

Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 78

NÚMERO 2

Marzo-Abril 2004

MONOGRÁFICO SOBRE ESTUDIOS LONGITUDINALES EDITORIAL

Sobre los estudios longitudinales en epidemiología. **C Pérez Andrés y JM Martín Moreno. 135**

COLABORACIONES ESPECIALES

Estudios longitudinales: concepto y particularidades. **M Delgado y J Llorca. 141**

Los estudios longitudinales en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. **I Balaguer VINTRÓ. 149**

El estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). **CA González, C Navarro, C Martínez, JR Quirós, M Dorronsoro, A Barricarte, MJ Tormo, A Agudo, MD Chirlaque, P Amiano, E Ardanaz, G Pera, MJ Sánchez y A Berenguer. 167**

Aplicaciones de los modelos multiniveles al análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales. **MV Zunzunegui, MJ García de Yébenes, M Forster, MD Aguilar Conesa, A Rodríguez Laso y Á Otero. 177**

Estimación no paramétrica de la función de supervivencia para datos con eventos recurrentes. **JRGonzález Ruiz y EA Peña. 189**

ORIGINALES

Volumen y tendencia de la dependencia asociada al envejecimiento en la población española. **Á Otero, MV Zunzunegui, Á Rodríguez-Laso, MD Aguilar y P Lázaro. 201**

Imputación del instante de inicio de seguimiento en estudios longitudinales: aplicación a la infección por VIH. **S Pérez, I Ferreros, I Hurtado, J del Amo e I Hernández-Aguado. 215**

Factores de riesgo y morbi-mortalidad coronaria a los 28 años de seguimiento de una cohorte con baja incidencia de la enfermedad del estudio de Manresa. **L Tomàs i Abadal, C Varas Lorenzo, I Pérez, T Puig and I Balaguer VINTRÓ. 229**

El proyecto EPICARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones principales hallazgos demográficos. **R Gabriel Sánchez, B Novella Arribas, M Alonso Arroyo, S Vega Quiroga, I López García, C Suárez Fernández y J Muñiz García. 243**

Velocidad media de ganancia de peso y estatura en niños de 2 a 10 años pertenecientes a familias del área rural del municipio de Marinilla-Antioquia, Colombia. **MC Álvarez Uribe y EC Montoya Puerta. 257**

Estudio longitudinal de los reingresos en pacientes con insuficiencia cardíaca en Cataluña, 1996-1999. **J Caminal, E Hermosilla, E Sánchez, M Urrea, P Puig y L Tomàs Abadal. 267**

RECENSIÓN

Epdat 3.0. Programa para el análisis epidemiológico de datos tabulados. Versión 3.0. **X Hervada Vidal, MI Santiago Pérez, E Vázquez Fernández, C Castillo Salgado, E Loyola Elizondo y LC Silva Ayçaguer. 277**

RELACIÓN DE EVALUADORES

281

EDITORIAL**SOBRE LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES EN EPIDEMIOLOGÍA****Cristina Pérez Andrés (1) y José María Martín Moreno (1,2)**

(1) Comité de Redacción de la Revista Española de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo.

(2) Director General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

En este editorial presentamos el segundo número monográfico elaborado mediante contribuciones de los lectores/colaboradores de la *Revista Española de Salud Pública* a partir de una aproximación metodológica específica. Los motivos para que en esta ocasión nos hayamos centrado en los estudios longitudinales, tienen que ver tanto con la necesidad de que los resultados de los mismos se publiquen en revistas que se editan en español, como por el hecho detectado por el comité de redacción de la revista, a partir de los trabajos que recibe, relativo a la aparente confusión que existe entre algunos autores sobre lo que es un estudio longitudinal. En determinados medios no especializados se piensa que puede hablarse de un estudio longitudinal cuando el período de tiempo que se tarda en recoger los datos para la investigación, bien sea por encuesta o utilizando registros, es suficientemente dilatado. Lo cierto es que un estudio longitudinal implica el seguimiento sistematizado de variables de exposición y efecto, a partir de la observación de cómo se modifican en las mismas personas dichas variables en el tiempo. En los estudios longitudinales es posible verificar que la exposición antecede a la aparición del evento tipificado como efecto. Dado que las conclusiones que se pueden extraer con los estudios longitudinales pueden llegar a inferir la causalidad de una determinada condición, ya sea de salud o de enfermedad, así como la pro-

pia historia natural de la enfermedad¹, es evidente que resulta inadecuado y puede llegar a inducir grave error hacer este tipo de asociaciones a partir de estudios que carecen del diseño necesario para llegar a fundamentar estas inferencias². Por ello pensamos que mostrando la teoría y la práctica de los estudios longitudinales, los lectores de la revista pueden llegar a constatar las diferencias que hay entre los estudios longitudinales y los que no lo son, incluyendo la diferencia entre los recursos necesarios para abordar estos estudios frente a los propios que se requieren para los estudios transversales.

Sin entrar en las disyuntivas terminológicas o conceptuales sobre el tema, que quedan bien discutidas en los artículos que componen este monográfico y que después describiremos de forma sintética, el modelo conceptual de los diseños longitudinales puede presentarse bien en estudios observacionales o bien en estudios de intervención. En el escenario de estudios de observación, podemos llegar a abordar la longitudinalidad en el diseño de forma prospectiva o retrospectiva³. En cualquier caso, cuando hablamos de estudios longitudinales estamos invocando la idea de seguimiento de variables individuales, de medidas evolutivas (o al menos de «antes y después» en un perio-

do), y del análisis apropiado para tener en cuenta lo anterior⁴.

El principal recurso utilizado en los estudios longitudinales es el tiempo. Los efectos de las diferentes condiciones que se dan durante la vida de los seres humanos sólo pueden asociarse con sus causas (léase alimentación, hábito de fumar, consumo de diferentes sustancias...) si dicha asociación se formula a partir de datos generados tras emplear suficiente tiempo de observación (al menos equivalente al denominado *periodo de inducción* necesario para que una exposición llegue a generar biológicamente un efecto sobre la condición que se está examinando)⁵. Además, durante dicho periodo deben hacerse diferentes mediciones en distintos intervalos (al menos para caracterizar el «antes» y el «después») con la condición, absolutamente necesaria, de que las personas observadas sean las mismas.

Lo que se mide en un estudio longitudinal son los potenciales cambios (el movimiento) de una variable en función del tiempo que los determinantes de dicho cambio han estado actuando. Por ello en los cálculos utilizados una de las variables que ha de estar presente, al menos de forma subyacente, es el tiempo.

El tiempo, como recurso, influye en un estudio longitudinal a través de diferentes aspectos. No sólo interviene la duración propia del estudio, en función del lapso que conlleva la aparición de la condición estudiada., sino también a través del tiempo que las personas participantes permanecen en el estudio, el cual pueden abandonar por diferentes causas, como son la aparición de la condición estudiada, un cambio de domicilio, su decisión de no seguir participando, por fallecimiento u otras. También influye el tiempo que los investigadores y personas que realizan las mediciones permanecen en el estudio

sin ser sustituidos por otros (sustitución que podría introducir sesgos de observación). El avance en el tiempo de las técnicas de medición y los nuevos conocimientos aportados por otros estudios sobre las mismas condiciones estudiadas, también pueden interferir en el desarrollo de un estudio longitudinal al condicionar sus criterios de diseño y metodología. Todo lo anterior se manifiesta de forma más intensa lógicamente en los diseños tipificados como de *cohorte prospectiva*⁶, aunque los conceptos subyacentes de tiempo e inferencia forman parte consustancial de todos los estudios longitudinales.

Somos seres temporales no sólo porque somos mortales. Durante el tiempo que dura la vida de cada persona se producen cambios cualitativos en su organismo, relacionados con factores unas veces genéticos y otras ambientales, en cualquier caso ambos sometidos al transcurso del tiempo. Aristóteles decía en su Física que el tiempo es movimiento, cambio, y lo definía como la medida del movimiento según el antes y el después⁷. Posteriormente, los estoicos introdujeron las nociones de intervalo y velocidad⁷. A partir de Kant el tiempo pasó a ser una noción que constituye uno de los problemas constantes de la reflexión filosófica y científica (como objeto de estudio en sí mismo). Para Kant el tiempo es la forma trascendental por excelencia en la constitución de la objetividad del conocer⁷⁻⁹. Todas estas nociones filosóficas sobre el tiempo no son ajenas a la ciencia en general ni a los estudios epidemiológicos longitudinales en particular. Así, en los estudios de cohortes medimos cambios o movimientos de una variable, durante intervalos definidos, y tratando de identificar a qué velocidad se produce el cambio o la transición entre condiciones de salud.

Reiterando que el tiempo es el principal protagonista en los estudios longitudinales,

permítasenos ahora describir de forma resumida las contribuciones a este tema que hacen posible este monográfico.

El primer trabajo de este número es la colaboración de Delgado y Llorca, *Estudios longitudinales: concepto y particularidades*. Tras definir el concepto de estudio longitudinal, teniendo en cuenta lo que entienden las diferentes escuelas de epidemiología y las de estadística, examina cuestiones de interés en este campo y concluye que el análisis epidemiológico debe tener en cuenta las medidas repetidas, puesto que es precisamente esto lo que confiere finalmente a un estudio el mejor valor de su carácter longitudinal¹⁰.

En el trabajo de Balaguer Vintró, *Los estudios longitudinales en la prevención de las enfermedades cardiovasculares*, podemos leer en su introducción los antecedentes y evolución de este tipo de estudios¹¹. En él se revisan los principales estudios longitudinales que sobre enfermedades cardiovasculares se han realizado desde 1947 en Estados Unidos, Europa y Japón hasta llegar al Proyecto MONICA de la Organización Mundial de la Salud, realizado en 32 centros diferentes de cuatro continentes, el cual es un estudio longitudinal no de observación sino de intervención, realizándose ésta sobre los factores de riesgo coronario para examinar su influencia en la morbilidad y mortalidad coronarias¹¹.

En el trabajo de González y colaboradores, *El estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC)*, se presenta un trabajo también multicéntrico que estudia la relación de los diferentes tipos de dietas con la aparición del cáncer. Sus primeros resultados muestran un efecto protector del consumo de fibras, frutas y verduras sobre el cáncer colo-rectal, un efecto también preventivo

del consumo de frutas sobre el cáncer de pulmón, y de las frutas y verduras sobre el tracto digestivo superior, mientras no se ha constatado que el alto consumo de frutas y verduras tenga efecto sobre el cáncer de próstata. Por otra parte los datos muestran una asociación entre el alto consumo de grasas saturadas y el riesgo de cáncer de mama¹².

Los trabajos *Aplicaciones de los modelos multiniveles al análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales*, de Zunzunegui y colaboradores, y *Estimación no paramétrica de la función de supervivencia para datos con eventos recurrentes*, de González y Peña, versan sobre diferentes metodologías de aplicabilidad práctica en el análisis epidemiológico de los datos procedentes de estudios longitudinales^{13,14}.

Entre los artículos originales que se incluyen en este número, ha habido variedad en el objeto de estudio. En el trabajo titulado *Volumen y tendencia de la dependencia asociada al envejecimiento en la población española*, de Otero y col, el objeto de estudio es la dependencia funcional de la población anciana española, y en él se concluye que la misma aparece a edades más tardías en las sucesivas cohortes. Esto implica una mayor esperanza de vida libre de discapacidad y una mayor complejidad de los cuidados necesarios para las poblaciones dependientes, que estarán constituidas cada vez más por mujeres muy ancianas¹⁵.

En el artículo *Imputación del instante de inicio de seguimiento en estudios longitudinales: aplicación a la infección por VIH*, de Pérez y col. el objetivo es mostrar diversas técnicas de imputación del inicio del seguimiento y valorar su adecuación en el marco de un estudio sobre la evolución de la infección por VIH. El trabajo muestra que los instrumentos de imputación utilizados han

resultado de utilidad para disminuir el sesgo de supervivencia en estudios observacionales¹⁶.

El trabajo de Tomàs Abadal y col, *Factores de riesgo y morbi-mortalidad coronaria a los 28 años de seguimiento de una cohorte con baja incidencia de la enfermedad: el estudio de Manresa*, muestra como principales resultados que los niveles elevados de colesterol y el consumo habitual de cigarrillos se asociaron independientemente con la incidencia de cardiopatía coronaria y la mortalidad coronaria ajustada por edad, presión arterial, glucemia y el índice de masa corporal. Los niveles elevados de colesterol sérico, glucemia y consumo de cigarrillos se asociaron independientemente con el riesgo de muerte por todas las causas¹⁷.

En el original de Gabriel Sánchez y col, *El proyecto EPICARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos*, se concluye que la población de ancianos, de la que es representativa este estudio, presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, así como tasas de incidencia de cardiopatía isquémica tres veces superiores a las de la población adulta española de mediana edad. El perfil de riesgo es significativamente peor en las mujeres que en los hombres, lo que puede ser debido a la mayor mortalidad en edades más precoces en el sexo masculino¹⁸.

En el trabajo *Velocidad media de ganancia de peso y estatura en niños de 2 a 10 años pertenecientes a familias del área rural del municipio de Marinilla-Antioquia, Colombia*, de Álvarez y Montoya, el objetivo fue evaluar la velocidad media de crecimiento de 259 niños de 2 a 10 años, pertene-

cientes a 150 familias rurales de Marinilla, Colombia, concluyendo que la velocidad media de crecimiento no logra compensar el retraso ponderal que los niños estudiados padecen¹⁹.

Por último, se publica el trabajo *Estudio longitudinal de los reingresos en pacientes con insuficiencia cardiaca en Cataluña, 1996-1999*, de Caminal y colaboradores, cuyo objeto de estudio es examinar el reingreso de pacientes con insuficiencia cardiaca, identificando que las personas que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las que padecen cardiopatía isquémica constituyen grupos prioritarios de intervención asistencial²⁰.

Se aportan, pues, en este número de la Revista Española de salud Pública, resultados de estudios longitudinales que investigan las principales enfermedades crónicas, transmisibles (infección por VIH) o no (cardiovasculares y cáncer), que en la actualidad son las más frecuentes causas de morbimortalidad en España, así como tres estudios longitudinales realizados con sujetos en los extremos de la vida, es decir, la infancia y la senectud. Junto con los resultados del trabajo de Caminal y col. se puede concluir la importancia que para la salud pública en general, y para la prevención de la enfermedad en particular tienen los estudios que ayudan a identificar los factores que a lo largo del tiempo se relacionan con la salud y la enfermedad. Todo ello es útil a la hora de diseñar programas de intervención y de planificar servicios sanitarios y sociales que colaboren a disfrutar de mayor salud y de mejor calidad de vida incluso durante la evolución de la enfermedad.

Para terminar este editorial, no podemos dejar de decir que cuando en octubre del año 2002 la Revista Española de Salud Pública

publicó el número monográfico sobre metodología cualitativa, ya avanzamos nuestra idea de continuar dedicando números de la revista a temas específicos, con el fin de animar a participar en ellos a los investigadores en ciencias de la salud, a través tanto de colaboraciones especiales como de trabajos originales. Ya en aquella ocasión nos congratulábamos de lo grata que había sido aquella primera experiencia, por la acogida que había tenido entre los lectores de la revista y por su respuesta. En esta segunda ocasión volvemos a expresar nuestra satisfacción y gratitud por la colaboración de las diferentes personas expertas que han colaborado en la edición de este número monográfico sobre estudios longitudinales, bien como autores de los trabajos bien como evaluadores de los mismos. Para componer este monográfico se recibieron quince trabajos, de los cuales finalmente se publican once. Por origen geográfico los trabajos han sido remitidos desde de instituciones académicas, de investigación o de servicios de salud Pública procedentes de España (Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Andalucía, Cantabria, Murcia y Asturias) y de Iberoamérica (Chile, Cuba y Colombia).

Reiteramos nuestra satisfacción por las valiosas contribuciones que contiene este número de la *Revista Española de Salud Pública*. Próximamente haremos la convocatoria del siguiente monográfico y, a partir de la positiva experiencia de los dos anteriores, de antemano agradecemos el interés y generosidad de todas las personas que colaboren en su edición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szklo M, Nieto J. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 2000.
2. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 2002; 359: 145-9.
3. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
4. Diggle P, Heagerty P, Lian KY, Zeger S. *Analysis of longitudinal data*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
5. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998.
6. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: matching toward outcomes. *Lancet* 2002; 359: 341-5.
7. Ferrater Mora J. *Diccionario de filosofía abreviado*. Entrada: Tiempo. Barcelona: Editorial Sudamericana; 1996. p. 350.
8. *Enciclopedia Garzanti de la filosofía*. Entrada: Tiempo. Barcelona: Ediciones B, SA; 1992. p. 969.
9. Kant I. *Estética trascendental del tiempo*. En: *Crítica de la razón pura*. México: Editorial Porrúa; 1991. p. 47-57.
10. Delgado M y Llorca J. Estudios longitudinales: concepto y particularidades. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78:141-8.
11. Balaguer Vintró I. Los estudios longitudinales en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 149-166.
12. González CA, Navarro C, Martínez C, Quirós JR, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Agudo A, Chirlaque MD, Amiano P, Ardanaz E, Pera G, Sánchez MJ, Berenguer A. El estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 167-176.
13. Zunzunegui MV, García de Yébenes MJ, Forster M, Aguilar Conesa MD, Rodríguez Laso A, Otero Á. Aplicaciones de los modelos multiniveles al análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 177-188.
14. González Ruiz JR, Peña EA. Estimación no paramétrica de la función de supervivencia para datos con eventos recurrentes. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 189-199.
15. Otero Á, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso Á, Aguilar MD, Lázaro P. Volumen y tendencia de la dependencia asociada al envejecimiento en la población española. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78:201-213.
16. Pérez S, Ferreros I, Hurtado I, del Amo J, Hernández-Aguado I. Imputación del instante de inicio de seguimiento en estudios longitudinales: aplicación

- a la infección por VIH Rev Esp Salud Pública 2004; 78:215-27.
17. Tomàs i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria a los 28 años de seguimiento de una cohorte con baja incidencia de la enfermedad: el estudio de Manresa. Rev Esp Salud Pública 2004; 78:229-41.
 18. Gabriel Sánchez R, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, Muñiz García J. El proyecto EPI-CARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. Rev Esp Salud Pública 2004; 78:243-55.
 19. Álvarez Uribe MC, Montoya Puerta EC. Velocidad media de ganancia de peso y estatura en niños de 2 a 10 años pertenecientes a familias del área rural del municipio de Marinilla-Antioquia, Colombia. Rev Esp Salud Pública 2004; 78:257-66.
 20. Caminal J, Hermosilla E, Sánchez E, Urrea M, Puig P, Tomàs Abadal L. Estudio longitudinal de los reingresos en pacientes con insuficiencia cardíaca en Cataluña, 1996-1999. Rev Esp Salud Pública 2004; 78:267-76.

COLABORACIÓN ESPECIAL**ESTUDIOS LONGITUDINALES: CONCEPTO Y PARTICULARIDADES****Miguel Delgado Rodríguez (1) y Javier Llorca Díaz (2)**

(1) Universidad de Jaén

(2) Universidad de Cantabria

RESUMEN

En la presente revisión se analiza el concepto de estudio longitudinal. Los libros de texto de epidemiología actuales en general no lo definen, mientras que sí lo hacen los tratados de estadística. Se habla más de «datos longitudinales» que de «estudios longitudinales». El estudio longitudinal implica la existencia de medidas repetidas (más de dos) a lo largo de un seguimiento. Sería pues un subtipo de estudio de cohortes que, a diferencia de los de tipo tabla de vida, permite inferencias a nivel individual y analizar cambios en diferentes variables (exposiciones y efectos) y transiciones entre diferentes estados de salud. Las particularidades de este tipo de diseño hace que se tenga que prestar atención especial al control de calidad durante su ejecución, a los abandonos durante el seguimiento, y a los datos perdidos en algunas de las mediciones. El análisis debe tener en cuenta las medidas repetidas y esto es lo que confiere finalmente a un estudio su carácter longitudinal.

Palabras clave: Estudios longitudinales. Estudios de cohortes.

ABSTRACT**Longitudinal Studies: concept and particularities**

In this review the definition of «longitudinal study» is analysed. Most current textbooks on epidemiology do not define a longitudinal study, whereas statistical textbooks do. It is more common to talk about longitudinal data than about longitudinal studies. A longitudinal study implies the existence of repeated measurements (more than two) across follow-up. According to these ideas, a longitudinal study can be considered a subtype of cohort study that, in contrast with life-table cohort studies, allows inference to the subject level, to analyze changes in variables (exposures and outcomes) and transitions among different health states. The characteristics of this design force to paid special attention to quality control during data collection, losses during follow-up, and missing data in some measurements. The statistical analysis should take repeated measures into account, and it is what finally gives the longitudinal character to a study with repeated measurements.

Key words: Longitudinal studies. Cohort studies.

¿QUÉ ES UN ESTUDIO LONGITUDINAL?

La discusión sobre el significado del término longitudinal la resumió Chin¹ en 1989: para los epidemiólogos es sinónimo de estudio de cohortes o seguimiento, mientras que para algunos estadísticos implica medicio-

nes repetidas². Él mismo decide no definir el término longitudinal, por ser difícil encontrar un concepto aceptable para todos, y opta por considerarlo equivalente a «seguimiento», el pensamiento más habitual para los profesionales de la época.

El estudio longitudinal en la epidemiología

En la década de 1980 era muy común utilizar el término longitudinal para separar simplemente la causa del efecto. En oposición al término transversal. Miettinen lo

Correspondencia:
Miguel Delgado Rodríguez
Universidad de Jaén
Edificio B-3
23071-Jaén
Correo electrónico: mdlgado@ujaen.es

define como un estudio cuya base es la experiencia de la población a lo largo del tiempo (al contrario que un corte de la población)³. Consistente con esta idea, Rothman, en su texto de 1986, indica que la palabra longitudinal denota la existencia de un intervalo de tiempo entre la exposición y el comienzo de la enfermedad⁴. Bajo esta acepción, el estudio de casos y controles, que es una estrategia de muestreo para representar esa experiencia de la población a lo largo del tiempo (sobre todo bajo las ideas de Miettinen), también sería un estudio longitudinal. De igual forma es coincidente con esta idea Abramson, que además diferencia los estudios descriptivos longitudinales (estudios de cambio) de los analíticos longitudinales, que incluyen dentro a los estudios de casos y controles⁵. Kleinbaum et al⁶ así mismo definen el término longitudinal en oposición al transversal pero, con un matiz algo diferente, hablan de «experiencia longitudinal» de una población (frente a «experiencia transversal») e implica para ellos la realización de al menos dos series de observaciones a lo largo de un periodo de seguimiento. Excluyen estos últimos autores a los estudios de casos y controles. Kahn y Sempos⁷ tampoco tienen un epígrafe para estos estudios y en el índice por palabras clave, en la entrada «estudio longitudinal» se lee «ver estudio prospectivo».

