muestra sería de 1.734.434 personas en lugar de 2.069, que es el verdadero tamaño muestral (tabla 2).

Tabla 2

Prevalencia de hipertensión arterial y sus errores estándares por regiones y procedimientos de análisis

Región	Análisis Convencional	Análisis con Pesos	Análisis Ajustado
Ciudad de La Habana	34,7 (0,9)	30,2 (0,03)	30,2 (1,3)
Occidente	36,6 (0,7)	31,9 (0,04)	31,9 (1,1)
Centro	38,5 (0,7)	33,5 (0,05)	33,5 (1,4)
Oriente	31,5 (0,6)	27,4 (0,03)	27,4 (0,9)
Cuba	35,1 (0,3)	30,5 (0,04)	30,5 (0,6)

En la tabla 3 se muestran los resultados al aplicar la prueba χ^2 para contrastar la hipótesis de que no existe asociación entre la hipertensión y el sexo. El valor del estadígrafo, para Cuba, obtenido mediante el análisis convencional es mayor que el calculado mediante el análisis ajustado. Esto implica que la probabilidad asociada sea menor (0,004 contra 0,01). Dentro de las regiones no se encontraron patrones, en algunos casos son mayores y en otros menores. Al realizar el análisis con pesos los valores de los estadí-

grafos son mucho mayores en Cuba (4.757,9 vs 6,6 en AA y 8,3 en AC) y en las regiones, lo cual se debe al tamaño inflado de la muestra usado para su cálculo.

ESTIMACIÓN DE LOS COEFICIENTES EN LOS MODELOS DE REGRESIÓN

Las estimaciones de los coeficientes para el modelo (1) obtenidos a través de los métodos RLMO, RLMP y GEE se muestran en

Tabla 3

Estadígrafo de la prueba χ^2 y el valor p asociado para la evaluación de la asociación entre hipertensión y sexo

Región	Análisis Convencional	Análisis con Pesos	Análisis Ajustado
Ciudad de La Habana	0,3 (0,6)	128,7 (0,001)	0,2 (0,7)
Occidente	0,5 (0,5)	373,8 (0,001)	1,1 (0,3)
Centro	2,9 (0,09)	2.260,1 (0,001)	3,1 (0,08)
Oriente	8,3 (0,004)	3.586,9 (0,001)	4,2 (0,04)
Cuba	8,3 (0,004)	4.757,9 (0,001)	6,6 (0,01)

la tabla 4. Al comparar estos tres métodos se aprecia que la estimación de los coeficientes y los errores estándares obtenida por cada método es diferente. Se aprecia que el método RLMP es el que produce los errores estándares más bajos y GEE los más altos.

Con RLMO y RLMP las variables que resultaron significativas son sexo, nivel de es-

colaridad, tensión arterial diastólica y tensión arterial sistólica, hábito de fumar y ser sedentario o no. Con GEE se encontró que la edad, el sedentarismo y el nivel educacional no tienen un efecto significativo en el índice de masa corporal.

Los resultados de aplicar un modelo en dos etapas (MIXED) se muestran en la ta-

Tabla 4

Estimaciones de los coeficientes de la regresión del IMC y sus errores estándares en los modelos marginales

Variables	RLMO	RLMP	GEE
Edad en años	0,0019	0,0050	0,0016
	0,0036	0,0033	0,0049
	0,6044	0,1311	0,7429
Hombres	-0,8399	-0,8696	-0,8681
	0,0999	0,0914	0,1153
	0,0001	0,0001	<0,0001
Nivel educacional	0,1061	0,0923	0,0708
	0,0286	0,0254	0,0412
	0,0020	0,0003	0,0861
Sedentarios	-0,3277	-0,2352	-0,2380
	0,1024	0,0967	0,1299
	0,0014	0,0151	0,0675
Fumadores	-0,8559	-0,8841	-0,8138
	0,1012	0,0926	0,1347
	0,001	0,0001	<0,0001
Tensión diastólica	0,0754	0,0553	0,0581
	0,0062	0,0058	0,0109
	0,0001	0,0001	<0,0001
Tensión sistólica	0,0282	0,0337	0,0331
	0,0040	0,0037	0,067
	0,0001	0,0001	<0,0001

Cada celda contiene el coeficiente de la regresión, el error estándar y los valores de p, respectivamente.

bla 5. Se consideró como unidad de segundo nivel los municipios donde residen los encuestados. El 91,3% de la variabilidad total es explicada por las variables individuales y el 8,7% es atribuible a las unidades superiores (municipios) y es altamente significativa. Aquí se aprecia que todas las variables excepto la edad y sexo resultaron significativas.

Tabla 5

Estimaciones de los coeficientes de la regresión del IMC y sus errores estándares en el modelo de interceptos aleatorios

<i>Variables</i>	<i>Coefficientes</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Valores p</i>
<i>Fijos:</i>			
Edad (en años)	-0,0014	0,0033	0,6676
Hombres	-0,7638	0,0868	0,1440
Nivel educacional	0,0775	0,0263	0,0032
Sedentarios	-0,3234	0,0952	0,0007
Fumadores	-0,8545	0,0914	<0,0001
Tensión diastólica	0,0711	0,0057	<0,0001
Tensión sistólica	0,0293	0,0037	<0,0001
<i>Aleatorios:</i>			
	4,6425	0,5460	<0,0001

COMENTARIOS

Aunque la evidencia empírica en nuestro trabajo está basada sólo en un ejemplo, los hallazgos son consistentes con los aportados por otros estudios¹¹⁻¹³. Cuando se usa información procedente de diseños muestrales complejos es necesario prestar una atención especial a la selección de los estimadores apropiados para los parámetros objeto de inferencias.

Estimación de los parámetros poblacionales

No existen muchas dificultades para obtener estadísticos ponderados puesto que los paquetes estadísticos estándares contemplan esta opción. Sin embargo, estos ofrecen esti-

maciones no sesgadas de los parámetros pero no de sus errores estándares. De los tres procedimientos aplicados para la estimación de los parámetros poblacionales en el ejemplo, los que usan los pesos (AP y AA) proporcionan una estimación no sesgada de ellos. Esto se debe a que no todos los individuos tienen iguales probabilidades de pertenecer a la muestra y los pesos muestrales incorporan estas diferencias, así como las de cobertura del muestreo y debidas a la no respuesta en algunos aspectos. La magnitud del sesgo de los estimadores convencionales depende de los datos y de los métodos empleados para el cálculo de los pesos muestrales^{2,14}.

En el AC, además del sesgo que induce en las estimaciones puntuales, los errores estándares y las medidas de variabilidad generalmente son subestimadas. Esto se debe a que no toma en cuenta la estructura de conglomerado de los datos y las diferencias en las probabilidades de selección. Las estimaciones de los errores estándares más eficientes son las que se obtienen por el AA, esto se debe a que este método toma en cuenta la estructura de conglomerados para calcular las estimaciones de las varianzas. Sin embargo, en el análisis con pesos se obtienen las estimaciones de las varianzas más sesgadas, por el tamaño de muestra artificial que se emplea en su cálculo. Algo similar ocurre al aplicar las pruebas de hipótesis debido a que las varianzas son subestimadas, lo que provoca que se obtengan diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay.

Estimación de los coeficientes en los modelos de regresión

En las investigaciones sanitarias son frecuentes los estudios en los que no se cumple la hipótesis de independencia entre los valores de la variable resultado, necesaria para poder utilizar los modelos de regresión convencionales. Ejemplos de estos estudios son los transversales con muestras complejas,

estudios de cohorte con medidas repetidas y los ensayos clínicos cruzados (cross-over), entre otros.

Cabe señalar que el mecanismo de selección de la muestra no sólo es importante cuando se quieren realizar inferencias poblacionales, sino para identificar relaciones o asociaciones entre variables por medio de modelos de regresión.

Bajo un enfoque agregado el modelo GEE es el que genera las estimaciones de los coeficientes y sus errores estándares más fiables, debido a que este método toma en cuenta las diferencias en las probabilidades de selección y la estructura de conglomerado o jerárquica que se genera en los datos producto del diseño. A la vez el modelo menos fiable es el RLMO pues no toma en consideración ninguno de estos dos aspectos. El modelo RLMP a pesar de que no considera la estructura de conglomerados utiliza para la estimación de los coeficientes los pesos muestrales.

La suposición de que los sujetos que pertenecen a distintos conglomerados tienen características diferentes es considerado tanto bajo un enfoque agregado como en el desagregado, pero la manera de abordarlo es diferente. En el primero se trata de «promediar» estas diferencias y en el segundo se modelan explícitamente, al plantear el problema en niveles. Este último enfoque es más flexible, pues aquí no sólo interesa la eficiencia estadística sino la lógica de afrontar el problema de investigación, pues descomponer la varianza en los distintos niveles permite identificar qué parte de la variabilidad total corresponde a cada uno de ellos. En nuestro ejemplo se encontraron diferencias atribuibles a residir en uno u otro municipio del país y estas diferencias son estadísticamente significativas. Cabe señalar que éstas no pueden ser identificadas en un modelo marginal debido a que en este enfoque no se modelan explícitamente las variaciones entre los conglomerados.

Con el modelo de interceptos aleatorios se encontró que los coeficientes de las variables individuales son constantes entre los conglomerados, pero la variabilidad entre los conglomerados sugiere que características de los municipios tienen un efecto en los niveles de la variable de respuesta (índice de masa corporal). Este es el modelo más sencillo, pues se pueden ajustar otros modelos como uno de coeficientes aleatorios, lo que permite que los coeficientes varíen entre los conglomerados. O bien un modelo más general donde además se añaden variables en los niveles superiores^{15,16}.

Aunque el modelo GEE genera estimaciones fiables no permite identificar la existencia de variabilidad en niveles superiores. Con los modelos de efectos aleatorios no sólo se modela el efecto de un conjunto de variables individuales en la variable de respuesta, sino que este modelo permite identificar qué proporción de la varianza total es atribuible a los niveles superiores.

Los métodos de análisis que contemplan la estructura de los datos y las características del diseño dan una versión más realista del problema bajo estudio. Con ellos se obtienen estimaciones más precisas de los parámetros y sus errores estándares. Al ajustar modelos de regresión no sólo importa obtener eficiencia en la estimación de los coeficientes sino que debe considerarse el enfoque (agregado o desagregado) para modelar el problema de investigación. La frecuencia con la que se encuentran este tipo de datos en los estudios epidemiológicos y de salud pública demandan una mayor utilización de estos métodos y de los paquetes estadísticos que los contemplan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graubard BI & Korn EL. Regression analysis with correlated data. *Statistics in Medicine* 1994; 13: 509-522.
2. Brogan DJ. Pitfalls of using standard statistical software packages for sample survey data. En:

- Peter Armitage, editor. *Encyclopedia of Biostatistics*. John Wiley & Sons, New York; 1998.
3. Diggle PJ, Liang KY y Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford University Press; 1994.
 4. Skinner CJ, Holt D y Smith TMF. *Analysis of complex surveys*. New York: John Wiley; 1989.
 5. Hidiriglou MA y Rao JNK. Chi-Squared tests with categorical data from Complex Surveys: Part I. *Journal of Official Statistics* 1987; 3(2): 117-132.
 6. Hidiriglou MA y Rao JNK. Chi-Squared tests with categorical data from Complex Surveys: Part II. *Journal of Official Statistics* 1987; 3(2): 133-140.
 7. Binder DA. On the variances of asymptotically normal estimators from complex surveys. *International Statistics Review* 1983; 51: 279-292.
 8. Bonet M *et al.* *Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Conductas Preventivas, Cuba. Reporte de Investigación*. La Habana: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología; 1995.
 9. Koch GG, Freeman DH Jr y Freeman JL. Strategies in the multivariate analysis of data from complex surveys. *International Statistics Review* 1975; 43: 59-78.
 10. Verbeke G y Molenberghs G. *Linear mixed models practice*. New York: Springer-Verlag; 1997.
 11. Donner A y Bull S. Inferences concerning a common intraclass correlation coefficient. *Biometrics* 1983; 39: 771-775.
 12. Donner A y Donald A. Analysis of data arising from a stratified design with the cluster as unit of randomization. *Statistics in Medicine* 1987; 6: 43-52.
 13. Mian IUH y Shoukri MM. Statistical analysis of intraclass correlations from multiple samples with applications to arterial blood pressure data. *Statistics in Medicine* 1997; 16: 1497-1514.
 14. Warszawski J, Messiah A, Lellouch J, Meyer L y Deville JC. Estimating means and percentages in a complex sampling survey: application to a french national survey on sexual behaviour (ACSF). *Statistics in Medicine* 1997; 16: 397-423.
 15. Albert PS. Tutorial in Biostatistics. Longitudinal data in analysis (repeated measures) in clinical trials. *Statistics in Medicine* 1999; 18: 855-88.
 16. Sullivan LM, Dukes KA y Losina E. Tutorial of Biostatistics. An introduction to hierarchical linear modelling. *Statistics in Medicine* 1997; 18: 397-423.

COLABORACIÓN ESPECIAL**FRACASO EN EL CONTROL DEL NÚMERO DE VÍCTIMAS POR ACCIDENTES DE TRÁFICO EN ESPAÑA. ¿LA RESPUESTA CORRECTA A LA PREGUNTA EQUIVOCADA?****Enrique Regidor, Agustín Reoyo, M. Elisa Calle y Vicente Domínguez.**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

En España se han puesto en marcha diferentes medidas de intervención con el objeto de modificar la práctica de los conductores de vehículos de motor, sin embargo no se ha observado una tendencia descendente ni en la tasa de accidentes de tráfico ni en el número de víctimas relacionadas con los mismos. Este artículo se plantea el interrogante de si las medidas tomadas para reducir el número de víctimas por accidente de tráfico se han dirigido realmente hacia las causas responsables de esa tendencia. Utilizando diversas fuentes de datos se observa que en España al comienzo de los años noventa se produjo una importante reducción de la tasa de accidentes de tráfico y sus consecuencias, pero en la segunda mitad de la misma década el incremento en la tasa de lesiones por accidentes de tráfico fue similar al producido en los años ochenta. Igualmente se observa que desde 1980 el consumo *per capita* de alcohol ha mostrado una tendencia descendente y que el número de lesiones por accidente de tráfico durante los últimos veinte años ha estado fuertemente asociado al ciclo económico. Se concluye señalando que las medidas para el control de este problema en España se han centrado principalmente en la modificación de la conducta que incrementa el riesgo y severidad de las lesiones por accidente de tráfico, pero se han ignorado los determinantes macroeconómicos que explican la tendencia de la frecuencia de este problema de salud.

Palabras clave: Lesiones por accidente de tráfico. Medidas de intervención. Consumo per capita de alcohol. Producto interior bruto.

ABSTRACT**Failure in the Control of Traffic Crash-Related Injuries in Spain: The Right Answer for the Wrong Question?**

Although various measures have been implemented in Spain with the aim to modifying the behavior of motor vehicle users, it has not been observed a descending trend in traffic accident and injuries from traffic accident. This article considers the question of whether the measures taken to reduce motor vehicle crash-related injuries in Spain have targeted the causes that are truly responsible for this trend. Using several sources of data, beginning in 1990 it has been observed a significant reduction in traffic accidents and their consequences, but in the second half of the 90s the growth in motor vehicle crash-related injuries was similar to the increase observed in the 80s. Likewise per capita alcohol consumption shows a downward trend from 1980 while the number of injuries has been strong associated with the economic cycle during the last twenty years. We conclude pointing out that intervention measures to control this problem in Spain have focused mainly on modifying behaviour that increases the risk and severity of traffic accident injuries and have ignored the macro-economic determinants that explain the trend in the frequency of this health problem.

Key words: Traffic accident injuries. Intervention measures. Per capita alcohol consumption. Gross National Product.

INTRODUCCIÓN

Desde los años setenta, en la mayoría de los países industrializados el crecimiento económico se ha relacionado con la reduc-

ción en el número de víctimas y de fallecimientos por accidentes de tráfico, aunque hasta entonces el crecimiento se acompañó de un aumento del número de víctimas a pesar de la disminución observada en la tasa de accidentes de tráfico¹⁻⁴. En un primer momento, el crecimiento económico conlleva un aumento del número de vehículos y de los desplazamientos y, como consecuencia de este aumento en la exposición, un incremento en el número de accidentes de tráfico y de víctimas relacionadas con los mismos.

Correspondencia:
Enrique Regidor
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: enriqueregidor@hotmail.com

Sin embargo, a partir de un determinado nivel de prosperidad económica, esa tendencia se invierte a pesar de que continúe el crecimiento del número de vehículos. Aunque las razones de este progreso no son completamente comprendidas, se supone que esta inversión de la tendencia se debe a la mejora de las infraestructuras de la red viaria para hacer frente al aumento del tráfico y al mejor diseño de los vehículos, junto con una mejora de la asistencia sanitaria que aumenta la supervivencia de las víctimas de los accidentes^{3,5}. Además, en opinión de algunos autores, tampoco hay que olvidar el impacto de determinadas medidas legislativas que han modificado el comportamiento vial del público⁵⁻⁷.

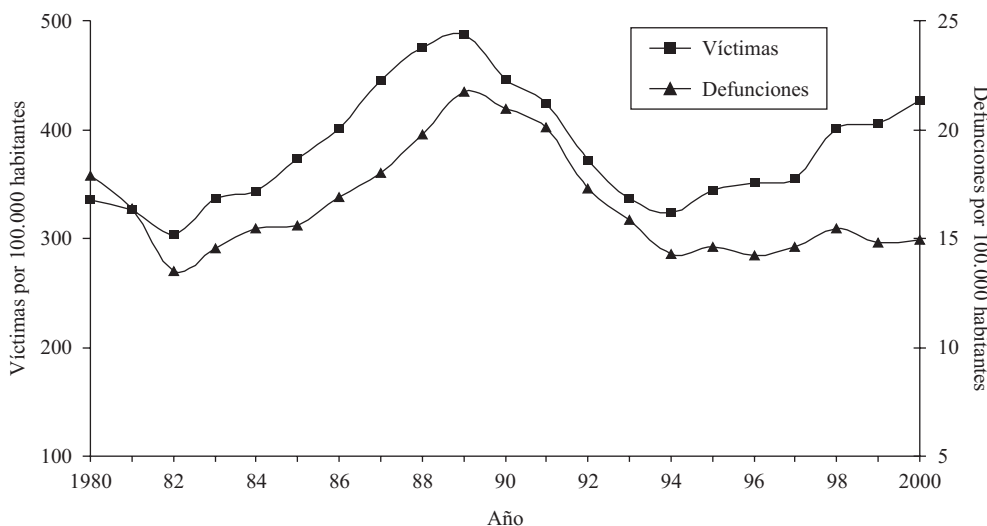
No obstante, un estudio que evaluó la tendencia en la mortalidad por accidentes de tráfico hasta 1990 en los países industrializados⁸, identificó dos de ellos en los que no se había producido esa inversión: España y Grecia. Éstos, junto a Portugal, son los países de la Unión Europea donde la evolución de la tasa de accidentes de tráfico y de víctimas relacionadas con esos accidentes desde 1970 muestra una tendencia claramente ascendente⁹. Curiosamente, a partir de 1990, en España se produjo una reducción en el número de accidentes de tráfico y de sus consecuencias —heridos y fallecidos—, después de un importante aumento de la siniestralidad de los años ochenta, lo que se interpretó como un retraso en el cambio de la tendencia en relación con lo sucedido en otros países desarrollados¹⁰. Sin embargo, a pesar de que se implementaron varias medidas de intervención a lo largo de la década de los noventa, tanto los accidentes de tráfico como el número de víctimas relacionadas con esos accidentes experimentaron nuevamente un gran incremento en la segunda mitad de los años noventa, alcanzado en el año 2000 cifras similares a las de 1990. Esta situación plantea el interrogante de si las medidas tomadas para reducir el número de víctimas por accidentes de tráfico en España se han dirigido realmente a las causas responsables de la tendencia.

Evolución del número de víctimas por accidentes de tráfico en España desde 1980

Se ha estimado la tasa de víctimas y la tasa de mortalidad por accidentes de tráfico por 100.000 habitantes a partir de los datos publicados por la Dirección General de Tráfico y el Instituto Nacional de Estadística sobre accidentes de tráfico y las defunciones según causa de muerte, respectivamente. El crecimiento del número de víctimas por accidentes de tráfico en la segunda mitad de los años noventa ha sido similar al incremento observado en los años ochenta: la tasa de víctimas por 100.000 habitantes ajustada por edad pasó de 324 en 1994 a 427 en el año 2000, mientras que en los años ochenta el aumento fue de 304 en 1982 a 487 en 1989 (figura 1). Esta evolución fue similar en carretera y en zona urbana. En cambio, la tasa de mortalidad por accidentes de tráfico permaneció estabilizada en la segunda mitad de los noventa (alrededor de 14,5-15,0 por 100.000) frente a la evolución ascendente observada en los años ochenta (de 14,5 por 100.000 en 1982 a 21,7 por 100.000 en 1989). Esa distinta evolución de la tasa de mortalidad por accidentes de tráfico hay que atribuirla a la disminución de la letalidad en la segunda mitad de los noventa, ya que entre 1980 y 1993 su magnitud osciló entre 45 y 50 fallecidos por cada 1.000 víctimas, pero a partir de esa fecha descendió de manera continuada hasta 38 por 1.000 en el año 2000. Igualmente, la mortalidad y la letalidad mostraron una tendencia similar tanto en carretera como en zona urbana. Aunque no hay que descartar un aumento de la supervivencia de las víctimas de los accidentes por una mejor atención sanitaria, ese descenso en la letalidad se debe fundamentalmente a la disminución de la gravedad de los accidentes. Concretamente, el porcentaje de víctimas con lesiones graves, esto es, aquellas que requieren hospitalización, fue alrededor del 30% entre 1980 y 1993; en cambio, a partir de ese punto ese porcentaje comenzó a descender, situándose en el año 2000 en el 21%.