Esto lo refleja el Diccionario de Epidemiología dirigido por Last, que considera el término «estudio longitudinal» como sinónimo de estudio de cohortes o estudio de seguimiento⁸. En el texto clásico de Breslow y Day sobre los estudios de cohortes, el término longitudinal se considera equivalente al de cohorte y se utiliza de manera indistinta⁹. No obstante, Cook y Ware¹⁰ definieron el estudio longitudinal como aquél en el que un mismo individuo es observado en más de una ocasión y lo diferenciaron de los estudios de seguimiento, en los que los individuos son seguidos hasta la ocurrencia de un suceso tal como la muerte o una enfermedad (aunque este suceso es ya la segunda observación).

A partir de 1990, varios textos consideran el término longitudinal equivalente a otros nombres, aunque la mayoría lo omiten. Reflejo de ello es el libro codirigido por Rothman y Greenland¹¹, en el que no hay un apartado específico para los estudios longitudinales dentro de los capítulos dedicados al diseño, y también coincide con esta tendencia la Enciclopedia de Métodos Epidemiológicos¹², que no ofrece una entrada específica para este tipo de estudios. La cuarta edición del Diccionario de Epidemiología de Last reproduce su entrada de ediciones anteriores¹³. Gordis¹⁴ lo considera sinónimo de estudio de cohortes prospectivo concurrente. Aday¹⁵ sigue parcialmente las ideas de Abramson, ya mencionadas, y diferencia los estudios descriptivos (varios estudios transversales secuenciados en el tiempo) de los analíticos, entre los que están los estudios de cohortes prospectivos o longitudinales.

En otros terrenos de la medicina clínica, el sentido de longitudinal se considera opuesto al transversal y se equipara a cohorte, con frecuencia prospectiva. Esto se comprueba, por ejemplo, en las publicaciones centradas en el campo de la menopausia¹⁶.

El estudio longitudinal en la estadística

Aquí las ideas están mucho más claras: un estudio longitudinal es el que implica más de dos mediciones a lo largo de un seguimiento; deben ser más de dos, ya que todo estudio de cohortes tiene este número de mediciones, la del principio y la del final del seguimiento. Éste es el concepto existente en el texto mencionado de Goldstein de 1979. En ese mismo año Rosner era explícito al indicar que los datos longitudinales implican mediciones repetidas en los sujetos a lo largo del tiempo, proponiendo un nuevo procedimiento de análisis para ese tipo de datos¹⁷. Desde ese momento, los artículos en revistas de estadística (por ejemplo¹⁸⁻²²) y textos²³⁻²⁵ son consistentes en el mismo concepto.

Dos obras de referencia en epidemiología, aunque no definen en el apartado correspondiente los estudios longitudinales, coinciden con la noción estadística prevaleciente. En el libro codirigido por Rothman y Greenland, dentro del capítulo Introducción a la modelación de la regresión, el propio Greenland afirma que los datos longitudinales son las mediciones repetidas en los sujetos a lo largo de un periodo de tiempo y que se pueden realizar para exposiciones dependientes del tiempo (por ejemplo, tabaquismo, consumo de alcohol, dieta o presión arterial) o resultados recurrentes (por ejemplo, dolor, alergia, depresión, etc.)²⁶. En la Enciclopedia de Métodos Epidemiológicos, la entrada del «tamaño de muestra» incluye un apartado de «estudios longitudinales» en el que se ofrece la misma información proporcionada por Greenland²⁷.

Conviene matizar que la visión estadística de «estudio longitudinal» parte de un análisis de datos particular (tener en cuenta las medidas repetidas) y que lo mismo sería aplicable a los estudios de intervención, que también tienen seguimiento²⁸.

Para finalizar este apartado, en el número monográfico de *Epidemiologic Reviews* dedicado a los estudios de cohortes, Tager, en su artículo centrado en la variable resultado de los estudios de cohortes, clasifica de manera amplia los estudios de cohortes en dos grandes grupos, de «tabla de vida» y «longitudinales»²⁹, aclarando que esta clasificación es algo «artificial». Los primeros son los convencionales, en los que el resultado es una variable discreta, la exposición y la población-tiempo se resumen, se estiman incidencias y la medida principal es el riesgo relativo. Los segundos incorporan un análisis diferente, aprovechándose de las mediciones repetidas en los sujetos a lo largo del tiempo, permitiendo una inferencia, además de poblacional, a nivel individual en los cambios de un proceso a lo largo del tiempo o en las transiciones entre diferentes estados de salud y la enfermedad.

Las ideas anteriores denotan que en epidemiología hay una tendencia a esquivar el concepto de estudio longitudinal. No obstante, resumiendo las ideas comentadas con anterioridad, la noción de estudio longitudinal hace referencia al estudio de cohortes en el que se realizan más de dos mediciones a lo largo del tiempo y en el que se realiza un análisis que tiene en cuenta las diferentes medidas. Los tres elementos claves son: seguimiento, más de dos medidas y un análisis que las tenga en cuenta. Esto puede hacerse de manera prospectiva o retrospectiva, y el estudio puede ser de observación o de intervención.

DIFERENCIAS ENTRE LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES Y LOS DE TABLA DE VIDA

En la tabla 1 se resumen las características generales de ambos tipos de diseños. Los estudios de cohortes tipo tabla de vida son los que resumen la exposición y la enfermedad en los grupos que se comparan, por ejemplo, frecuencia del cáncer de pulmón en fumadores y no fumadores. La inferencia proporcionada por estos estudios se refiere a medias poblacionales. Llevan implícita la asunción de que la exposición actúa de manera constante en el tiempo y tiene un efecto también constante por unidad de tiempo a lo largo del seguimiento, y sólo pueden proporcionar una inferencia limitada sobre la dependencia en el tiempo de las asociaciones entre la exposición y el efecto²⁹. Un ejemplo de este tipo de estudio puede ser el *Nurses' Health Study*, con más 120.000 enfermeras en 11 estados de EE.UU., en el que la exposición acumulada a los anticonceptivos orales se valoró como factor de riesgo del cáncer de mama³⁰.

Los estudios longitudinales en cualquier momento se pueden comportar como los estudios tipo tabla de vida. Pueden además realizar inferencias también a nivel individual, valoran el cambio de procesos a lo lar-

Tabla 1

Características de los estudios de cohortes de tabla de vida (TV) y longitudinales (L).

Característica	Comentario
Selección de los sujetos TV: nivel de exposición al inicio de la cohorte L: Además, puede estar no relacionado con el nivel de una exposición única y explícita (estudio de «historia natural»)	Cada grupo de exposición debe ser representativo de la población Lo mismo que los TV Los sujetos deben ser representativos de la población diana. La población diana puede ser sujetos con problemas de salud conocidos
Tiempo TV: lo resumen L: lo resumen y pueden evaluar ciertos efectos explícitamente	Estiman incidencias medias durante el seguimiento, por edades, o épocas Además, pueden separar los efectos de cohorte y edad, modelar las asociaciones relacionadas con el tiempo entre las observaciones a lo largo del seguimiento, y la correlación del efecto sobre varios intervalos de tiempo.
Exposición TV: Basal, resumirla o categorizarla LV: Además, pueden formular explícitamente la dependencia en el tiempo del efecto	Categoriza los sujetos según su exposición inicial o según medidas acumuladas de la misma (medidas durante el seguimiento) y calcular exposiciones promedio durante todo el periodo o fracciones. Además, evalúa los efectos de la nueva exposición durante el seguimiento sobre los acumulados hasta el inicio del mismo. Distingue efectos sobre los individuos de efectos promedio poblacionales. Evalúa la asociación exposición-efecto en cualquier momento de la historia de los sujetos, y la exposición actual sobre perfiles de exposición pasados.
Resultado o efecto TV: Primera ocurrencia del mismo L: Además, tasa de cambio (crecer, declinar) y transiciones entre estados de salud. Correlación del efecto en el tiempo.	Malo para efectos "continuos", que se categorizan perdiéndose información. Las mediciones: tasa, riesgo, y sus cocientes. Además, describe la historia natural de un proceso, de estadios precursores, y elimina la restricción de la primera ocurrencia de un proceso de salud.
Inferencia TV: medias de grupo o poblacionales L: Además, inferencia a nivel individual e historia natural del proceso	Sólo se establecen conclusiones a nivel de grupo, no a nivel individual. Lo ya mencionado.

Fuente: ²⁹

go del tiempo y las transiciones entre los distintos estados de salud-enfermedad. Un ejemplo, al igual que el Nurses' Health Study, prolífico en publicaciones, es el MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*), en el que se reclutaron casi 5000 varones en cuatro ciudades estadounidenses³¹. Cuando se miden cambios de una variable en función del tiempo, en el diseño hay que tener en cuenta la duración del seguimiento y el espaciamiento de las mediciones³².

PARTICULARIDADES DE LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES

Al realizarse mediciones a lo largo del tiempo, el **control de calidad** juega un papel esencial. Hay que garantizar que todas las mediciones se realicen en el momento oportuno y con técnicas normalizadas. La larga duración de algunos estudios obliga a prestar una atención especial al cambio de personal, al deterioro de los equipos, al cambio de tec-

nologías y a las inconsistencias de las respuestas de los participantes a lo largo del tiempo³³.

Existe una **mayor probabilidad de abandono** durante el seguimiento. Los factores que intervienen en ello son varios³⁴:

- La definición de una población según un criterio inestable. Por ejemplo, vivir en un área geográfica concreta puede motivar que participantes con cambios de domicilio no sean elegibles en fases posteriores.
- Será mayor cuando en los respondedores que no se contactan una vez, no se vuelve a intentar establecer el contacto en fases posteriores del seguimiento.
- El objeto del estudio influye; por ejemplo, en un estudio de ciencia política los no interesados en política abandonarán más.
- La cantidad de atención personal dedicada a los respondedores. Las entrevistas telefónicas y por carta son menos personales que las que se realizan cara a cara, y no se aprovechan para fortalecer los vínculos con el estudio.
- El tiempo invertido por el respondedor en satisfacer la demanda de información de los investigadores. Cuanto mayor sea, mayor será la frecuencia de abandonos.
- La frecuencia del contacto puede también influir, aunque no todos están de acuerdo. Hay estudios que han documentado que un exceso de contactos perjudica el seguimiento, mientras que otros, o no han encontrado relación o ésta es negativa.

Para evitar los abandonos conviene establecer estrategias con el fin de retener y rastrear a los miembros participantes. Debe valorarse al comienzo la voluntad de partici-

pación e informar de lo que se espera de los participantes. Hay que establecer puentes de unión con los participantes mediante el envío de cartas de felicitación, actualizaciones del estudio, etc. La frecuencia de contacto debe ser regular. El personal del estudio debe ser entusiasta, con facilidad de comunicación, que responda rápida y adecuadamente a los problemas de los participantes y adaptable a sus necesidades. No hay que desdeñar dar incentivos que motiven la continuación en el estudio³⁵.

En tercer lugar, otro problema de mayor calibre frente a otros estudios de cohortes es la **existencia de datos perdidos**. Si se requiere que un participante tenga todas las mediciones hechas, puede producir un problema similar al de los abandonos durante el seguimiento. Para ello se han desarrollado técnicas de imputación de valores perdidos y, aunque se ha sugerido que pueden no ser necesarias si se aplican las ecuaciones de estimación generalizadas (análisis GEE)³⁶, se ha comprobado que otros procedimientos dan mejores resultados, incluso cuando las pérdidas son completamente aleatorias³⁷. Con frecuencia las pérdidas de información son diferenciales y se pierden más mediciones en los pacientes con un peor nivel de salud. Se recomienda en estos casos que la imputación de datos se haga teniendo en cuenta los datos ya existentes del propio individuo al que le faltan³⁸.

Análisis

En el análisis de los estudios longitudinales es posible tratar covariables dependientes del tiempo que pueden a la vez influir sobre la exposición en estudio y ser influidas por ella (variables que se comportan simultáneamente como confundidoras e intermedias entre exposición y efecto). También, de manera similar, permite controlar resultados recurrentes que pueden actuar sobre la exposición y ser ocasionados por ella (se comportan a la vez como confundidores y efectos)²⁶.

El análisis longitudinal se puede utilizar cuando existen mediciones del efecto y/o de la exposición en diferentes momentos del tiempo. Supongamos que la relación entre una variable dependiente Y es función de una variable X que cambia en el tiempo (témpero-dependiente) y otra Z que es estable en el tiempo (témpero-independiente), que se estudian N sujetos en K momentos del tiempo, lo cual se expresa según la ecuación siguiente¹⁷:

$$Y_{it} = \beta x_{it} + z_i \alpha + \varepsilon_{it}$$

donde el subíndice i hace referencia al individuo, el t al momento del tiempo y ε es un término de error (Z no cambia al ser estable y por eso tiene un solo subíndice). La existencia de varias mediciones permite estimar el coeficiente β sin necesidad de conocer el valor de la variable estable, al realizar una regresión de la diferencia en el efecto (Y) sobre la diferencia de valores de las variables independientes:

$$Y_{it} - Y_{i1} = \beta(x_{it} - x_{i1}) + \alpha(z_i - z_i) + \varepsilon_{it} - \varepsilon_{i1} = \beta(x_{it} - x_{i1}) + \varepsilon_{it} - \varepsilon_{i1}$$

Es decir, no es necesario saber el valor de las variables témpero-independientes (o estables) en el tiempo. Esto supone una ventaja sobre otros análisis, en los que hay que conocer dichas variables. El modelo anterior es fácilmente generalizable a un vector multivariable de factores cambiantes en el tiempo.

El análisis longitudinal se realiza dentro del contexto de los modelos lineales generalizados y tiene dos objetivos: adoptar las herramientas convencionales de regresión, en las que se relaciona el efecto con las diferentes exposiciones y tener en cuenta la correlación de las medidas entre sujetos. Este último aspecto es muy importante. Suponga que analiza el efecto del crecimiento sobre la presión arterial; los valores de presión arterial de un sujeto en los distintos exámenes realizados dependen del valor inicial o basal y por ello hay que tenerlo en cuenta.

Por ejemplo, el análisis longitudinal se podría realizar en una cohorte infantil en la que se valora como exposición principal la deficiencia de vitamina A (que puede cambiar en el tiempo) sobre el riesgo de infección (que puede ser múltiple a lo largo del tiempo), controlando la influencia de la edad, el peso y la talla (variables témpero-dependientes). El análisis longitudinal se puede clasificar en tres grandes grupos³⁹:

- a) Modelos marginales: combinan las diferentes mediciones (que son cortes en el tiempo) de la prevalencia de la exposición para obtener una prevalencia media u otra medida resumen de la exposición a lo largo del tiempo, y la relaciona con la frecuencia de la enfermedad. El elemento longitudinal es la edad o la duración del seguimiento en el análisis de regresión. Los coeficientes de este tipo de modelos se transforman en una razón de prevalencias poblacionales; en el ejemplo de la vitamina A y la infección sería la prevalencia de infección en niños con deficiencia de vitamina A dividida por la prevalencia de infección en niños sin déficit de vitamina A.
- b) Los modelos de transición realizan una regresión del resultado presente sobre valores pasados y sobre las exposiciones pasadas y presentes. Un ejemplo de ellos son los modelos de Markov. Los coeficientes del modelo se transforman directamente en un cociente de incidencias, esto es, en RRs; en el ejemplo sería el RR del déficit de vitamina A sobre la infección.
- c) Los modelos de efectos aleatorios permiten que cada individuo tenga parámetros de regresión únicos, y existen procedimientos para resultados normalizados, binarios y datos de persona-tiempo. Los coeficientes del modelo se transforman en una odds ratio

referida al individuo, que se asume constante en toda la población; en el ejemplo sería la odds de infección en un niño con déficit de vitamina A frente a la odds de infección en el mismo niño sin deficiencia de vitamina A.

Los modelos lineales, logístico, de Poisson y muchos análisis de supervivencia se pueden considerar casos particulares de modelos lineales generalizados. Hay procedimientos que permiten las entradas tardías o en momentos diferentes y de manera desigual en la observación de una cohorte.

Además de los modelos paramétricos indicados en el párrafo anterior, es posible el análisis mediante métodos no paramétricos; por ejemplo, el uso de análisis funcional con *splines* ha sido revisado recientemente^{40,41}.

Se han mencionado varios textos específicos sobre análisis de datos longitudinales. Uno de ellos ofrece incluso ejemplos con las rutinas a escribir para realizar correctamente el análisis usando diferentes paquetes estadísticos convencionales (STATA, SAS, SPSS)²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Chinn S. Longitudinal studies: objectives and ethical considerations. *Rev Epidém Santé Publ* 1989; 37: 417-29.
- Goldstein H. The design and analysis of longitudinal studies. Londres: Academic Press, 1979.
- Miettinen OS. Theoretical epidemiology: principles of occurrence research in medicine. Nueva York: Wiley; 1985.
- Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little-Brown; 1986.
- Abramson JH. Classification of epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 819-20.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.
- Kahn HA, Sempos CT. Statistical methods in epidemiology. Nueva York: Oxford University Press; 1989.
- Last JM. A dictionary of epidemiology. 2ª ed. Nueva York: Oxford Univ. Press; 1988.
- Beslow NE, Day NE. Statistical methods for cancer research. Volume II- The design and analysis of cohort studies. Lión: IARC Scientific Publications; 1987.
- Cook NR, Ware JH. Design and analysis methods for longitudinal research. *Annu Rev Public Health* 1983;4:1-24.
- Rothman KJ, Greenland S, editores. Modern Epidemiology. 2ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998.
- Gail MH, Benichou J, editores. Encyclopedia of epidemiologic methods. Chichester: Wiley; 2000.
- Last JM. A dictionary of epidemiology. 4ª ed. Nueva York: Oxford Univ. Press; 2000.
- Gordis L. Epidemiology. Filadelfia: Saunders; 1996. p. 119.
- Aday LA. Designing and conducting health surveys. 2ª ed. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1996. p. 29-30.
- Collins A, Landgren B-M. Longitudinal research on the menopause: methodological challenges. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 579-80.
- Rosner B. The análisis of longitudinal data in epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1979; 32: 163-73.
- Louis TA. General methods for analysing repeated measures. *Stat Med* 1988; 7: 29-45.
- Ware JH, Lipsitz S. Issues in the analysis of repeated categorical outcomes. *Stat Med* 1988; 7: 95-107.
- Landis JR, Miller ME. Some general methods for the analysis of categorical data in longitudinal studies. *Stat Med* 1988; 7: 29-45.
- Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med* 1992; 11: 1825-39.
- Carlin JB, Wolfe R, Coffey C, Patton GC. Analysis of binary outcomes in longitudinal studies using weighted estimating equations and discrete-time survival methods: prevalence and incidence of smoking in an adolescent cohort. *Stat Med* 1999; 18: 2655-79.

23. Dwyer JH, Feinleib M, Lippert P, Hoffmeister H. Statistical models for longitudinal studies of health. Nueva York: Oxford University Press; 1992.
24. Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. Analysis of longitudinal data. 2ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
25. Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology. A practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
26. Greenland S. Introduction to regression modeling. En: Rothman KJ, Greenland S, editores. Modern Epidemiology. 2ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998. p. 359-432.
27. Liu G. Sample size for epidemiologic studies. En: Gail MH, Benichou J, editores. Encyclopedia of epidemiologic methods. Chichester: Wiley; 2000. p. 787-788.
28. Galbraith S, Marschner IC. Guidelines for the design of clinical trials with longitudinal outcomes. *Controlled Clin Trials* 2002; 23: 257-73.
29. Tager IB. Outcomes of cohort studies. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 15-28.
30. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, et al. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 1986; 255: 58-61.
31. Muñoz A, Kirby AJ, He YD. Long-term survivors with HIV-infection: incubation period and longitudinal patterns of CD4+ lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 496-505.
32. Schlesselman KK. Planning a longitudinal study. II. Frequency of measurement and study duration. *J Chron Dis* 1973; 26: 561-70.
33. Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality assurance and quality control in longitudinal studies. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 71-80.
34. Deeg DJH, van Tilburg T, Smit JH, de Leeuw ED. Attrition in the Longitudinal Aging Study Amsterdam: The effect of differential inclusion in side studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 319-28.
35. Hunt JR, White E. Retaining and tracking cohort study members. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 57-70.
36. Twisk J, de Vente W. Attrition in longitudinal studies: how to deal with missing data. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 329-37.
37. Touloumi G, Babiker AG, Pocock SJ, Darbyshire JH. Impact of missing data due to drop-outs on estimators for rates of change in longitudinal studies: a simulation study. *Stat Med* 2001; 20: 3715-28.
38. Engels JM, Diehr P. Imputation of missing longitudinal data: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 968-76.
39. Samet JM, Muñoz A. Evolution of the cohort studies. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 1-14.
40. Guo W. Functional data analysis in longitudinal settings using smoothing splines. *Stat Meth Med Res* 2004; 13: 49-62.
41. Zhang H. Mixed effects multivariate adaptive splines model for the analysis of longitudinal and growth curve data. *Stat Meth Med Res* 2004; 13: 63-82.

COLABORACIÓN ESPECIAL**LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES****Ignacio Balaguer Vintó**

Cardiólogo Emérito del Hospital de Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

Los estudios longitudinales de cohortes bien definidas han contribuido a la identificación de los factores de riesgo de la cardiopatía coronaria y otras complicaciones clínicas de la aterosclerosis. Después de comentar las conclusiones de los estudios de la aterosclerosis experimental y los factores de riesgo sugeridos por el estudio de una serie de infartos de miocardio en adultos jóvenes en comparación con controles apareados, se expone la metodología, el desarrollo y los resultados de los estudios longitudinales realizados en Estados Unidos desde 1949: Twin Cities, Framingham, Pooling Project, Western Collaborative, Puerto Rico, Evans County, NI-HON-SAN, San Francisco, Harvard, Bogalusa y CARDIA. Se presta especial atención a las hipótesis propuestas al inicio del estudio de Framingham y a los obstáculos y cambios para continuar el proyecto después de los primeros veinticuatro años. A continuación se expone el Seven Countries Study, ideado y dirigido por Ancel Keys y primer estudio realizado con metodología centralizada en varios países, y los estudios longitudinales realizados en diversos países de Europa: Whitehall, Manresa, París, British Regional, Northwick Park, Caerphilly, Speedwell, PROCAM. Se analiza el papel de los estudios longitudinales en la metodología de los estudios posteriores: hijos e hijas de los participantes en Framingham, estudios longitudinales basados en cuestionarios, estudios de otros posibles factores de riesgo, prevalencia de factores de riesgo en estudios retrospectivos, ensayos de intervención primaria (MRFT, WHO European Collaborative Trial y el de Goteburgo) y la participación de los equipos entrenados en el Proyecto MONICA. Se señalan los temas todavía en debate en relación con la metodología y los resultados de los estudios longitudinales: exámenes periódicos de los participantes en las cohortes de los estudios epidemiológicos, cambios en la definición de nuevos casos de accidentes vasculares agudos, uso y selección de funciones de riesgo basadas en cartas coronarias para calcular el riesgo individual y factores de riesgo todavía desconocidos.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Prevención. Estudios longitudinales. Factores de riesgo. Estudios de cohortes. Cardiopatía coronaria. Mortalidad. Infarto de miocardio. Colesterol. Hipertensión. Tabaco. Índice de masa corporal.

ABSTRACT**Longitudinal Studies in the Prevention of Cardiovascular Diseases**

Longitudinal studies of well defined cohorts have contributed to the identification of risk factors of coronary heart disease and other clinical complications of atherosclerosis. After commenting on the conclusions of experimental atherosclerosis and risk factors suggested by the study of a series of myocardial infarction in young adults and their matched controls, we discuss the methodology, management and results of longitudinal studies carried out in the United States since 1949: Twin Cities, Framingham, Pooling Project, Western Collaborative, Puerto Rico Evans County, NI-HON-SAN, San Francisco, Harvard, Bogalusa and CARDIA. Special attention is given to the hypothesis proposed at the beginning of the Framingham Study and the obstacles and changes to continue the project after the first twenty-four years. We also expose the Seven Countries Study, designed and managed by Ancel Keys, as the first study performed with centralized methodology in various countries, and the studies in various European countries: Whitehall, Manresa, Paris, British Regional, Northwick Park, Caerphilly, Speedwell and PROCAM. We analyse the role of the longitudinal studies in the methodology of later studies: sons and daughters of the Framingham participants, longitudinal studies based on questionnaires, studies of the other risk factors, prevalence of risk factors in retrospective studies, trials of primary prevention (MRFIT, WHO European Collaborative Trial and Goteburg Study) and the participation of the trained teams in the MONICA Project. We present the issues still under debate in connection with the methodology and results of the longitudinal studies: problems in the periodic examination of the participants in the epidemiologic studies, changes in definition of the new cases of acute cardiovascular events, use and selection of risk functions based on coronary charts to calculate the individual risk and cardiovascular risk factors as yet unknown.

Key words: Cardiovascular diseases. Prevention. Longitudinal studies. Risk factors. Cohort studies. Ischaemic heart disease. Coronary heart disease. Mortality. Myocardial infarction. Cholesterol. Hypertension. Tobacco. Body mass index.

Correspondencia:
Ignacio Balaguer Vintó
Pi i Margall 19, primero, primera.
08024 Barcelona
Correo electrónico: 2297ibv@comb.es

INTRODUCCIÓN

Los estudios longitudinales de observación de cohortes bien definidas han contribuido a la identificación de los datos biológicos y hábitos de vida asociados con mayor riesgo de presentar cardiopatía coronaria clínica y, con menor precisión, de las complicaciones de la aterosclerosis cerebral y periférica. Los principales impulsores de estos estudios fueron profesionales con experiencia que les había llevado a sospechar el papel de lo que denominaron factores de riesgo, creían que su identificación permitiría la prevención o el retraso de la aparición de accidentes cardiovasculares y que el seguimiento de cohortes podría ser útil para confirmarlo. Los métodos utilizados fueron sencillos, como correspondía a su formación y a la metodología existente cuando iniciaron estos estudios. La actual popularidad de los resultados de estos estudios justifica revisar sus aportaciones y también sus límites, aunque en esta exposición no podré prescindir de mi experiencia personal y la amistad que he tenido con sus principales protagonistas.

Precedentes de los estudios longitudinales cardiovasculares

El cardiólogo Paul Dudley White (1886-1973) fue protagonista de la fase previa. Con otros cardiólogos, entre ellos Samuel Levine y HB Sprague, desde 1946 empezó a seleccionar a personas relativamente jóvenes que habían sufrido infarto de miocardio. Paul D White convenció a Menard M Gertler para que se dedicara a realizar un estudio transversal de un número suficiente de personas con infarto de miocardio antes de los 40 años y a las que examinaron antes de cumplir 50 años. Reunieron 97 hombres y 3 mujeres para el estudio transversal que publicaron en un libro en 1954¹. Excluyeron a los sujetos que estaban diagnosticados de diabetes y a los que tenían hipertensión en el momento del examen. Como grupo control seleccionaron a 146 individuos y 97 de ellos fueron

apareados con cada uno de los casos por edad, altura, peso, tipo físico, origen, tipo de ocupación y nivel de actividad física. La elevada proporción de fumadores tanto entre los casos como entre los controles (90% de los enfermos coronarios y 66% de los controles) explica que en aquel momento no se considerase el tabaco como factor de riesgo. Era la situación existente en los hombres adultos relativamente jóvenes de Estados Unidos al acabar la primera mitad del siglo XX y puede contribuir a explicar que la enfermedad coronaria alcanzase entonces su carácter epidémico. Casos y controles diferían en el colesterol sérico con 286,5 mg de promedio de colesterol en los enfermos coronarios y 241,9 mg en los controles. Los autores reconocieron que la hipercolesterolemia de los enfermos coronarios no se explicaba por diferencias en la dieta, por lo que dieron importancia al componente endógeno. Otro de los hallazgos fue que los niveles altos de colesterol y de ácido úrico en los enfermos coronarios menores de 40 años se correlacionaban con un biotipo al que denominaron mesomorfo-endomorfo, más frecuente en los enfermos en comparación con los controles. La confirmación y la ampliación de estas observaciones motivaron los estudios longitudinales de observación.

Los estudios longitudinales cardiovasculares en Estados Unidos

Los estudios longitudinales principales se realizaron en Estados Unidos entre 1947 y 1970 y sirvieron de estímulo y modelo para los que se realizaron posteriormente en otros países.

El Twin Cities Prospective Study

El primer estudio de tipo longitudinal lo inició Ancel Keys en el invierno de 1947-48. Enviaron una carta de invitación a 1.000 industriales y profesionales de St Paul-Minneapolis que tenían empleo considerado

como estable. Seleccionaron a las cincuenta personas más obesas y a las cincuenta más delgadas, cincuenta muy activas y las restantes al azar, hasta un total de 300 que después del examen se redujeron a 281 personas sin cardiopatías ni diabetes. La mayoría de los individuos incluidos pertenecían a la clase alta de un núcleo urbano y eran originarios por sus antepasados de las Islas Británicas, Escandinavia o Alemania. Publicaron resultados de los primeros quince años² que mostraban una mortalidad muy inferior a la del promedio de Estados Unidos de la misma edad, lo que atribuyeron a la selección de los participantes, el nivel educativo y el beneficio del examen anual, por lo que el estudio no fue incluido en análisis posteriores al corresponder a un grupo de voluntarios y no a un colectivo definido.

El estudio de la ciudad de Framingham

En el año 1949 Cassius J Van Slyke, que dirigía el recién creado *National Heart Institute*, propuso a Thomas Doyle Dawber, con el que ya había trabajado antes, que tomara las riendas del estudio que se acababa de iniciar en la ciudad de Framingham, lo que hizo a lo largo de los siguientes años, pasando después el liderazgo a William B Kannel. Framingham era una ciudad de aproximadamente 28.000 habitantes, situada a 18 millas al oeste de Boston. Se escogió Framingham por la estabilidad de la población y la cooperación de los médicos. En las primeras páginas del libro publicado en 1980³, donde describe los resultados de los primeros veinticuatro años, Thomas Dawber afirma que el estudio de Framingham se inició con pleno conocimiento de las dificultades para realizar un estudio epidemiológico de este tipo a largo plazo. Con carácter profético afirma: *The Framingham Study is properly considered an exercise in clinical epidemiology*. En el estudio participó el 68,6% de los individuos convocados. El principal motivo para no acudir al examen fue el miedo a los posibles hallazgos. Dado que el número de parti-

cipantes fue inferior a lo previsto, se añadieron 740 voluntarios. La selección de una muestra representativa es esencial si el objetivo es aplicar a una población mayor los datos de incidencia o prevalencia obtenidos. Pero si el objetivo es intentar observar el valor predictivo de determinados datos a lo largo del tiempo, la necesidad de obtener una población totalmente representativa es menos importante, aunque sigue siendo deseable. No siempre acudieron todos a cada examen, el cual se realizó cada dos años, pero sumando los que acudieron a diferentes exámenes, solo se perdió el 2% de la cohorte inicial. Efectuaron los exámenes médicos jóvenes que habían completado su formación en medicina y cardiología y se habían ofrecido voluntarios para trabajar en Salud Pública durante cortos períodos de tiempo. La recogida de datos por el examen de personas aparentemente sanas no parecía un trabajo satisfactorio y estimulante para médicos entrenados para ver y tratar pacientes y ésta ha sido una razón para explicar el triunfo de la rutina y la acomodación en los exámenes de poblaciones sanas, como en nuestro medio la medicina de empresa o los llamados «chequeos».

Hipótesis iniciales que se probaron durante los primeros veinticuatro años del estudio de Framingham

Resulta interesante recordar cincuenta años más tarde las hipótesis que se querían afirmar o descartar en el Estudio de Framingham. Informan de lo que se creía e interesaba en aquel momento y nos ayudan a comprender cómo ha cambiado nuestra forma de enfocar el problema. Las hipótesis que se probaron de forma clara fueron las siguientes:

1. La cardiopatía coronaria aumenta con la edad. La relación con la edad aparecía en las estadísticas de mortalidad. Lo que sorprendía era ver adultos jóvenes con clínica de cardiopatía coronaria y para estos

pacientes se pensaba en la utilidad de identificar los factores de riesgo. También se veía que la enfermedad ocurre antes y con mayor frecuencia en los hombres. A pesar de la menor frecuencia en las mujeres relativamente jóvenes, se incluyeron hombres y mujeres entre los participantes, lo cual ha permitido disponer de información sobre la cardiopatía coronaria de la mujer norteamericana en los años cincuenta y sesenta.

2. Las personas con hipertensión desarrollan más cardiopatía coronaria que las normotensas. Esta segunda hipótesis sorprende por su clara formulación y por el lugar preferente que ocupa entre las hipótesis de Framingham. La mayoría todavía no aceptaban la relación de hipertensión y cardiopatía coronaria. Cuando se examinaron los datos de los primeros veinticuatro años, la cifra de la presión en el examen inicial mostraba que la hipertensión era factor de riesgo de la cardiopatía coronaria y de los accidentes cerebrovasculares. El papel de la presión arterial como factor de riesgo era superior cuando se tomaba como indicador la presión del último examen anterior al evento.

3. El colesterol elevado está asociado con el riesgo de cardiopatía coronaria. El estudio transversal de Gertler y White había mostrado el colesterol elevado en las personas jóvenes con infarto de miocardio y se conocía la producción de aterosclerosis experimental por la dieta con colesterol y lípidos. Comprobar esta hipótesis y ampliarla era para muchos el objetivo prioritario de los estudios longitudinales de seguimiento. El riesgo del colesterol era superior en los más jóvenes. Un hombre de 30-39 años con colesterol de 260 mg, tenía un riesgo cuatro veces superior para sufrir cardiopatía coronaria que un hombre de la misma edad con colesterol inferior a 200 mg. La relación de colesterol y riesgo solo se obtuvo en las mujeres para el grupo de edad de 40-49 años, probablemente por el número relativamente bajo de infartos.

4. Hay aumento del riesgo del desarrollo de la enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes mellitus. La descripción del papel de la diabetes como factor de riesgo fue uno de los resultados de los primeros años del estudio de Framingham. Se incluyó como diabético a todo individuo que tenía el diagnóstico de diabetes clínica antes o durante el primer examen (1,9% de la población) y se fueron agregando los sujetos diagnosticados en los exámenes posteriores. Framingham mostró la relación de la diabetes con todas las manifestaciones de la aterosclerosis, incluyendo la claudicación intermitente. La diferencia en la incidencia de casos de infarto de miocardio y de infarto cerebral aterotrombótico entre diabéticos y no diabéticos era superior en las mujeres que en los hombres. El papel de la diabetes en el riesgo no se aprovechó para la prevención hasta mucho más tarde.

5. El consumo de cigarrillos está asociado con aumento de la frecuencia de la cardiopatía coronaria. Cuando se inició el Estudio de Framingham no se había demostrado que el tabaco fuese factor de riesgo coronario debido a la ubicua difusión del hábito de fumar en la población norteamericana masculina, pero muchos pensaban que los efectos agudos de la nicotina sobre el aparato cardiovascular podían tener relación con la enfermedad coronaria y por esta razón se formuló la hipótesis. El Estudio de Framingham permitió observar que el riesgo de infarto de miocardio, y con mayor duración del estudio también el riesgo de angina de pecho, se correlacionaban con fumar cigarrillos. También se observó relación entre el hábito de fumar cigarrillos y la claudicación intermitente.

Hipótesis iniciales que no se probaron de forma convincente durante los primeros veinticuatro años del estudio de Framingham

Algunas no se han probado nunca, otras requerían más tiempo o unas condiciones

diferentes. A continuación se reproducen y comentan las hipótesis que no se probaron:

1. El uso habitual del alcohol se asocia con aumento en la incidencia de cardiopatía coronaria. En aquel momento se creía que el alcohol podía tener algún papel, aunque no parecía importante, en la enfermedad aterosclerosa, pero la atención clínica en relación con los efectos del alcohol se centraba en la cardiomiopatía de causa desconocida observada en alguno de los grandes bebedores.

2. El aumento de la actividad física se asocia con disminución en el desarrollo de la cardiopatía coronaria. Esta hipótesis se agregó poco después del inicio del Estudio de Framingham a pesar de que existían opiniones contradictorias acerca del ejercicio físico, que en parte dependían de la discusión sobre el tipo de ejercicio que podía resultar beneficioso. Los hombres sedentarios mostraban tres veces más frecuencia de cardiopatía coronaria que los muy activos y la diferencia también se observaba en las mujeres.

3. El aumento en la función del tiroides se asocia con disminución en el desarrollo de la enfermedad coronaria. La relación entre tiroides y corazón era contradictoria ya que el hipotiroidismo se asociaba con colesterol elevado y por otra parte se había recurrido a la tiroidectomía o a la irradiación del tiroides para reducir la actividad cardíaca y tratar a pacientes con ágor rebelde cuando se carecía de otros tratamientos.

4. Las cifras altas de hemoglobina o del hematocrito se asocian con aumento del desarrollo de la enfermedad coronaria. Se intentaba relacionar la viscosidad y la posible hipercoagulabilidad en la policitemia con el riesgo de trombosis arterial.

5. El aumento del peso corporal predispone a la enfermedad coronaria. Por las compañías de seguros se sabía que el

exceso de peso se acompañaba de aumento de la mortalidad total, lo que en parte se atribuía a cardiopatía coronaria. Los hombres con peso superior al 20% de la mediana tenían el doble de riesgo de cardiopatía coronaria que los hombres con peso inferior a la mediana. Entre los casos de muerte súbita, había muchos que habían perdido peso en los últimos dos años, lo que quizás podía explicarse por haber decidido perder peso después de la aparición de su enfermedad coronaria.

6. Hay una alta incidencia de cardiopatía coronaria en los que padecen gota. Se relacionaba con el ácido úrico como factor de riesgo, lo que no se confirmó de forma clara durante estos años.

Aparición de factores de riesgo no incluidos en las hipótesis iniciales

En la observación de la cohorte incluida en el Estudio de Framingham se describieron factores de riesgo que no se habían incluido en las hipótesis iniciales. Los signos de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma fueron un factor de riesgo para todas las manifestaciones de enfermedad coronaria y para el infarto cerebral aterotrombótico. Las alteraciones aisladas de la onda T también fueron indicadores del riesgo coronario. La presencia o la aparición de bloqueos de rama izquierda aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria y de infarto de miocardio. El excelente sentido clínico de Dawber le llevó a dedicar el penúltimo capítulo de su libro a la insuficiencia cardíaca congestiva. El antecedente de angina de pecho fue en Framingham un factor de riesgo de la ulterior aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. Lo comenta junto al aumento de frecuencia de la insuficiencia cardíaca con la edad y el entonces aceptado concepto de «presbicaardia». En una segunda parte muestra la relación de la insuficiencia cardíaca con la mayoría de los factores de riesgo analizados en Framingham. La hiper-

tensión es el factor que se relaciona más con la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva. El último capítulo, *The impact of Framingham Study on medical practice*, ofrece a Dawber la oportunidad para recomendar los cambios en la actitud de los médicos que pueden apoyarse en las conclusiones de los primeros veinticuatro años del Estudio de Framingham. En aquel momento lo más importante era cambiar la pesimista visión de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis como consecuencia inevitable del proceso del envejecimiento, por la visión optimista de que la aterosclerosis podía prevenirse o por lo menos retardarse.

Otras lecciones del estudio de Framingham

La duración prevista del estudio fue de veinte años. Un comité revisó en 1970 los datos obtenidos y recomendó que se suspendieran los exámenes periódicos de los participantes dado que las hipótesis más importantes ya habían sido adecuadamente examinadas. El *National Heart Institute* indicó que deberían aceptarse las decisiones del comité y por tanto concluir el estudio. Los que no estaban de acuerdo, intentaron que no se tomase la decisión de interrumpir los exámenes. Se sugirió a Thomas Dawber que buscara fondos de otras fuentes para continuarlo como un estudio privado. Con la ayuda del Centro Médico de la Universidad de Boston se lanzó una campaña y con la colaboración de fundaciones, empresas industriales, compañías de seguros e individuos privados, se obtuvieron fondos para realizar los exámenes de los veintidós y veinticuatro años. Con los datos de los primeros veinticuatro años del Estudio de Framingham. Thomas Dawber publicó su libro³. El *National Heart, Lung and Blood Institute* revisó su antigua decisión y decidió financiar la continuación del estudio con un contrato con el Centro Médico de la Universidad de Boston. Los jóvenes investigadores que encuentren dificultades en sus proyectos y los miembros de comités convencidos de su suficiencia para

juzgar, no deben olvidar este relato y recordarlo cuando Framingham es citado actualmente como la Biblia de la epidemiología cardiovascular.

Los estudios longitudinales que condujeron al Pooling Project

En 1964 adoptando el nombre de *Pooling Project* empezaron a sumarse los datos de seis estudios longitudinales que se estaban realizando en Estados Unidos y que se consideraban comparables por la metodología utilizada, y en el año 1978 se publicaron las conclusiones⁴. Se incluyeron dos estudios comunitarios de hombres y mujeres blancas, Framingham y Tecumseh, y tres realizados sólo con hombres, los funcionarios civiles de *Albany Civil* y los empleados y obreros de la Compañía del Gas y de la *Western Electric* de Chicago. En el estudio de la comunidad de Tecumseh, Michigan, se examinó a 8.641 personas entre 1959 y 1960, prestando mayor atención al papel de los factores de riesgo en el estudio transversal⁵. En el *Pooling Project* no se incluyó el *Twin Cities* de Minnesota por estimar que se trataba de un grupo de voluntarios, ni el estudio *Los Angeles Heart Study*, del que muchos datos no se habían obtenido en el examen inicial. En las conclusiones del *Pooling Project* se adivina el papel decisivo de Jeremiah Stamler, quien con Joseph Doyle y Felix Moore formó el comité editorial, cuando se afirma que la relación entre los principales factores de riesgo y la susceptibilidad de presentar cardiopatía isquémica es «consistente, fuerte, graduada e independiente, tiene una secuencia temporal y capacidad predictiva». También reconocen que existen otros factores no identificados. Las conclusiones del *Pooling Project* sirvieron para reforzar las medidas preventivas que se habían recomendado, al menos para los hombres blancos norteamericanos de mediana edad. La lista de responsables de los estudios ilustra sobre los líderes de los estudios longitudinales, la mayoría conocidos más adelante por otras activida-

des. Joseph T Doyle fue el responsable del *Albany Cardiovascular Health Center Study*, Jeremiah Stamler y David M Berkson del *Chicago Peoples Gas Company Study*, Oglesby Paul del *Chicago Western Company Study*, John M Chapman del *Los Angeles Heart Study*, Ancel Keys, Henry Blackburn y Henry L Taylor del *Minneapolis Professional and Business Men Study* y años después del *US Railroad Workers Study*, Frederick H Epstein, Millicent Higgins y Leon D Ostrander del *Tecumseh Community Health Study*. Los autores principales del *Framingham Heart Disease Epidemiology Study* fueron William B Kannel, Thomas R Dawber, William P Castelli, Tavia Gordon, Patricia M McNamara y la lista terminaba con Phillip A Wolf a quien se debe el interés por la inclusión de los accidentes cerebrovasculares.