Figura 1

Tasa de víctimas y tasa de mortalidad por accidentes de tráfico



Desde 1992 hasta el año 2000 se implementaron diversas medidas legislativas destinadas a modificar la conducta de los usuarios de los vehículos de motor (limitación de la velocidad en determinadas circunstancias, utilización del cinturón de seguridad en todos los pasajeros, reducción de la tasa de alcoholemia permitida en los conductores, la utilización del casco en motoristas, etcétera) estableciéndose fuertes medidas sancionadoras para quien incumpliera estas normas¹¹. Aunque es difícil establecer conclusiones acerca de la efectividad de esas medidas de intervención, muy posiblemente han contribuido a disminuir la letalidad de los ocupantes de los vehículos que experimentan un accidente y a disminuir la tasa de víctimas con lesiones graves, al menos a corto plazo, tal y como se ha observado en otros países^{5-7, 12-14}.

Así pues, la disminución en la gravedad de las lesiones de los ocupantes de los vehículos contrasta con la ausencia de avances en la tendencia de la tasa de víctimas de accidentes de tráfico. Una hipótesis que puede plantearse para explicar esta situación

en España es que las medidas de intervención no se han dirigido realmente al factor o los factores responsables de la tendencia de accidentes de tráfico, ya que la mayoría de las medidas señaladas se han centrado en los factores relacionados con la conducta que incrementan el riesgo y la gravedad de lesiones por accidente de tráfico. Sin embargo, como Geoffrey Rose señaló en 1985, los determinantes de un problema de salud dentro de las poblaciones pueden ser diferentes de los determinantes de la variación de la frecuencia de esos problemas de salud¹⁵. De igual forma, los factores que explican la mayor parte de la varianza intra-individual en la ocurrencia de una lesión por accidente de tráfico, pueden no ser los mismos que determinan la diferencia en la frecuencia de lesiones por accidentes de tráfico en el tiempo.

Por ejemplo, si se consideran los factores asociados al riesgo de lesión por accidente de tráfico los diferentes estudios de base individual probablemente encuentren que la juventud del conductor, el sexo, la concentración de alcohol en su sangre, el exceso de

velocidad o no respetar las señales de tráfico predice el hecho de ser víctima de un accidente de tráfico. Esos factores de riesgo explican un alto porcentaje de la varianza de la tasa de víctimas por accidente de tráfico. Pero esos mismos factores de riesgo pueden explicar ese alto porcentaje de la varianza intra-individual cuando la tasa de víctimas por 100.000 habitantes es 300 que cuando es 450. Lo relevante a nivel poblacional es que la tasa de víctimas es un 50% superior en un caso que en otro. Es decir, aunque los factores de riesgo a nivel individual expliquen un alto porcentaje de la varianza de un problema de salud no significa que sean determinantes importantes de la tendencia de ese problema de salud al nivel poblacional.

Variaciones individuales y temporales en la tasa de víctimas por accidentes de tráfico

A partir de los datos sobre accidentes de tráfico publicados por la Dirección General de Tráfico, se ha estimado la tasa de víctimas de accidentes según la edad. La figura 2 muestra la distribución por edad de las víctimas por accidentes de tráfico en España en 1982 y 1989 arriba y en 1994 y 2000 abajo. Cada gráfica representa los años inicial y final de los dos períodos analizados con aumento de la tasa de víctimas por accidentes de tráfico. El patrón de distribución por edad es similar en cada uno de esos años: la menor tasa de víctimas la presentan los menores de 4 años y la mayor el grupo de 15 a 24 años; a partir de 24 años la magnitud de la tasa disminuye con la edad. De la misma forma, con la excepción de los menores de 4 años en el segundo período, en cada grupo de edad la magnitud de la tasa fue mayor en 1989 que en 1982 y en 2000 que en 1994. Además, en ambos casos, el incremento relativo fue mucho más importante en el grupo de 15 a 24 años. La constancia de la distribución por edad de la tasa de víctimas debe estar determinada por varios factores y, seguramente, las conductas asociadas al riesgo de sufrir un accidente de tráfico constituyen algunos de

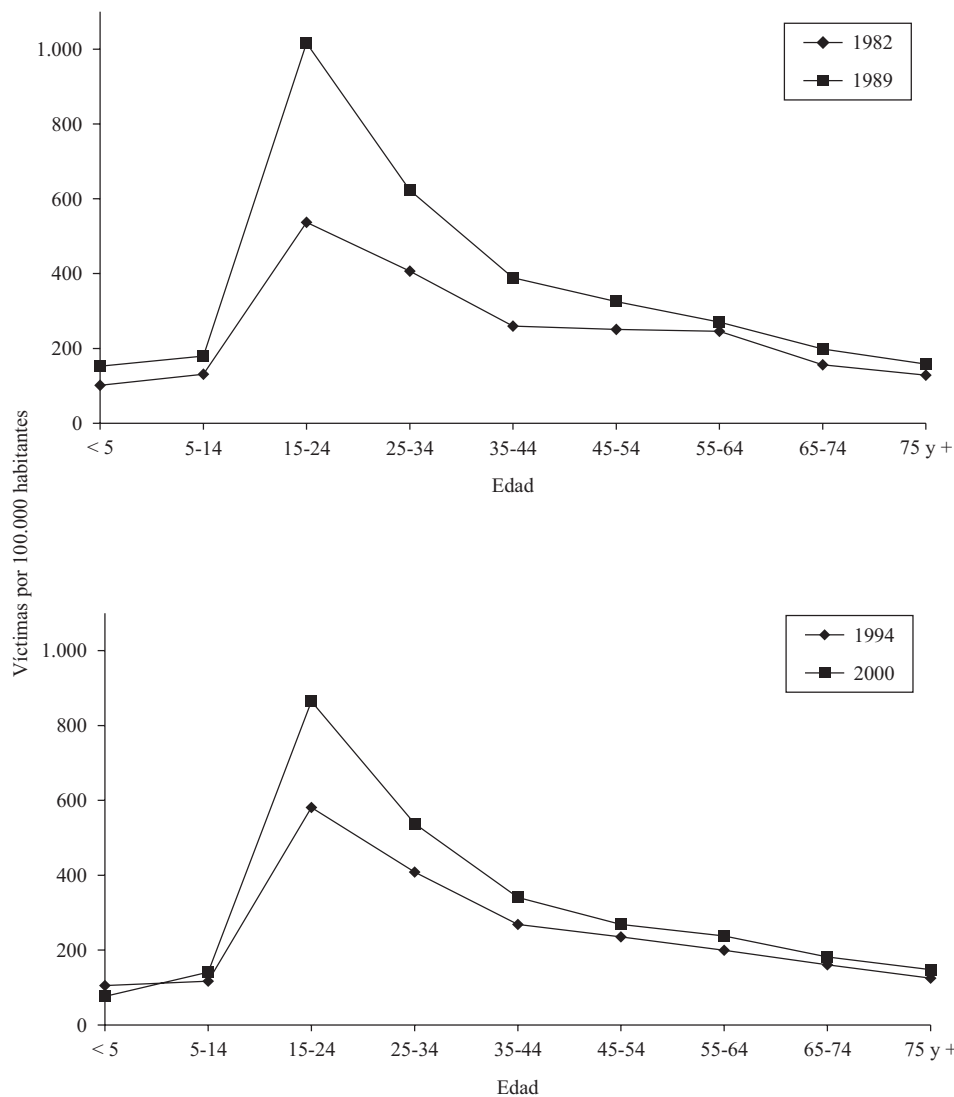
esos factores. Sin embargo, es muy improbable que el desplazamiento de la distribución a lo largo de los años ochenta y en la segunda mitad de los noventa se deba a cambios en las conductas

El consumo de alcohol es un ejemplo paradigmático. Hay suficiente evidencia de que a mayor cifra de alcoholemia en los conductores mayor riesgo de experimentar un accidente de tráfico, siendo ese riesgo mucho mayor en los jóvenes¹⁶⁻¹⁷. Ahora bien, el número de accidentes relacionado con el consumo de alcohol no sólo depende de esta asociación, sino del porcentaje de conductores que en cada momento se encuentren en las vías públicas con niveles altos de alcohol en sangre. Aunque en España esta estimación se desconoce, se asume el mito de que el porcentaje de víctimas de accidentes de tráfico relacionado con el alcohol es invariable a lo largo del tiempo. O, lo que es lo mismo, se da por supuesto que la frecuencia del hábito de conducir después de consumir alcohol ha mostrado una tendencia similar a la tendencia del número de víctimas y fallecidos por accidente de tráfico.

Ahora bien, aparte de que es muy poco plausible que la frecuencia del hecho de conducir después de consumir alcohol haya experimentado cambios similares a los de la figura 1, evidencias indirectas señalan que, muy probablemente, el porcentaje de víctimas y de fallecidos por accidentes de tráfico relacionados con el consumo de alcohol ha ido descendiendo en España en los últimos veinte años, debido a la disminución en el consumo de alcohol *per capita* desde 1980⁹, tal y como se observa en la figura 3. De hecho, una de las alternativas que se han propuesto para disminuir la frecuencia de conducción bajo los efectos del alcohol es la puesta en marcha de medidas dirigidas a la disminución de consumidores de alcohol en la población, estableciendo limitaciones a su disponibilidad¹⁸⁻¹⁹. Como señala un autor²⁰ en la evaluación del impacto de las medidas legales que penalizan la conducción bajo los efectos del alcohol, es preciso tener

Figura 2

Tasa de víctimas por accidentes de tráfico según la edad en el primer y en el último año de los dos periodos con incremento de la tasa

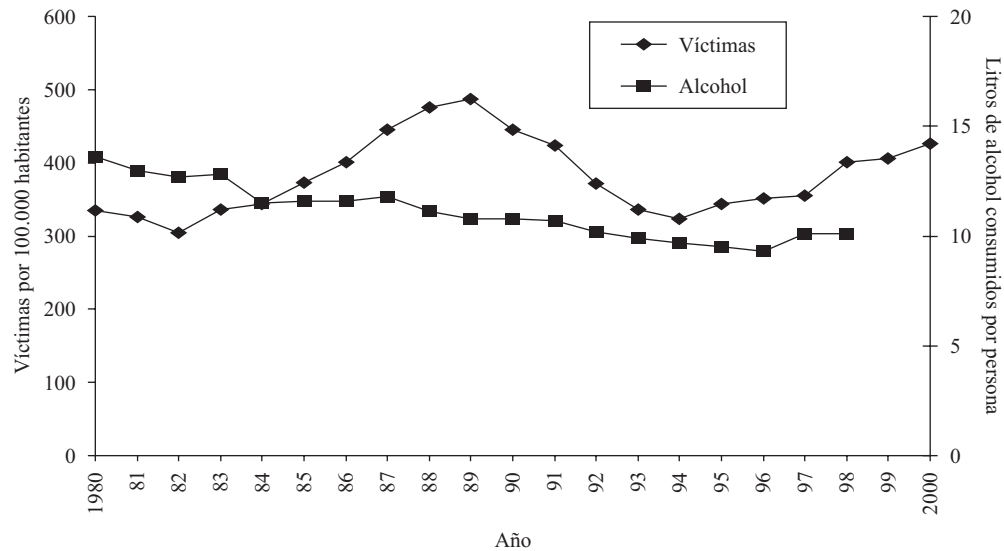


en cuenta la evolución del consumo de alcohol *per capita*, ya que la disminución del mismo conlleva una reducción en los accidentes relacionados con él y, por tanto, los efectos de esa legislación se sobreestimarían si esta circunstancia no se tiene en cuenta.

Se podría argumentar que la evolución del consumo global de alcohol *per capita* no refleja adecuadamente la evolución del consumo de cerveza (el tipo de bebida más frecuente en los jóvenes), debido a su poca gradación alcohólica. Sin embargo, el con-

Figura 3

Tasa de víctimas por accidente de tráfico y litros de alcohol consumidos



sumo de cerveza aumentó en los años ochenta y se mantuvo estabilizado en la segunda mitad de los noventa⁹, mientras que la evolución de la tasa de víctimas por accidentes de tráfico fue similar en ambos períodos. De todos modos, en el caso de que se confirmara la hipótesis del consumo diferencial de bebidas alcohólicas, podría explicar el mayor incremento en los jóvenes pero no el aumento observado en todos los grupos de edad. Probablemente, ese cambio en la posición de la distribución por edad de la tasa de víctimas está determinado por algún factor del medio ambiente económico o físico que afecta a toda la población al mismo tiempo.

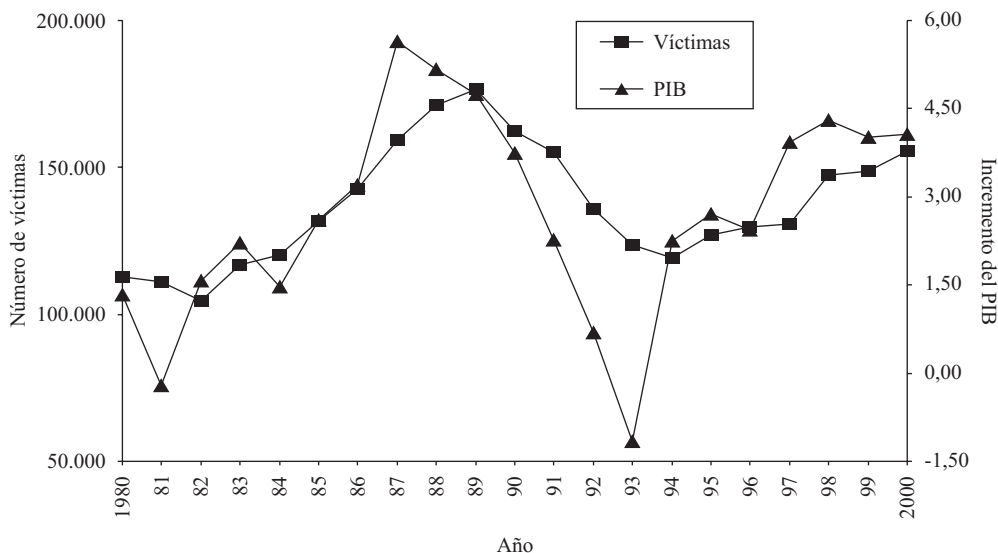
Factores del medio ambiente relacionados con la tendencia en el número víctimas por accidentes de tráfico

La manera más adecuada de evaluar la importancia de los factores del medioambiente

es mediante la estimación del riesgo de lesión por accidente de tráfico en relación con la distancia recorrida cada año por los vehículos de motor. El número de kilómetros recorridos es la mejor medida de exposición, ya que tiene un gran efecto sobre el riesgo de accidentes²¹. Lamentablemente, en España no se dispone de estas estimaciones de exposición al riesgo. No obstante, se sabe que las distancias recorridas por los vehículos son un reflejo del ciclo económico, es decir, en los períodos de recesión los viajes disminuyen, tanto los relacionados con el trabajo como con el ocio, mientras que en los períodos de crecimiento económico aumentan. Probablemente, esta es la razón de que en la primera mitad de los noventa la disminución en el número de víctimas coincida con un periodo de recesión económica, mientras que el aumento en el número de víctimas en los años ochenta y segunda mitad de los noventa coincide con periodos de crecimiento económico (figura 4). Concretamente, el coeficiente de correlación de Pearson entre el crecimiento del producto interior bruto (PIB) y el número

Figura 4

Número de víctimas e incremento porcentual del producto interior bruto (PIB)



de víctimas entre 1980 y 2000 fue 0,75; aunque si este coeficiente se estima con un año de retraso en el número de víctimas, la magnitud asciende a 0,89.

Así pues, los desplazamientos en la curva de distribución por edad de la tasa de víctimas por accidentes de tráfico hay que atribuirlos verosímilmente a los períodos de crecimiento económico a través de un aumento en la exposición al riesgo de accidentes en toda la población. A ello habría que añadir el aumento del volumen del tráfico, ya que se ha observado que incrementa el riesgo de accidente por cada kilómetro recorrido por vehículo²¹. Por lo que se refiere a los jóvenes de 16 a 24 años, es sobradamente conocido que son el grupo de edad que más riesgo tiene de experimentar un accidente de tráfico. Aunque no está claramente establecido qué factores están asociados a este mayor riesgo, se han señalado algunos de ellos, como la inexperiencia en la conducción, la asunción de mayores riesgos mientras se conduce o la mayor probabili-

dad de distracción, debido a que viajan frecuentemente acompañados de pasajeros¹⁷⁻²². Seguramente, en períodos con mayor distancia recorrida por los vehículos de motor y mayor volumen de tráfico, todos esos factores son los responsables de que el incremento en la tasa de víctimas por accidentes de tráfico sea proporcionalmente mayor en este grupo de edad.

CONCLUSIÓN

En resumen, las medidas de intervención para la reducción del número de víctimas por accidentes de tráfico en España se han centrado fundamentalmente en las conductas que incrementan el riesgo y la gravedad de las lesiones por accidente de tráfico y han ignorado los determinantes macroeconómicos de este problema de salud. Estas actuaciones tienen consecuencias extraordinarias: aunque en la segunda mitad de los años noventa se ha conseguido reducir la gravedad de los lesionados en los accidentes de tráfico, el número

de víctimas graves y mortales no se ha modificado, ya que no se ha conseguido evitar que las variaciones en el ciclo económico se trasladan al riesgo de accidentes de tráfico y de víctimas relacionadas con esos accidentes. Es decir, las medidas adoptadas para el control de la tendencia en el número de víctimas por accidentes de tráfico han dado una respuesta correcta a una pregunta equivocada, tal y como han señalado unos autores cuando recuerdan que algunos factores de riesgo de cualquier problema de salud pueden ser muy importantes a nivel individual, pero esto no significa que esos factores sean determinantes importantes del problema de salud al nivel poblacional²³.

El aumento observado en el número de accidentes en periodos de crecimiento económico refleja probablemente la insuficiencia de la red viaria española para hacer frente a la creciente demanda que supone el incremento del volumen de tráfico. Por ello, la primera respuesta de la sociedad española debería ser la mejora de las infraestructuras con el objeto de aumentar la seguridad del tráfico, tanto en carretera como en zona urbana. A ello habría que unir otras medidas para reducir el volumen de tráfico, como es la potenciación del transporte público. Cabe la posibilidad de que con estas medidas se consiga reducir pero no controlar este problema de salud, debido a que diversas circunstancias culturales, geográficas, climáticas, etc pueden estar potenciando la utilización del vehículo privado en España. En este caso, tanto las autoridades como la sociedad española en su conjunto, tendrían que plantearse la necesidad de establecer restricciones a la movilidad para mejorar la seguridad, así como la forma de abordar los problemas éticos, políticos, económicos y sociales que una medida de ese tipo conllevaría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamm R, Choueiri EM. Accidents in the U.S. and Europe: 1970-1980. *Accid Anal Prev* 1985; 17: 429-38.
2. Oppe S. Macroscopic models for traffic and traffic safety. *Accid Anal Prev* 1989; 21: 225-32.
3. Söderland N, Zwi AB. Traffic-related mortality in industrialized and less developed countries. *Bull WHO* 1995; 73: 175-82.
4. Van Beeck E. Injuries: a continuous challenge for public health [Thesis]. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 1998.
5. Johnston I. Medidas para reducir los accidentes de tráfico. *Foro Mundial de la Salud* 1992; 13: 155-3.
6. Powles JW, Gifford S. Health of nations: lessons from Victoria. *BMJ* 1993; 306: 125-7.
7. Graham JD. Injuries from traffic crashes: meeting the challenge. *Ann Rev Publ Health* 1993; 14: 515-43.
8. Van Beeck EF, Borsboom GJ, Mackenbach JP. Economic development and traffic accident mortality in the industrialized world, 1962-1990. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 503-9.
9. WHO Regional Office for Europe. Health for All Data Base (update June 2001).
10. Redondo JL, De Dios J, Jiménez JJ, Llardelli P, Gálvez R. La evolución de la mortalidad por accidentes de tráfico en España, 1962-1994. *Gac Sanit* 2000; 14: 7-15.
11. Plásencia A, Moncada S. Reducir los accidentes. En: Alvarez-Dardet C, Peiró S. La salud pública ante los desafíos de un nuevo siglo. Informe SESPAS 2000. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2000. p. 165-74.
12. CDC. Factors potentially associated with reductions in alcohol-related traffic fatalities—1990 and 1991. *MMWR* 1992; 41: 893-9.
13. Kraus JF, Peek C, McArthur DL, Williams A. The effect of the 1992 California motorcycle helmet use law on motorcycle crash fatalities and injuries. *JAMA* 1994; 272: 1506-11.
14. Rivara FP, Thompson DC, Cummings P. Effectiveness of primary and secondary enforced seat belt laws. *Am J Prev Med* 1999; 16 (1S): 30-9.
15. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-8.
16. Council on Scientific Affairs. Alcohol and the driver. *JAMA* 1986; 255: 522-7.
17. Hendriks HFJ. Traffic and alcohol use [editorial]. *Alcohol Digest* 1995; 12: 1-4.