El Western Collaborative Group Study

Lo iniciaron en 1960 M Friedman y Ray Rosenman. Incluyó a 3.154 hombres de 39-59 años reclutados en diez empresas de California. El periodo de seguimiento fue de ocho años y medio, confirmando la relación entre la cardiopatía coronaria y el nivel de colesterol, la cifra de presión y el hábito de fumar. Meyer Friedman (1911-2001) después de haberse ocupado de las cardiopatías funcionales durante los años de la segunda guerra mundial, se obsesionó con los factores psicosociales que favorecían la cardiopatía coronaria, describiendo el tipo A de conducta como el factor de riesgo principal⁶. En 1980-82 David Ragland y Richard Brand obtuvieron información del estado vital del 99% de los participantes⁷. Las cifras del colesterol, la presión sistólica y el hábito de fumar del examen inicial se relacionaban con la mortalidad coronaria a lo largo de 22 años de observación, pero Ragland y Brand concluyeron que no había relación entre la mortalidad coronaria a lo largo de 22 años y el tipo A o B, o que esta relación era de corta duración. A pesar de la traducción del

cuestionario y de su posible adaptación a distintas culturas, parece que la opinión mayoritaria confirma las conclusiones de Ragland y Brand.

El estudio de Puerto Rico

En 1964 se identificó, mediante visitas casa a casa, a los hombres de 45 a 64 años que vivían en tres áreas urbanas y cuatro áreas rurales de Puerto Rico, los cuales fueron invitados a participar en el estudio y examinados entre 1965 y 1969. Hasta 1977 entró en el estudio de seguimiento un total de 8.793 hombres de 45-64 años, que correspondía al 80% de la población identificada⁸. Mario Garcia-Palmieri ideó este estudio por el interés de conocer el papel de los factores de riesgo en una población con baja incidencia de enfermedad coronaria. Se estudiaron las diferencias en la localización del cáncer con Estados Unidos y las diferencias en la mortalidad coronaria entre zonas urbanas y rurales y con los estudios longitudinales norteamericanos. La mayor mortalidad por cardiopatía coronaria en la población urbana de Puerto Rico se explicó por la mayor presencia de los principales factores de riesgo coronario.

Otros estudios longitudinales en Estados Unidos

Entre 1960 y 1962 se realizó el examen inicial de hombres blancos y negros en Evans County, Georgia, con la finalidad de comparar la prevalencia de factores de riesgo en hombres blancos y negros e iniciar un estudio longitudinal cuyos datos de publicaron en 1971⁹. Otro estudio es el de la *Du Pont Company* que siguió durante muchos años la mortalidad y morbilidad después del infarto de los empleados de la empresa¹⁰.

En 1965 se inició el estudio NI-HON-SAN examinando a individuos japoneses que vivían en Hiroshima y Nagasaki, japo-

neses o descendientes residentes en la isla de Oahu en Hawai y en San Francisco. A los doce años de observación se veía que las diferencias en mortalidad coronaria se correspondían con las diferencias en la prevalencia de los principales factores de riesgo en el examen inicial¹¹. Ralph Paffenbarger, profesor de Epidemiología de la Universidad de Stanford, estudió los beneficios del ejercicio físico por el seguimiento durante 22 años de los obreros del puerto de San Francisco¹² y durante 10 años de los antiguos alumnos de Universidad de Harvard¹³. Los estudios longitudinales en niños y jóvenes se iniciaron con el *Bogalusa Heart Study* que empezó entre 1973 y 1983 con el examen de cuatro poblaciones biraciales en Bogalusa, Louisiana¹⁴ y en 1984 con el estudio *CARDIA* (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) con el examen de 5.116 hombres y mujeres, blancos y negros de 18-30 años en cuatro áreas (Birmingham, Chicago, Minneapolis, Oakland) observando de entrada más peso en los negros y más consumo de tabaco en los de nivel educativo más bajo¹⁵. El Bogalusa recibió el apoyo de la Universidad de Louisiana. El *CARDIA* sumó la experiencia de los diversos centros participantes (la Universidad de Alabama, la Northwestern University de Chicago, la Universidad de Minnesota y el Programa Kaiser de California) con el apoyo del NHLBI representado por Peter Savage.

El estudio longitudinal internacional de Ancel Keys: El Seven Countries Study

En el Congreso Mundial de Cardiología celebrado en Washington en septiembre de 1954, Noboru Kimura (1911-1983) que había trabajado para la Fundación Rockefeller, presentó los datos de diez mil autopsias de japoneses comparando la esclerosis arterial con la encontrada en autopsias de Minnesota ofrecidas por White y colaboradores¹⁶. Las diferencias llevaron a Ancel Keys a aumentar su curiosidad para iniciar estudios en diversas poblaciones. Las cifras

bajas de colesterol del suero en la población general de los países del norte del Mediterráneo observadas en Nápoles y Madrid en 1952, en contraste con el colesterol elevado de las minorías de alto nivel socioeconómico y la reducida incidencia de cardiopatía coronaria según la opinión de los médicos de estos países, llevaron a Ancel Keys a empezar en 1957 en Italia un estudio longitudinal de seguimiento de cohortes de hombres de 40 a 59 años de diferentes países, conocido con el nombre de *Seven Countries Study*¹⁷. Ancel Keys explica las dificultades que encontró para que tomasen en consideración su hipótesis de relación de la dieta con la cardiopatía coronaria. Durante el periodo inicial solo convenció a Flaminio Fidanza, joven colaborador del profesor de Fisiología de Nápoles y Frederick Epstein, que había participado en el estudio de Tecumseh. Con el apoyo logístico del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Minnesota y ayudas externas limitadas, Ancel y Margaret Keys empezaron el examen de cohortes transversales de hombres de 40-59 años aprovechando los vacaciones de verano, incluyendo en el examen la determinación del colesterol. La colaboración de Paul D White fue decisiva al comienzo para abrirles todas las puertas. Los investigadores que se incorporaron al *Seven Countries Study* fueron atraídos para probar la hipótesis de Ancel Keys que relacionaba la dieta de lípidos saturados con el promedio de colesterol de la muestra y la frecuencia de la enfermedad. Fueron entrenados en el examen inicial de las cohortes incluidas en el estudio, siempre bajo la guía del grupo de la Universidad de Minnesota, donde se reexaminaban todos los datos. Se trataba de varios estudios longitudinales, obteniéndose datos de las cohortes incluidas a los cinco¹⁸, diez¹⁹, quince^{20,21} y a los veinticinco años^{22,23}. Los datos de la dieta se obtuvieron por interrogatorio y a una muestra de 50 a 60 hombres de cada cohorte de los alimentos de una semana y envío de los equivalentes del peso al laboratorio de Holanda. Henry Blackburn y Henry Taylor analizaron y siguieron la cohorte de ferro-

viarios de Estados Unidos. Martin J Karvonen, Svan Punsar y Aulikki Nissinen fueron sucesivamente responsables de las dos cohortes finlandesas. Daan Kromhout ha sido el principal investigador del estudio de la ciudad de Zutphen en Holanda y promotor del subestudio de la cuantificación de la dieta. Vittorio Puddu, Flaminio Fidanza y después Alessandro Menotti aportaron las cohortes de los ferroviarios de Roma y las poblaciones de Crevalcore y Montegiorgio de Italia. Christ Aravanis y Anastasias Donatas estudiaron cohortes en las islas de Creta y Corfú de Grecia. Ratko Buzina lideró el estudio de las cohortes croatas en Dalmatia y Eslavonia, Srecko Nedeljkovic las tres cohortes serbias (Velika Krsna, Zrenjanin y profesores de la Universidad de Belgrado) y Noboru Kimura e Hironori Toshima las dos rurales del Japón (Tanushimaru y Ushibuka). El *Seven Countries Study* mostró por primera vez diferencias importantes de la frecuencia de la cardiopatía coronaria entre países. Estas diferencias se relacionaban con el consumo de grasas totales y saturadas de los países incluidos, así como con el promedio de colesterol de las cohortes. Por primera vez aparecen fórmulas para calcular el riesgo individual. Para el mismo nivel de riesgo de la cohorte de Estados Unidos, la cardiopatía coronaria era menos frecuente en las cohortes del norte de Europa y el riesgo absoluto era inferior en las cohortes del sur de Europa utilizando los datos del norte de Europa. Las diferencias podían explicarse por un menor tiempo de exposición al riesgo o por la presencia de factores protectores no identificados. A partir de estos datos nació el culto por la denominada dieta mediterránea. Los franceses lo aprovecharon para hablar de su paradoja y de la virtud del vino. St. Leger, Cochrane y Moore habían recomendado en 1979 que se renunciase a averiguar si el efecto protector del vino correspondía a algún componente que pudiera aislarse, en vez de recomendar el uso del vino con sus evidentes ventajas²⁴. La prolongación del Estudio Siete Países permitió investigar el papel del sobrepeso como factor de riesgo y

el papel de las modificaciones en la dieta en los cambios en el promedio de colesterol de una determinada población. Con acierto en su último libro hablan de una experiencia en colaboración de treinta y cinco años bajo el liderazgo de Ancel Keys²⁵. Ha sido el modelo de líder que ha dedicado su prolongada vida a una sola hipótesis y que ha sabido estimular a investigadores de muchos países, destacando siempre los aspectos positivos del esfuerzo individual y de la colaboración.

Los estudios longitudinales europeos

El *Stockholm Prospective Study* sería el más antiguo de los estudios longitudinales europeos. Fue iniciado en 1961 pero Lars Carlson y Lars Erik Böttiger lo centraron en el estudio del nivel de triglicéridos como posible factor de riesgo²⁶. Otros estudios escandinavos precoces fueron de intervención en personas que acudían al sistema sanitario y tenían hiperlipidemia o hipertensión, siendo el más conocido el realizado por Leren en Oslo. El primer estudio longitudinal de una muestra de hombres de la población general se inició en Goteburgo en 1963. En la segunda mitad de los años sesenta comienzan en Europa varios estudios longitudinales de cohortes laborales masculinas: el *Whitehall Study* de funcionarios ingleses, el estudio longitudinal de Manresa y el estudio prospectivo de empleados de París. La segunda generación de estudios europeos longitudinales comienza con el British Regional Heart Study, seguido por otros.

El estudio de Goteburgo

Gösta Tibblin y Lars Wilhelmsen que trabajaban en Sahlgren's Hospital de Goteburgo iniciaron en 1963 un estudio de seguimiento de una cohorte de hombres nacidos en 1913 y a partir de 1973 empezaron el examen de otra cohorte de los nacidos en 1923²⁷. Ambas muestras fueron escogidas al azar de la población de Goteburgo y alrede-

dores y los que ya habían padecido infarto fueron excluidos. Los de la primera cohorte fueron reexaminados varias veces y los de ambas cohortes en 1980-81. La prevalencia de los factores de riesgo tradicionales era similar en ambas cohortes, pero la frecuencia de la enfermedad fue doble en la segunda cohorte. Ancel Keys, con datos del Estudio en Siete Países, ya había mostrado las diferencias en el riesgo absoluto en el simposio que organizó Gösta Tibblin en agosto de 1971 en Skövde, Suecia²⁸. En 1980 se inició en Goteburgo otro estudio con 1.372 mujeres de 39-64 años de una muestra al azar de nacidas en dicha ciudad, a las que se invitó a examinarse y fueron seguidas durante 19 años (*The Goteborg BEDA Study*). Los valores altos de colesterol o triglicéridos prevenían el riesgo coronario, mientras que el descenso del colesterol y del hábito de fumar observados a lo largo del seguimiento coincidieron con marcado aumento de los triglicéridos y aumento moderado del IMC²⁹.

El Whitehall Study de los funcionarios ingleses

Geoffrey Rose fue el líder del grupo que realizó este estudio. Entre 1967 y 1969 se examinaron 18.403 funcionarios de Londres de 40-64 años y los resultados de los primeros cinco años fueron publicados en 1977³⁰. Se prestó atención al riesgo de mortalidad de los que presentaban isquemia con la información obtenida por la aplicación del cuestionario de angor ideado por Geoffrey Rose³¹ y un trazado electrocardiográfico, lo que puede obtenerse en un examen de pocos minutos y no requiere presencia médica. Su objetivo era facilitar la intervención en la fase de inicio de la enfermedad clínica. También señalaron el papel como factores de riesgo del consumo de cigarrillos, la presión arterial, el colesterol y la glicemia obtenida dos horas después de 50 gramos de glucosa. El sedentarismo tenía más mortalidad y no se encontró relación con el peso. Estos factores de riesgo eran predictivos de mortalidad

coronaria para la población incluida pero no lo eran para los que tenían signos de isquemia en el examen inicial. Tres años más tarde Rose y Shipley con los datos de los diez primeros años³², se preguntan si el colesterol de la mayor parte de la población de los países industrializados ya es factor de riesgo, dado que el riesgo sólo es reducido para los valores más bajos.

El Estudio de Manresa

Con Luís Tomás Abadal iniciamos en abril de 1968 el estudio longitudinal de 1.059 hombres de 30-59 años obreros y empleados de una factoría de la ciudad de Manresa, sin signos de enfermedad cardiovascular^{33,34}. Esta población ha sido seguida mediante exámenes periódicos y acceso a la información de los centros sanitarios durante veintiocho años hasta 1996, habiéndose obtenido información final de 1.021 participantes^{35,36}. En esta cohorte con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el nivel de colesterol y el consumo de cigarrillos del examen inicial se asociaron con la enfermedad coronaria observada a lo largo del período de observación. Por su parte los factores de riesgo de los accidentes cerebrovasculares fueron además de la edad, la hipertensión, el sobrepeso y la presencia de fibrilación auricular³⁵.

El Estudio prospectivo de empleados de París

Jacques Richard, Pierre Ducimetiere y François Cambien iniciaron un estudio longitudinal de empleados, empezando por policías de París, que aceptaron participar. La entrada de participantes en el estudio se prolongó durante varios años, terminando la primera serie en 1972 y la segunda en 1985. La baja frecuencia de nuevos casos de cardiopatía isquémica en Francia les llevó en 1980 a comparar sus resultados con el Seven Countries y el Pooling Project³⁷.

El British Regional Heart Study

Bajo el liderazgo de A Gerald Shaper, profesor de epidemiología clínica de Londres se inició este estudio con tres fases. La primera sirvió para comprobar las diferencias de mortalidad y morbilidad coronaria entre las diversas áreas de Inglaterra, Gales y Escocia prestando especial atención a la densidad del agua, la lluvia, la temperatura y la situación socioeconómica. En la segunda se seleccionaron 25 ciudades partiendo de los datos de la primera fase y se examinaron hombres de mediana edad, escogidos de consultas de atención primaria³⁸. Esta segunda fase se realizó entre 1978 y 1980 y la tercera, el estudio longitudinal se comenzó con 7.727 hombres de 40-59 años de 24 ciudades de Inglaterra, Gales y Escocia y los datos empezaron a publicarse con la experiencia de cinco años de seguimiento³⁹. Colesterol, presión arterial y consumo de cigarrillos tiene un alto poder predictivo, mientras que el sobrepeso, el colesterol HDL y los triglicéridos lo pierden cuando se tienen en cuenta los tres factores principales. Datos de 16 a 20 años de seguimiento han permitido estimar a largo plazo el peso de los tres principales factores de riesgo: colesterol, presión diastólica, consumo de cigarrillos⁴⁰.

El Northwick Park Heart Study

Estudio prospectivo destinado al estudio de la función hemostática en relación con el riesgo de la cardiopatía isquémica. Liderado por TW Meade, incluyó hombres y mujeres de tres lugares de trabajo en el noreste de Londres reclutados entre 1972 y 1978. En 1986 se publicaron los datos de los primeros cinco años⁴¹. Se insistió en el papel del fibrinógeno como factor de riesgo.

Los Caerphilly y Speedwell Collaborative Heart Disease Studies

También centrados en el estudio de los factores hemostáticos en una población de

4.860 hombres de mediana edad reclutados entre 1979 y 1983. Los de Caerphilly escogidos por la fecha de nacimiento en un área definida, los de Speedwell procedentes de consultas médicas⁴².

El estudio PROCAM

Entre 1979 y 1985 se reclutaron hombres y mujeres, empleados en 52 empresas dentro de un radio de 100 km de la ciudad de Münster y con edad de 16 a 65 años. La participación voluntaria osciló entre el 40 y el 80% de los elegibles. La muestra quedó formada por 5.527 hombres y 3.155 mujeres y fueron seguidos durante once años. La información posterior al examen inicial se obtuvo mediante cuestionarios. El riesgo observado era inferior al calculado con la fórmula de Framingham. El evaluar estas diferencias, Hense y col⁴³ señalan que en el PROCAM pueden pasar desapercibidos los infartos no diagnosticados y los silenciosos. Sus autores han dado a este estudio una gran difusión.

Contribución de los estudios longitudinales a los estudios posteriores

El modelo adoptado por los estudios longitudinales basado en la invitación a los posibles participantes para formar la cohorte, la realización del examen inicial de los que han aceptado participar, el seguimiento a lo largo del tiempo incluyendo en la mayoría de los estudios exámenes repetidos de los supervivientes, alcanzó con los años amplia difusión y sirvió de fuente de inspiración para otros estudios con diferencias considerables en la metodología, en particular la reducción de los exámenes iniciales y periódicos y el incremento en el uso de cuestionarios para sustituir los exámenes. El equipo de Framingham aprovechó la experiencia para realizar un segundo estudio con los hijos de los participantes. El grupo de medicina preventiva de Harvard ha organizado un estudio del personal sanitario a largo plazo

mediante cuestionarios periódicos. Los estudios longitudinales han creado las condiciones ambientales y formado los equipos capaces de poner en marcha los primeros ensayos de intervención en prevención primaria. También se han aprovechado los datos de mortalidad y de registros de nuevos casos para la valoración retrospectiva de los factores de riesgo con datos obtenidos de estudios transversales realizados con esta finalidad. Los equipos entrenados en los estudios transversales y longitudinales anteriores a 1980, fueron la base en la que se apoyó el que ha sido el proyecto más ambicioso de investigación epidemiológica en el campo cardiovascular que recibió el nombre de Proyecto MONICA, de la OMS y que ha ocupado la atención de la mayoría de los investigadores durante un cuarto de siglo.

La segunda generación de Framingham

La prolongación del estudio de Framingham les permitió realizar un segundo estudio con los hijos de la primera generación, empezando por la comparación de los niveles de los principales factores de riesgo cuando tenían la edad en que sus padres entraron en el estudio⁴⁴.

Estudios longitudinales basados en cuestionarios

Charles Hennekens y su equipo de Medicina Preventiva de Harvard han seguido 22.071 hombres médicos y 121.700 enfermeras, libres de antecedentes de enfermedad cardiovascular durante más de diez años con cuestionarios e información sobre las causas de muerte. El envío de encuestas les ha permitido adquirir información prospectiva o retrospectiva de estas dos cohortes que ofrecen garantías de objetividad por su formación profesional. Hay numerosas publicaciones con los resultados de estos estudios. Así el estudio prospectivo de los médicos ha mostrado menor mortalidad para los que

consumían cantidades moderadas de alcohol⁴⁵. Otro posible factor de riesgo asociado ha sido el contenido de vitamina C de la dieta inicial obtenida por cuestionario de 85.118 enfermeras seguidas desde entonces durante dieciséis años⁴⁶.

Estudios de otros posibles factores de riesgo

Los estudios longitudinales han mostrado su limitación para evidenciar la presencia de posibles factores de riesgo con un papel más reducido que los principales. Estas limitaciones se han puesto de manifiesto en los estudios que incluían la comparación de hábitos dietéticos, deducidos del examen inicial. Así Kay-Tee Khaw y Elizabeth Barrett-Connor siguieron 859 hombres y mujeres de 50-79 años del Rancho Bernardo del sur de California durante 12 años, partiendo de un examen inicial que incluía información de la ingesta de fibra⁴⁷. El papel de la fibra era inferior cuando se tenían en cuenta los factores de riesgo principales.

Estudios retrospectivos

Como ejemplo del uso de los estudios longitudinales para evaluar posibles factores de riesgo tenemos el aprovechamiento de los datos de la dieta en las muestras del Seven Countries Study para el estudio del consumo de pescado de la población de Zutphen⁴⁸. Otro modelo es el seguido en el estudio REGICOR donde aprovechando el registro de nuevos casos existente y los datos de mortalidad, se ha efectuado un examen de factores de riesgo en una muestra de la población de la provincia de Girona⁴⁹.

El proyecto Multifactorial Risk Factors Intervention Trial (MRFIT)

Mientras que en Europa se planteó la realización de estudios de intervención modestos pero factibles por el gasto, en Estados

Unidos se proyectó un proceso faraónico, que recibió el nombre de MRFIT. Varios centros buscaron voluntarios que se sometieran a examen. Con ello se obtuvo información de los principales factores de riesgo de una cohorte superior a 300.000 participantes. Los certificados de defunción de los que murieron en los siguientes cinco años, dieron una base muy sólida a los datos obtenidos en los estudios longitudinales. El ensayo de intervención no dio los resultados esperados⁵⁰. Los dos grupos seleccionados de individuos con alto riesgo compararon la intervención realizada por los expertos del Proyecto en cambios de conducta, con la atención sanitaria normal para personas que habían acudido voluntariamente para conocer su riesgo y eran enviados a su médico con el informe de los hallazgos del examen que confirmaban el riesgo. El aparente fracaso del proyecto, pese a su coste económico, frenó la aprobación del gasto de ulteriores proyectos de prevención. De forma no prevista el MRFIT confirmó a largo plazo la baja mortalidad cardiovascular y no cardiovascular de los que tenían bajo riesgo al inicio del MRFIT a los que se sumaron los que estaban en las mismas condiciones del proyecto de detección laboral de Chicago⁵¹.

Los primeros estudios europeos de intervención en prevención primaria

Los resultados de los estudios longitudinales llevaron a ensayar a partir de 1970 programas de intervención sobre los principales factores de riesgo, dividiendo la población en grupos de intervención y grupos de control. Se basaban en promover cambios en los hábitos que favorecían los factores de riesgo y en general había dos niveles de intervención: población general y grupo de la población con mayor riesgo. Los dos primeros estudios fueron *el WHO European Collaborative Trial in the Multifactorial Prevention of CHD*⁵²⁻⁵⁴ iniciado en Inglaterra por Geoffrey Rose, Hugh Tunstall-Pedoe y RF Heller y al que se agregaron Bélgica (Marcel Kor-

nitzer y Guy de Backer), Italia (Alessandro Menotti), Polonia (Stephan Rywik, y Jan Snajd) y España (Ignacio Balaguer Vintró, Susana Sans Menéndez y Luis Tomás Abadal) y el Multifactorial Primary Prevention Trial de Goteburgo (Lars Wilhelmsen⁵⁵).