18. Farrell S. Policy alternatives for alcohol-impaired driving. *Health Education Quarterly* 1989; 16: 413-428.
19. Evans L. The fraction of traffic fatalities attributable to alcohol. *Accid Anal Prev* 1990; 23: 587-602.
20. Muller A. Business recession, alcohol consumption, drinking and driving laws: impact on Oklahoma motor vehicle fatalities and fatal crashes. *Am J Public Health* 1989; 79: 1366-70.
21. Joksch HC. Review of the major risk factors. *J Stud Alcohol* 1985; (Suppl 10): 47-53.
22. Simpson HM, Mayhew DR, Warren RA. Epidemiology of road accidents involving young adults: alcohol, drugs and others factors. *Drug Alcohol Depend* 1982; 10: 35-63.
23. Schawartz S, Carpenter KM. The right answer for the wrong question: consequences of type III error for public health research. *Am J Public Health* 1999; 89: 1175-80.

COLABORACIÓN ESPECIAL**MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA: UNA CRÍTICA FILOSÓFICA
SOBRE SU APLICACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA****Manuel Ortega Calvo (1) y Aurelio Cayuela Domínguez (2).**

Centro de Salud Pilas, Sevilla

Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

RESUMEN

Realizamos una crítica de la medicina basada en la evidencia (MBE) a partir de los escritos de la Escuela de Francfort y de las debilidades del método de verificación. A pesar de estas anomalías la MBE creemos que se mantiene en la actualidad como paradigma científico en atención primaria, ayudando a perseguir el ideal utópico tanto en las áreas rurales como en los países no desarrollados.

Palabras Clave: Medicina basada en la evidencia. Positivismo. Verificacionismo. Utopía.

ABSTRACT**Evidence-Based Medicine: A
Philosophical Criticism of its Use in
Primary Care**

A criticism is made of evidence-based medicine (EBM) based on the Frankfurt School works and on the shortcomings of the verification method. Despite these irregularities, we find EBM to still currently be a scientific paradigm in primary care, aiding in pursuing the utopian ideal both in rural areas as well as in undeveloped countries.

Key words: Evidence-based medicine. Positivism. Verificationism. Utopias.

INTRODUCCIÓN

A principios de los noventa ha eclosionado una tendencia sanitaria que tiene su base en la objetividad científica, la Medicina basada en la Evidencia (MBE). El término «evidencia» se traduce literalmente de la lengua inglesa; en castellano posee unas connotaciones semánticas más débiles que en inglés, aunque el contenido lingüístico literal sea el mismo. «Evidence» significa algo que puede ser probado o sobre lo que existen datos científicos fehacientes sobre su exactitud. Es por ello necesaria la comprensión semántica del término y no sólo la traducción literal. Se acepta que quien lo acuñó fue Gordon Guyatt¹.

Teniendo en cuenta los trabajos de Cochrane y de otros autores²⁻⁵, la MBE se puede definir como el intento de usar la mejor información, fruto de los meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, como base para el diseño de estrategias y guías de práctica clínica, en aras de cerrar o aminorar el vacío existente entre la teoría racionalmente demostrada y la práctica clínica intuitiva³⁻⁵. En ocasiones la mejor información no procede de los ensayos clínicos y hay que recogerla de estudios con menor nivel de evidencia.

Neopositivismo

Creemos que el fundamento filosófico de la MBE es el positivismo lógico o neopositivismo, una corriente de pensamiento que cultivaron entre otros Bertrand Russell (1872-1970) y el Círculo de Viena⁶⁻⁷. Russell ha sido uno de los pensadores más pre-

Correspondencia:
Manuel Ortega Calvo.
Avda. de la Cruz del Campo 36.
Jardines de Villagrancia.
Bloque 1. 2.º A.
41005 Sevilla.

claros del siglo xx. Sus trabajos fundamentales han versado sobre la lógica matemática y se le considera como un filósofo de la ciencia, aunque también haya abarcado otros campos⁷.

Frente al idealismo imperante en Cambridge a finales del xix, Russell propugna el atomismo lógico⁷⁻⁸. Existen hechos elementales y relaciones lógicas entre ellos. La estructura de la realidad es captada por las estructuras lógicas, haciendo iguales la lógica y la realidad. El lenguaje perfecto debe de partir de unas proposiciones simples que se basen en la experiencia. Mediante la lógica se van construyendo proposiciones más complejas. La filosofía requiere claridad y precisión conceptual; el análisis lógico es el método adecuado.

Se denominó Círculo de Viena⁷ a un grupo de filósofos y científicos que se reunían alrededor de la Cátedra de las Ciencias Inductivas ocupada por Moritz Schlick (1882-1936). Sus miembros más destacados han sido entre otros: Rudolf Carnap (1891-1970), centrado en el análisis lógico del lenguaje y en la correspondencia entre conceptos y realidad empírica, Otto Neurath (1882-1945), Hans Hahn (1879-1934), Herbert Feigl (1902-1988) y Víctor Kraft (1880-1975).

La actividad de este grupo comenzó en la década de los años veinte y finalizó con la llegada de Hitler al poder. Varios de sus componentes huyeron a los Estados Unidos de América, enseñando posteriormente en diversas universidades y ejerciendo un gran influjo en el pensamiento filosófico de aquel país. ¿Qué hubiésemos hecho en el siglo xx sin la diáspora de Viena hacia la cultura anglosajona? ha referido alguien no sin cierta razón irónica⁹.

El programa del Círculo de Viena consistía en la construcción de una ciencia unificada, basada en la observación y en el lenguaje de la lógica. Los enunciados científicos o bien son verdades lógico-matemáticas o

bien han de ser reducidos a un lenguaje observacional, empírico. Todas las disciplinas que deseen seguir el camino de la ciencia deben de fundamentar sus enunciados en los hechos observados (*método de verificación*).

El único camino que le queda a la filosofía es el de ser un instrumento de clarificación de la ciencia o el de convertirse, como quería Carnap, en una lógica de la ciencia. Rechazaban la metafísica por estar formada sobre frases sin sentido, con términos sin significado y errores lógicos⁷. La metafísica se puede definir como aquella parte de la filosofía que estudia el fundamento de la realidad pero a base de conceptos no fundamentados en la experiencia⁷. Una postura paralela a la del Círculo de Viena, aunque más moderada, ha sido sostenida por Ayer (1910-1989)^{6,10}.

El positivismo lógico está conectado con la filosofía analítica, basada en el análisis lingüístico⁶, y aboga por aplicar al comportamiento humano aquellos hechos que puedan ser probados (verificacionismo)⁶⁻⁷.

En el campo de la salud esta característica puede acarrear serios problemas éticos, tanto a la hora de la gestión macro-sanitaria basada en la evidencia¹¹ como en la micro-gestión clínica, tan importante en atención primaria, pues se priman aquellos hechos que hayan sido contrastados y hayan demostrado ser las mejores soluciones para problemas determinados, dejando de lado las percepciones puramente sensoriales⁶.

Crítica de la MBE

Las preocupaciones más importantes sobre la validez de la MBE derivan de los escritos de la Escuela de Francfort, que ha respondido al imparable ascenso de la racionalidad científica en la primera mitad del sigloxx^{6,12}. Ante la constatación de una serie de hechos tales como:

- a) el intento de la explicación matemática de la experiencia,
- b) la generalización de la práctica científica en la vida cotidiana, y
- c) la aplicación de conceptos éticos a unos valores que estaban determinados previamente a la toma de decisiones (ética de objetivos fijos)

denunciaron la posibilidad de que se desarrollara un proceso de toma de decisiones absolutamente tecnocrático con consecuencias negativas para la sociedad^{6,12}.

La *Escuela de Frankfurt* se formó alrededor del *Instituto de Investigación Social* de aquella ciudad, creado en el año 1922, con la finalidad del análisis científico del movimiento obrero. Sus representantes más notables han sido Walter Benjamin (1892-1940), Max Horkheimer (1895-1973), TW Adorno (1903-1969) y Herbert Marcuse (1898-1973)⁷. Las características comunes a este grupo de autores son: el materialismo marxista, la conexión entre teoría y praxis, la interdisciplinariedad y el anticientifismo citado antes. El autor vivo más importante de esta corriente es J Habermas (1929)⁷.

Más recientemente y en otro entorno, Misak¹³ ha señalado una serie de inconvenientes para la generalización del método verificacionista conectado, como hemos visto, con el neopositivismo y con la filosofía analítica⁷. El primero de ellos es la restricción del lenguaje, ya que tan sólo se pueden realizar preguntas que puedan ser verificadas. Es bien sabido por todos que el primer entrenamiento en MBE es el desarrollo de la capacidad de realizar una buena pregunta que sea verificable y que no tenga contenido metafísico^{6,14}. Este inconveniente es comprensible al estar fundamentado el neopositivismo en la filosofía analítica, una forma de pensar centrada en la búsqueda de la claridad y de la precisión conceptual. El análisis lingüístico y lógico es el método empleado para comprender los problemas^{6,7}. Al restringir el lenguaje, el verificacionismo y la

MBE se están sustrayendo a la integridad metodológica¹³. Es una verdadera contradicción interna.

El factor humano posee dos dimensiones. La primera estriba en que no existe una conexión automática entre verificación y voluntad de aplicación. Los fundadores de la MBE creen básicamente que con la demostración es suficiente^{6,13}, sin tener en cuenta que la percepción humana «perciba» que los hechos puedan estar distorsionados. Husserl y otros filósofos han interpretado que el ser humano tiene tendencia a creer en los fenómenos sensoriales sobre cualquier otro tipo de información¹⁵. Esta inclinación a creer en los hechos verificados de forma interna es lo que conforma la Fenomenología^{6,15}. El método fenomenológico se basa en la descripción y posterior análisis de la conciencia.

La segunda dimensión se basa en la conocida inclinación de aferrarse a una creencia a pesar de que la evidencia muestre claramente su falsedad. Es la denominada disonancia cognitiva^{6,13}. Durante la formación postgraduada se educa a los clínicos en la creación de sus propias interpretaciones objetivas más que en las que les están transmitiendo los pacientes. La disonancia cognitiva es un escollo muy serio para la homogeneización de la conducta clínica⁶.

Vivimos generalmente de forma secuencial, realizando una acción y evaluando los resultados. En cada nivel se aplica una escala de valores al resultado dependiendo de la acción previa. La MBE nos pide aplicar la escala de valores de forma previa a la evaluación de la experiencia. Esta forma de trabajar se llama *decisionismo*. Su aplicación a la práctica clínica tiene una serie de problemas, siendo quizás el más importante la aplicación de la escala de valores antes de que hayamos visto al paciente⁶.

Aunque los fundadores de la MBE^{1,3-4} dan importancia a la investigación cualitativa, la columna vertebral de su pensamiento descansa sobre el método científico con base

cuantitativa como generador de la decisión clínica¹⁶.

Un autor que ha criticado el neopositivismo en profundidad ha sido, sin duda, Karl Popper (1902-1994). Cercano al Círculo de Viena pero sin llegar a pertenecer estrictamente a él, tuvo que emigrar a Nueva Zelanda tras la llegada de los nazis al poder político para después ejercer como docente en la *London School of Economics*¹⁷.

Su concepto de racionalidad científica se apoya en una serie de ideas fundamentales: la crítica al concepto de inducción, el desarrollo del método de falsación y el concepto de ciencia como conocimiento falible y conjetural. Según Popper, la ciencia no ofrece un conocimiento seguro, sino que se encuentra dirigida por una actividad crítica constante que obliga a mantener una teoría de un modo abierto a su posible falsificación¹⁷⁻²⁰. Para nosotros, Karl Popper ha sido uno de los filósofos más completos del siglo XX y su crítica al neopositivismo/decisionismo no deja de ser un toque de atención a los padres de la MBE¹⁸⁻²⁰.

MBE y concepción diagnóstica

A pesar de todas estas críticas, creemos que la MBE es un instrumento muy útil para disminuir la incertidumbre y para aumentar la eficiencia en Atención Primaria. Posee dos áreas claramente influyentes sobre el trabajo diario:

- 1) El sedimento de la información disponible sobre un problema de salud real para poder tomar una decisión en base a la teoría de la probabilidad²¹⁻²² sin traspasar ciertos límites éticos y
- 2) El estudio económico (costo-eficiencia) de esta decisión para que sea la mejor al menor costo factible. Esto último ha pasado a formar parte del razonamiento diagnóstico-terapéutico contemporáneo^{6,23}.

Siguiendo las ideas del físico norteamericano T Khun²⁴ podemos afirmar que en atención primaria la década de los ochenta ha sido dominada científicamente por el mensaje de Alma-Ata²⁵, hasta que sus anomalías (necesidad de una gestión razonable del presupuesto sanitario incluso en los países más ricos y amplia variabilidad del ejercicio clínico) han llevado a la aceptación del paradigma de la MBE.

Existen también anomalías en esta última, como hemos visto en su crítica, pero todavía no la han desbancado de su lugar de privilegio. El término anomalía fue acuñado por T Kuhn para referirse a un problema que una teoría científica es incapaz de resolver desde su sistema de conceptos, su metodología y su esquema paradigmático^{7,24}.

Como ejemplo de la utilización diagnóstica de la MBE en atención primaria podemos analizar el trabajo de Nielsen y cols.²⁶. La combinación de una frecuencia cardíaca superior a la presión diastólica junto con un nivel de péptido natriurético auricular n-terminal superior a 0,8 nmol/l y a un trazado electrocardiográfico anormal aumenta la precisión a la hora de indicar a un paciente una ecocardiografía para el diagnóstico de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo²⁶. La medición del péptido natriurético auricular n-terminal no se puede hacer todavía en las consultas de atención primaria normales de nuestro país, pero es evidente que se hará pronto. Hace diez años tampoco se podían medir los marcadores tumorales y en la actualidad sí.

En un contexto más general se puede afirmar²² que el conocimiento médico ha transitado en el último siglo de un paradigma determinístico (etiología infecciosa) a un paradigma probabilístico, en el que se discuten redes causales o factores de riesgo de enfermedad.

Si aceptamos que a, pesar de su crítica filosófica, la MBE ayuda a la mejor gestión del presupuesto sanitario¹², de la misma ma-

nera también conduce a la restauración del ideal utópico²⁵, al poder asignar el dinero ahorrado a la mejora de la eficiencia en otro nivel del sistema. Es lo que Ernest Bloch (1885-1977) denominaba *principio esperanza*, definiéndolo como *aquel impulso que ha existido a lo largo de la historia para la creación de la utopía en una sociedad nueva*⁷.

Entendemos que el pensamiento utópico es útil para la mejora de la sociedad siempre que se desarrolle de forma adecuada. Si el mundo fuera perfecto no habría espacio para las utopías, pues su espíritu revolucionario no tendría sentido. Los defensores del pensamiento y de la actitud utópicos indican que la utopía es una expresión de la esperanza²⁷⁻²⁸.

Nosotros también defendemos la utopía en atención primaria como una forma de huir de lo monótono y sobre todo de evitar el síndrome de *burnout* en el profesional sanitario²⁹. La MBE es útil incluso en los países en vías de desarrollo³⁰ cuyo entorno podría compararse al de la atención primaria rural que se desarrolla en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Guyatt G. Preface. In: Guyatt G, Rennie D (eds.) User's Guide to the Medical Literature. Essentials of Evidenced Medicine Clinical Practice. AMA Press. USA. 2002. p. XV-XX.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1971.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, Brian Haynes R, Scott Richardson W. Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72.
- Hart JT: What evidence do we need for evidence based medicine? J Epidemiol Community Health 1997; 51: 623-629.
- Brotons Cuixart C. Medicina basada en la evidencia: un reto para el siglo XXI. Med Clín (Barc) 1998; 111; 552-557.
- Lockett, T. Evidence —based and cost— effective medicine for the uninitiated. Radcliffe Medical Press; 1997.
- González García J C. Diccionario de Filosofía. Madrid: Editorial EDAF; 2000.
- Mosterín J. Los Lógicos. Madrid: Espasa Forum; 2000. p. 137-179.
- Racionero L. El progreso decadente. Repaso al siglo XX. Madrid: Espasa Ensayo; 2000. p. 105.
- Ayer AJ. Metaphysics and commonsense. London: Macmillan; 1969.
- Muir Gray JA. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Cómo tomar decisiones en Gestión y en Política Sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España; 1997.
- Held D. Introduction to critical theory. Cambridge: Polity Press; 1980.
- Misak CJ. Verificationism. London: Routledge; 1995.
- McKibbin KA, Richardson WS, Walker-Dilks C. Finding answers to well-built questions. [EMB Note]. Evidence-Based Medicine 1999; 4: 164-7.
- Husserl E. Husserliana I. The Hague; 1950.
- Giacomini MK. The rocky road : qualitative research as evidence. [EMB Note]. Evidence-Based Medicine 2001; 6: 4-6.
- Izuzquiza I.: Caleidoscopios. La filosofía occidental en la segunda mitad del siglo XX. Manuales. El libro universitario. Madrid: Alianza Editorial; 2000
- Greenland S. Induction versus Popper: substance versus semantics. Int J Epidemiol 1998; 27: 543-8.
- Miguel García F. La Fascinación por Popper en la Epidemiología Contemporánea. Rev Esp Salud Pública 2000; 74: 323-6.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Popper y el problema de la inducción en epidemiología. Rev Esp Salud Pública 2000; 74: 327-339.
- Latour J.: Análisis de decisiones. Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut. Valencia: Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (IVESP); 1997. núm 12.
- Gómez de la Cámara A. Medicina Basada en la Evidencia. Implicaciones en Atención Primaria.

- En: Manual de Medicina Basada en la Evidencia. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención Primaria. Madrid: Jarpyo Editores; 1998. p. 15-25.
23. Lázaro J. Medicina o evidencia. ¿En qué quedamos? (II). JANO 2000; 1338: 1419-20.
 24. Kuhn T. The structure of scientific revolutions. Chicago: University of Chicago Press; 1970.
 25. Primary Health Care. Geneva: World Health Organization; 1979.
 26. A combination of tests done in general practice could assess the risk for left ventricular systolic dysfunction. Evidence-Based Medicine; 2000. (5); 6: 185. Abstract of: Nielsen OW, Hansen JF, Hilden J. et al.: Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. BMJ 2000; 320: 220-224.
 27. Berlin I. La decadencia de las ideas utópicas en occidente. En: El fuste torcido de la humanidad. Capítulos de historia de las ideas. Barcelona: Ediciones Península; 1998. p. 39-63.
 28. Ferrater Mora J. Utopía. Diccionario de Filosofía. Barcelona: Ediciones Ariel; 1994. p. 3363-4.
 29. Míngote Adán JC, Pérez Corral F. El estrés del médico. Manual de Autoayuda. Madrid: Díaz de Santos; 1999. p. 41-59.
 30. Dans AI, Dans LF. The need and means for evidence-based medicine in developing countries. [EMB Note]. Evidence Based Medicine 2000; 5: 100-101.

COLABORACIÓN ESPECIAL**DESASTRES Y SALUD PÚBLICA: UN ABORDAJE DESDE EL MARCO TEÓRICO DE LA EPIDEMIOLOGÍA****Pedro Ignacio Arcos González, Rafael Castro Delgado y Francisco del Busto Prado**

Unidad de Investigación en Emergencia y Desastres (UIED). Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

Durante la década 1990-2000 los desastres (catástrofes) causaron cada año una media de 75.000 muertes, afectaron a una media anual de 256 millones de personas y causaron pérdidas económicas por valor de más de 650.000 millones de euros. La magnitud del problema, su impacto sobre la salud pública y sobre el nivel de desarrollo de las poblaciones afectadas es de tal importancia que se justifica un particular interés desde el punto de vista de la salud pública, especialmente con la aparición de las denominadas emergencias complejas. El objetivo de este trabajo es revisar las definiciones, los conceptos fundamentales y las características básicas de la epidemiología de los desastres. Se analizan también los factores de riesgo de los desastres, los efectos sobre la salud pública de los principales tipos de desastres y las principales estrategias preventivas en función de las diferentes fases del ciclo de un desastre.