El Proyecto MONICA de la OMS

A comienzos de los ochenta existía información procedente de poblaciones de muchos países sobre el papel de las enfermedades cardiovasculares y en particular de la cardiopatía coronaria a partir de las estadísticas de mortalidad, de los registros de accidentes agudos y de los estudios transversales y longitudinales. Zbynek Pisa, responsable de la Unidad de Enfermedades Cardiovasculares de la OMS, Ginebra, propuso aprovechar el entrenamiento y la experiencia de los investigadores para realizar un estudio más ambicioso⁵⁶, el denominado Proyecto MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). De los estudios longitudinales ya realizados el Proyecto MONICA recogía ante todo la experiencia en metodología de los exámenes de muestras de la población y la existencia de investigadores preparados en el descubrimiento y calificación de los nuevos casos. A diferencia de los estudios longitudinales, el Proyecto MONICA examinó muestras escogidas al azar al principio y al final de la población incluida en el estudio y recogió los cuadros clínicos agudos del total de la población, obteniéndose datos de 32 centros de cuatro continentes. La muestra española cuyos investigadores principales han sido Ignacio Balaguer Vintró y Susana Sans Menéndez, correspondía a cinco comarcas de Cataluña (Bages, Berguedá, Solsonés, Vallés Occidental y Vallés Oriental) e incluía varias ciudades industriales importantes como Sabadell, Terrassa, Manresa, Granollers y varias poblaciones del área metropolitana de Barcelona.

El objetivo del Proyecto MONICA ha sido observar las relaciones de los cambios

en los principales factores de riesgo (colesterol, presión, tabaco) con las modificaciones en la frecuencia de casos fatales y no fatales de cardiopatía coronaria a lo largo de diez años. El segundo objetivo ha sido observar las relaciones entre los cambios en el tratamiento de los ataques coronarios agudos y el porcentaje de muerte en los primeros 28 días. Se establecieron también objetivos para los centros que participaron en el estudio de los accidentes vasculocerebrales.

Temas todavía en debate en relación con los estudios longitudinales

Aspectos claves de los estudios longitudinales siguen siendo temas de debate e interés en los estudios que se están planeando y realizando en la actualidad.

Exámenes de los participantes en las cohortes de los estudios epidemiológicos

La experiencia acumulada a lo largo del tiempo ha mostrado la utilidad de un número limitado de observadores en los exámenes de participantes en los estudios, así como la necesidad de entrenamiento previo para obtener datos comparables. Este debe comprender el aprendizaje y la comprobación de los resultados obtenidos, tanto en el uso de técnicas de exploración como en la administración de cuestionarios. La experiencia adquirida en los estudios longitudinales efectuados en países desarrollados puede ser muy útil para objetivar y hacer comparables los datos que se obtengan en los exámenes transversales de los países en vías de desarrollo. Estos últimos son indispensables para adquirir información acerca de la futura epidemia de enfermedad cardiovascular en estos países⁵⁷.

Definición de los nuevos casos de accidentes clínicos agudos

La introducción de biomarcadores más específicos ha modificado el número de casos

en los que actualmente se puede establecer el diagnóstico de infarto de miocardio agudo. Con la finalidad de mejorar los resultados de los futuros trabajos clínicos y epidemiológicos, las sociedades científicas han redactado un documento conjunto⁵⁸. El aumento en el número de nuevos casos se debe a la introducción de la determinación de las troponinas, lo cual no sucede en todos los hospitales del mundo y por tanto las diferencias deberán tenerse en cuenta al estimar la frecuencia en especial en los países en vías de desarrollo.

Utilización de fórmulas para calcular el riesgo individual

Las primeras fórmulas para calcular el riesgo individual fueron obtenidas del *Seven Countries Study*, señalando las diferencias en el riesgo absoluto entre países, mientras se mantenían las diferencias en el riesgo relativo en cada cohorte de diversos países. En los últimos años se ha difundido el uso de la fórmula obtenida del estudio de Framingham. Esta fórmula se ha aplicado con éxito en las poblaciones del norte y oeste de Europa⁵⁹, pero dan un riesgo absoluto excesivo cuando se aplican a las poblaciones del sur de Europa⁶⁰. Con objeto de mejorar el riesgo individual en Europa, el estudio SCORE reunió los datos de mortalidad de causa cardiovascular obtenidos de 12 estudios de cohortes europeas con un total de 88.080 mujeres y 117.098 hombres. Se ofrecieron tablas de riesgo aplicables a países con riesgo elevado y otras para los países con bajo riesgo⁶¹. Estas tablas de riesgo han sido la base para las últimas recomendaciones de prevención cardiovascular promovidas por la Sociedad Europea de Cardiología y otras siete sociedades europeas⁶².

Los factores de riesgo que los estudios longitudinales han identificado y los que no han descubierto

Puede afirmarse que los estudios longitudinales han permitido reconocer en una pri-

mera etapa tres factores principales de riesgo y en una segunda otros tres, permitiendo aceptar seis factores asociados o relacionados de forma que pueden agruparse de dos en dos: colesterol total y valores inversos de colesterol HDL, hipertensión y diabetes, consumo de cigarrillos y fibrinógeno⁶³. Los datos del estudio de Framingham permiten calcular el riesgo usando los valores del cociente colesterol total/HDL, lo que se propuso como alternativa válida al de los valores del colesterol total⁶⁴, aunque sigue siendo tema de controversia en la aplicación práctica. En los estudios longitudinales que incluyeron la determinación del fibrinógeno inicial, como el de Goteburgo⁶⁵, se comprobó su papel de factor de riesgo coronario importante. Otros posibles factores, como el sobrepeso, sólo se han confirmado en los estudios de observación más prolongados y en determinadas culturas. Se han intentado evaluar otros posibles factores mediante la utilización de estudios del tipo casos y controles, a menudo extrayendo la muestra de cohortes de los estudios longitudinales. El tamaño de la fracción de riesgo no identificado sigue dependiendo de los procedimientos metodológicos utilizados para evaluar el riesgo. Pero no debe impedir tener las ideas claras sobre los puntos clave en los que debe apoyarse la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Gertler MM, White PD. Coronary Heart Disease in Young Adults. A Multidisciplinary Study. Cambridge Mass: Harvard Medical Press; 1954.
- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28: 381-95.
- Dawber TR. The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerosis Disease. Cambridge Mas. Londres: Harvard University Press; 1980.
- The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
- Epstein FH, Ostrander LD, Johnson BC, Payne MW, Hayner NS, Keller JB, Francis T. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community – Tecumseh, Michigan. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1170-88.
- Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. Final Follow-up experience of 8 ½ years. *JAMA* 1975; 233: 872-7.
- Ragland DR, Brand RJ. Coronary heart disease mortality in the Western Collaborative Group Study. Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidem* 1988; 127: 462-75.
- Garcia-Palmieri M, Sorlie PD, Havlik RJ, Costas R, Cruz-Vidal M. Urban-rural differences in 12 year coronary heart disease mortality: the Puerto Rico Heart Health Program. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 285-92.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Cassel JC, Tyroler HA. Multivariate analysis of risk of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 943-48.
- Pell S, Fayerweather WF. Trends in the incidence of myocardial infarction and in the associated mortality and morbidity in a large employed population: 1957-1983. *J Engl J Med* 1985; 312: 1005-11.
- Yano K, MacLean ChJ, Reed DM, Shimizu Y, Sasaki H, Kodama K, Kato H, Kagan A. A comparison of the 12-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidem* 1988; 127: 476-87.
- Paffenbarger RS Jr, Laughlin ME, Gima AS, Black RA. Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970; 282: 1109-13.
- Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1987; 108: 161-75.
- Croft JB, Webber LS, Parker FC, Berenson GS. Recruitment and participation of children in a long-term study of cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 436-48.
- Friedman G, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, Liu K, Savage PJ. CAR-DIA: Study design, recruitment, and some charac-

- teristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1105-16.
16. Kimura N. Análisis de 10.000 autopsias en el Japón. En *Tendencias Mundiales en Cardiología*. Madrid: Alhambra; 1958.p.25-35.
 17. The Seven Countries Study. A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology. Ed por D Kromhout, A Menotti, H Blackburn. Utrecht: Brouwer Offset; 1993.
 18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41(Suppl I): 1-211.
 19. Keys A. Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge and London, A Commonwealth Fund Book. Harvard University Press; 1980.
 20. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis Ch, Blackburn H, Buzina R et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-15.
 21. Menotti A, Conti S, Giampaoli S, Mariotti S, Signoretti P. Coronary risk factors predicting coronary and other causes of death in fifteen years. *Acta Cardiológica* 1980; 35: 107-120
 22. Kromhout D, Nissinen A, Menotti A, Bloembeg B, Pekkanen J, Giampaoli S. Total and HDL cholesterol and their correlates in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 855-63.
 23. Menotti A, Keys A, Kromhout D, Blackburn H, Aravanis Ch, Bloembeg B, Buzina R, Dontas A, Fidanza F, Giampaoli S, Karvonen M, Lanti M, Mohacek I, Nedeljkovic S, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H. Intercohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:527-36.
 24. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; i: 1017-20.
 25. Lessons for Science from the Seven Countries Study. A 35-year collaborative experience in cardiovascular disease epidemiology. H Toshima, Y Koga, H Blackburn, A Keys ed. Tokyo: Springer-Verlag; 1994.
 26. Carlson LA, Böttiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985; 218: 207-11.
 27. Welin J, Larsson R, Svandsudd N, Wilhelmsen L, Tibblin G. Why the incidence of ischaemic heart disease in Sweden is increasing? Study of men born in 1913 and 1923. *Lancet* 1983; i: 1087-89.
 28. Preventive Cardiology, Ed. Gösta Tibblin, Ancel Keys, Lars Werkö. Stockholm: Almqvist & Wiksell;1972.
 29. Johansson S, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosengren A. High lipid levels and coronary disease in women in Goteborg – outcomes and secular trends: a prospective 19 year follow-up in the BEDA study. *Eur Heart J* 2003; 24: 704-16.
 30. Rose G, Reid DD, Hamilton PJS, McCartney P, Keen H, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977; i: 105-09.
 31. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization;1982.
 32. Rose G, Shipley M. Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. *Br Med J* 1986; 293: 306-7.
 33. Tomás Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernades Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29: 127-35.
 34. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintró I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1028-36.
 35. Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintró I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20.
 36. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-54.
 37. Ducimetiere P, Richard JL, Combien F, Rakotovo R, Claude JR. Coronary heart disease in middle-aged frenchman. Comparison between Paris Prospective Study, Seven Countries Study and Pooling Project. *Lancet* 1980; i: 1346-50.
 38. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thompson AG. British Regional Heart

- Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J* 1981; 283: 179-86.
39. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 197-209.
 40. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J* 2003; 24: 1719-26.
 41. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WRS, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principals results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii: 533-7.
 42. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PhJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
 43. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
 44. Feinleib M, Garrison RJ, Stallones L, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. A comparison of blood pressure, cholesterol and cigarette smoking in parents in 1950 and children in 1970. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 291-303.
 45. Camargo CA, Hennekens ChH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997; 157: 79-85.
 46. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, Willett WC. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Med* 2003; 42: 246-52.
 47. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary fiber and reduced ischaemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1093-102.
 48. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander DC. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-09.
 49. Masiá R, Peña A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covar M, Aubó C, Elosua R and the REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-15.
 50. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Shervin R, Shih, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
 51. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland Ph. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. Findings of 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282: 2012-18.
 52. Rose G, Heller RF, Tunstall Pedoe H, Christie DGS. Heart disease prevention project: a randomised controlled trial in industry. *Br Med J* 1989; i: 747-51.
 53. Tunstall Pedoe H, Sans Menéndez S, Balaguer Vintó I, en nombre del Grupo Colaborativo Europeo de la OMS. Cambios en los factores de riesgo coronario durante 6 años de intervención en el Ensayo Multifactorial Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42, supl 1: 3-16.
 54. WHO European Collaborative Group. European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on a 6-year results. *Lancet* 1986; i: 869-72.
 55. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, Vedin A, Wilhelmsson C, Werkö L. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
 56. MONICA: Monograph and Multimedia Source Book. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors and populations trends (1979-2002). Ed Hugh Tunstall-Pedoe. Geneva: World Health Organization; 2003.
 57. Yusuf S, Reddy S, Ôunpu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. II Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-64.
 58. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for

- acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee, World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; The European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543-49.
59. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000; 320: 676-7.
60. Menotti A, Puddu PE, Lanti P. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
61. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, DeBacker G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
62. DeBacquer G, Ambrosioni E, Borch-Johansen K, Brotons C, Dallongeville J, Ebrahim S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
63. Balaguer Vintró I. Epidemiología de la cardiopatía isquémica. Avances y controversias. En *Cardiopatía isquémica*. Ed por P Zarco. Madrid: Clínicas Médicas de España, Editorial Médica Panamericana; 2000.p. 23-42.
64. Kannel WB. Contribution of Framingham Study to the conquest of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 109-12.
65. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsand-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-5.

COLABORACIÓN ESPECIAL**EL ESTUDIO PROSPECTIVO EUROPEO SOBRE CÁNCER Y NUTRICIÓN (EPIC) (#)**

Carlos A. González*(1), Carmen Navarro*(2), Carmen Martínez*(3), José R. Quirós*(4), Miren Dorronsoro*(5), Aurelio Barricarte*(6), María José Tormo (2), Antonio Agudo**(1), María Dolores Chirlaque**(2), Pilar Amiano**(5), Eva Ardanaz**(6), Guillem Pera*(1), María José Sánchez**(3), Antonio Berenguer**(1).**

* Investigador Principal

** Investigador

\$ Coordinador del Estudio EPIC

(1) Institut Català d'Oncologia, Barcelona.

(2) Consejería de Sanidad. Murcia

(3) Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

(4) Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. Oviedo

(5) Dirección de Salud de Gipuzkoa. San Sebastian

(6) Departamento de Salud de Navarra. Pamplona.

(#) El estudio EPIC ha recibido financiación del programa Europa Contra el Cáncer de la UE (Agreement SOC 99CVF2-034), del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) (Exp. 99-0024) y de las Comunidades Autónomas e Instituciones participantes. En su inicio recibió además una ayuda de la Fundación Científica de la AECC. Algunos centros reciben ayuda de la Red de centros de epidemiología y salud pública del Instituto Carlos III.

RESUMEN

EPIC es un estudio prospectivo multicéntrico coordinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, que se inició en 1993 con la recogida de datos y muestras de sangre en 23 centros de 10 países europeos: Alemania, Dinamarca, España, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Noruega, Reino Unido y Suecia. En España se realiza en 5 áreas geográficas: Asturias, Granada, Guipúzcoa, Murcia y Navarra. Se incluyeron en la cohorte 519.978 individuos (de los cuales 366.521 son mujeres) y en 385.719 de ellos se dispone de muestras de sangre por análisis de laboratorio. Hasta la fecha se han identificado 24.195 casos incidentes de cáncer. Los resultados de la comparación del consumo alimentario entre los 23 centros europeos se han publicado en el 2002, en un suplemento de una revista europea de Nutrición. Los primeros resultados obtenidos en EPIC sobre la relación de la dieta y el cáncer muestran un efecto protector del consumo de fibras, frutas y verduras sobre el cáncer colo-rectal, un efecto protector del consumo de frutas sobre el cáncer de pulmón, y de las frutas y verduras sobre el tracto digestivo superior, mientras que se ha confirmado que el alto consumo de frutas y verduras no tiene efecto sobre el cáncer de próstata. Usando un diario de 7 días para evaluar el consumo de grasas saturadas, se ha confirmado que un alto consumo de estas aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Palabras clave: Estudios de cohorte. Nutrición. Cáncer.

Correspondencia:

Carlos A. González

Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer

Institut Català d'Oncologia (ICO)

Av. Gran Vía s/n, km 2,7.

08907 L'Hospitalet. Barcelona.

Correo electrónico: cagonzalez@ico.scs.es

ABSTRACT**The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)**

EPIC is a prospective multi-center study coordinated by the International Agency for Research on Cancer (IARC) operating under the WHO which commenced in 1993 with the collecting of data and blood samples at twenty-three centers in ten European countries (Germany, Denmark, Spain, France, Greece, the Netherlands, Italy, Norway, the United Kingdom and Sweden). In Spain, this study was conducted in five geographic areas (Asturias, Granada, Guipuzcoa, Murcia and Navarre). This study included a total of 519,978 individuals (366,521 of whom were females), blood samples for laboratory analysis being available for a total of 385,719 of these individuals. To date, a total of 24,195 incident cancer cases have been identified. The results of the food intake comparison among the twenty-three European centers were published in 2002, in a European Nutrition journal supplement. The initial EPIC results concerning the relationship between diet and cancer show the intake of fiber, fruits and vegetables to have an effect on protect against colon and rectal cancer, the intake of fruits to have an effect on protect against lung cancer and the intake of fruits and vegetables on the upper digestive tract, whilst a high intake of fruits and vegetables has been shown to have no effect on prostate cancer. Using a seven-day diary for evaluating saturated fat intake, a high intake of saturated fats has been shown to increase the risk of breast cancer.

Key words: Cohort Studies. Nutrition. Cáncer

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad en gran parte prevenible. Si se exceptúa el tabaco, que es la principal causa de cáncer, se considera que entre el 29,3 y el 40,6 % de la incidencia de cáncer podría ser prevenible con medidas relacionadas con la dieta, el control del peso y la actividad física¹.

A pesar de varias décadas de investigación epidemiológica sobre las relaciones causales de la nutrición y el cáncer, la evidencia científica es suficiente para relativamente pocos factores alimentarios. Para muchos alimentos las evidencias son aún insuficientes o inconsistentes e impiden establecer conclusiones sólidas². Varias son las razones que explican esta situación. La alimentación biológicamente relevante relacionada con el cáncer es la ocurrida muchos años antes de aparecer el tumor, y los hábitos alimentarios son muy difíciles de medir con cierta exactitud. Los estudios epidemiológicos realizados tienen en su mayor parte limitaciones metodológicas, relacionadas principalmente con los errores de medición de los cuestionarios de frecuencia alimentaria usualmente utilizados³, la presencia de sesgos, la falta de poder estadístico y/o la homogeneidad de hábitos alimentarios de los individuos participantes en los estudios. Por otro lado la investigación ha estado orientada a identificar relaciones simples entre alimentos y cáncer, cuando posiblemente sea un proceso más complejo en el que interactúan patrones alimentarios con factores metabólicos, hormonales y genéticos.

Para profundizar en el conocimiento científico sobre la relación de la dieta y el cáncer se requieren amplios estudios epidemiológicos prospectivos sobre personas sanas, combinados con importantes estudios de laboratorio, incluyendo marcadores bioquímicos y de susceptibilidad genética. Ésta fue la justificación científica para diseñar y desarrollar el *Estudio Prospectivo Europeo sobre Cán-*

cer y Nutrición (EPIC), con el doble objetivo de mejorar el conocimiento científico sobre factores nutricionales implicados en el cáncer⁴ y, como consecuencia, poder aportar las bases científicas para intervenciones de salud pública dirigidas a promover una dieta y estilos de vida saludables⁵.

Una de sus mayores ventajas es el amplio rango de variabilidad en la ingesta alimentaria, producto de las grandes diferencias todavía observadas entre la dieta mediterránea de Grecia, el sur de Italia y España, y los patrones dietéticos del Norte de Europa, así como su gran potencia estadística, siendo el estudio de cohorte prospectivo más amplio realizado en el mundo.

El objetivo de éste artículo es describir brevemente las características principales del estudio EPIC⁶ y los resultados más relevantes obtenidos hasta la fecha. En las referencias incluidas, podrá encontrar el lector interesado información más completa y detallada.

MATERIAL Y METODOS

Centros participantes

EPIC es un estudio prospectivo multicéntrico que se inició en 1993 con la recogida de datos y muestras de sangre en 23 centros de 10 países europeos: Alemania, Dinamarca, España, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Noruega, Reino Unido y Suecia⁷, y que está coordinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS. En España se realiza en 5 áreas geográficas (Asturias, Granada, Guipúzcoa, Murcia y Navarra), con la participación de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias, la Delegación de Salud de Guipúzcoa del Gobierno Vasco, la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra y la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada, siendo coordinado des-

de el Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer del Instituto Catalán de Oncología.

Reclutamiento

La fase piloto del proyecto EPIC se desarrolló según los centros y países entre 1990 y 1993, en la que se realizaron una serie de estudios sobre la validez de los métodos para evaluar la dieta⁸, y sobre la factibilidad del reclutamiento, la recogida de datos del cuestionario y de las muestras de sangre. El trabajo de campo para la inclusión de individuos en la cohorte, la obtención de las medidas antropométricas y la extracción de sangre y almacenamiento de las muestras tuvo lugar entre 1992 y 1998.

Las personas seleccionadas fueron invitadas por carta a participar en el estudio (y en su mayoría han firmado un documento manifestando su consentimiento) y a completar los cuestionarios de dieta y sobre estilo de vida y otros factores de riesgo. En España, finalmente por teléfono o por carta, se les daba una cita a los participantes para acudir a un centro EPIC con el fin de realizar las entrevistas, efectuar una extracción de sangre, obtención de las medidas antropométricas y revisar y completar los cuestionarios si era necesario. Los participantes del estudio en Europa son personas sanas, en su mayoría de 35 a 69 años, de ambos sexos, provenientes de diversos orígenes sociales según los países: población general, donantes de sangre, afiliados a mutuas y empleados de ciertas empresas.

Información sobre dieta y sobre otros factores de riesgo

Los estudios de validación de los cuestionarios alimentarios de la fase piloto aportaron una valiosa información para la elaboración del protocolo final de recogida de infor-

mación⁷. A partir de ellos se adoptaron diversos métodos de medición de la dieta, mejor adaptados a la realidad de cada país, que incluyen:

- Cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria, autoadministrados, con datos sobre unos 260 ítems alimentarios, con estimación sistemática de la porción individual de ingesta. Este método fue usado en el norte de Italia, Holanda, Francia Alemania, y Grecia.
- Cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria con una misma porción estándar de ingesta, utilizado en Dinamarca, Noruega y Umea en Suecia.
- Cuestionarios de historia de dieta (con más de 600 ítems alimentarios), administrados mediante entrevistas, introducidos directamente en formato informatizado. Este método se utilizó en los cinco centros de España, mediante un programa informático especialmente diseñado (NUTRIDIET), y en Ragusa en el sur de Italia.
- Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos combinado con un registro del consumo de una semana (diario dietético) en Inglaterra, o de frecuencias con un diario de 14 días usado en Malmö, Suecia.

Además se implementó en EPIC una nueva aproximación metodológica destinada a calibrar los instrumentos de medición de la dieta de los diferentes países, con el objetivo de corregir los errores sistemáticos de sobre o subestimación de la ingesta⁹. Para ellos se obtuvo una segunda medición dietética en una muestra aleatoria de aproximadamente el 8-10% de cada cohorte, utilizando en todos los centros un mismo método estandarizado: el método del recuerdo de la dieta de 24 horas, mediante un programa informático

específicamente desarrollado para este propósito (EPIC-SOFT)¹⁰.

Aparte de la información sobre dieta, se recogió una amplia información a través de un cuestionario sobre factores de riesgo no alimentarios, que incluía historia de consumo de tabaco, actividad física ocupacional, deportes y actividad en el tiempo libre, consumo de anticonceptivos y uso de terapia hormonal sustitutiva, historia de la actividad reproductiva, exposición a ocupaciones de riesgo y antecedentes médicos y quirúrgicos. En algunos centros, como en España, esta información se obtuvo mediante entrevista personal.

Medidas antropométricas

En todos los centros EPIC, excepto en Francia, Oxford y Noruega, se midió la altura, el peso, y la circunferencia de la cintura y cadera, utilizando un protocolo similar y estandarizado¹¹. En estos otros centros la información fue reportada por los propios sujetos y se realizó una medición en una submuestra de los mismos.

Extracción de muestras de sangre

Se siguió un procedimiento uniforme para la extracción y almacenamiento de las muestras de sangre⁷. Las muestras se fraccionaron en alícuotas en 28 pajuelas de plástico de 0,5 ml: 12 de plasma, 8 de suero, 4 de eritrocitos y 4 de células blancas (buffy-coat) para la obtención de ADN. Se dividieron en dos partes iguales de 14 pajuelas cada una; una parte se almacenó en el centro en que se habían recogido y la otra se envió a Lyon a la IARC. En ambos casos las muestras se guardaron en contenedores de nitrógeno líquido a -196°C.

Individuos participantes

Finalmente se han incluido en EPIC 519.978 individuos (de los cuales 366.521

son mujeres) (tabla 1). En 385.719 de ellos se dispone de las muestras de sangre para análisis de laboratorio. La información de la dieta mediante el recuerdo de 24 horas se obtuvo en una submuestra de 36.900 sujetos, que corresponde aproximadamente al 8 % de la cohorte.

Seguimiento

Se realiza un seguimiento de toda la cohorte con el objetivo de identificar todos los nuevos casos de cáncer producidos, los casos fallecidos y conocer además el estado vital. Para los casos de cáncer se utiliza un protocolo muy detallado para la recolección y estandarización de los datos clínicos y anatómo-patológicos para cada localización tumoral (*Guidelines for collection and endpoint data in the EPIC Study, IARC 1998*). La identificación de los nuevos casos de cáncer se basa principalmente en el enlace de bases de datos de la cohorte con los registros de cáncer de base poblacional en siete de los países participantes (Dinamarca, Italia, Holanda, España, Suecia, Noruega y el Reino Unido), donde el estudio se desarrolla en áreas geográficas cubiertas por registros de base poblacional. En los otros tres países (Francia, Alemania y Grecia) se basa en una combinación de métodos que incluye la revisión de datos de seguros médicos, registros de anatomía patológica, así como un seguimiento activo de los propios sujetos del estudio o de sus parientes y conocidos. La fecha y causa de muerte se recoge a partir de los registros nacionales de mortalidad. En España se hace gracias a un convenio especial firmado con el INE.

Los participantes en EPIC de la mayor parte de los centros Europeos han sido además contactados al menos a los 3-4 años de su inclusión en el estudio, mediante cuestionarios de seguimiento enviados por correo o aplicados telefónicamente, con el objetivo de recabar información sobre algunos cambios en hábitos y el estilo de vida, de varia-

Tabla 1

Numero de individuos reclutados y con muestras de sangre en la cohorte EPIC, y características de edad y sexo, por país y centro participante

País	Centro	nº	% Mujeres	Período de Reclutamiento	Edad de Reclutamiento	Individuos con muestras de sangre
Grecia		28.572	58,16	1994-1999	30-76	28.500
España	Granada	7.879	77,21	1992-1996	35-65	6.892
	Murcia	8.516	68,47	1992-1996	35-65	8.146
	Navarra	8.084	51,66	1992-1996	35-64	7.799
	Gipuzkoa	8.417	50,60	1992-1996	35-65	8.325
	Asturias	8.544	63,89	1992-1996	35-65	8.416
Italia	Ragusa	6.403	52,32	1992-1997	35-65	6.369
	Florenzia	13.597	74,16	1993-1998	35-65	13.597
	Turín	10.604	42,97	1993-1998	35-65	10.604
	Varese	12.083	78,84	1995-1997	35-72	12.073
Francia		72.996	100	1993-1997	43-68	20.725
Alemania	Heidelberg	25.546	53,30	1994-1998	35-65	24.235
	Postdam	27.548	60,42	1994-1998	35-65	26.444
Holanda	Bilthoven	22.715	54,74	1993-1998	21-64	19.388
	Utrecht	17.357	100	1993-1997	49-70	16.930
Reino Unido	Cambridge	30.442	55,00	1993-1998	41-76	24.035
	Oxford	57.498	77,02	1993-2000	21-83	19.103
<i>Cohortes EPIC Asociadas</i>						
Italia	Nápoles	5.062	100	1993-1997	35-68	5.055
Dinamarca	Aarhus	17.154	50,84	1995-1997	50-65	17.094
	Copenhagen	39.900	53,02	1933-1997	50-65	39.037
Suecia	Malmo	28.098	60,63	1991-1996	45-73	28.023
	Umea	25.732	51,68	1992-1996	30-60	25.732
Noruega	Tromso	37.231	100	1998-1998	41-56	9.197
TOTAL		519.978				385.719

bles que cambian con el tiempo y que se sabe que están fuertemente relacionadas con el riesgo de cáncer: hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, actividad física, peso, historia reproductiva, consumo hormonal y aparición de nuevas patologías. En España se ha logrado contactar a más del 96 % de la cohorte con un cuestionario telefónico aplicado a los 3 años del reclutamiento.

Casos de cáncer

En la actualidad se cumplen aproximadamente de promedio los primeros 6 años de seguimiento de la cohorte y se ha comenzado la fase de análisis. Se han identificado hasta la fecha 24.195 casos de cáncer (7.272

en varones y 16.923 en mujeres). El número de casos de cáncer para las localizaciones tumorales más frecuentes y centro, identificados en la cohorte EPIC hasta la fecha se presenta en la tabla 2.

Casos fallecidos

Hay, por otro lado, 12.069 individuos fallecidos dentro de la cohorte por diversas causas. De ellos 673 son de la cohorte española.

Grupos de trabajo

La fase actual es una fase de análisis y presentación de resultados. La estructura que se ha adoptado es la de grupos de traba-

Tabla 2
Casos incidentes de cáncer identificados hasta la fecha (Septiembre 2003) en la cohorte EPIC para las localizaciones tumorales más frecuentes

	Vías Digestivas Altas	Estomago	Colon Recto	Páncreas	Pulmón	Mama	Cérvix Útero	Cuerpo del Útero	Ovario	Próstata	Riñón	Vejiga Urinaria	Otros	Todos
Francia		16	194		117	2304	1	241	154				2.153	5.180
Italia	25	58	142	18	82	472	32	67	48	58	39	62	506	1.609
España	33	38	139	23	81	285	41	58	47	106	32	67	610	1.560
Reino Unido	93	61	388	65	228	747	223	96	113	296	58	113	1.877	4.331
Holanda	18	34	183	29	110	536	32	61	52	35	34	55	635	1.814
Grecia	2	19	30	11	42	56	7	11	15	14	7	7	116	337
Alemania	48	47	178	39	127	371	58	38	33	211	68	87	706	2.011
Suecia	72	66	338	100	223	710	239	105	86	641	72	175	1.023	3.850
Dinamarca	79	25	268	49	264	530	25	83	60	154	50	127	1.251	2.965
Noruega	2	4	53	2	35	158	18	25	51		8	7	148	511
TODOS	372	368	1.913	336	1.309	6.169	676	785	659	1.515	368	700	9.025	24.195

jo. Cada grupo está liderado por un experto en el tema perteneciente a un centro EPIC, con representantes adheridos voluntariamente de cada uno de los otros centros, que incluye a veces la participación de profesionales externos a EPIC con experiencia científica en el tema y que colaboran en aspectos específicos (análisis de laboratorio, análisis genético, etc.). Inicialmente se organizaron grupos de trabajo para el análisis descriptivo de la información recogida (grupos alimentarios, actividad física, obesidad y medidas antropométricas, factores hormonales y reproductivos, etc.), para el desarrollo de las Tablas de Composición de Alimentos, y algunos otros grupos sobre aspectos metodológicos (análisis estadístico, marcadores biológicos, etc.).

Existe así mismo un grupo para estudiar la asociación entre factores alimentarios y de estilo de vida y el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (EPIC-HEART) y otro (PIC-ELDERLY) que trata de identificar diferentes patrones dietéticos en los europeos mayores de 60 años y estudiar el papel de la dieta sobre la longevidad.

Posteriormente se han constituido grupos de trabajo para las localizaciones tumorales más frecuentes, que están desarrollando la principal producción científica de EPIC. Entre ellos cabe destacar los estudios sobre interacción de factores alimentarios y ambientales con factores de susceptibilidad genética y hormonales, que están en marcha en relación al cáncer de mama y cáncer de próstata a través de un consorcio de estudios de cohorte financiado por el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU. Un estudio en relación al cáncer gástrico, sobre factores alimentarios, marcadores bioquímicos, prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y susceptibilidad genética a través de un proyecto (EUR-GAST) financiado por el 5º Programa Marco (5º PM) de la Comisión Europea. Está asimismo en marcha otro proyecto sobre factores ambientales (GEN-

AIR) y genéticos y riesgo de cáncer en no fumadores, financiado también por el 5º PM de la Comisión Europea. A nivel de EPIC-España esta en marcha un estudio en colaboración con otros centros sobre «Biomarcadores de cancerígenos de la dieta (aminas heterocíclicas, hidrocarburos policíclicos aromáticos, pesticidas organoclorados y policlorobifenilos) su relación con la ingesta alimentaria y la susceptibilidad genética» financiado por el FIS.

Principales resultados obtenidos hasta la fecha

Cada equipo científico de cada país participante ha realizado un análisis descriptivo de sus propios datos y ha ido publicando sus respectivos resultados. Los primeros resultados importantes correspondientes a todas las cohortes incluidas en EPIC, sobre la comparación del consumo alimentario de cada centro, se han publicado en un suplemento de una revista europea de nutrición¹², que describe, además, otras características de la cohorte. Las publicaciones que cada centro ha realizado a partir de la información recogida en la cohorte EPIC de cada país se pueden consultar en la web de EPIC (www.iarc.fr/EPIC/) y las específicas de EPIC España en nuestra web (www.epic-spain.com/). Durante una Conferencia Europea sobre Nutrición y Cáncer¹³, realizada en Lyon en el 2001 se presentaron resultados preliminares de la asociación encontrada en EPIC entre grupos alimentarios y diversas localizaciones tumorales

Los primeros resultados obtenidos en EPIC sobre la relación de factores de riesgo de cáncer y publicados hasta la fecha son los siguientes:

Respecto al **cáncer de colon y recto** se ha confirmado un efecto protector del alto consumo de fibra alimentaria¹⁴. Sobre 1.065 casos incidentes de colon y recto, utilizando la medida calibrada de la ingesta, se encon-

tró una reducción del 42 % en la probabilidad de tener este tumor (RR= 0,58; 95 IC 0,41-0,85) para el quintil más alto vs el quintil más bajo de ingesta. El efecto se observó para todo tipo de fibras, tanto provenientes de cereales, como de vegetales y frutas. El resultado tiene una gran trascendencia científica porque resultados de otras cohortes, especialmente de EEUU, habían cuestionado este efecto protector de las fibras. Así mismo, el análisis preliminar del elevado consumo de frutas y verduras, muestra que estas tienen un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de colon y recto¹³ y sobre el **tracto digestivo superior**¹³.

En relación al **cáncer de próstata** sobre 1.104 casos incidentes no se ha observado ninguna asociación con el consumo de frutas y verduras¹⁵, lo que sugiere que su consumo total de frutas y verduras no está asociado con el riesgo de padecer este cáncer. Las evidencias científicas previas indicaban que esta asociación era poco probable, por lo que el resultado de EPIC confirma esta apreciación.

Respecto al **cáncer de pulmón** un primer análisis sobre 860 casos incidentes ha observado¹⁶ un efecto protector del consumo de frutas y no asociación sobre el consumo de verduras. La evidencia científica previa disponible indicaba que el efecto protector del alto consumo de frutas es probable, mientras que el del consumo de verduras es posible¹⁷.

Sobre **cáncer de estómago**, un primer resultado publicado¹⁸ basado en 274 casos incidentes, ha mostrado una asociación con el consumo del tabaco, que afecta similarmente a los dos sexos, y con una relación dosis respuesta. Uno de cada 5 casos de cáncer de estómago en esta cohorte europea pueden deberse al consumo de tabaco.

Por último, en relación al **cáncer de mama**, si bien aún no están disponibles los resultados definitivos del EPIC sobre la controvertida posible asociación con el consumo de grasas saturadas, datos de EPIC en

Cambridge¹⁹ muestran resultados de sumo interés. Se ha observado en este centro, que ha utilizado dos medidas simultáneas de medición del consumo habitual: un cuestionario de frecuencias y un diario de 7 días, se ha visto que en relación al cuestionario de frecuencias no se observa asociación con el consumo de grasas saturadas, pero de acuerdo al diario dietético, un consumo sobre los 35 grs diarios dobla el riesgo de tener un cáncer de mama en comparación a las mujeres con un consumo de 10 o menos grs al día. Esto confirmaría la asociación con las grasas saturadas y a la vez mostraría que los estudios de cohorte que no observaron esta asociación fue porque utilizaron cuestionarios de frecuencia con un importante grado de error de medición y en poblaciones con muy poca variación del nivel de consumo, que representa las peores condiciones para poner en evidencia esta asociación.

Varios artículos mostrando primeros resultados sobre factores alimentarios y el riesgo de cáncer de mama, tumores de vías digestivas altas, así como otros en relación al cáncer de colon y recto, próstata, pulmón y estómago están en preparación.

CONCLUSIONES

EPIC es un amplio estudio multicéntrico de cohortes de 10 países de Europa, cuya constitución y seguimiento ha representado y representa un enorme esfuerzo y una cuantiosa inversión de recursos económicos y humanos. La completa información recogida y el inmenso banco de muestras biológicas establecido hacen de EPIC el estudio epidemiológico prospectivo más amplio existente en el mundo. Constituye una oportunidad única para la investigación científica de la relación etiopatogénica de la dieta y otros factores ambientales y de estilo de vida con el cáncer, y las interacciones con factores genéticos, metabólicos y hormonales, tanto en tumores de alta frecuencia como de tumores raros. Representa además una oportu-

tunidad única para analizar exposiciones de patrones de dieta, como la dieta Mediterránea, o exposiciones específicas de alimentos o grupos de alimentos de ciertas regiones de Europa.

A la vez, como en todo estudio de cohorte prospectivo, es una oportunidad especial para investigar las asociaciones de la alimentación, el estilo de vida y la variabilidad genética en relación a otras patologías crónicas como la cardiopatía isquémica, la diabetes, la obesidad, etcétera.

EPIC merece por ello el apoyo y el soporte continuado de las administraciones públicas y organismos de financiación de la investigación en Europa así como de otros organismos internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. BANTA Book Group. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective.. Menasha: World Cancer Research Fund & American Investigation of Cancer Research; 1997.
2. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-68.
3. Prentice RL. Dietary assessment and the reliability of nutritional epidemiology reports. *Lancet* 2003;362:182-3.
4. Bueno de Mesquita BH, González CA. Main hypotheses on diet and cancer investigated in the EPIC study. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:107-17.
5. Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol*. 1992 Dec;3(10):783-91. Review.
6. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer - The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004 Mar;4(3):206-15.
7. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113-24.
8. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. III. Biochemical markers. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S110-S117.
9. Kaaks R, Plummer M, Riboli E, Esteve J, van Staveren W. Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multicenter cohort studies on diet and cancer: a calibration approach. *Am J Clin Nutr* 1994;59:245S-50S.
10. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr* 2002;5:1125-45.
11. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, González CA, Seidell JC, Boeing H, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;5:1147-62.
12. Southgate DAT, van Staveren W, Riboli E. Special Issue «Food consumption, anthropometrics and physical activity in the EPIC cohorts from 10 European Countries». *Public Health Nutr* 2002;5 (6B):1111-345.
13. IARC. Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention. Lyon: IARC Press; 2002. Scientific Publications No. 156
14. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361:1496-501.
15. Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjonneland A, Miller A, et al. Fruits and vegetables and prostate cancer: No association among 1,104 cases in a prospective study of 130,544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;109:119-24.
16. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004;108:269-76.
17. IARC. Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 8 Fruit and vegetables. Lyon: IARC Press; 2003.

18. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107:629-34.
19. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Fat and breast cancer: Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362:212-4.

COLABORACIÓN ESPECIAL**APLICACIONES DE LOS MODELOS MULTINIVEL AL ANÁLISIS DE MEDIDAS REPETIDAS EN ESTUDIOS LONGITUDINALES (*)****María Victoria Zunzunegui(1), María Jesús García de Yébenes (2), Mathieu Forster (3), María Dolores Aguilar Conesa (1), Angel Rodríguez Laso (2) y Ángel Otero (2)**

(1) Técnicas avanzadas de investigación en servicios de salud (TAISS), Madrid

(2) Centro Universitario de Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid

(3) Département de Médecine sociale et préventive, Université de Montréal

(*) Trabajo financiado por la fundación BBVA, Convocatoria 2002 sobre Economía, Demografía y estudios de población

RESUMEN

Este trabajo es una introducción al análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales. Se utiliza un marco analítico con dos etapas, ajustando modelos jerárquicos lineales con dos niveles. El primer nivel corresponde a la ocasión (tiempo) de medida y el segundo al individuo. Estos modelos estadísticos proceden de las ciencias sociales, en las que se han utilizado durante más de 25 años para analizar datos en organizaciones con múltiples niveles. Su aplicación permite estudiar los cambios en alguna característica de interés (estado de salud o factor de riesgo) y analizar las circunstancias que explican la variabilidad en las trayectorias individuales. En este trabajo se introducen los conceptos básicos de este método: variabilidad entre individuos y dentro de cada individuo a lo largo del tiempo, modelo del nivel individual para describir la trayectoria de cada individuo y modelo «entre individuos» para describir cómo cambian las trayectorias entre individuos, efectos fijos y efectos aleatorios, modelos de crecimiento lineal y cuadrático. Para ello se ha realizado un análisis de los cambios en la función cognitiva de una cohorte de personas mayores, el estudio «Envejecer en Leganés», seguida cada dos años, entre 1993 y 1999. Se presentan los resultados de modelos ajustados para resolver las preguntas de investigación más frecuentes en la descripción y el análisis de las trayectorias de cambio individual. Por último, se comentan posibles generalizaciones de estos modelos lineales jerárquicos a situaciones en las que la variable de interés no es continua, como es el caso de las variables dependientes dicotómicas, nominales u ordinales.

Palabras clave: Modelos multinivel. Estudios longitudinales. Función cognitiva.

ABSTRACT**Multilevel models applications to the analysis of longitudinal data**

This work is an introduction to repeated measurement analysis for longitudinal studies. It uses a two stage modelling framework, using hierarchical linear models with two levels. The first level pertains to the repeated measures, the second level pertains to the individual. For the last 25 years, hierarchical linear models have been used in the Social Sciences to analyse data coming from organizations with multiple levels. Their applications have been extended to the study of change in populations, both to describe the average change in an outcome variable in a population and to analyse the factors associated with variability in the individual trajectories of change. In this article, the basic concepts are introduced: between subjects and within subjects variability, the person-specific model for the individual trajectory and the between person model to describe how individuals vary in their trajectories, fixed and random effects, linear and quadratic growth models. At the end of each section, an illustration is given for the study of cognitive function of the older people cohort «Aging in Leganés», followed in four occasions between 1993 and 1999. Results from fitting the models to answer the most frequently asked research questions in the description and analysis of individual change are presented. Lastly, we present possible generalizations of these linear models to non linear situations which arise when outcomes are dichotomous, nominal or ordinal.

Key words: Multinivel models. Longitudinal studies. Cognitive function.

INTRODUCCIÓN

El estudio de procesos relacionados con la salud de la población comprende las tres etapas clásicas de la investigación epidemiológica¹. La primera consiste en describir la tra-

Correspondencia:
María Victoria Zunzunegui
Técnicas avanzadas de investigación en servicios de salud
C/Cambrils 41-2
Madrid 28034
Correo electrónico: vzunzunegui@taiss.com

vectoria que sigue un individuo a lo largo del proceso, es decir a medida que el tiempo transcurre: el crecimiento de un niño, el envejecimiento de una persona mayor o el curso natural de una enfermedad. La segunda consiste en identificar factores de riesgo y factores de protección y analizar sus relaciones con el proceso en estudio. Estos factores influyen sobre la dirección y la magnitud de los cambios. Pueden ser factores inmutables a lo largo del tiempo, características permanentes de los individuos, tales como el sexo o la composición genética, o factores que varían con el tiempo, como los ingresos económicos, el peso corporal o los hábitos de vida. Además los individuos están expuestos a factores ambientales característicos del lugar donde viven, estudian, trabajan o pasan su tiempo libre. La tercera etapa consiste en estudiar el efecto de las intervenciones que tienen como objeto mejorar o mantener la salud de la población. El objetivo de estos estudios consiste en diseñar, llevar a cabo y evaluar intervenciones que maximicen la probabilidad de un óptimo desarrollo infantil o de conservar la capacidad funcional durante el proceso de envejecimiento.