Palabras clave: Desastres. Catástrofes. Efectos sobre la Salud Pública. Emergencias.

ABSTRACT**Disasters and Public Health: An Approach Based on the Theoretical Framework of Epidemiology**

Throughout the 1990-2000 period, disasters (catastrophes) caused an average of 75,000 deaths yearly, injuring an average of 256 million people a year and causing economic losses totaling more than 650 billion euros. The magnitude of this problem, its impact on public health and on the degree of development of the populations involved are of such major importance as to warrant special interest from the public health standpoint, especially as a result of what are known as complex emergencies. The objective of this study is that of reviewing the definitions, the main concepts and the basic characteristics of disaster epidemiology. An analysis is also made of the risk factors involved in disasters, the impacts on public health of the main types of disasters and the main preventive strategies in terms of the different stages of the disaster cycle.

Keywords: Disasters. Public Health. Emergencies.

INTRODUCCIÓN

Durante la década 1990-2000 los desastres (catástrofes) causaron cada año un promedio de 75.000 muertes, afectaron a una media anual de 256 millones de personas y causaron pérdidas económicas por valor de más de 650.000 millones de euros^{1,2}. Actualmente la magnitud del problema, su impacto sobre la salud pública y sobre el nivel de desarrollo de las poblaciones afectadas es de tal importan-

cia que la 44.^a Asamblea General de las Naciones Unidas propuso designar la década 1990-1999 como *Década Internacional para la Reducción de los Desastres Naturales (DIRDN)*, con el objetivo de aunar los esfuerzos de la comunidad internacional en la tarea de reducir las consecuencias de este tipo de fenómenos de magnitud creciente. El objetivo de este trabajo es revisar algunas de las características teóricas básicas de la epidemiología de los desastres, poniendo especial énfasis en sus factores de riesgo, sus efectos sobre la salud pública y las principales estrategias preventivas.

La epidemiología de desastres nació a partir de la operación internacional de ayuda masiva montada con ocasión de la guerra ci-

Correspondencia:
Pedro Ignacio Arcos González
Departamento de Medicina (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública)
Facultad de Medicina. Campus del Cristo
33006 Oviedo
Correo electrónico: arcos@correo.uniovi.es

vil de Nigeria a finales de los años sesenta³, cuando los epidemiólogos del *Centro de Control de Enfermedades (CDC)* de Atlanta desarrollaron técnicas para la valoración rápida del estado nutricional y para identificar las poblaciones objeto de necesidades específicas en contextos de desastre⁴. Desde entonces, diferentes técnicas se han puesto a punto y se han vuelto rutinarias en los programas de ayuda realizados en zonas de crisis, como el Sahel, Etiopía, Bangladesh, Uganda, Zaire, etcétera.

A partir de los años sesenta hubo diferentes intentos de encontrar una definición del término desastre que fuese útil a efectos de investigación⁵. Más recientemente, el Comité de Expertos⁶ encargado de preparar la citada década ha propuesto una definición empírica para los desastres como *disrupciones (rupturas) del sistema ecológico humano que exceden la capacidad de respuesta de la comunidad afectada para abordar los efectos y funcionar con normalidad*. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud, desde una perspectiva más sanitaria, ha definido las catástrofes como *situaciones imprevistas que representan serias e inmediatas amenazas para la salud pública*⁷. Ahora sabemos que la mayoría de los desastres pueden preverse y/o prevenirse y que su impacto sobre la salud pública no siempre es inmediato, sino que los efectos a medio y largo plazo son, muchas veces, mayores que los producidos durante la fase aguda. Esto ocurre especialmente en las actualmente llamadas *emergencias complejas*⁸.

Independientemente de la definición utilizada, el hecho definitorio de un desastre es que *excede la capacidad de adaptación habitual de la comunidad afectada*, en términos de respuesta para absorber el efecto producido usando sus propios medios. Por ello, lo que podría constituir un desastre para una comunidad puede no serlo necesariamente para otra de contexto y recursos diferentes.

Son conceptos relacionados con el de desastre el de *accidente mayor o incidente con*

*múltiples víctimas*⁹, que implica la idea de movilización de recursos extraordinarios, aunque no se desborde la capacidad de respuesta de la comunidad, y el de *emergencia compleja*, que es un desastre multicausal, con afectación multisectorial y de gran complejidad⁸.

Existe actualmente un cierto consenso en cuanto a una clasificación de los desastres que sea útil en la investigación y en la planificación. Esta clasificación¹⁰, basada en el origen y el tipo de desastre, contempla dos grandes grupos de orígenes: los desastres llamados «naturales» y los «causados por el hombre». La experiencia demuestra que a menudo ambos tipos están implicados desde el punto de vista de su origen (por ejemplo, los disturbios civiles masivos pueden haber sido desencadenados por una situación franca de hambre debida a condiciones climatológicas o ecológicas). Además, esta clasificación establece diferentes tipos específicos de desastre (terremotos, volcanes, huracanes, tornados, episodios de estrés térmico, inundaciones, hambrunas, episodios de contaminación, fuegos, etcétera).

Una subclasificación, también muy utilizada, tiene en cuenta el carácter cronológico del desastre y los clasifica como de «comienzo súbito» y de «desarrollo lento». Esta perspectiva, aunque simple, es de gran importancia dado que la capacidad de respuesta y la ayuda exterior son dos componentes que precisan de una dimensión temporal y cuyos efectos son bien conocidos.

Lógicamente, el perfil epidemiológico y el propio tipo de catástrofe varían según el contexto socioeconómico y cultural sobre el que se producen. Las catástrofes de los países en vías de desarrollo (PVD) tienen muy poco que ver en su aspecto y consecuencias con las de los países desarrollados. De hecho, si éstas ya representan un elevado costo para cualquier país afectado, su impacto es proporcionalmente mucho mayor en los PVD y en los que las pérdidas en el Producto Interior Bruto debidas a ellos son 20 ve-

ces superiores que en un país industrializado¹¹.

El hecho de que los medios de comunicación de masas tiendan a presentar como desastres típicos aquellos de origen natural, especialmente en los países subdesarrollados, sin duda ha influido en la visión reduccionista que en occidente se tiene del problema como imprevisible e inevitable. Sin duda esta posición ha retrasado la puesta en marcha de una conciencia colectiva de prevención para este problema de salud pública.

El abordaje epidemiológico de un desastre requiere establecer previamente algunos conceptos básicos¹², como son el de *probabilidad o amenaza*, definido como la probabilidad de ocurrencia de un fenómeno (de origen natural o humano) durante un periodo de tiempo determinado y en un espacio definido (es decir, número de fenómenos ocurridos/tiempo de exposición a riesgo). También es importante el concepto de la *vulnerabilidad* que, en una primera acepción, es la condición que determina que si ocurre un fenómeno puedan aparecer consecuencias o daños. La vulnerabilidad se mide en términos de consecuencias potenciales (cantidad y cualidad de los efectos), por ejemplo, número de personas que previsiblemente pueden verse afectadas por un cierto nivel de daño (establecido previamente en el análisis de riesgo y que puede variar desde simples molestias hasta la muerte) o coste económico del daño potencial a las instalaciones.

En una segunda acepción, vulnerabilidad se entiende como la debilidad, incapacidad o dificultad para evitar, resistir, sobrevivir y recuperarse en caso de desastre. En este sentido, una comunidad frágil es vulnerable y menos capaz de absorber los efectos de un desastre, sea por fenómenos frecuentes de menor magnitud o por uno de gran magnitud o intensidad, o por la acumulación de fenómenos de intensidades variadas.

Un concepto también clave es el de *riesgo*, entendido como la probabilidad de sufrir

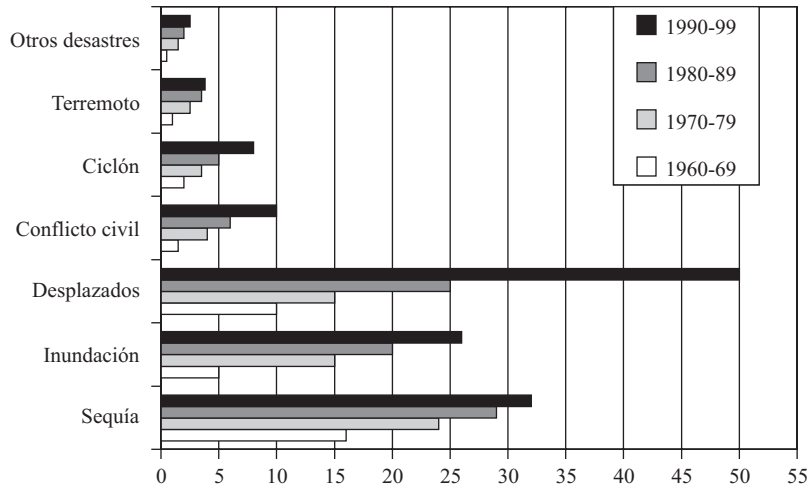
pérdidas o la aparición de daños sociales, ambientales y económicos, en un lugar dado y durante un tiempo de exposición determinado. El riesgo es el resultado de una o varias amenazas (probabilidad de ocurrencia del fenómeno) y del grado de vulnerabilidad (cantidad/cualidad de efectos o consecuencias).

Epidemiología de los desastres

En los desastres hay, al menos, cinco aspectos epidemiológicos de interés que deben ser considerados: 1) Como fenómeno epidemiológico los desastres tienen una distribución mundial, aunque con muy diferentes perfiles de presentación y evolución. 2) Todos ellos tienen en común el hecho de exceder la capacidad de ajuste y respuesta de la comunidad sobre la que impactan. 3) Plantean importantes problemas de salud pública asociados a sus propios efectos. 4) Sus consecuencias sobre la salud son variables y es posible identificar los factores de riesgo que las originan y modulan¹³. Y 5) A efectos de investigación y planificación, pueden identificarse en el fenómeno catastrófico una serie de fases que más adelante se detallarán.

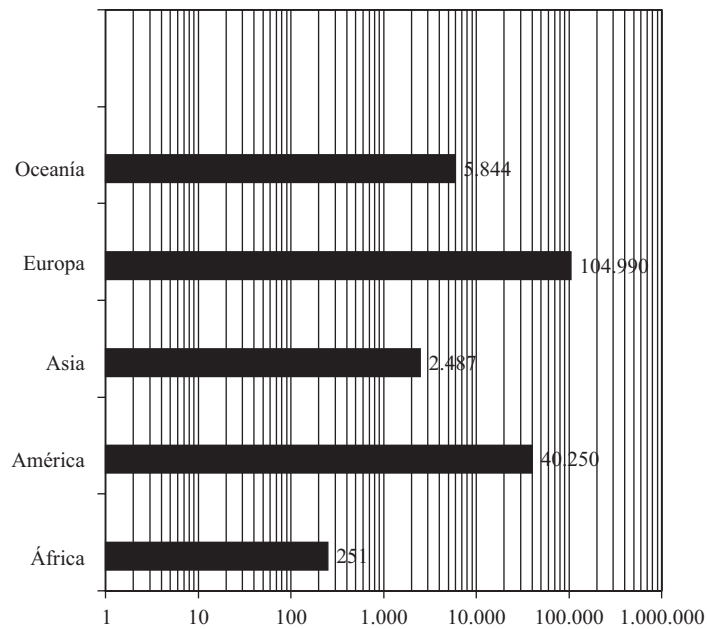
Los desastres son un fenómeno de distribución universal cuya incidencia, tanto en número de fenómenos ocurridos como en personas afectadas, ha venido aumentando a lo largo del tiempo^{1,2}. Tal como muestra la figura 1, esta tendencia creciente referida a las últimas décadas es muy consistente incluso para diferentes tipos de desastre. Aunque el tipo de desastre prevalente varía según la zona, es claro que hay una relación entre el nivel de desarrollo socioeconómico de una comunidad y su perfil de desastre. Incluso para los desastres naturales, aparentemente menos susceptibles de influencia humana, se ha demostrado que el impacto varía completamente en función del tipo de organización social sobre la que ocurren. En términos de impacto económico, aunque el coste global de los desastres también ha ve-

Figura 1
Número de personas afectadas por desastres (en millones). Tendencia mundial según el tipo de desastre (1960-1999)



Fuente: Elaboración propia (Unidad de Investigación en Emergencia y Desastres. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo) a partir de datos de la OCDE, del CRED¹⁰ y del CICR¹²

Figura 2
Coste mundial de los desastres según el continente (promedio de euros por afectado, 1990-1999)



Fuente: Elaboración propia (Unidad de Investigación en Emergencia y Desastres. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo) a partir de datos de la OCDE, del CRED¹⁰ y del CICR¹²

nido creciendo a nivel mundial, existen diferencias importantes entre regiones, como muestra la figura 2, en la que se indica el promedio de euros por persona afectada según zonas geográficas.

Dado que lo característico de los desastres es exceder la capacidad de respuesta del sistema, esta capacidad puede ser investigada e implementada en términos de infraestructura, planes, equipos y personal. En este sentido, la epidemiología de desastres es un instrumento fundamental en su gestión en términos de prevención, mitigación del impacto y mejora del sistema de rescate y ayuda.

Factores de riesgo de desastre

Hoy sabemos que son factores de riesgo de desastre demostrados el subdesarrollo, el aumento de población (explosión demográfica), los fenómenos de urbanización inadecuada, el cambio climático, la degradación

medioambiental y el uso inadecuado de tecnologías de alto riesgo. El subdesarrollo es, probablemente, el factor de riesgo número uno de desastres y los PVD sufren importantes limitaciones en todas las etapas relacionadas con el fenómeno catastrófico (prevención, preparación-mitigación, respuesta y recuperación-rehabilitación). La tabla 1 recoge en forma cuantitativa la relación entre el subdesarrollo y la mortalidad por desastres para el período 1970-1999. Dependiendo del indicador epidemiológico utilizado y expresado en términos de riesgo relativo, los países en vías de desarrollo tienen entre 3 y 48 veces más mortalidad por desastres que los desarrollados.

Los fenómenos de explosión demográfica son un importante factor de riesgo de desastre, fundamentalmente porque implican una disminución de los recursos existentes y conducen a otros factores de riesgo asociados, como la escasa planificación de servicios, asentamientos precarios, etcétera.

Tabla 1

Relación Subdesarrollo y Desastres (Mortalidad por Desastres, 1970-1999)

Nivel de desarrollo	Bajo (PVD)	Medio	Alto
Muertos/desastre	3.300 (26.4)*	500 (6.6)	125 (1)
Muertos/1000 hab	69 (3.6)	28 (2.4)	19 (1)
Muertos/1000 km ²	48 (48)	8 (6)	1 (1)

* Entre paréntesis figura el Riesgo Relativo tomando como población no expuesta la de los países de alto nivel de desarrollo.

Fuente: Elaboración propia (Unidad de Investigación en Emergencia y Desastres. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo) a partir de datos de la OCDE, del CRED¹⁰ y del CICR^{1,2}

El cambio climático será, probablemente, uno de los factores de riesgo de desastres con mayor impacto en el futuro, tanto en PVD como en países desarrollados. Sus efectos sobre la frecuencia de episodios climáticos extremos, la ecología de los vectores de enfermedades transmisibles, la producción de alimentos, el nivel del mar y la disponibilidad de radiaciones ultravioletas sobre la superficie terrestre son ya detectables¹⁴. Además, el cambio climático está au-

mentando la frecuencia e intensidad de los desastres naturales y esta tendencia probablemente continuará, debido al calentamiento global, al aumento en el nivel del mar que repercute en un aumento de tormentas violentas, sequías, ciclones tropicales, inundaciones y otras perturbaciones climáticas, afectando de manera diferente a las distintas partes del mundo, pero especialmente al hemisferio sur. De hecho, en la década de los años 50 hubo en todo el mundo 14 catástro-

Tabla 2
Desastres con mayor mortalidad en los últimos 10 años

<i>Desastre</i>	<i>Zona</i>	<i>Número estimado de muertos</i>
Onda de Tormenta (1991)	Bengala (Bangladesh)	139.000
Terremoto (1999)	Turquía	40.000
Volcán Nevado del Ruiz (1985)	Colombia	23.000
Huracán Mitch (1998)	Centroamérica	20.000
Terremoto (1998)	Afganistán, Tayikistán	9.000
Inundación del Yangtzé (1998)	China	4.150
Huracán Georges (1998)	Caribe	4.000
Ciclón Eline (2000)	África del Sur	2.000

Fuente: Elaboración propia (Unidad de Investigación en Emergencia y Desastres. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo) a partir de datos del CRED¹⁰ y del CICR¹²

fes relacionadas con el clima mientras que en la década de 1990 la cifra ha aumentado a 70¹⁵.

Efectos de los desastres sobre la salud pública

Desde el punto de vista de los efectos sobre la salud pública¹³⁻¹⁸ en los desastres es posible identificar al menos cinco niveles de impacto: 1) La producción de un exceso de mortalidad, morbilidad y afectación de la población que excede lo habitual en la comunidad afectada. 2) La modificación del patrón de enfermedades transmisibles y de riesgos medioambientales tradicionales de esa comunidad. 3) El impacto sobre el sistema de servicios sanitarios, cuya capacidad de actuación es puesta a prueba en este tipo de circunstancias. 4) Los efectos sobre la salud mental y el comportamiento humano¹⁹ y 5) La afectación de las posibilidades de desarrollo del colectivo afectado a medio y largo plazo, incluyendo los aspectos de reconstrucción y rehabilitación.

La investigación en epidemiología de desastres nos ha permitido conocer con un grado razonable de detalle el perfil de riesgo de cada tipo específico de desastre. La tabla 3 muestra un resumen de la magnitud de cada uno de los principales efectos sobre la salud pública para algunos desastres específicos.

La mortalidad producida por desastres es muy variable y está en relación con el tipo de desastre y los factores del contexto en que este se produce (densidad de población del lugar del impacto, momento del tiempo, grado de preparación frente a estos fenómenos, etcétera). En algunas catástrofes (por ejemplo, terremotos), muchas muertes ocurren por las deficientes condiciones previas del hábitat, como el tipo de vivienda o de edificios públicos, las características de las vías de comunicación, etcétera. La mortalidad puede mostrar una distribución bimodal con un pico en el momento del impacto o inmediatamente después (debido a los efectos letales del propio desastre) y un segundo pico de muertes tardías, muy influido por la capacidad de socorro y ayuda, de forma que la supervivencia es inversamente proporcional al tiempo que tarda la ayuda en prestarse.

Parte de esa mortalidad se debe a las secuelas psicológicas del desastre. La relación entre estrés emocional intenso y sus efectos sobre la salud se ha estudiado en varios terremotos de gran magnitud en ciudades importantes y, tanto en el terremoto de Atenas de 1981²⁰ como en el de los Angeles de 1984²¹ se ha podido comprobar que, al margen de las muertes traumáticas directas por el desastre, hubo aumento de mortalidad por muerte súbita cardíaca y muerte de causa cardiológica en general, más frecuentes cuando había patología cardíaca aterosclerótica subyacen-

Tabla 3

Efectos de los desastres sobre la salud pública

<i>Efecto</i>	<i>Terremoto</i>	<i>Huracán sin inundación</i>	<i>Inundación Súbita o Marejada</i>	<i>Inundación gradual</i>	<i>Deslizamiento de tierra</i>	<i>Volcán</i>
Mortalidad	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Alta
Morbilidad grave (precisa tratamiento intensivo)	Alta	Moderada	Baja	Baja	Baja	Baja
Riesgo de enfermedades transmisibles	Existe un Riesgo Potencial tras todo desastre de gran magnitud		El Riesgo Potencial es alto si se ha producido hacinamiento y se han deteriorado las condiciones sanitarias (agua potable, eliminación de excretas e higiene personal)			
Daño a estructuras y programas sanitarios	Grave (estructura y equipo)	Grave	Grave pero localizado	Grave (sólo equipos)	Grave pero localizado	Grave (estructura y equipo)
Daño a sistemas de abastecimiento agua	Grave	Leve	Grave	Leve	Grave pero localizado	Grave
Escasez de alimentos	Rara (puede ocurrir debido a factores económicos y logísticos)		Frecuente	Frecuente	Rara	Rara
Desplazamiento masivo de población	Raro (puede ocurrir en áreas urbanas muy deterioradas)			Frecuente (aunque generalmente limitado)		

te. En este sentido, el desastre actuaría como un disparador de la patología en sujetos pre-dispuestos. Por otro lado, un año más tarde, el terremoto de Hanshin Awaji en Japón²² mostró que la composición de la población modifica los efectos de este tipo de desastres en el sentido de aumentar el riesgo relativo de muerte de causa cardíaca entre 1,5 y 2 cuando la población está envejecida. Además de la edad, en muchos desastres el riesgo de morir se ha mostrado asociado a condiciones como la situación de la persona en el momento del impacto, el que exista atrapamiento, el tiempo empleado en el rescate y la ayuda médica, la situación de la red de apoyo social, etcétera.