Los estudios longitudinales son esenciales para aumentar el conocimiento sobre el desarrollo infantil, el envejecimiento y sobre los cambios que ocurren en el organismo como consecuencia de las enfermedades crónicas. Se trata de describir el cambio medio en la población y las diferencias en los cambios de los individuos que componen la población²⁻⁴. Algunas preguntas de interés pueden ser ¿Cómo evoluciona la función cognitiva en el primer año de vida? ¿Varía la evolución de la función cognitiva en el primer año de vida según los ingresos medios del hogar donde se nace? La primera pregunta se dirige a la descripción de la evolución media de la función cognitiva. La segunda se orienta a identificar un factor que puede explicar diferencias en la evolución de los niños de esa población. Para estudiar el cambio individual es necesario realizar medidas repetidas sobre cada individuo a lo largo del tiempo.

El análisis de medidas repetidas ha supuesto un reto para la estadística aplicada, principalmente por dos motivos. El primero de ellos es el manejo de la interdependencia de las observaciones repetidas sobre cada individuo; el segundo, la limitación de los métodos clásicos que requieren disponer del mismo número de observaciones (datos completos) para cada individuo. Se ha desarrollado gran número de procedimientos estadísticos para tener en cuenta la interdependencia de las observaciones (MANOVA, Generalized Linear Equations). Sin embargo, el requisito de datos completos sigue restringiendo de forma importante el número de casos disponibles para el análisis. La reducción subsiguiente del tamaño muestral conlleva una menor precisión en las estimaciones y un riesgo de sesgo de selección, ya que la muestra final es una submuestra de los participantes en el estudio que puede diferir de la muestra total en cuanto a la distribución de las variables consideradas.

El propósito de este trabajo es presentar una introducción a la formulación de modelos multinivel para el análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales e ilustrar su utilidad mediante el estudio de los cambios de la función cognitiva en la población mayor de 65 años en Leganés.

El objetivo del estudio longitudinal *Envejecer en Leganés* era analizar la influencia de las redes sociales en la salud, la capacidad funcional y la utilización de servicios en una cohorte de personas mayores españolas. En el diseño original se pretendía obtener información sobre cada participante en 5 ocasiones, separadas por intervalos de dos años a partir de 1993⁵. En la práctica se realizaron 4 trabajos de campo en 1993, 1995, 1997 y 1999. No todas las personas pudieron ser entrevistadas en cada ocasión debido a defunciones, rechazos y pérdidas durante el seguimiento. De las 1.558 personas seleccionadas aleatoriamente a partir del Padrón Municipal, se completaron 1.283 entrevistas en 1993, 1.012 en 1995, 879 en 1997 y 527

en 1999. Uno de los indicadores de estado de salud considerado en este estudio fue la función cognitiva, variable de resultado utilizada en el presente trabajo. La función cognitiva se midió con una escala diseñada y validada específicamente para personas mayores con bajo nivel de instrucción, la Prueba Cognitiva de Leganés (PCL), con un rango de valores entre 0 y 32^{6,7}. Se obtuvieron datos sobre la función cognitiva en al menos una ocasión para 1.463 personas.

Las variables independientes utilizadas en este estudio han sido la edad (calculada en cada ocasión a partir de la fecha de la entrevista y la fecha de nacimiento), el sexo y el nivel de instrucción (recogido en cuatro categorías: analfabetos, sin escolarización, primaria incompleta y primaria completa). Las preguntas de investigación que se desean contestar son: 1) ¿Cómo varía la función cognitiva con la edad?; 2) ¿Difieren los niveles medios de función cognitiva de los hombres y las mujeres? ¿Difiere la velocidad del deterioro cognitivo según el sexo?; 3) ¿Difieren los niveles medios de función cognitiva según nivel de instrucción? ¿Difiere la velocidad del deterioro cognitivo según el nivel de instrucción?

Formulación del modelo de dos niveles para las medidas repetidas

El objetivo de los estudios longitudinales es analizar el cambio individual en alguna característica concreta; en nuestro caso, la disminución de función cognitiva con el envejecimiento. En resumen, se trata de describir los cambios en una característica de salud en una población mediante dos ecuaciones. La primera modela la trayectoria individual o evolución que sigue cada individuo a lo largo del tiempo. La segunda describe la variación de las trayectorias entre individuos e identifica factores que explican las diferencias entre individuos. Este esquema de análisis estadístico recibe varios nombres: modelos jerárquicos, modelos multi-

vel, modelos mixtos de efectos fijos y aleatorios y, por último, modelos de crecimiento.

En el análisis de datos longitudinales se utiliza un modelo jerárquico con dos niveles: el nivel 1 serán las medidas repetidas y el nivel 2 el individuo^{3,4}. El nivel 1 describe la evolución de cada individuo mediante una función matemática cuyos parámetros serán a su vez las variables de resultado en el modelo de nivel 2. En función de los predictores utilizados en las ecuaciones de nivel 1 y nivel 2, tendremos diferentes tipos de modelos, los cuales se describen a continuación.

Modelo multinivel no-condicional o «modelo vacío»

El modelo lineal jerárquico más sencillo es aquel que no contiene predictores de ningún tipo. Este modelo se denomina «Modelo vacío»³ o «Modelo no-condicional» y sus parámetros tienen interpretaciones útiles para comprender el proceso en estudio.

La ecuación del modelo no condicional se formula de la siguiente manera:

Nivel 1 (medidas repetidas):

$$Y_{it} = \pi_{0i} + \varepsilon_{it} \quad (\text{Eq 1})$$

donde π_{0i} es la intersección en el origen y ε_{it} los errores de nivel 1. Se asume que los errores de nivel 1 (ε_{it}) siguen una distribución normal con una media de 0 y una varianza constante (σ^2). Es importante observar que este modelo predice el resultado dentro de la unidad de nivel 1 (medidas repetidas) con un solo parámetro de nivel 2, la intersección en el origen, π_{0i} , que representa el resultado promedio para el individuo i .

Nivel 2 (ecuación entre personas):

$$\pi_{0i} = \beta_{00} + r_{0i} \quad (\text{Eq 2})$$

El parámetro β_{00} es la media de la población. El parámetro r_{0i} es el efecto aleatorio del nivel 2 ó desviación de la media de cada individuo respecto a la media de toda la población (β_{00}) y se asume que tiene una media de 0 y una varianza τ_{00} .

Si sustituimos la segunda ecuación en la primera obtendremos la formulación completa del modelo no condicional:

$$Y_{ii} = \beta_{00} + r_{0i} + \varepsilon_{ii}$$

En este modelo sin variables predictoras, la *varianza entre individuos*, $\text{var}(r_{0i}) = \tau_{00}$ estima la variabilidad de la media de la población, mientras que la *variabilidad dentro de los individuos* ó *varianza de los errores*, $\text{var}(\varepsilon_{ii}) = \sigma^2$, se calcula teniendo en cuenta todas las medidas que se hacen en cada individuo de $t=0,1,\dots, T$. La varianza total, $\text{var}(Y_{ii})$, será igual a la suma de τ_{00} y σ^2 .

La estimación del modelo no condicional es un paso preliminar muy útil en el análisis de datos jerárquicos, ya que permite obtener una estimación puntual de la media poblacional, β_{00} , y ofrece información sobre la variabilidad del resultado en cada uno de los dos niveles. El *coeficiente de correlación intraclases* (CCI), o cociente entre la variabilidad entre individuos (τ_{00}) y la variabilidad total ($\tau_{00} + \sigma^2$), expresa la proporción de la variabilidad total que es atribuible a diferencias entre individuos. Si este coeficiente, con rango de 0 a 1, es elevado podremos asegurar que las trayectorias de diferentes personas son muy variables ($\tau_{00} \gg \sigma^2$), y que estas diferencias podrían deberse a características del individuo.

En los análisis de medidas repetidas, el modelo vacío sirve para contestar las dos primeras preguntas de investigación: 1) ¿Hay variabilidad entre individuos? En otras palabras: ¿Son variables las trayectorias de los individuos?; 2) ¿Hay variabilidad de los individuos a lo largo del tiempo? En otras palabras, ¿evoluciona la característica Y a medida que transcurre el tiempo?

La puntuación en la *Prueba Cognitiva de Leganés* (PCL), variable dependiente utilizada para este trabajo, no sigue una distribución normal, ya que la mayoría de personas mayores tienen valores superiores a 20 y existe una minoría de personas con grave deterioro cognitivo y valores próximos a cero. Para intentar normalizar este tipo de variables se puede tomar el logaritmo de (Valor máximo - X + 1), siendo X la puntuación obtenida en la PCL. Ya que en este caso el valor máximo es 32, el valor de la PCL se transforma en el logaritmo natural de (32 - PCL + 1). La variable resultante de esta transformación es aproximadamente normal y los valores elevados son indicativos de deterioro cognitivo⁸.

A continuación se presenta la tabla de resultados del ajuste del «modelo vacío» a los datos de Leganés utilizando la variable transformada de la puntuación PCL como variable de resultado (tabla 1). Como se recordará, este modelo no incluye ninguna variable predictora. Por tanto, únicamente se obtiene una estimación de la varianza entre medidas repetidas de cada individuo y de la varianza entre individuos. A partir de estas dos varianzas se puede calcular el CCI.

A partir de esta salida del programa de ordenador HLM Versión 5⁷, se puede calcular el valor medio de la función cognitiva en esta muestra de 3.377 observaciones, que proceden de 1.463 individuos observados un número de ocasiones que va de 1 a 4. Este valor medio es el $\text{Log}(32 - \exp(2,06) + 1) = 25,15$ con su intervalo de confianza del 95% = (24,9-25,4).

El coeficiente de correlación intraclases $(0,2484 / (0,2484 + 0,2708) = 0,48)$ nos informa de que el 48% de la variabilidad en las medidas de función cognitiva es atribuible a diferencias entre individuos, mientras que el 52% restante es atribuible a la evolución con el transcurso del tiempo en cada individuo.

Tabla 1

Modelo 1 o no condicional

Modelo 1			
Efectos fijos	Coefficiente	Error estándar	Valor p
Constante ó intersección en el origen	2,061	0,016	<0,001
Efectos aleatorios			
	Parámetro	Correlación intra-clase	
(1) Medidas (σ^2)	0,2484	52%	
(2) Sujeto (τ_{00})	0,2708	48%	
Total		100%	
Deviance (lejanía) = 6747,5833			

Tabla 2

Modelo 2: predictores que cambian en el tiempo

Modelo 2		
Efectos fijos	Coefficiente	Error estándar
Constante	1,8395	0,035
Edad	-0,0097	0,0056
Edad al cuadrado	0,0016	0,0002
Efectos aleatorios		
	Parámetro	
(1) Medidas (σ^2)	0,1575	
(2) Sujeto (τ_{00})	0,2759	
Deviance = 6428,20		

Modelo multinivel con variables explicativas que cambian en el tiempo

El segundo paso consiste en intentar explicar la variabilidad observada entre las trayectorias de los individuos introduciendo en el modelo variables que cambian en el tiempo, como por ejemplo la edad o el año de encuesta.

Modelo de crecimiento lineal

Este modelo asume que existe un crecimiento lineal de la característica de interés con la edad. En este caso la trayectoria individual vendrá representada por dos parámetros: la intersección en el origen y la pendiente, más un término de error (ϵ_{it}).

$$Y_i = b_0 + b_1 * edad_i + \epsilon_{it}$$

Estos parámetros, b_0 (intersección en el origen) y b_1 (pendiente), serán a su vez las variables dependientes de las ecuaciones de nivel dos.

Ecuación de nivel 1 (trayectoria individual):

$$Y_{it} = \pi_{0i} + \pi_{1i} edad_{it} + \epsilon_{it}$$

donde

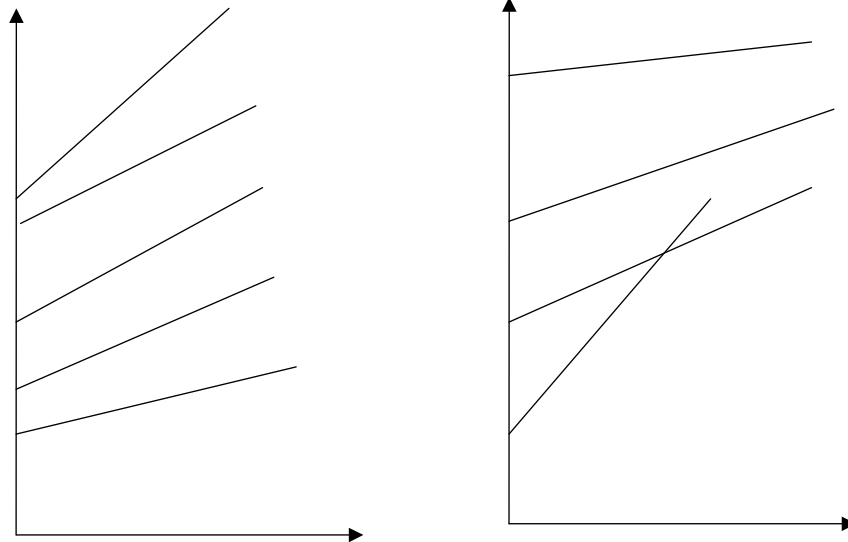
Y_{it} = valor de la variable de resultado para la persona i en el instante t . Si las ocasiones de medida son cuatro, $t=0,1,2,3$.

$edad_{it}$ = edad de la persona i en el instante t .

π_{0i} = Intersección en el origen o valor del resultado cuando la variable predictora es igual a cero. Para facilitar la interpretación

Figura 1

Relación entre la intersección en el origen y la pendiente



Correlación >0

Correlación <0

de este coeficiente es preciso realizar una transformación de la variable predictora mediante el método de centrado de variables que se describe posteriormente.

π_{1i} = Pendiente o aumento esperado en el resultado Y con un incremento en la variable independiente; en este caso, un año de edad o un año desde que comenzó el estudio. También se denomina tasa de cambio en Y por una unidad de «edad», o velocidad de cambio por unidad de tiempo.

Asumimos que los errores ϵ_{ii} siguen una distribución normal con varianza σ^2 y que son independientes.

Ecuaciones de nivel 2 (variación de trayectorias entre individuos)

$$\pi_{0i} = \beta_{00} + r_{0i}$$

$$\pi_{1i} = \beta_{10} + r_{1i}$$

El parámetro β_{00} representa el valor medio de Y al inicio del estudio, (siempre que la variable edad haya sido centrada en el valor inferior del rango de edad), y el parámetro β_{10} representa la velocidad media de crecimiento de Y. La varianza de π_{1i} informa de la variabilidad de velocidades entre los individuos.

La *correlación de la velocidad de cambio con el estado inicial* también tiene interés en el estudio de los cambios en un proceso. En los modelos lineales con crecimiento individual, esta correlación viene dada por:

$$\text{Corr}(\pi_{0i}, \pi_{1i}) = \tau_{01} / (\tau_{00} * \tau_{11})^{1/2}$$

Donde $\tau_{00} = \text{var}(\tau_{0i})$

$$\tau_{11} = \text{var}(\tau_{1i})$$

$$\tau_{01} = \text{covar}(\pi_{0i}, \pi_{1i})$$

Una elevada correlación entre la intersección y la pendiente indica que la evolución de Y (cambios en Y con el tiempo) depende del valor inicial de Y (figura 1).

Modelo de crecimiento cuadrático con la edad

Si la relación entre la variable de respuesta (outcome) y la edad no es lineal, podemos formular otros modelos que se adapten mejor a las observaciones. Por ejemplo, se sabe que la función cognitiva se deteriora de forma acelerada a edades avanzadas. Por tanto, es posible que los cambios en la función cognitiva se describan mejor mediante una función matemática que incluya un término cuadrático para la edad. Este modelo se llama modelo de crecimiento cuadrático.

En este caso la ecuación de nivel 1 incluirá un término cuadrático $\pi_{2i} * edad_i^2$ con varianza τ_{22} y covarianzas con la intersección y la pendiente τ_{02} y τ_{12} . El parámetro π_{2i} representa la aceleración del deterioro cognitivo con la edad.

Ecuación de nivel 1:

$$Y_{ti} = \pi_{0i} + \pi_{1i} * edad_{ti} + \pi_{2i} * edad_{ti}^2 + \epsilon_{ti}$$

Ecuaciones de nivel 2

$$\pi_{0i} = \beta_{00} + r_{0i}$$

$$\pi_{1i} = \beta_{10} + r_{1i}$$

$$\pi_{2i} = \beta_{20} + r_{2i}$$

La estimación de tres componentes aleatorios de error requiere un gran tamaño de muestra. Puesto que la base de Leganés es limitada y el programa de estimación de HLM que utiliza procedimientos iterativos no converge al intentar calcular los parámetros del modelo, se decidió asumir una variación aleatoria únicamente en la intersección y estimar de forma fija los coeficientes de la edad y la edad al cuadrado. Equivale a asumir que la variabilidad entre las personas mayores se manifiesta de forma transversal pero que el envejecimiento cognitivo no varía aleatoriamente con la edad, ni con el término cuadrático de la edad. El modelo a estimar es:

Tabla 3

Predictores que no cambian en el tiempo: sexo y nivel de instrucción

Efectos fijos	Modelo 3		Modelo 4	
	Coefficiente	Error estándar	Coefficiente	Error estándar
Constante	1,8123	0,0374	1,6544	0,0423
Sexo				
Mujer	0,0579	0,0284	-0,0185	0,0276
Nivel de instrucción				
Analfabeto			0,5755	0,0465
Sin estudios			0,2310	0,0386
Primaria incompleta			0,1486	0,0374
Edad	-0,0099	0,0056	-0,0088	0,0054
Edad al cuadrado	0,0016	0,0002	0,0014	0,0001
Efectos aleatorios	Parámetro		Parámetro	
Medidas (σ^2)	0,1570		0,1293	
Sujeto (τ_{00})	0,2758		0,2751	
Deviance	6431,17		6289,80	

Tabla 4

Estudio de interacciones entre niveles

Efectos fijos	Modelo 5		Modelo 6	
	Coficiente	Error estándar	Coficiente	Error estándar
Constante	1,6456	0,0414	1,7209	0,0672
Nivel de instrucción				
Analfabeto	0,5749	0,0464	0,3606	0,1163
Sin estudios	0,2319	0,0385	0,089	0,0931
Primaria incompleta	0,1494	0,0373	0,1376	0,088
Efecto principal de la edad	-0,0054	0,0061	-0,0283	0,0117
Efecto principal edad cuadrado	0,0013	0,0002	0,0022	0,0004
Interacción edad*sexo	-0,0073	0,0059		
Interacción edad ² *sexo	0,0003	0,0002		
Interacción edad*educación				
Analfabeto			0,0464	0,0183
Sin estudios			0,0317	0,0154
Primaria incompleta			0,0072	0,015
Interacción edad ² *educación				
Analfabeto			-0,0017	0,0006
Sin estudios			-0,0012	0,0005
Primaria incompleta			-0,0003	0,0005
Efectos aleatorios	Parámetro		Parámetro	
Medidas (σ^2)	0,1289		0,1285	
Sujeto (τ_{00})	0,2753		0,2750	
Deviance	6310,392		6310,392	

Nivel 1:

$$Y_{ti} = \pi_{0i} + \pi_{1i} * edad_{ti} + \pi_{2i} * edad_{ti}^2 + \epsilon_{ti}$$

Nivel 2:

$$\pi_{0i} = \beta_{00} + r_{0i}$$

$$\pi_{1i} = \beta_{10}$$

$$\pi_{2i} = \beta_{20}$$

Centrado de variables

El centrado de variables que miden el transcurso del tiempo, por ejemplo la edad, permite una interpretación lógica de la intersección en el origen. Existen diferentes formas de centrado. En este trabajo la edad se ha centrado en 65 años, edad mínima de los participantes en el estudio; por tanto, la edad centrada se ha calculado restando 65 a la edad de cada individuo. Con esta transforma-

ción π_{0i} se interpreta como el valor de función cognitiva para las personas de 65 años.

El coeficiente del término cuadrático de la edad es significativo y el componente lineal no es diferente de cero. Los datos muestran una fuerte dependencia con el cuadrado de la edad. En otras palabras, la media del deterioro cognitivo entre los 65 y 66 años de edad es mucho menor que entre los 80 y los 81 años. Del mismo modo, se observa una disminución del componente de la varianza para la intersección en el origen que ha pasado de 0,2484-0,1575. Esta disminución indica que la edad explica parte de la variabilidad en la intersección aunque todavía queda variabilidad por explicar.

1. *Modelo multinivel con variables explicativas que no cambian en el tiempo*

Hasta ahora hemos construido modelos para explicar trayectorias individuales.

Tabla 5
Modelo final

Modelo 7		
Efectos fijos	Coficiente	Error estándar
Constante	1,7984	0,0436
Educación		
Analfabeto	0,2843	0,1048
Sin escolarización	0,0128	0,078
Efecto principal de la edad	-0,0227	0,0073
Efecto principal de la edad al cuadrado	0,002	0,0002
Interacción edad*educación		
Analfabeto	0,0407	0,0158
Sin escolarización	0,0259	0,0124
Interacción edad*educación		
Analfabeto	-0,0014	0,0005
Sin escolarización	-0,0009	0,0004
Efectos aleatorios	Parámetro	
Medidas (σ^2)	0,1311	
Sujeto (τ_{00})	0,2749	
Deviance	6331,38	

Hemos descrito una trayectoria media para la población estudiada según la edad pero sabemos que existen diferencias significativas entre las trayectorias de los individuos. Estas diferencias entre las trayectorias pueden deberse a características de los sujetos que no se modifican con el tiempo (variables de nivel 2), como el sexo y el nivel de instrucción.

La generalización del modelo se representa extendiendo las ecuaciones anteriores de nivel 2 para incluir como variables predictoras otras características de los individuos, X_q . La expresión general sería:

$$\pi_{0i} = \beta_{00} + \sum \beta_{0q} X_{qi} + r_{0i}$$

$$\pi_{1i} = \beta_{10} + \sum \beta_{1q} X_{qi} + r_{1i}$$

donde X_q , con $q=1... Q$ son las características de las personas que pueden influir en la trayectoria de Y y que no cambian con el tiempo.