En términos de exceso de mortalidad, por ejemplo, el reciente huracán Mitch ha sido el peor desastre natural ocurrido en el hemisferio occidental en las últimas décadas²³. Por sí sólo y en el transcurso de unos pocos días produjo 8.200 muertos, 9.300 desaparecidos, millones de viviendas destruidas y daños por valor estimado de más de 9,2 billones de euros. La tabla 2 recoge los mayores desastres de los últimos diez años en tér-

minos de mortalidad y, como se puede apreciar, por sí solos produjeron más de 241.000 fallecimientos.

En relación a la *morbilidad* parece que, a excepción de los terremotos, la frecuencia de lesiones (respecto a la mortalidad) es relativamente baja entre los supervivientes. Así, en las *inundaciones* se han notificado incidencias de lesionados entre el 0,2 al 2% de los supervivientes, muchos de ellos con lesiones menores del tipo de las ulceraciones o heridas cutáneas²⁴.

Se ha observado que, en algunos casos, la frecuencia de enfermedades y traumatismos en las zonas afectadas no muestra diferencias significativas con la correspondiente a las áreas que les rodean. Aunque este hallazgo no está suficientemente contrastado, parece sugerir la existencia de un fenómeno de selección natural de los mejor preparados. Se ha especulado con la posibilidad de que, en esas circunstancias, los niños, los ancianos, los enfermos, etcétera, tienen menores posibilidades de escapar al desastre y mueren; con ello desaparecen problemas de sa-

lud subyacentes y, a corte plazo, mejora el estado de salud del grupo afectado.

En el caso de los terremotos la correspondencia es diferente y se ha constatado una relación lineal entre el número de muertos y el de lesionados con una proporción esperada es de tres lesionados por cada muerto; de esta forma es posible usar este indicador, a pesar de sus limitaciones, como instrumento en la planificación y estimación de necesidades de servicios sanitarios²⁵⁻²⁷.

En relación con la edad se ha constatado que los grupos de personas de edades extremas (niños y ancianos) son grupos de riesgo especial. El CDC de Atlanta al revisar los datos de mortalidad por acción de los tornados que han afectado a Estados Unidos durante los últimos años, ha observado una fuerte asociación entre la mortalidad y las edades altas, con riesgos de afectación siete veces mayor que para los menores de 20 años y riesgo de morir con una Razón de Disparidad de 2,5 (intervalo de Confianza del 95% de 0,5 a 10,9). Cuando las catástrofes afectan a zonas edificadas, los niños suelen ser un grupo de alto riesgo, especialmente en zonas subdesarrolladas en las que la mala calidad de los edificios destinados a escuelas (como la de los edificios públicos en general) los convierten en auténticas trampas.

A pesar de que la aparición de procesos infecciosos tras un desastre es una de las ideas más arraigadas, no sólo entre la población y trabajadores de los medios de comunicación, sino también entre el personal sanitario, lo cierto es que la aparición de brotes de enfermedades transmisibles es un fenómeno que sólo aparece en algunos tipos muy específicos de desastres (por ejemplo, en inundaciones que modifiquen los ecosistemas de determinados vectores como los mosquitos aedes o anopheles)²⁸. En general, cuando se dan estos brotes se debe a la ruptura de los sistemas de abastecimiento de agua o saneamiento tras el desastre, o bien a las deficientes condiciones higiénico sanitarias (por ejemplo porque el desastre ha pro-

ducido desplazamientos poblacionales o hacinamiento)²⁹.

El ciclo del desastre

Entender el ciclo de un desastre es la clave para la investigación epidemiológica de sus factores de riesgo, los efectos que produce y su prevención. En este sentido, el abordaje clásico identifica en un desastre cinco fases:

- *Interdesastre*, que tiene que ver con varios procesos entre los que destacan la elaboración del mapa de riesgos para la comunidad, el inventario y localización de los recursos, la planificación de las medidas apropiadas, comúnmente denominadas Planes de Emergencia, y con la educación y entrenamiento adecuado de los diferentes estamentos que intervienen.
- *Preimpacto*, caracterizado fundamentalmente por actuaciones en dos planos: en primer lugar el aviso a la población, basado en mecanismos de predicción y, segundo, la implementación de las medidas mitigadoras. Depende estrechamente del tipo de cronología de la catástrofe, de la que ya se ha hablado.
- *Impacto*, que ocurre en el momento en que golpea el desastre. En ese momento los primeros efectos sobre la salud dependen básicamente del tipo de desastre y su sustrato. Es la ocasión en que se puede ver la efectividad de las medidas preventivas adoptadas.
- *Emergencia*, en la que se producen tres problemas básicos: el aislamiento, el rescate y la ayuda externa. A menudo es la fase en la que los recursos se ven desbordados en el caso de que se trate de un auténtico desastre y en la que la ayuda externa es más eficiente.
- *Reconstrucción*, donde se trata de recuperar la actividad normal de la comunidad.

En esta fase se pone de manifiesto la capacidad de rehabilitación del grupo social. En los colectivos con niveles bajos de desarrollo puede hacerse permanente, creando otros tipos de problemas.

En la evaluación epidemiológica es especialmente importante la descripción detallada de la *zona de impacto*, con referencia a la *superficie afectada*, las *condiciones orográficas* de la zona (y su posible influencia en el desastre), las *comunicaciones* (analizando el efecto sobre la evacuación preventiva de la zona y el posterior acceso del socorro), la *densidad de población* y las *características del medio*.

Debe estudiarse la *evitabilidad* del desastre, tanto en los aspectos de medidas de acción como de omisión, es decir valorar los tipos de medidas que deberían de haberse puesto en marcha para evitar la catástrofe o mitigar sus efectos, o bien las precauciones que se han omitido. En algunos tipos de desastres existe un *tiempo de latencia* considerable durante el cual la situación se va agravando, de forma que es previsible el resultado final (es el caso de las sequías prolongadas que conducen a situaciones de hambre). El conocimiento de este periodo es muy necesario para poder valorar, de forma ponderada, el funcionamiento de los sistemas de alerta y prevención.

Las variables implicadas en la producción, desarrollo y efectos de un desastre son valorables mediante una metodología epidemiológica ahora bien conocida^{30,31} que permite establecer los factores de riesgo y asignarles pesos relativos en el resultado final del desastre. Esta metodología ha conseguido en el momento actual un grado importante de normalización. Se han elaborado también algunos índices para establecer la gravedad de las catástrofes, tal es el caso del índice correspondiente a la *Escala de Gravedad de un Desastre (Disaster Severity Scale)* propuesto por De Boer³².

Prevención de los efectos de los desastres sobre la salud pública

Las estrategias preventivas de los efectos de los desastres se basan en considerar detenidamente las acciones a realizar en cada una de las fases del ciclo de cada tipo específico de desastre, así como del contexto en que este se produce. Para ello, puede usarse un enfoque epidemiológico clásico de prevención de tipo primario, secundario y terciario.

La *prevención primaria* incluye todas aquellas medidas que se adoptan antes de que se presente el desastre y, obviamente, dependen del tipo de desastre a prevenir. Se trata básicamente de acciones realizadas durante las fases *silente (fase de interdesastre o preparación)* y de *alerta (fase de preimpacto o pre-desastre)*. En la *fase silente* las estrategias preventivas prioritarias irán dirigidas hacia el estudio del perfil de riesgos de la zona y la elaboración del correspondiente mapa de vulnerabilidad/riesgo. Ambos deben conducir a la elaboración de un *plan de emergencia mayor o desastre* que incluya la adopción de medidas preventivas específicas, además de la educación de la población y su entrenamiento mediante los correspondientes simulacros.

En general, un *plan de emergencia mayor o desastre* debe: a) analizar los riesgos de la zona y prever las situaciones que puedan llegar a presentarse; b) establecer con absoluta claridad quiénes son las personas que deben ocuparse de la coordinación y dirección del plan cuando se presente la emergencia, cuales son los objetivos y la cadena de mando para ejecutar los correspondientes subprogramas, cuales son los límites de esa autoridad y su responsabilidad, cuales son las líneas de comunicación, los recursos disponibles o que se pueden solicitar y su ritmo de incorporación al programa, así como los detalles de su utilización; c) determinar el número y tipo de personal que se necesitará, así como su entrenamiento específico (esto es especialmente importante cuando se tra-

baja con personal voluntario) y, finalmente; d) prever los medios de transporte a utilizar y estimar la cantidad necesaria en relación al número de personas que pueden verse afectadas.

En la *fase de alerta (preimpacto o pre-desastre)* las actividades preventivas deberán incluir la puesta a punto de sistemas de alarma que tendrán que ser previamente probados, así como la monitorización de la situación y la movilización de los recursos previstos.

La educación sanitaria de la población es imprescindible para la autoprotección de los riesgos a los que nos hemos referido. En determinados casos enfatizará los aspectos de evitación de riesgos y en otros instruirá acerca de los comportamientos una vez producida la catástrofe para minimizar o mitigar sus efectos. En este sentido se trata de prevención tanto primaria como secundaria.

La **prevención secundaria** afecta a las acciones a desarrollar durante la *fase de emergencia (impacto o aislamiento)* e incluye el uso preferente de recursos humanos y medios técnicos locales, la evaluación rápida de necesidades que permita la notificación al exterior de la ayuda específica requerida. Por otro lado, en esta fase la respuesta de emergencia tenderá a garantizar el funcionamiento de los sistemas vitales (agua potable, energía, comunicaciones, etcétera) y a coordinar la ayuda externa que deberá en todo caso estar pensada para servir de enlace con las actividades del postdesastre. Además, en esta fase, en términos de salud pública, los objetivos sanitarios de la gestión de desastres³³ serán: 1) prevenir y/o reducir la mortalidad; 2) atender a las víctimas y prevenir las secuelas; 3) prevenir los efectos indirectos relacionados con la salud; 4) prevenir la morbilidad a corto, medio y largo plazo, y 5) restablecer unos servicios básicos de salud.

La **prevención terciaria** afecta fundamentalmente a las acciones realizadas durante la *fase de recuperación o rehabilitación* en la

que deberá hacerse una nueva evaluación de necesidades y un análisis del grado de adecuación del programa de rehabilitación a la ocurrencia de nuevos desastres. Las actividades se harán con una priorización de las mismas que tenga en cuenta los aspectos más importantes de la rehabilitación y/o reconstrucción.

Tanto en términos de prevención secundaria como terciaria es importante el grado de avance conseguido en la puesta a punto de medidas que hagan eficiente la ayuda. En este sentido, son especialmente destacables por su importancia dos iniciativas internacionales: a) El *Proyecto Esfera (Sphere Project)*, iniciado en 1997 por un grupo de organizaciones de ayuda y que ha desarrollado una carta humanitaria y un conjunto de normas mínimas universales en áreas básicas de la asistencia humanitaria (abastecimiento de agua y saneamiento, nutrición, ayuda alimentaria, refugio, asentamiento y planificación de emplazamientos y servicios de salud) cuyo objetivo es mejorar la calidad de la asistencia que se presta a las personas afectadas por los desastres y aumentar la responsabilidad del sistema humanitario en la intervención en casos de desastres³⁴; y b) *Relief-Web*³⁵. Ambas iniciativas son altamente útiles y eran indispensables hace algunos años.

Tal y como se ha mencionado, en contra de la opinión generalizada, la mayoría de los desastres son evitables³⁶. Incluso en los que el propio fenómeno no lo es, sí es posible reducir al mínimo sus efectos (mitigarlos) mediante una adecuada prevención y la adopción de medidas adecuadas. La OMS ha resumido en diez puntos lo sustancial de estas medidas³⁷: 1. Evaluación adecuada de los riesgos para la salud; 2. Coordinación sanitaria; 3. Vigilancia epidemiológica y nutricional; 4. Lucha contra las causas evitables de mortalidad y morbilidad; 5. Acceso a servicios básicos preventivos y curativos; 6. Prevención de la malnutrición; 7. Acción sobre los riesgos para la salud del medio ambiente; 8. Protección de los agentes, servicios y estructuras de salud; 9. Protección

de los derechos humanos en materia de salud y; 10. Disminución del impacto de las futuras crisis.

Un aspecto de interés a considerar es que en los países en vías de desarrollo los efectos de los desastres sobre la salud se han sobreenfatizado en relación con el resto de problemas de salud habituales en la zona. Este efecto, que podríamos denominar «efecto visibilidad», debe ser cuidadosamente valorado si se quieren hacer evaluaciones epidemiológicas adecuadas.

En general, los aspectos sanitarios de los desastres han sido durante mucho tiempo ignorados por las autoridades sanitarias y el contexto global de la asistencia sanitaria en desastres ha sido visto, a menudo, como un problema exclusivo de la fase de emergencia. En este sentido, la gestión sanitaria de desastres debe cambiar, desde un enfoque de rescate y ayuda a corto plazo a otro que contemple todo el proceso, desde la planificación y preparación hasta la rehabilitación a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja. Informe Mundial de Desastres 2000. New York: Oxford University Press; 2000.
2. Jonathan Walter, editor. World Disasters Report 2001: Focus on Recovery. Geneve: Federation Internationale des Societes de la Croix-Rouge; 2001.
3. Seaman J, Leivesley S, Hogg C. Epidemiología de desastres naturales. México DF: Harla SA; 1989.
4. Davis LE. Epidemiology of Famine in the Nigerian crisis: rapid evaluation of malnutrición by height and arm circumference in large populations. *Am J Clin Nutr* 1971; 24:358-364.
5. Cisin IH, Clark WB. The methodological challenge of disaster research. En: Baker, Chapman. *Man and society in disaster*. New York: Basic Books; 1962.
6. United Nations. *Internacional Decade for Natural Disasters Reduction*. Forty-Fourth Session of the General Assembly. Resolution 44/236. New York: United Nations; 1989.
7. WHO, European Regional Office. *Emergency Preparedness & Response Programm*. ERO/EPR/90. Copenhagen: WHO, European Regional Office; 1990.
8. Toole MJ, Waldman RJ, Zwi AB. *Complex Humanitarian Emergencies*. En: Merson MH, Black RE, Mills A. (editores) *International Public Health: Diseases, Programs, Systems and Policies*. Maryland (USA): Aspen Publisher Inc; 2001. p. 439-513.
9. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. *Incidentes con múltiples víctimas*. Bilbao: Administración de la Comunidad Autónoma Vasca; 2001.
10. Catholic University of Louvain. *Disaster Events Database. Programme User's Manual*. Brussels: Centre for Research on Disaster Epidemiology; 1990.
11. Organización Panamericana de la Salud. *Lecciones aprendidas en América Latina de Mitigación de Desastres en Instalaciones de Salud. Aspectos de Costo-Efectividad*. Washington (DC): OPS; 1997.
12. Castro Delgado R, Arcos González P. *Emergencias Químicas e Industriales*. En: Del Busto F, Arcos González P, García Péliz M. (editores). *Enfermería y Urgencias*. Madrid: Arán Ediciones SA; 2001. p. 439-456.
13. Lechat MF. *Disasters and Public Health*. *Bull World Health Org* 1979; 57: 11-17.
14. Kovats RS, Menne B, McMichel AJ, Bertollini R, Soskoine C. *Early Human Health Effects of Climate Change and Stratospheric Ozone Depletion in Europe*. Background Document. London (UK): Third Ministerial Conference on Environment and Health; 1999.
15. Vellings P, Van Verseveld W. *Cambio climático y fenómenos meteorológicos extremos*. Informe del Instituto de Estudios Ambientales de la Universidad de Vrije (Amsterdam). Fondo Mundial para la Naturaleza (WWF): Londres; 2000.
16. Lechat MF. *The Epidemiology of Health Effects of Disasters*. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 192-8.
17. U.S. Department of Health and Human Services. *The Public Health Consequences of Disasters 1989*. CDC Monograph. Atlanta (USA): Centers for Disease Control; 1989.

18. Organización Panamericana de la Salud. Los desastres naturales y la protección de la salud. Washington (DC): OPS; 2000.
19. American Psychiatric Association. Committee on Psychiatric Dimensions of Disaster. Conference on the Role of Psychiatrist in Disasters. Washington DC, October 1996.
20. Trichopoulos D, *et al.* Psychological stress and fatal heart attack: The Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet* 1983; 26: 441-4.
21. Leor J, *et al.* Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 334: 413-9.
22. Kario K, *et al.* Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 610-3.
23. Organización Panamericana de la Salud. Crónicas de Desastres: Huracanes Georges y Mitch. Washington (DC): OPS; 1999.
24. Ducios PJ, Vidonne O, Beuf P, Perray P, Stoebner A. Flash flood disaster Nimes, France, 1988. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 365-371.
25. Chatterson J. Guatemala after the earthquake. *Can J Pub Health* 1976; 67: 192-5.
26. De Bruycker M, Greco D, Lechat MF. The 1980 earthquake in Southern Italy: morbidity and mortality. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 113-7.
27. Roces MC, *et al.* Earthquake disaster-Luzon, Philippines. *MMWR* 1990; 39: 573-577.
28. Organización Panamericana de la Salud. Control de Vectores con posterioridad a los desastres naturales. Washington (DC): OPS; 1982.
29. Organización Panamericana de la Salud. Salud Ambiental con posterioridad a los desastres naturales. Washington (DC): OPS; 1982.
30. Logue JN, Evans ME, Hansen H. Research issues and directions in the epidemiology of health effects of disasters. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 140-162.
31. Stephenson RS. Evaluación de Desastres. New York (USA): Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo y Oficina del Coordinador de Naciones Unidas para Ayuda en Desastres; 1991.
32. De Boer J. Definition and Clasification of Disasters. Introduction of a Disaster Severity Scale. *Emerg Med* 1990; 8: 591-5.
33. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la Administración Sanitaria de Emergencia con posterioridad a los Desastres Naturales. Washington (DC): OPS; 1981.
34. The Sphere Project. The Sphere Humanitarian Charter and Minimum Standards in Disaster Response. Dorset (UK): Oxfam Publishing; 1998.
35. <http://www.reliefweb.org>
36. Editorial. Disaster Epidemiology. *Lancet* 1990; 336: 845-6.
37. Organisation Mondiale de la Santé. Secours d'urgence et action humanitaire. Aide-memoire n.º 90. Geneve: OMS; 2001.

COLABORACIÓN ESPECIAL

PRESENCIA DE RESIDUOS Y CONTAMINANTES EN LECHE HUMANA

Guadalupe Prado Flores (1), Rita Carabias Martínez (2), Encarna Rodríguez Gonzalo (2) y Eliseo Herrero Hernández (2).

- (1) Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México.
(2) Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología, Facultad de Química, Universidad de Salamanca, España.

RESUMEN

La contaminación de la leche humana por xenobióticos es un problema generalizado a nivel mundial, que se ve afectado por las variaciones geográficas, climáticas, culturales y socioeconómicas de cada lugar. Las políticas de salud pública han enfrentado la situación mediante una vigilancia sostenida y legislaciones restrictivas con el objeto de reducir los efectos perjudiciales sobre las poblaciones y el ambiente, sin embargo se registran datos objetivables, sobre todo en los países en desarrollo. En esta revisión se destacan aspectos generales y particulares de los residuos y contaminantes organoclorados, organofosforados, antibióticos, metales pesados, bifenilos policlorados, dioxinas y furanos, valores de sus contenidos, efectos tóxicos estudiados y los límites máximos permitidos por las legislaciones internacionales.

Palabras clave: Contaminación ambiental. Residuos. Toxicidad. Lactancia.

ABSTRACT

Waste and Pollutants in Human Milk

The contamination of human milk by xenobiotics is a common problem worldwide which is affected by the geographical, climate-related, cultural and socioeconomic variations in each individual location.

Public health policies have dealt with this situation by means of ongoing monitoring and restrictive legislation in order to reduce the damaging effects on the populations and the environment, objectivable data however being recorded particularly in the developing countries. Overall and individual aspects of waste and contaminating organochlorines, organophosphorates, antibiotics, polychlorate biphenyls, dioxins and furans, their content values, toxic effects studies and the maximum limits permitted under international legislation are highlighted.

Key words: Environmental pollution. Waste products. Toxicity. Lactation.

INTRODUCCIÓN

Por ser la leche humana el alimento idóneo para el neonato, es fundamental analizar su inocuidad y reconocer numerosos informes que refieren la presencia de residuos y contaminantes en la misma¹⁻⁹. Entre las múltiples causas de esta presencia se pueden ci-

tar las condiciones actuales del progreso en las actividades agrícolas y veterinarias, la industrialización, el aumento de basura y su tratamiento, las explotaciones mineras, el control de plagas y/o enfermedades endémicas y la cadena productiva de los alimentos. Todo ello y sus interacciones con los factores geográficos, climáticos y sociales configura un complejo panorama que incide sobre la salud.

Es por eso que las administraciones nacionales e internacionales han hecho referencia muy enfática en el sentido de identificar estos componentes, de cumplimentar y

Correspondencia:
Guadalupe Prado Flores
Departamento de Producción Agrícola y Animal
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada del Hueso 1100
CP 04960 Ciudad de México. México
Correo electrónico: gprado@cueyatl.uam.mx

homogeneizar los métodos de análisis de los mismos, de estudiar los efectos que pueden hacerse manifiestos en diversos organismos y de generar las estrategias para reducir su uso¹⁰.

En 1971, la Federación Internacional de Lechería consultó a los expertos sobre la identidad de los compuestos más peligrosos y prevaleció el contenido de los plaguicidas organoclorados en leche y sus derivados; treinta años después, su uso ha declinado pero su presencia permanece como, lo demuestra la literatura en el campo. En la actualidad se tiene amplia información y definición de los xenobióticos, considerando residuos a los remanentes de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario y se reconocen como contaminantes los metales pesados, las micotoxinas, las nitrosaminas, los bifenilos policlorados, y las dioxinas y los furanos policlorados. Los residuos provienen de aplicaciones que tienden a resolver problemas en la producción de los alimentos, ya sea en la protección de los cultivos, en el control de factores bióticos y abióticos adversos, con fines profilácticos, terapéuticos, o manejo de ectoparásitos. Los contaminantes son sustancias presentes de modo no intencional y fuera de control¹¹.

Los residuos y contaminantes presentes en la leche abarcan los grupos de plaguicidas, antibióticos, sulfonamidas, nitrofuranos, fasciolidas, metales pesados, micotoxinas, bifenilos policlorados, dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos policlorados, nitratos, nitritos, nitrosaminas, detergentes y desinfectantes. En esta revisión y de este amplio panorama, se seleccionan los derivados más abundantes o los más estudiados por sus efectos perniciosos.

PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS

Se ha calculado que en los últimos 25 años se han aplicado 20.000 millones de libras de insecticidas sobre el planeta y de ellos 3 mil millones han sido de DDT¹². Las

estadísticas han estimado que en México, en la década de los 70', el 1% de la producción mundial de DDT fue utilizado en el cultivo de algodón¹³ y que su uso es el mayor en Latinoamérica¹⁴. En Uganda en 1996 se emplearon 80 toneladas de DDT/año, 392 toneladas de dieldrín /año para proteger el plátano y 30 ton/año en el combate de la mosca tsé-tsé¹⁵.

Actualmente ha disminuido su utilización gracias a las directrices legislativas de muchos países; Canadá prohibió el uso del DDT desde 1969, Suecia en 1970; España en 1977 y Turquía lo restringió en 1983⁸. La Unión Europea eliminó el uso del endrín mediante la norma 79/117/CEE y 91/188/CEE. Suecia⁹, Alemania¹⁶ y otros países europeos han disminuido entre 9 y 13% las concentraciones de aromáticos cada año a partir de la prohibición de su uso y se ha valorado entre el 11 y el 14% la disminución de los mencionados compuestos en Canadá y Estados Unidos⁸; sin embargo, países de la franja tropical participan activamente en la contaminación mundial¹⁷⁻²³.

Entre los plaguicidas organoclorados derivados del hexaclorociclohexano (HCH), de los ciclodienicos y los aromáticos, el β -HCH, el epóxido de heptacloro y el DDE han sido considerados los más persistentes por sus características moleculares y metabólicas. Algunos de ellos sufren biotransformaciones dentro de los organismos vivos y se convierten en productos que aumentan su capacidad tóxica; es el caso de aldrín y heptacloro que se convierten en dieldrín y en epóxido de heptacloro respectivamente; los isómeros α y γ -HCH se transforman en el derivado β -HCH y el DDT se metaboliza formando DDE y DDD, éstos, a su vez pueden formar derivados metilsulfonados de mayor toxicidad²⁴⁻²⁵. Su contenido de cloro les confiere poca polaridad, por lo tanto son insolubles en agua; el DDE manifiesta un $\log K_{ow}$ 5,83²⁶ y no se excreta fácilmente por vía urinaria sino que se acumula en el tejido adiposo. En la etapa de lactancia se movilizan a la leche y ésta es la vía preferente de

eliminación en los mamíferos femeninos²⁷⁻³¹.

Dichas estructuras químicas son muy estables, se degradan poco y por esta razón permanecen intactas por largos períodos; se ha calculado que la vida media del dieldrín es de 6 años, para el DDT de 16 a 20 años en el suelo y en sedimentos de ríos puede alcanzar 46 años, motivo por el cual se considera a los organoclorados como persistentes.

Los estudios realizados evidencian que en la leche humana se encuentran los plaguicidas organoclorados y que su contenido se ve influenciado por factores de la madre, como la edad³²⁻³³, origen³⁴, número de lactancia³⁵⁻³⁶, meses de lactancia³⁷⁻³⁸ y hábitos alimenticios³⁹⁻⁴¹.

Efectos tóxicos

Los estudios epidemiológicos y toxicológicos han registrado los efectos siguientes para el DDT: a) Inducción enzimática de las oxidasas microsomas mediadas por el citocromo P450 (CYP)⁴²⁻⁴³; b) Aumento de las lipasas, de la transaminasa glutámica y bloqueo de la ATPasa; c) Modificación del metabolismo lipídico y transporte de la vitamina A y glucosa; d) Efecto sobre el potencial de acción de los canales de sodio y cloro en neurona, e) Alteración en la síntesis de hormonas esteroidales⁴⁴⁻⁴⁵. Tienen efecto sobre el metabolismo hepático, dañan el patrón renal y las gónadas¹⁰. En los sistemas muy oxigenados pueden generar radicales libres de alta reactividad, que son disparadores de peroxidación de membrana. Las moléculas electrofílicas producidas en su metabolismo se unen fácilmente con proteínas y ácidos nucleicos que son nucleofílicas y forman aductos⁴⁶.

Las manifestaciones macroscópicas de los trastornos genéticos o metabólicos de los xenobióticos clorados son la mutagénesis, teratogénesis, carcinogénesis, neurotoxicidad, alteraciones inmunológicas, así

como irritabilidad, alergias, problemas de sueño y conductuales⁴⁷⁻⁵¹. El DDT es hepatocarcinogénico en ratón según datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC). Manifiesta cualidades estrogénicas y por esta razón se ha vinculado con el cáncer mamario dependiente de síntesis hormonal⁵²⁻⁵³, con abortos espontáneos⁵⁴, disminución de la duración de lactancia⁵⁵ y bajo peso al nacer³⁹. Un meta-análisis retrospectivo sobre salud reproductiva analizó una población de 14.947 hombres normales en la cual se hicieron estimaciones de actividad espermática y se le ha vinculado con el aumento de cáncer testicular⁴⁵. Frente a esta carga de alta agresividad, otros estudios presentan controversia con esas conclusiones⁵⁶⁻⁵⁹.

El lindano es un agente androgénico con efectos mutagénicos; en células de Leydig de rata inhibe esteroidogénesis⁶⁰ y favorece la peroxidación de lípidos de membrana microsomal y de mitocondria en hígado y corazón de *Columbia livia*⁶¹. El dieldrín induce hepatocarcinogénesis, proliferación celular y apoptosis en hígado de roedores⁶². El metoxicloro tiene efectos sobre sistemas reproductivos en desarrollo⁶³.

Los mencionados disruptores endocrinos han manifestado capacidad de alterar procesos tan vulnerables como la neurogénesis, migración, sinaptogénesis, gliogénesis y mielinización⁶⁴ en la vida silvestre; han provocado desórdenes en la fauna, alterando el equilibrio entre género de diversos organismos, aumentando las poblaciones femeninas⁶⁵⁻⁶⁷. Investigaciones recientes han estudiado los puntos críticos donde estos compuestos pueden participar alterando respuestas de glándulas sexuales, tiroides y suprarrenales modificando la homeostasis y la funcionalidad de los organismos en procesos como ovulación⁶⁸, desarrollo neuronal⁶⁹ y metabolismo energético⁷⁰.

En la actualidad, se realizan estudios de residuos organoclorados prácticamente en todo el mundo^{9,16,18,33,57,71-75} y se ratifica que

ni los lugares más recónditos del planeta han escapado a la presencia de estas sustancias. También se ha reconocido que son capaces de cruzar la barrera placentaria e ingresar al torrente circulatorio del feto^{67,76}. Ya que la leche humana está más contaminada que la leche vacuna^{5,77}, que el calostro registra mayor carga residual que la leche madura^{27,78-79}, se aprecia que las ventajas nutritivas e inmunológicas de la alimentación materna sufren un evidente deterioro.

Adicionalmente a la influencia del medio sobre los lactantes, la carga tóxica se ve aumentada con la presencia de organoclorados persistentes que están específicamente en la leche humana y que el recién nacido recibe en condición de máxima vulnerabilidad ya que sus sistemas desintoxicantes no están maduros.

Ante la peligrosidad de estos xenobióticos, se ha pronunciado la FAO/OMS recomendando que no se sobrepasen las concentraciones de seguridad llamadas límite máximo de residuos, LMR¹¹, parámetro vinculado con la leche vacuna o la ingesta diaria admisible, IDA, para la leche humana. En ocasiones las administraciones nacionales regulan sus propios límites, prohibiendo el uso de ciertos compuestos y restringiendo otros. Se presentan en la tabla 1, los LMR e IDAs prescritos para la leche por los Organismos de Naciones Unidas.

Tabla 1

LMR e IDA de Plaguicidas Organoclorados en leche

Plaguicida	LMR (mg/kg base grasa)*	IDA (mg/kg de peso corporal.día)**
β-HCH	0,01	—
Aldrin + Dieldrin	0,006	0,0005
Endrin	0,004	0,002
Heptacloro + epóxido de heptacloro	0,006	0,0005
DDT + metabolitos	0,05	0,020
Endosulfán	0,004	—
Clordano	0,002	—

Fuentes: *⁷, **¹¹.

PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

El mayor uso de estas sustancias está asociado a la actividad agrícola. En 1992, su volumen de importaciones en México se calculó en 60 mil toneladas y en los tres años siguientes se duplicó⁸⁰. Estas plaguicidas son relativamente poco persistentes y biodegradables, lo que implica que sea necesario aplicarlos con más frecuencia para lograr una protección eficiente. Los plaguicidas organofosforados provienen de diferentes estructuras químicas, como el paratión, que se origina del ácido fosforotiónico o el dicloros del ácido fosfórico.

Su metabolismo se caracteriza por inhibir la acetilcolinesterasa. Esta inhibición producida en el sistema nervioso, propicia una acumulación de acetilcolina endógena, con los consecuentes signos y síntomas que mimetizan los efectos muscarínicos y nicotínicos del sustrato, así como los que la enzima produce. Al no permitir la degradación de este neurotransmisor el impulso nervioso no se transmite y provoca serias alteraciones⁸¹⁻⁸².

Los organofosforados han sido vinculados con diversos síndromes y recientemente con la enfermedad de Parkinson⁸³⁻⁸⁴. La participación de factores ambientales en la etiología de este padecimiento fue propuesta a raíz del descubrimiento del daño neurológico provocado por la N-metil,4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridina (MPTP). El hallazgo propició un modelo de estudio y la consecuente investigación epidemiológica ha sugerido que existe una asociación positiva entre la enfermedad de Parkinson y la exposición a plaguicidas organofosforados.

Se considera que estos compuestos estimulan las enfermedades infecciosas⁸⁵, sobre todo del tracto respiratorio y se ha encontrado que la leucemia linfocítica crónica es mayor en sujetos expuestos a plaguicidas organofosforados, especialmente crotoxi-fos, diclorvos y fampur⁸⁶ bajo exposiciones

agudas, mientras que el conocimiento de los efectos crónico de los plaguicidas organofosforados es muy limitado e igualmente lo son sus efectos a plazos largos.

El metabolismo de los organofosforados sucede en dos procesos básicos: la activación y la degradación. En la fase de activación, los compuestos que en su estado inicial son débiles inhibidores de la acetilcolinesterasa son metabolizados por las enzimas microsomales a compuestos intermediarios tóxicos con elevada actividad sobre la enzima. Estos intermediarios, posteriormente, son sujetos a una degradación mediante hidrólisis y se eliminan como compuestos atóxicos o menos tóxicos. Investigadores españoles⁸⁷⁻⁸⁸ han informado sobre la quiralidad del O-hexil,O-2,5 diclorofenilfosforamidato (HDGP), que es un análogo del insecticida metamidofos, el cual causa neuropatía en la gallina, evidenciando que la característica de quiralidad es decisiva en su toxicidad.

Los carbamatos son derivados de ésteres del ácido carbámico e inhibidores directos de la acetilcolinesterasa y por lo tanto no requieren del paso de la activación. Se hidrolizan rompiendo la función éster y se excretan en forma de conjugados⁸⁹. Las fuentes de contaminación de estos plaguicidas son semejantes a las de los organoclorados; algunos de ellos presentan efectos sistémicos y por esta razón adquieren importancia en el control de larvas de ectoparásitos en los animales.

Algunos plaguicidas de este grupo manifiestan una toxicidad superior a la de los organoclorados y pueden aparecer en leche después de ser ingeridos por vía oral, por lo que tiene especial importancia el establecimiento de sus LMR que se presentan en la tabla 2.

Las principales clases de plaguicidas responsables de envenenamientos agudos en ciertos países en desarrollo son los insecticidas organofosforados. En China⁷¹ se han calculado 78,8%, en Sri Lanka 69,1% y

53,6% en Malasia. La OMS ha dado datos de 3 millones de envenenamientos agudos por año, de los cuales 220.000 son mortales; el 99% sucede en países en vías de desarrollo. En Latinoamérica, la mayoría de los casos responde a actividades ocupacionales.

Tabla 2
LMR de plaguicidas organofosforados y carbamatos en leche

Plaguicida	IDA (mg/kg peso corporal/día)*	LMR (mg/kg)**
Clorpirifos	0,01	0,01
Clorfenvinfos	0,0005	0,008
Coumaphos	0,0005	0,02
Diazinón	0,002	0,02
Disulfotón	0,0003	0,02
Diclorvos	0,004	0,02
Ethión	0,002	0,02
Fenthión	0,001	0,05
Metil-paraoxón	0,0003	0,01
Triclorfón	0,01	0,05
Aldicarb	0,003	0,01
Benomyl	0,02	0,1
Carbaryl	0,01	0,1
Pirimicarb	0,02	0,05

Fuentes: *⁸⁴, **⁸⁵.

MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO

Después de la administración de un tratamiento veterinario aparecen residuos de los productos empleados en los alimentos y por lo tanto en la leche. Los posibles peligros para la salud a causa de estos residuos pueden ser tóxicos, microbiológicos e inmunopatológicos⁹⁰. Se ha demostrado que los residuos de medicamentos o productos químicos empleados pueden presentar efectos como alergias, hipersensibilidad o ser mutagénicos, teratogénicos y/o carcinogénicos.

Cada vez es mayor el número de casos en que los medicamentos que son considerados eficaces en un tratamiento dejan de responder repentinamente a las expectativas gene-

radas por una experiencia clínica anterior. La razón de este fenómeno es la aparición de resistencia a los medicamentos de microorganismos patógenos de los animales al hombre⁹¹⁻⁹². Muchos microorganismos patógenos, como la salmonella, adquieren resistencia múltiple al ser sometidos a bajas concentraciones de antibióticos, lo cual representa un serio peligro potencial para el ser humano. Los cultivos iniciadores empleados en la producción de derivados lácteos fermentados, como el queso y yogurt, son extremadamente sensibles a bajas concentraciones de antibióticos en la leche.

Las penicilinas, de las cuales se han identificado cuarenta especies, pertenecen al grupo de los antibióticos betalactámicos. Unas son naturales y otras son parcial o totalmente sintéticas. En el tratamiento de la mastitis se administra la penicilina tanto por vía intramamaria como parenteral, ya que algunos casos de mastitis bovina requieren un tratamiento general con fármacos antimicrobianos, en lo que reside otra posibilidad de generar residualidad en la leche. Un ejemplo del grado de afectación que puede representar el tratamiento con penicilina para el procesamiento industrial refiere que un tratamiento con 200 mg de penicilina G es capaz de contaminar la leche de 8.000 vacas⁹³.

Las tetraciclinas se llaman antibióticos de amplio espectro porque muestran el amplio rango de actividad antibacteriana de la penicilina, la estreptomina y el cloranfenicol y, en general, son consideradas como bacteriostáticas. Los residuos de las tetraciclinas se registran en la leche en concentraciones relativamente elevadas.

Entre los aminoglicósidos, se encuentran la estreptomina, la gentamicina, la neomicina y su efecto está basado en que detienen la síntesis proteica bacteriana y son activos contra especies gram negativas.

El cloranfenicol tiene un gran espectro de actividad contra rickettsias, bacterias

gram positivas y gram negativas y es más activo que la penicilina y la estreptomina. Ha sido usado ampliamente por vía oral y parenteral en el tratamiento de infecciones urinarias, mastitis, salmonelosis aguda y otras infecciones resistentes a otros antibióticos. La prohibición de su uso en muchos países⁹⁴ tiene origen en su propiedad de producir en los humanos una reacción adversa fatal, la anemia aplásica, aun en concentraciones subterapéuticas. Por esta razón, su uso ha decrecido notablemente. Algunos valores de concentración máxima de antibióticos permisibles en leche se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

LMR de antibióticos y quimioterapéuticos en leche

Antibiótico	LMR (mg/L)
Bencilpenicilina	4
Ampicilina	4
Amoxicilina	4
Oxacilina	30
Cloxacilina	30
Dicloxacilina	30
Tetraciclina	100
Oxitetraciclina	100
Clorotetraciclina	100
Espiramicina	200
Tilosina	50
Eritromicina	40
Espectinomina	200
Estreptomina	200
Dihidroestreptomina	200
Gentamicina	100
Neomicina + Framicetina	500
Colistina	50
Cloranfenicol	0
Dapsona	0

Fuente: ⁹⁵.

Las sulfonamidas y los nitrofuranos son empleados frecuentemente en muchos núcleos de productividad lechera y se les encuentra en la leche después de su aplicación. Manifiestan igualmente, efectos indeseables a la salud⁹³.

MICOTOXINAS

Las micotoxinas se definen como metabolitos de los hongos que producen cambios patológicos en el hombre y en los animales. Los efectos biológicos demostrados en animales de laboratorio los muestran como tóxicos agudos, mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos, alucinógenos, eméticos y estrogénicos. Los productos más susceptibles de contaminarse con las micotoxinas son los perecederos. Esta presencia puede originarse en la contaminación del ganado, como es el caso de la leche donde se encuentra la M_1 , el metabolito lácteo de la aflatoxina B_1 . Las aflatoxinas B_1 y B_2 son producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Las aflatoxinas M_1 y M_2 son los derivados 4-hidroxilados de las B_1 y B_2 respectivamente⁹⁴. Los estudios de toxicidad revelan que las aflatoxinas M_1 y M_2 tienen una DL_{50} de 12-16 μg para los animales estudiados, que dañan el hígado y producen necrosis en los túbulos renales. La M_1 es letal en ratas macho a una sola dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal, manifestando una disociación de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células de parénquima hepático y una proliferación del retículo endoplásmico liso.

Estudios hechos en ratas tratadas con 25 μg de M_1 por día y bajo entubamiento por 5 días a la semana durante ocho semanas consecutivas, desarrollaron carcinoma hepático en tres animales, mientras que 28 de ellos tuvieron lesiones preneoplásicas⁹⁵.

Otras micotoxinas estudiadas son la esterigmatocistina, la ocratoxina A, el ácido ciclopiazónico, el ácido micofenólico y la patulina, todas ellas de alta peligrosidad y producidas por diferentes especies y presentes en variados productos alimenticios; pero es la M_1 selectiva de la leche. El registro de sustancias peligrosas o francamente tóxicas no es exclusivo de la leche; la zearalenona, como el clembuterol y otros muchos compuestos con frecuencia se encuentran en alimentos como carnes, huevo, cereales, olea-

ginasas etc., lo cual describe un panorama más amplio.

Se ha propuesto un nivel de tolerancia para las aflatoxinas en la leche de 0,05-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para adultos, disminuyendo a la mitad para los niños. Sin embargo, algunos países han sido más estrictos; en Dinamarca se estima que la ingesta diaria de M_1 es de 0,22 ng/kg de peso/día, lo que significa bajo este modelo danés, la muerte de cinco individuos por un millón de ellos⁴.

BIFENILOS POLICLORADOS

Son sustancias usadas desde 1929 en la industria. Son termoestables, resistentes a la oxidación, a los ácidos, a las bases y a otros agentes químicos, insolubles en agua, todo lo cual los hace muy útiles en la vida moderna, empleándose como plastificantes, en resinas sintéticas, pinturas, barnices, ceras, fluidos hidráulicos, lubricantes en equipos sometidos a presiones extremas, medios de transferencia de calor y en componentes eléctricos y electrónicos. También se usan con algunos plaguicidas para aumentar su efectividad, como es el caso que 5-25% de bifenilos policlorados (PCBs) adicionados al lindano, lo hacen diez veces más efectivo⁹⁶. Las estadísticas han señalado que solamente en Estado Unidos se produjeron 1,5 billones de libras de PCBs y Suecia en 1970 importó 500 toneladas⁹⁷. Se les encuentra en organismos y en alimentos en un nivel de biomagnificación elevada^{39,98}. Investigadores canadienses revisaron la presencia de organoclorados en El Ártico y encontraron que los aborígenes de Groenlandia, cuya dieta es a base de productos de mamíferos marinos, tienen la más alta concentración de PCBs, DDE y clordano. Derivados metilsulfonados de estos policlorobifenilos se han registrado en delfines y focas, de modo que es evidente que los individuos alimentados con estos animales acumulan selectivamente en pulmón y útero derivados aún más tóxicos²⁴. En la leche se les localiza y su fuente primaria es la contaminación del ganado;

otras causas de contaminación son la pintura en los silos, aceites de desecho y hasta la tinta de empaques de alimentos. Su estructura química responde a una alta lipofilicidad y se disuelven en la grasa de la leche, eliminándose por la misma.

En Suecia han estudiado la presencia de los éteres de los polibromodifenilos (PBDEs) que tienen usos semejantes a los PCBs, habiéndoseles en peces, mamíferos y humanos; su eliminación es muy lenta y también se transfieren por la leche. Su consumo ha aumentado de 0,72 ng/g base lipídica en 1984/85 a 4,01 ng/g en 1997^{99,25}. Su exposición en 30 años se ha incrementado 6 veces, lo cual ha expresado grave preocupación en las comunidades científicas.

Un informe en Estados Unidos, en 1970, encontró niveles promedio de PCBs en quesos de 0,25 mg/kg y 2,27 mg/kg en leche. En Noruega entre 1970 y 1972 hallaron 0,01 a 0,08 mg/kg en mantequilla y en 1973 las muestras de leche suiza analizada no excedieron en promedio 0,01 mg/kg. En mantequilla danesa encontraron 24,7 µg/kg medidos por cromatografía de gases con columnas capilares y las mantequillas de Islandia las encontraron libres de estos compuestos para el período de 1968 a 1982⁹⁶. En Japón detectaron 5,5 ng/g en la leche entera; los niños alimentados con leche humana ingirieron de 100 a 530 pg/kg equivalentes tóxicos (TEQ), de los cuales por lo menos el 60% se atribuye a PCBs coplanares¹⁰⁵.

Se asume que el mecanismo de toxicidad es diferente para los miembros de la familia de los PCBs que agrupa 209 compuestos; los más clorados son tóxicos simplemente por su presencia en los tejidos, los menos clorados, por participar en rutas metabólicas determinadas y han reconocido derivados metilsulfonílicos aún más tóxicos que los PCBs originales²⁵. La toxicidad de los mismos es selectiva de la especie donde se encuentre, probablemente como resultado de diversas estructuras fisiológicas o velocidades metabólicas y su permanencia en el am-

biente es también diferente. Por ejemplo el CB-153 tiene una vida media de 17 años, el CB-118 de 11 años y los derivados sulfonílicos MeSO₂-PCBs de 9 años²⁵. El estudio global de estas sustancias puede generar confusiones ya que cada uno de los congéneres tiene diferencias en diversos comportamientos.

Los efectos nocivos de estas sustancias son edema, dificultad respiratoria, reducción en la ganancia de peso, heridas internas, aumento de tamaño del hígado, cambios en las características sexuales. Algunos de estos síntomas se aprecian a concentraciones de 20 mg/kg de PCBs en los alimentos². Las enfermedades ocupacionales de trabajadores japoneses expuestos a PCBs señalan hepatocarcinogenicidad y cambios neoplásicos^{97,70} han presentado evidencias de los efectos de congéneres de PCBs que afectan el desarrollo cerebral fetal humano, considerándolos disruptores endocrinos. Los metabolitos hidroxilados que se han identificado en la leche de vaca son descritos varias veces más tóxicos que sus precursores.

Se ha reglamentado la concentración de PCBs en función del alto consumo de leche sobre todo de infantes, niños en crecimiento y personas enfermas y que se pueden presentar intoxicaciones crónicas por su presencia; Ewers en 1987⁹⁶ encontró un máximo nivel de 45 µg por semana en adulto de 70 kg de peso sin efectos notables. La legislación de la Unión Europea en 1999 adoptó temporalmente como medida precautoria 0,01 mg/kg de peso corporal para plaguicidas individuales en alimentos para infantes y niños. Para los más tóxicos estableció 0,0005 mg/kg de peso corporal⁹⁸.

DIBENZO-*p*-DIOXINAS Y DIBENZOFURANOS POLICLORADOS

Las dioxinas son sustancias altamente tóxicas y han sido dispersadas en el ambiente en forma indiscriminada. Se les encuentra

como impurezas en ciertos compuestos como el «agente naranja» ampliamente usado como herbicida en la guerra de Vietnam o en la industria de sustancias cloradas como en la producción del herbicida 2,4,5T⁹⁹. Se forman en pequeñas cantidades en ciertos procesos de industrias químicas orgánicas, por el blanqueo de pulpa de papel, producción de aceites pesados, petróleo que contiene plomo, industria siderúrgica y durante la combustión de desperdicios. Se dispersan al ambiente por las partículas suspendidas y por el agua.

Se conocen como dioxinas unos 200 compuestos, entre los cuales se halla la más estudiada, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD). Los dibenzofuranos, familia de 135 compuestos, tienen cierta semejanza en la toxicidad con las dioxinas.

El TCDD es la sustancia de mayor grado toxicológico y hay suficiente evidencia de su poder carcinogénico, sin embargo tiene un patrón de comportamiento que admite confusiones; su toxicidad aguda varía con amplios límites en diferentes especies: desde un LD₅₀ de 0,6-2 µg de dibenzo-*p*-dioxinas/kg de peso corporal en el cobayo hasta 1-5 mg/kg de peso corporal para el hámster¹⁰⁰. Además se le reconocen efectos inmunológicos y reproductivos perniciosos. Petroff y col.⁶⁸ han estudiado los efectos de este disruptor endocrino y presentan evidencias de cinco sitios donde la TCDD participa, alterando el proceso de ovulación en roedores. El accidente en Seveso, Italia en 1976, donde una población de 37.000 personas fue expuesta a una dispersión de estos derivados clorados tuvo manifestaciones diversas de efectos mediatos e inmediatos, uno de ellos, el daño a cromosomas. En Austria⁹⁹ han analizado los efectos de una contaminación masiva ocurrida en 1970 y han encontrado 29 años después, síntomas neurotóxicos, conductuales y trastornos metabólicos en la µ-glutamyl transferasa. Se sabe además que algunos de sus mecanismos son por la vía de los CYP1A1 y CYP1A3⁴².

Por tanto, es posible detectar las dioxinas en cualquier parte de la tierra, especialmente en el mar; en los animales marinos y aun en el Ártico se les encuentra en bajas cantidades. En el Mar Báltico, se encuentran proporciones considerables de ellas y no se puede descartar que las dioxinas en interacción con otras moléculas sean responsables de deterioro en los ecosistemas de esa área. Las dioxinas, al contaminar el aire a través de partículas de combustión de materiales que contienen cloro, también contaminan los pastos y por esta vía, pasan a la leche¹⁰¹.

Ya sea por la industria o por ciertas negligencias, las dioxinas contaminan las cadenas alimentarias, su alta persistencia y liposolubilidad favorecen que se acumulen en el tejido adiposo, de ahí su excreción es muy lenta y se ha estimado su vida media en seis años. Los lactantes son los organismos más expuestos, sin embargo, el conocimiento de su metabolismo, se conoce poco.

Se les ha detectado en peces en concentraciones desde 0,2 pg/g hasta 460 pg/g en condiciones accidentales¹⁰². En el Báltico² se les registró en 6,7-9,0 pg/g. En Europa, entre 1981 y 1987 las muestras de leche de vaca estudiadas, registraron concentraciones de 1,5 pg/g sobre base grasa, expresadas como equivalentes de TCDD, estimadas como elevadas¹⁰⁹, en Estocolmo, Suecia (2000) hallaron 194 pg/g base grasa y 23 pg/g base grasa de furanos²⁵. Bajo dietas estrictamente vegetarianas, el consumo fue de 0,4 pg/g y se aumentó hasta 63,3 pg/g en la mantequilla¹⁰³. En Japón¹⁰⁴ el promedio total de equivalentes tóxicos, TEQ de dioxinas y furanos fue de 0,48 y 0,63 pg/g en leche entera. Los estudios en 1996 han estimado que el 32% del consumo total de dioxinas y furanos provenían de la leche¹⁰⁵.

Un grupo de expertos nórdicos ha establecido el nivel de 1 ng/kg de peso corporal/día como nivel de no efecto o NOEL y la ingesta semanal tolerable de <35 pg/kg peso corporal/semana de equivalentes de TCDD, en cambio en el Reino Unido se ha

establecido como límite 0,7 ng de TEQ/kg de grasa¹⁰⁶.

Se estima que la ingesta de dioxinas en los lactantes puede exceder el valor de la ingesta tolerable semanal (TWI) y se ha comentado con cierta controversia que el organismo humano tiene menos sensibilidad a estos compuestos que otros, menos evolucionados.

CONCLUSIONES

Realidades sociales, culturales y políticas están en estrecha relación con los datos de concentraciones de xenobióticos de riesgo en alimentos de alta vulnerabilidad.

La toxicidad de los xenobióticos HCB, derivados del HCH, del naftaleno, aromáticos, así como PCBs, dioxinas y furanos expresa mecanismos metabólicos comunes en las reacciones de fase I, II y III. Respectivamente se ha observado participación de isoformas del citocromo P450 en hidroxilaciones y epoxidaciones, conjugación con ácido glucurónico y la formación de los compuestos metilsulfonílicos. Resalta la naturaleza electrofílica de algunos metabolitos que es capaz de formar aductos mutagénicos.

La etiología de algunas enfermedades se ha vinculado con la exposición a xenobióticos; esto abre procesos de investigación para conocer mecanismos de acción de los tóxicos aislados pero sobre todo de las interacciones entre diversas moléculas que potencian la acción tóxica.

Entre las políticas de regulación se consideran efectivas la vigilancia sostenida y las normas establecidas por organismos como Codex Alimentarius, la que emiten organismos multinacionales como la Unión Europea así como las que dictan los tratados de comercio internacional que estipulan límites estrictos en las transacciones comerciales.

Algunos países en desarrollo no han resuelto problemas de salud pública en referencia a manejo permisible de sustancias de

riesgo y por lo tanto hay presencia objetable de residuos y contaminantes en la leche humana. En cambio, países desarrollados han abatido las concentraciones de plaguicidas organoclorados pero enfrentan un aumento de otras sustancias que conllevan presuntibles riesgos. Las dos corrientes requieren serios esfuerzos y estrategias adecuadas para resolver problema tan acuciante y sin duda estos recursos involucran la educación ecológica, la investigación y las prácticas de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laug, BP, Kunze, FM, Prickett CS. (1951) Occurrence of DDT in human fat and milk. Arch Indust Hyg Occup Med 3: 245-246.
2. Rehfeld, 1971; Rehfeld BM, Bradley RL & Sunde MS (1971) Toxicity studies on polychlorinated biphenyls in the chick. Poultry Sci 50: 1090.
3. Bergqvist PA, Berg S, Hallbäck la & Slorach SA (1988) Dioxins in cod and herring from the seas around Sweden. Abstract from «The 8th international symposium on chlorinated dioxins and related compounds. August 21-26 1988. Umeå, Sweden. p. 353.
4. Dragsted L, Dsen I, Larsen J, Thorup I, Olsen J & Autrup la (1989) Health evaluation of aflatoxins in foodstuffs. Report of a working group. Institute of Toxicology, National Food Agency, Denmark, p. 1-31.
5. Hernández LM, Fernández MA, Hoyas E, González MJ, García FJ (1993) Organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast milk in Madrid (Spain). Bull Environm Contam Toxicol 50(2): 308-315.
6. Albert L (1996) Persistent pesticides in Mexico. Rev Environ Contam Toxicol 147: 1-46.
7. Blüthgen A and Tuinstra LGMT (1997) Pesticides in Monograph on Residues and Contaminants in Milk and Milk products. Published by IDF, Brussels, Belgium.
8. Smith D (1999) Worldwide trends in DDT levels in human milk. Int J Epidemiol 28: 179-188.
9. Norén K. (1988) Changes in the levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in

- human milk from Stockholm 1972-1985. *Chemosphere* 17(1): 39-49.
10. IDF (1991) Special Issue 9101. Monograph on Residues and Contaminants in Milk and Milk Products. Brussels, Belgium 5-11.
 11. FAO/WHO (1985) Pesticide Residues in Foods. Report of the Joint Meeting on Pesticide Residues. 1984, p. 4-8.
 12. Alpuche GL (1991) Plaguicidas organoclorados y medio ambiente. *Ciencia y Desarrollo XVI*(96): 45-55.
 13. Bordas E. (1973) El empleo de los insecticidas agrícolas y la contaminación en el ambiente rural mexicano. Memoria de la I Reunión Nacional sobre Problemas de la Contaminación Ambiental. Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D. F., 120-165.
 14. López-Carrillo L, Torres AL, Torres SL, Espinoza TF, Jiménez C, Cebrián M, Waliszewski S, and Saldate O (1996) Is DDT use a public health problem in Mexico? *Environ Health Persp* 104(6): 2-6.
 15. Ejobi F, Kanja WL, Kyule M, Müller N, Kruger J, Latigo AAR (1996) Organochlorine pesticide residues in mothers' milk in Uganda. *Bull Environ Contam Toxicol* 56(6): 873-880.
 16. Stutz W, Scherbaum V (2000) Contaminating residues in mothers' milk caused by organochlorine compounds: The situation in Germany compared to the rest of the world. *Ernahrungs-Umschau* 47(10): 375-381.
 17. Schecter A, Fürst P, Krüger C, Meemken HA, Groebel W, and Constable DJ (1989) Levels of polychlorinated dibenzofurans, dibenzodioxins, PCBs, DDT and DDE, Hexachlorobenzene, Dieldrin, Hexachlorocyclohexanes and Oxychlorodane in human breast milk from the United States, Thailand, Vietnam and Germany. *Chemosphere* 18(1-6): 445-454.
 18. Bouwman H, Reinecke AJ, Coopon RM, and Becker, PJ (1990) Factors Affecting Levels of DDT and metabolites in human breast milk from KwaZulu. *J. Toxicol Environ Health* 31: 93-115.
 19. Kanja LW, Skaare JU, Ojwang SBO, Maitai CK (1992) A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and milk from mother infant pairs. *Arch Environm Toxicol* 22(1): 21-24.
 20. Chikuni O, Nhachi CFB, Nyazema NZ, Polder A, Nafstad I, and Skaare JU (1997) Assessment of environmental pollution by PCBs, DDT and its metabolites using human milk of mothers in Zimbabwe. *The Sci Total Environ* 199: 183-190.
 21. Kumar S, Kaushik A, and Kaushik PC (1996) Assessment of Infant Exposure to Chlorinated Pesticide Residues Through Contaminated Mothers Milk in Haryana, India. *Toxicol and Environ Chem* 55: 127-133.
 22. Lacayo, RM, Dorea JG, Cruz GA (2000) Concentrations of organochlorine pesticides in milk of Nicaraguan mothers. *Arch Environ Health* 55(4): 274-278.
 23. Alawi MA, Ammari N, and Alshuraiki Y (1992) Organochlorine pesticide contaminations in human milk samples from women living in Amman, Jordan. *Arch Environ Contam Toxicol* 23(2): 235-239.
 24. Troisi MG, Haraguchi K, Kaydoo SD, Nyman M, Aguilar A, Borrell A, Siebert U and Mason FC (2001) Bioaccumulation of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenylethane (DDE) methylsulfones in tissues of seal and dolphin morbillivirus epizootic victims. *J Toxicol and Environ Health* 62: 1-8.
 25. Norén K, Meironyté D (2000) Certain Organochlorine and Organobromine Contaminants Swedish Human Milk in Perspective of Past 20-30 Years. *Chemosphere* 40: 1111-1123.
 26. Travis CC, Hattemer-Frey A, and Arms DA (1988) Relationship Between Dietary Intake of Chemicals and Their Concentrations in Human Adipose Tissue and Breast Milk. *Arch Environ Contam Toxicol* 17: 473-478.
 27. Fooker C and Butte W. (1987) Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Human Milk During Lactation. *Chemosphere* 16(6): 1301-1309.
 28. Jensen AA. (1988) Environmental and Occupational Chemicals. In *Drugs and Human Lactation* (Bennet PN, ed). New York: Elsevier Sci Publ 551-573.
 29. Sim MA, McNeil JJ. (1992) Monitoring Chemical Exposure Using Breast Milk: A Methodological Rev *Am J Epidemiol* 136: 1-11.
 30. Larsen JC (1988) Toxicological Implications of Persistent Organohalogenes in Mother's Milk as Indicated by Animal Experiments. En: A. A. Jensen and S. A. Slorach (Editors). *Chemical Contaminants in Human Milk*. Denmark. CRC Press Inc. p. 223-270.

31. Dewailly E, Ayotte P, Laliberté CM, Weber JP, Gingras S, Nantel, JA (1996) Polychlorinated Biphenyl (PCB) and Dichlorodiphenyl Dichloroethylene (DDE) Concentrations in the Breast Milk of Women in Quebec. *Am J Pub Health* 86(9): 1241-1245.
32. Prado FG, Méndez RI, Díaz GG, Noa PM, Vega LS, Pinto CM. (2001) Factores de participación en el contenido de plaguicidas organoclorados persistentes en una población suburbana de la Ciudad de México. *Agro Sur* 29(2):
33. Albers JMC, Kreis IA, Liem AKD, van Zoonen P (1996) Factors that influence the level of contamination of Human Milk with Poly-Chlorinated Organic Compounds. *Environ Contam Toxicol* 30: 285-291.
34. Waliszewski MS, Aguirre AA, Infanzón, MR, Rivera J, and Infanzón R (1998) Levels of Organochlorine Pesticide Residues in Human Milk from Mothers Living in Veracruz, Mexico. *Fresenius Environ Bull* 7: 709-716.
35. Rogan JW, Gladen CB, McKinney DJ, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, and Tully M (1987) Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) in Human Milk: Effects on Growth, Morbidity, and Duration of Lactation. *Am J Pub Health* 77(10): 1294-1297.
36. Rogan JW, and Gladen CB (1985) Study of Human Lactation for Effects of Environmental Contaminants: The North Caroline Breast Milk and Formula Project and Some Other Ideas. *Environ Health Persp* 60: 215-221.
37. Laden F, Neas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willet WC, Ireland K, Wolf MS, and Hunter DJ (1999) Predictions about Organochlorine Pesticide Content in Relation with Age and Dietary Habits Factors. *Environ Health Persp* 107 S(1): 75-81.
38. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Moline J, Ireland K, and Wolff MS (2001) Breast-Feeding and Serum p,p'-DDT Levels among Mexican Women of Childbearing Age: A Pilot Study. *Environ Res Section A* 87,000-000. JER 4296.
39. Torres AL, López CL, Torres SL, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, López CM, Arreola LT, Carrillo LL, Sánchez LT, Cervantes ML (1999) Levels of Dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) Metabolites in Maternal Milk and Their Determinant Factors. *Arch Environ Health* 54(2): 124-129.
40. Bjerregaard P, Dewailly E, Ayotte P, Pars T, Ferron I and Mulvade G (2001) Exposure of Inuit in Greenland to Organochlorines through the Marine Diet. *J Toxicol Environ Health Part A*, 62: 69-81.
41. Atuma SS, Linder EC, Wicklund-Glynn A, Andersson Ö, and Larson L (1996) Survey of Consumption Fish from Swedish Waters for Chlorinated Pesticides and Polychlorinated Biphenyls. *Chemosphere* 33(5): 791-799.
42. Mansuy D (1998) The great diversity of reactions catalyzed by cytochromes P450. *Comp Biochem Physiol Part C* 121: 5-14.
43. Sierra-Santoyo A, Hernández M, Albores A, and Cebrián ME (2000) Sex-Dependent Regulation of Hepatic Cytochrome P-450 by DDT. *Toxicol Sci* 54: 81-87.
44. Hodgson E and Levi EP (1996) Pesticides: An Important but Underused Model for the Environmental Health Sciences. *Environ Health Persp* 104(1): 97-105.
45. Topari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette L, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J and Skakkebaek NE (1996) Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. *Environ Health Persp* 104(4): 741-776.
46. Josephy PD, Mannervick B, Ortiz de Montellano P (1997) *Molecular Toxicology*. Ed. Oxford University INC. New York.
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Toxicological Profile for 4,4'-DDT, 4,4'-DDE and 4,4'-DDD. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic substances and Disease Registry. Atlanta.
48. Kavlock JR, Daston PG, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray EL, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac JM, Maczka C, Miller R, Moore J, Rolland R, Scott G, Sheehan M, Sinks T and Tilson AH (1996) Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored Workshop. *Environ Health Persp* 104(4): 715-740.
49. Vine FM, Stein L, Weigle K, Schroeder J, Degan D, Tse CJ, Hanchette C and Backer L (2000) Effects on the Immune System Associated with Living Near a Pesticide Dump Site. *Environ Health Persp* 108(12): 1113-1124.
50. Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles M and Roy R (2000) Susceptibility to

- Infections and Immune Status in Inuit Infants Exposed to Organochlorines. *Environ Health Persp* 108(3): 205-211.
51. Sitarska E, Klucin'ski W, Faundez R, Duszewska AM, Winnika A, Góralczyk K (1995) Concentration of PCBs, HCB, DDT, and HCH isomers in the Ovaries, Mammary Gland and Liver Cows. *Bull Environ Contam Toxicol* 55: 865-869.
 52. Krauze W. (1977) Influence of DDT, DDVP, and Malathion on FSH, LH and Testosterone Serum Levels and Testosterone Concentration in Testis. *Bull. Environ Contam Toxicol* 18: 231-242.
 53. Kirk T K, Janice LB, and Setzer RW (1994) Dose-Response Relationship in Multistage Carcinogenesis: Promoters. *Environ Health Persp Suppl* 102: 255-264.
 54. Saxena CM, Siddiqui MKJ, Bhargava JA, Krishna Murti RC, and Kutty D. (1981) Placental Transfer of Pesticides in Humans. *Arch Toxicol* 48: 127-134.
 55. Gladen B and Rogan JW (1995) DDE and Shortened Duration of Lactation in a Northern Mexican Town. *Am J Pub Health* 85(4): 504-508.
 56. Krieger N, Wolff SM, Hiatt AR, Rivera M, Vogelmann J, and Orentreich N (1994) Breast Cancer and Serum Organochlorines: A Prospective Study Among White, Black, and Asian Women. *J Nat Cancer Inst* 86(8): 589-599.
 57. Matuo KY, Lopes CJN, Casanova CI, Matuo T, Lopes CJL, Bevervanso MA (1996) Organochlorine Pesticide Residues in Blood Serum from Women Undergoing Premature or Full-term Delivery. *Rev Bras Toxicol* 9(1): 27-30.
 58. Ekström G, Hemming H, and Palmberg M (1996) Swedish Pesticide Risk Reduction 1981-1995: Food Residues, Health Hazard and Reported Poisonings. *Rev Environ Contam Toxicol* 147: 124-133.
 59. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Blair A, Cebrián-García M, García RM (2001) Serum Levels of Beta-hexachlorocyclohexane, Hexachlorobenzene and Polychlorinated Biphenyls and Breast Cancer in Mexican Women. *Euro J Cancer Prev*. In Press.
 60. Ronco MA, Valdés K, Marcus D, Llanos M (2001) The mechanisms for lindane-induced inhibition of steroidogenesis in cultured rat Leydig cells. *Toxicol* 159: 99-106.
 61. Gutiérrez MA, Reboredo RG, Arcemis JC, and Catalá A (2000) The effect of lindane on the lipid peroxidation of microsomes and mitochondria isolated from liver and heart of *Columbia livia*. *Pestic Bioch Physiol* 68: 119-126.
 62. Kamendulis ML, Kolaja IK, Stevenson DE, Walborg FE and Klaunig EJ (2001) Comparative Effects of Dieldrin on Hepatic Ploidy, Cell Proliferation, and Apoptosis in Rodent Liver. *Toxicol Environ Health* 62: 127-141.
 63. Smith GA (1991) Chlorinated Hydrocarbon Insecticides In: *Handbook of Pesticides Toxicology*. Volume 2. Classes of Pesticides. Academic Press 731-915.
 64. Ferguson AS, Scallet CA, Flynn MK, Meredith MJ and Schwetz AB (2000) Developmental Neurotoxicity of endocrine Disruptors: Focus on Estrogens. *Neurotoxicol* 21(6): 947-956.
 65. Cebrián M (1998) Efectos de los plaguicidas sobre la función reproductiva humana: una asignatura pendiente. *Avance y Perspectiva* 17: 205-213.
 66. Guillette LJ Jr, Brock JW, Rooney AA, Woodward AR (1999) Serum concentrations of various Environmental Contaminants and their Relationship to Sex Studied Concentrations and Phallus Size in Juvenile American Alligators. *Arch Environ Contam Toxicol* 36(4): 447-455.
 67. Storelli MM, Marcotrigiano GO (2000) Environmental Contamination in Bottlenose Dolphin (*Tursiops truncatus*): Relationship Between levels of Metals, Methylmercury, and Organochlorine Compounds in an Adult Female, her neonate, and a Calf. *Bull Environ Contam Toxicol* 63: 333-340.
 68. Petroff KB, Roby FK, Gao X, Son D-S, Williams S, Johnson D, Rozman KK, and Terranova F P (2001) A review of mechanisms controlling ovulation with implications for the anovulatory effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins in rodents. *Toxicol* 158: 91-107.
 69. Zoeller TR and Crofton MK (2000) Thyroid Hormone Action in Fetal Brain Development and Potential for Disruption by Environmental Chemicals. *NeuroToxicol* 21(6): 935-946.
 70. Eriksson P (1991) DDT and Pyrethroids -Ecotoxicological Considerations-. *Comp Biochem Physiol* 11 C 1,2: 269-270.
 71. He F (2000) Neurotoxic Effects of Insecticides-Current and Future Research: A Review. *Neurotoxicol* 21(5): 829-836.

72. Urieta I, Jalón M and Egeuilor I (1996) Food Surveillance in the Basque Country (Spain). I. Estimation of the Dietary Intake of Organochlorine Pesticides, Heavy Metals, Arsenic, Aflatoxin M₁, Iron and Zinc Through the Total Diet Study, 1990/1991. *Food Add Contam* 13(1): 29-52.
73. Mukherjee I, Gopal M (1996) Insecticide Residues in Baby Food, Animal Feed and Vegetables by Gas Liquid Chromatography. *Bull Environ Contam Toxicol* 56: 381-388.
74. Newsome, W.H., Davies, D. and Doucet, J. (1995) PCBs and Organochlorine Pesticides in Canadian Human Milk-1992. *Chemosphere* 30(11): 2143-2153.
75. Osibanjo O and Adeyeye A (1997) Organochlorine Pesticide Residues in Foodstuffs of Animal Origin in Nigeria. *Environ Contam Toxicol* 58: 206-212.
76. Waliszewski MS, Aguirre AA, Infanzón MR and Siliceo J (2000) Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Sal Púb de Méx* 42(5): 384-390.
77. Dwarka S, Harrison DJ, Hoodless RA, Lawn RE, and Merson GHJ (1995) Organochlorine compound residues in human milk in the United Kingdom 1989-1991. *Human Exp Toxicol* 14: 451-455.
78. Waliszewski MS, Aguirre AA, and Infanzón RM (1999) Comparison of Organochlorine Pesticide Residue Levels in Colostrum and Mature Milk from Mothers Living in Veracruz, Mexico. *Fresenius Envir Bull* 8: 678-684.
79. Sikorski R, Paszkowski T, Radomanski T, Niewiadowska A, Semeniuk S (1990) Human Colostrum as a Source of Organohalogen Xenobiotics for a Breast-Fed Neon Repr *Toxicol* 4: 17-20.
80. Ortega-Ceseña J, Espinoza-Torres F, López-Carrillo L (1994) El Control de los Riesgos para la Salud Generados por los Plaguicidas Organofosforados en México: Retos ante el Tratado de Libre Comercio. *Salud Púb de Méx* 36(6): 624-632.
81. Marek B and Kuchen A (1991) Organophosphates (Organic phosphoric acid esters) y Carbamates. *IDF Special Issue* 9101, 99-111.
82. Murphy S (1986) Toxic effects of pesticides. En: Klaasen D., Amdur M., Doull J, ed Casarett and Doull's Toxicology. 3a. ed. New York: Macmillan Publishing Company, 1996: 519-581.
83. Priyadarshi A, Khuder S, Schaub E, and Shrivastava S (2000) A Meta-analysis of Parkinson's Disease and Exposure to Pesticides. *NeuroToxicol* 21(4): 435-440.
84. Zuber M, Alperovitch A (1991) Parkinson's disease and environmental factors. *Rev Epidemiol Sante Publ* 39:373-387.
85. Rastogi SK, Gupta BN, Husain T, Mathur N, Garg N. (1989) Study of respiratory impairment among pesticides sprayers in mango plantations. *Am J Ind Med* 16: 529-538.
86. Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM *et al.* (1990) The pesticides exposures and other agricultural risks factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50: 6585-6591.
87. Díaz-Alejo N, Monroy A, Vilanova E, Vicedo JL and Sogorb AM (1998) A stereospecific phosphotriesterase in hen liver and brain. *Chem-Biol Inter* 108: 187-196.
88. Monroy-Noyola MA, Sogorb MA y Vilanova E (1999). Enzyme concentration as an important factor in the in vitro testing of the stereospecificity of the enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds. *Toxicol in vitro*. 13: 689-692.
89. O'Brien RD (1967) Insecticides. Action and Metabolism. Academic Press New York & London 33/34.
90. Codex Alimentarius (1985) (a) Boletín No. 32. Roma.
91. Shahani KM and Whalen PJ (1986) Significance of antibiotics in food and feeds, in agricultural uses of antibiotics. Edited by Moats, W. A., A.C.S. Symposium series 320, Washington, D. C. 88-99.
92. Vontas JG, Enayati AA, Small JG and Hemingway J (2000) A simple biochemical assay for glutathione-S-transferase activity and its possible field application for screening Glutathione-S-Transferase-based Insecticide Resistance. *Pest Bioch Physiol* 68: 184-192.
93. Noa PM (1998) Residuos Químicos en Leche: Importancia y problemática actual. UAM-X Ciudad de México, México. p. 55.
94. van Egmond HP (1989) Cent situation on regulations for micotoxins. Overview of tolerances and status of standard methods of sampling and analysis. *Food Addit Contam* 6: 139-188.

95. Wogan GN & Papialunga S (1974) Carcinogenicity of syntetic aflatoxin M₁ in rats. *Food Cosm Toxicol* 12: 381-384.
96. Kadis VW (1991) Polychlorinated Biphenyls (PCBs). IDF Special Issue 9101, 146-163.
97. Berglund F (1972) Levels of polychlorinated biphenyls in foods in Sweden. *Environ Health Persp* 1: 67.
98. Sawhney BL & Hankin L (1985) Polychlorinated biphenyls in food: A review. *J. Food Protec* 48: 442-452.
99. Meironyte D, Bergman A, Norén K (1999) Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health Part A* 62: 101-118.
100. Masuda Y (1996) Approach to risk assessment of chlorinated dioxins from Yusho PCB poisoning. *Chemosphere* 32(3): 583-594.
101. Nagasaki H, Tomii S, Mega T, Marugani MI, Ito N (1972) Hepatocarcinogenicity of polychlorinated biphenyls in mice. *Gann*. 63: 805.
102. RML for Foods. Agenda Item 6(b) for the European Community. (1999).
103. Neuberger M, Rappe C, Bergek S, Cai H, Harrison M, Jager R, Kundi M, Lim CK, Wingfors la and Smith AG (1999) Persistent Health Effects of Dioxin Contamination in Herbicide Production. *Environ Res Section A* 81: 206-214.
104. Lindström G (1988) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: Analysis of and occurrence in milk. Dissertation, Dept. Of Organic Chemistry, Environmental Research Group. University of Umeå, Sweden. Section 1, General Introduction p. 9-15.
105. Overström la (1991) Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans. IDF Special Issue 9101, 164-172.
106. SLV pressmeddelande (Press message from Swedish National Food Administration) (1986) in Swedish, 11,26.
107. Schecter A, Cramer, P, Boggess K, Stanley J, Olson JR, Birnbaum L (ed); Clement R. (ed); Fiedler H.(ed); Hutzinger O.(ed); Reiner E. (ed); Safe, S. (1997) Levels of Dioxins, Dibenzofurans, PCB, and DDE Congeners in Pooled Food Samples Collected in 1995 at Supermarkets across the United States. *Chemosphere* 34(5-7): 1437-1447.
108. Hashimoto S, Yamamoto T, Yasuhara A, and Morita M (1995) PCDD, PCDF and other PCB levels in human milk in Japan. *Chemosphere* 3(9): 4067-4075.
109. Wesp HF and Rippen G (1996) Recalculations of food consumption data and the exposure of humans to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Deutsche Lebensmittel Rundschau* 92(12): 375-381.
110. Harrison N, Gem MG de M, Startin JR, Wright C, Kelly M, Rose M (1996) PCDDs and PCDFs in milk from farms in Derbyshire, U. K. *Chemosphere* 32(3): 453-460.

CARTA AL DIRECTOR**PRIORIDADES TERRITORIALES PARA LA TUBERCULOSIS EN CUBA:
ALTERNATIVAS DE ESTRATIFICACIÓN CON INDICADOR ÚNICO****Edilberto González (1), Luisa Armas (1), María Llanes (2), Susana Borroto (1) y Liset Sánchez (1)**

(1) Grupo de Vigilancia e Investigaciones de TB e IRA. Instituto Pedro Kourí, La Habana.

(2) Programa Nacional de Control de TB. MINSAP.

Correo electrónico: ochoa@ipk.sld.cs

Usualmente la situación epidemiológica de la tuberculosis (TB) puede ser resumida mediante algún evento de su ocurrencia, tales como el riesgo anual de infección, la incidencia de la enfermedad o la mortalidad. De ellos el más comúnmente utilizado es la incidencia, expresada como la tasa de detección de casos nuevos o su estimación. De hecho, en las Américas se agrupan jerárquicamente los países tomando en cuenta la tasa de casos nuevos notificados: muy alta o muy grave (≥ 85 por 10^5 habitantes); alta o grave ($\geq 50 - 84 \times 10^5$ habitantes); moderada ($\geq 25 - 49 \times 10^5$ habitantes) y baja (≤ 24). (Rodríguez R. Informe del Programa de Control de Tuberculosis 1999 OPS/OMS. Washington 2000). Dentro del grupo de países de baja incidencia se requiere también realizar una estratificación que permita asignar determinadas prioridades, al tiempo que se establece una meta racional para los esfuerzos dirigidos a avanzar hacia la eliminación como problema de salud pública¹. De igual modo debería abordarse este aspecto al interior de cada país.

Un proceso de estratificación utilizando una Meta Operativa Parcial Deslizante (MOPaD) puede ser utilizado como alternativa a la meta fijada para los países de baja prevalencia en San José de Costa Rica¹. Este procedimiento consiste en calcular la media geométrica (MG) de las tasas de notificación de casos nuevo de TB de un período ≥ 5 años para cada territorio. El menor de estos valores es tomado como la meta de referencia,

asumiendo que si un territorio pudo alcanzar tal valor promedio los restantes podrían y deberían alcanzarlo. A partir de esta MOPaD se construyen de 3 a 5 estratos o niveles dentro de los cuales quedarían incluidos los distintos territorios², dividiendo la tasa de incidencia del año evaluado entre el valor MOPaD.

Este procedimiento se fundamenta en que la MG^{2-4} , a falta de un valor estimado por algún modelo matemático complejo, ofrece ventajas como «valor esperado» de un territorio para una proyección programática inmediata ya que: a) resume en un valor central la serie temporal de valores que usualmente no presentan una distribución normal; b) no es afectada por valores extremos anormales bajos, altos o muy altos, es decir, «estira» los valores bajos y «comprime» los altos, diluyéndolos y evitando distorsiones⁴, por esto se utiliza para resumir valores de series de tasas que varían en forma exponencial; c) constituye un procedimiento suficientemente simple y eficiente que puede ser utilizado por personal sin entrenamiento especial; d) permite que los territorios fijen sus propias metas programáticas con arreglo a la evolución histórica de la TB en su población. Téngase presente que la media geométrica es ampliamente utilizada para construir los llamados «corredores o canales endémicos», que se aplican para identificar situaciones epidémicas, construyendo los rangos a partir de intervalos de confianza⁴. Una ilustración de los resultados de la estratificación con indicador único

para las provincias de Cuba puede ser observada en la tabla 1. Los niveles o estratos se construyen utilizando el valor de la razón Tasa Incidencia/MOPaD y Tasa Incidencia/meta de San José. El cálculo de la media geométrica puede ser realizado a partir de la base datos con el programa EXEL.

Tabla 1

Alternativas de estratificación de la tuberculosis mediante indicador único de incidencia, provincias de Cuba 2000

Nivel	MOPaD*	Meta de San José**
I	Matanzas 6,4	Matanzas 6,4
	Sancti Espíritus 6,7	Sancti Espíritus 6,7
	Camagüey 7,0	Camagüey 7,0
	Holguín 6,8	Cienfuegos 8,1
	Granma 8,1	Holguín 6,8
	Guantánamo 5,7	Camagüey 7,0
	Cienfuegos 8,1	Granma 8,1
		Santiago de Cuba 9,0
	Guantánamo 5,7	
II	Pinar del Río 11,7	Pinar del Río 11,7
	Habana 13,9	Habana 13,9
	Ciudad de la Habana 12,8	Ciudad de la Habana 13,8
	Villa Clara 10,8	Villa Clara 10,8
	Las Tunas 13,3	Ciego de Ávila 19,8
	Santiago de Cuba 9,0	Las Tunas 13,3
	Isla de la Juventud 13,8	Isla de la Juventud 13,8
III	Ciego de Ávila 19,8	

* El valor para asignar el nivel resulta del cociente de dividir la tasa del año 2000 entre el valor 8,4 de MOPaD.

** El valor para asignar el nivel resulta de dividir el valor de la tasa del año 2000 entre el valor de la meta de San José en su segunda etapa = 10.
I < 1; II = 1-1,9; III = 2-2,9; III = 3-3,9.

Al utilizar una meta más ambiciosa (MOPaD = 8,4) el resultado, comparado con el que ofrece la meta de San José (= 10), se puede discriminar mejor entre las provincias para determinar las que se separan notablemente de las demás. La alternativa de la meta de San José agrupa las provincias en dos niveles: ocho provincias se ubican en el nivel I y siete en el II. La MOPaD agrupa las provincias en 3 niveles, siete en el nivel I, siete en el II y una en el III. Las provincias debajo de ambas metas, revelan una situación de vanguardia en el impacto del *Programa Nacional de Control de Tuberculosis* (PNCT); otras están en situación cercana a

alcanzar ambas metas, por lo que también revelan una evolución muy favorable. Sólo la provincia Ciego de Avila presenta una tasa que duplica el valor de la MOPaD, sin embargo la meta de San José la ubica en situación favorable, aunque está muy próxima a la primera etapa (= 20). Igualmente la provincia Santiago de Cuba es clasificada en un nivel diferente en ambas alternativas, de modo que mientras la MOPaD la sitúa en II, la meta. San José la ubica en I.

El PNCT orienta la estratificación de la TB en cinco niveles⁵. Se plantearon las correspondientes tácticas de acción inmediata para cada uno de ellos. Para los tres primeros niveles se orienta mantener e intensificar la vigilancia de los indicadores operacionales; en el segundo nivel se debe añadir la garantía de un estricto control del foco ante la notificación de casos nuevos bacilíferos y en el tercero se añade la vigilancia activa en grupos de alto riesgo.

El empleo de MOPaD brinda algunas ventajas: primero, permitió discriminar mejor los territorios que se apartan lo suficiente de los restantes, como para requerir una atención prioritaria más diferenciada; segundo, al establecer un nivel crítico más ambicioso obliga a ser más conservador al clasificar dichos territorios; tercero, toma en cuenta la evolución histórica de la enfermedad en los territorios; cuarto, prescinde de criterios arbitrarios para asignar los estratos, y quinto, permite que se ajuste mejor la meta del territorio objeto de la estratificación con la participación de los equipos de funcionarios y especialistas al interior de los territorios con un procedimiento normalizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS/OMS. Eliminación de la Tuberculosis como problema de Salud Pública. Reunión subregional de países de baja prevalencia de Tuberculosis San José Costa Rica. 29 de noviembre al 2 de diciembre de 1999. Programa de Enfermedades Transmisibles. Programa de Tuberculosis. Washington: OPS/OMS; 2000.

2. González E Sevy J, Armas L, Peláez O, Borroto S, Peralta M, Sánchez L, Gala A. Procedimientos alternativos para aplicar la estratificación epidemiológica de la Tuberculosis con indicador único. Boletín Epidemiológico IPK. 2001; 11 (4): 185-187.
3. Freund JE Estadística elemental moderna Primera Reimpresión. La Habana: Editorial Pueblo y Libertad; 1977. p. 69.
4. Bortman M. Elaboración de corredores o canales endémicos mediante planillas de cálculo. Rev Panam Salud Publica 1999; 5 (1): 1-8.
5. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Epidemiología. Grupo Técnico Asesor de Tuberculosis. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 1999.