Hay dos errores aleatorios r_{0i} y r_{1i} . La varianza de π_{0i} es τ_{00} y la varianza de π_{1i} es

τ_{11} . La covarianza de la intersección en el origen y la pendiente es τ_{01} .

Suponemos que la intersección en el origen varía de forma aleatoria alrededor de un valor medio y que estas variaciones aleatorias de la constante pueden depender también de alguna característica del individuo que no cambie con el tiempo, por ejemplo, el sexo o el nivel instrucción. Construimos dos nuevos modelos introduciendo en la intersección el sexo (modelo 3) y el nivel de instrucción (modelo 4). Las categorías de referencia utilizadas para el sexo y el nivel de instrucción serán hombre y estudios primarios completos, respectivamente. Es decir, modelamos la intersección según:

$$\text{modelo 3: } \pi_{0i} = \beta_{00} + \beta_{10} * \text{sexo} + r_{0i}$$

$$\text{modelo 4: } \pi_{0i} = \beta_{00} + \beta_{10} * \text{sexo} + \beta_{11} * \text{nivel instrucción} + r_{0i}$$

En el modelo 3 se observa que el sexo tiene un efecto significativo y de sentido positivo, por lo que se puede afirmar que las mujeres tienen mayor déficit cognitivo que los hombres una vez controlado el efecto de la

edad. La varianza prácticamente no se ha reducido, lo que indica que debemos intentar explicar la variabilidad no explicada introduciendo otras características de los individuos. El nivel de instrucción (modelo 4), está asociado de forma importante al deterioro cognitivo y su inclusión en el modelo disminuye el efecto del sexo, que pierde su significación estadística. Esto indica que, una vez tenidas en cuenta las diferencias en el nivel de instrucción, la función cognitiva de las mujeres no difiere significativamente de la de los hombres por lo que podemos eliminar de la intersección la variable sexo.

Además de los efectos principales de las variables de nivel 1 y de nivel 2, también pueden existir efectos de interacción entre ambos tipos de variables. Por ejemplo, podemos estudiar si el sexo o el nivel de instrucción modifican la velocidad o la aceleración del deterioro cognitivo a medida que avanza la edad. Para ello se introducen en el modelo términos de interacción formados por los productos $\text{sexo} \cdot \text{edad}$ y $\text{sexo} \cdot \text{edad}^2$ (modelo 5) o bien $\text{educación} \cdot \text{edad}$ y $\text{educación} \cdot \text{edad}^2$ (modelo 6). Estas interacciones reciben el nombre de interacciones entre niveles ya que cada uno de los términos del producto pertenece a un nivel diferente.

A la vista de estos resultados podemos afirmar que no existe un efecto de interacción entre el sexo y la edad y por tanto, la velocidad y la aceleración del deterioro cognitivo con la edad no dependen del sexo (modelo 5). Por el contrario, si se observa una modificación del efecto debida a la educación, de forma que las personas mayores que no fueron escolarizadas en la infancia tienen mayor deterioro cognitivo a los 65 años y presentan una mayor velocidad y aceleración del deterioro cognitivo con la edad que aquellas que si fueron escolarizadas, hubieran terminado o no los estudios primarios (modelo 6). La ausencia de diferencias significativas entre los individuos que no finalizaron la primaria y los que si lo hicieron permite reagrupar estas dos categorías

en una y construir el modelo final utilizando como categoría de referencia de la educación el hecho de haber acudido a la escuela (primaria incompleta y completa).

Los resultados de este modelo indican que el nivel de instrucción influye significativamente sobre la función cognitiva a los 65 años y sobre la velocidad y aceleración del deterioro. En la intersección en el origen, no haber recibido escolarización no tiene un efecto diferente de haberla recibido. Sin embargo, el hecho de ser analfabeto predice, como media, una peor función cognitiva al llegar a los 65 años que el ser capaz de leer y escribir.

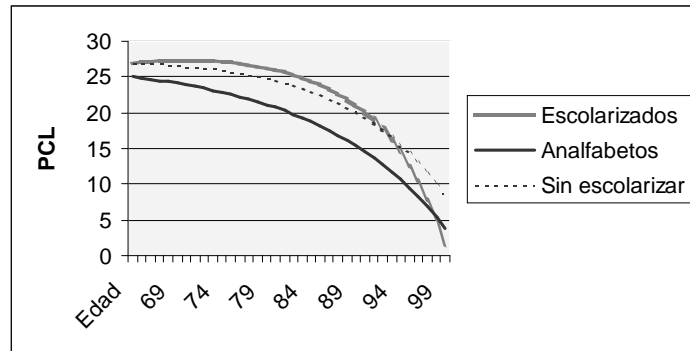
El parámetro de la varianza se ha reducido sensiblemente en comparación con el valor obtenido en el modelo vacío (0,2484) ya que la educación alcanzada explica gran parte de la variabilidad en la función cognitiva de las personas mayores aunque sigue existiendo variabilidad residual que podría deberse a otros factores no considerados, como la desventaja económica y social no captada exclusivamente por el nivel de instrucción, el estado de salud, los síntomas depresivos o alguna variable ligada a la susceptibilidad genética.

En la figura 2 se representa la evolución de la función cognitiva según el nivel de instrucción. Adviértase que en esta figura se ha utilizado la escala original de la «Prueba Cognitiva de Leganés» y no la transformación logarítmica empleada en los análisis.

Este ejemplo ilustra una aplicación de un nuevo método de análisis de medidas repetidas mediante la utilización adecuada de programas informáticos disponibles comercialmente. Sin embargo, la facilidad de acceso a estos programas conlleva el peligro de una mala utilización. Los modelos multinivel son muy flexibles pero también requieren asunciones sobre la distribución de las variables que deben ser verificadas antes de la modelización.

Figura 2

Evolución de la función cognitiva según nivel de instrucción



Aplicaciones de los modelos multinivel al análisis de cambios en variables que no son normales

Aunque los modelos multinivel fueron desarrollados originalmente para variables de respuesta con distribución normal y bajo los supuestos de una distribución normal de los errores en cada individuo, estos métodos han sido generalizados para situaciones en las que la variable de respuesta es binomial, nominal u ordinal y para procesos donde la probabilidad del evento es pequeña y se puede modelar con una distribución de Poisson. Se llama función vínculo de nivel 1 (link function) a la transformación de la variable dependiente de nivel 1 que se iguala a una combinación lineal de los coeficientes de las variables explicativas. Esta función puede ser una función logística binomial, ordinal, multinomial o una transformación de Poisson. Los dos principales programas informáticos que realizan análisis multinivel, el HLM⁹ y el MLnWin¹⁰, permiten la formulación de estos modelos no lineales.

Estas generalizaciones no están exentas de problemas y la utilización de modelos multinivel con variables discretas requiere especial atención a los supuestos teóricos. Como una ilustración podemos citar la utilización de una función logística para mode-

lar la discapacidad en las actividades de la vida diaria de las personas mayores. Esta variable es dicotómica con valores 0=independiente, 1=dependiente. Sin embargo cuando se utiliza el modelo de medidas repetidas con una variable dicotómica se observa el problema de la variación extra-binomial, también llamado sobredispersión o sub-dispersión. Este problema está ocasionado por la fuerte correlación entre un estado y los subsiguientes. Por ejemplo, si una persona está independiente en el tiempo 1 lo más probable es que también lo esté en el tiempo 2 y así sucesivamente. Es decir, la varianza en la respuesta de nivel 1 es inferior a la esperada por el modelo teórico (subdispersión). Otra fuente de variación extra-binomial es la ausencia de variables explicativas importantes en el modelo. El programa HLM versión 5 tiene una opción para modelar la varianza extra-binomial. Si este parámetro es muy diferente de 1, el modelo teórico no ajusta bien a los datos y se deben buscar alternativas para modelar la variable dependiente.

Otra extensión de los modelos jerárquicos multinivel es el estudio de respuestas multivariantes, es decir el análisis multivariable multinivel. Así, por ejemplo, en el problema anterior sobre la modelización de la discapacidad en las actividades de la vida diaria uti-

lizando los datos del estudio «Envejecer en Leganés» anteriormente citados, se observa sub-dispersión en la variable dependiente de nivel 1. Una forma alternativa de analizar estos datos es usar un modelo multivariante donde la variable de respuesta está constituida por los valores de la discapacidad en los cuatro tiempos de recogida de información, 1993, 1995, 1997, 1999. Se hacen los mismos supuestos que en el modelo de medidas repetidas pero no se permite variación en el nivel 1 y las variables binomiales covarían en el nivel 2¹¹. El programa HLM versión 5 no incluye la opción para realizar análisis multivariable multinivel con variables binarias. Esta aplicación está disponible en el programa MLWin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lilienfeld AM, Lilienfeld D. Foundations of epidemiology. Second edition. New York: Oxford University Press; 1972.
2. Raudenbush SW. Comparing personal trajectories and drawing causal inferences from longitudinal data. *Ann Rev Psychol* 2001;52:501-25.
3. Raudenbush SW, Bryk AS. Hierarchical Linear Models. Applications and data analysis methods. Second Edition. *Advance Quantitative Techniques in the Social Science*. London: Sage Publications; 2002.
4. Snijders T, Bosker R. Multinivel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling. London: Sage Publications; 1999.
5. León V, Zunzunegui MV, Béland F. El diseño y la ejecución de la encuesta «Envejecer en Leganés». *Rev Gerontol* 1995; 5:215-31.
6. Zunzunegui MV, Gutiérrez CP, Beland F, Del Ser T, Wolfson C. Development of simple cognitive function measures in a community dwelling population of elderly in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(2): 130-40.
7. García de Yébenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui MV, Rodríguez Laso A, Sánchez Sánchez F, Del Ser Quijano T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:925-36.
8. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics-4th edition. Toronto: Allyn & Bacon; 2001. Disponible en: www.abacon.com/tabachnick/stats
9. HLM Version 5 Hierarchical Linear and Non Linear Modeling. Raudenbush S, Bryk A, Cheong YF, Congdon R. SSI Scientific Software International Inc; 2001. Disponible en www.ssicentral.com
10. Center of multilevel analysis Disponible en: www.multilevel.ioe.ac.uk
11. Goldstein H, Rasbash J. Improved approximations for multilevel models with binary responses. *J R Stat Soc Ser A Appl Stat* 1996; 159:505-13.

COLABORACIÓN ESPECIAL**ESTIMACIÓN NO PARAMÉTRICA DE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA
PARA DATOS CON EVENTOS RECURRENTE (*)****Juan R. González (1) y Edsel A. Peña (2)**

(1) Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

(2) Department of Statistics. University of South Carolina. Columbia. USA

RESUMEN

Los eventos recurrentes cuando tratamos estudios de supervivencia, necesita utilizar una metodología distinta a la empleada en el análisis de supervivencia estándar. El principal problema que nos encontramos a la hora de realizar inferencia en este tipo de estudios es que las observaciones pueden no ser independientes. Así, si no tenemos en cuenta este hecho, se pueden obtener estimadores sesgados e ineficientes. En el caso de independencia, podemos usar la generalización del estimador límite del producto propuesto por Peña et al. (2001) para estimar la función de supervivencia de los tiempos de interocurrencias. Sin embargo para el modelo con tiempos correlacionados debemos utilizar otros modelos como el modelo de fragilidad (frailty model) o un estimador propuesto por Wang y Chang (1999) que contempla tanto el hecho que los tiempos estén o no correlacionados. El objetivo de este trabajo ha sido ilustrar estas aproximaciones con dos ejemplos basados en datos reales.

Palabras clave: Análisis de supervivencia. Recurrencias. Estadística no paramétrica. Readmisiones.

ABSTRACT**Nonparametric Estimation of Survival
Function with Recurrent Event Data**

Recurrent events when we deal with survival studies demand a different methodology from what is used in standard survival analysis. The main problem that we found when we make inference in these kind of studies is that the observations may not be independent. Thus, biased and inefficient estimators can be obtained if we do not take into account this fact. In the independent case, the interoccurrence survival function can be estimated by the generalization of the limit product estimator (Peña et al. (2001)). However, if data are correlated, other models should be used such as frailty models or an estimator proposed by Wang and Chang (1999), that take into account the fact that interoccurrence times were or not correlated. The aim of this paper has been the illustration of these approaches by using two real data sets.

Key words: Survival analysis. Recurrences. Nonparametric statistics. Patient readmission.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de supervivencia se interesan por el tiempo que transcurre desde el inicio del seguimiento (nacimiento, diagnóstico de una enfermedad, inicio del tratamiento,...) hasta que ocurre un suceso de interés

(muerte, curación, mejora, ...)¹. Sin embargo, en muchas ocasiones este suceso se observa más de una vez en un mismo individuo a lo largo del periodo de seguimiento. Tanto en el ámbito biomédico, de salud pública o de ensayos clínicos, podemos encontrar numerosos ejemplos en los que el

Correspondencia:
Juan R. González
Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer
Institut Català d'Oncologia
Avda. Gran Vía s/n, km 2,7
L'Hospitalet de Llobregat
08907-Barcelona, Spain
Correo electrónico: jrgonzalez@ico.scs.es

(*) Este trabajo ha sido financiado en parte por las Redes de Temáticas de Investigación Cooperativa en Cáncer (C03/10) y en Epidemiología y Salud Pública (C03/09), financiadas por el Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. El trabajo del segundo autor está parcialmente financiado por NSF Grant DMS 0102870.

evento analizado aparece de manera recurrente: la recaída de un tumor después de su cirugía, los ataques epilépticos, el abuso de drogas o alcohol en adolescentes, los dolores de cabeza recurrentes (migrañas), las hospitalizaciones por enfermedades renales o por cáncer, el movimiento del intestino delgado durante la ingesta, el inicio de una depresión, las fracturas en pacientes con cáncer metastásico en los huesos, la angina de pecho en pacientes con enfermedades coronarias, o las enfermedades cardiovasculares. Es claro que si estamos interesados en estudiar las propiedades de la función de distribución del tiempo de interocurrencia de estos eventos, debemos tener en cuenta la naturaleza recurrente de los mismos. Existen muchos aspectos que debemos tener presentes a la hora de realizar dicha estimación, pues ésta vendrá influenciada evidentemente por el tiempo hasta que observamos el evento, pero también por el número de ocurrencias y, de la misma forma que en el caso de un evento único, por la censura producida generalmente por el fin del estudio.

En este trabajo se expondrán los diferentes aspectos que se deben estudiar a la hora de estimar la función de supervivencia en presencia de eventos recurrentes, así como algunas de las aproximaciones estadísticas de las que se disponen para realizar dicha estimación. Finalmente, esta metodología se ilustrará con dos ejemplos con datos reales en los que se discutirán estos problemas. Además, se ilustrará cómo utilizar el software estadístico existente.

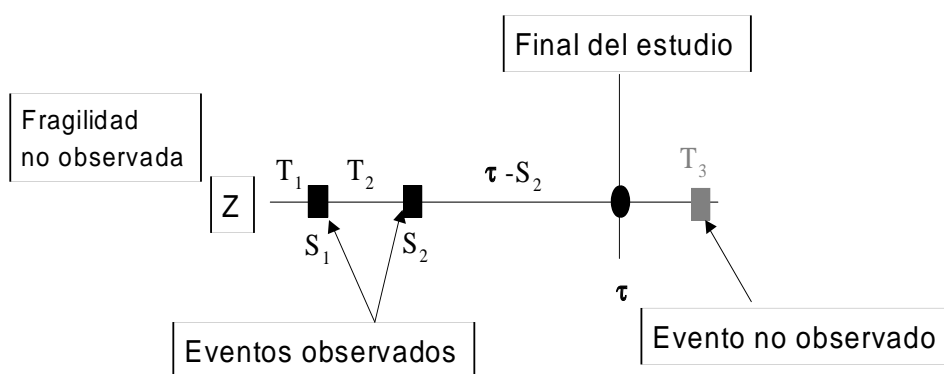
MÉTODOS

Notación

La figura 1 representa una situación habitual en los estudios en los que se observa un evento de forma recurrente. Para cada uno de los individuos disponemos de un periodo de seguimiento $[0, \tau]$ donde τ puede representar o bien el tiempo final del estudio o bien el tiempo hasta que podemos seguir al individuo. Este tiempo τ puede estar gobernado por una función de probabilidad desco-

Figura 1

Esquema de un estudio de supervivencia para eventos recurrentes. S hace referencia al tiempo calendario y T al tiempo de interocurrencias o de brecha (*gap time*)



nocida $G(\tau)=P(\tau \leq t)$. Los eventos ocurren en los tiempos calendarios $S_0 \equiv 0 < S_1 < S_2 < \dots$ y los tiempos de interocurrencia o de brecha (gap time en inglés) T_1, T_2, T_3, \dots nos identifica el tiempo entre dos eventos consecutivos (ver figura 1). Así, para $i=1,2,3, \dots$ tenemos que

$$T_i = S_i - S_{i-1} \text{ y } S_i = T_1 + T_2 + \dots + T_i$$

Además durante el periodo de observación $[0, \tau]$, el número de interocurrencias viene dado por

$$K = \max \{k \in \{0, 1, 2, \dots\} : S_k \leq \tau\},$$

que también es una variable aleatoria y cuya distribución depende tanto de la distribución de los tiempos de interocurrencias T_i como de la distribución G de τ . En resumen, para el individuo i observamos

$$D_i = (K_i, T_{i1}, T_{i2}, \dots, T_{ik_i}, \tau_i - S_{k_i})$$

La especificación del último tiempo $\tau - S_{K_i}$ es redundante ya que queda determinado tras observar los K tiempos de interocurrencias. Sin embargo, incluiremos la notación $\tau - S_{K_i}$ ya que este valor corresponde al tiempo censurado por la derecha del tiempo de interocurrencia T_{k+1} . Por ejemplo, en la figura 1 el tiempo $\tau - S_2$ corresponde al tiempo censurado para el evento 3. En este caso T_3 no se observa completamente debido a que el tercer evento se produciría con posterioridad a la finalización del estudio. Cuando consideremos esta estructura de los datos en la situación de eventos recurrentes, es necesario tener en cuenta que tanto K como el mecanismo de censura para T_{K+1} son informativos^{2,4}.

Estimación de la función de supervivencia

La estimación de la función de supervivencia (o de distribución) para el caso de eventos recurrentes ha sido considerada por muchos autores^{2,4,9}. La caracterización de la función de distribución de los tiempos de

interocurrencias viene claramente determinada por el esquema de tiempos que se ha mostrado con anterioridad. Peña et al. asumen que los tiempos de interocurrencias representan observaciones independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d.) de una función de distribución desconocida F , y que cada individuo es observado en un periodo de tiempo aleatorio⁴. Este modelo es razonable en ingeniería y fiabilidad, pero en el ámbito biomédico es a menudo demasiado restrictivo ya que: (i) la distribución del tiempo al primer evento puede diferir de la distribución de los tiempos de interocurrencias; (ii) los tiempos de interocurrencias pueden estar correlacionados; y (iii) los tiempos de interocurrencias pueden depender de covariables. Para el problema (i) Wang y Chang² y Peña et al.⁴ resuelven el problema asumiendo que el evento inicial es el criterio de admisión en el estudio. Para el problema (ii) se pueden utilizar los estimadores, que se presentarán más adelante, propuestos por Wang y Chang o por Peña et al. bajo el caso que los tiempos de interocurrencias sigan un modelo gamma de fragilidad (gamma frailty model en inglés). Finalmente, diversas extensiones basadas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox¹⁰⁻¹² (modelos marginales y condicionales) se pueden utilizar para resolver el problema (iii). Puede leerse una buena revisión de estos modelos publicada en castellano recientemente¹³.

Modelo de fragilidad

Una asunción que se hace muy a menudo cuando se modela el efecto de un tratamiento o un potencial factor de riesgo en la supervivencia, es que los tiempos de eventos de los individuos son, condicionalmente a las variables observadas, estadísticamente independientes. En la práctica, puede darse el caso que los tiempos de eventos, de los individuos en algunos subgrupos estén asociados ya que los miembros de esos grupos tienen un trato común no observado. Este es quizás el mayor problema metodológico en el contexto de los eventos recurrentes (pro-

blema (ii)), es decir, cómo tratar la dependencia de los tiempos de interocurrencia. En estudios con humanos puede existir una asociación en los tiempos de eventos como cáncer, enfermedades cardiovasculares, o en la muerte, entre gemelos y/o entre familiares. En un contexto más general, esta asociación podría darse en pacientes con una misma predisposición hereditaria o genética. Un modelo específico que se suele utilizar cuando se tiene correlación o dependencia en los tiempos de interocurrencias, es el modelo multiplicativo de fragilidad^{14,15} (*multiplicative frailty model* en inglés). El término fragilidad se entiende como heterogeneidad individual, en el sentido que hay un grupo de individuos más «frágiles» que otros que hacen que el evento se observe en ellos con una mayor probabilidad. A veces esta variable puede controlarse (caso de las familias) pero en general, son difíciles de medir (información sobre susceptibilidad genética o predisposición hereditaria). También puede darse el caso que esta heterogeneidad sea debida a variables medibles pero que no han sido recogidas por el investigador durante el estudio. Bajo este modelo, se postula que para cada sujeto existe una variable de fragilidad no observable positiva Z_i tal que, condicionalmente a $Z_i=z$, los tiempos de interocurrencias T_1, T_2, \dots son i.i.d. con una función condicional de supervivencia, S , común

$$S(t | Z_i = z) = [S_0(t)] = \exp\left(-z \int_0^t \lambda_0(u) du\right)$$

donde $\lambda_{i0}(\cdot)$ es la función de riesgo asociada a la función de supervivencia basal $S_0(\cdot)$. Las fragilidades Z_1, Z_2, \dots, Z_n se asumen que son i.i.d. de una distribución desconocida H . En general, las Z no se observan por lo que estamos interesados en estimar la función de supervivencia marginal de T_{ij} que bajo este modelo se expresa como

$$S(t) = \text{Esperanza}\{\exp(-Z_1 \Lambda_0(t))\}$$

donde $\Lambda_0(t) = -\log [S_0(t)]$ es la función de riesgo acumulada de S_0 .

Una elección muy común de la función de distribución de fragilidad H , es una distribución gamma con parámetros de forma y escala igual a α . En este caso, la distribución de supervivencia bajo el modelo de fragilidad puede escribirse como

$$S(t) = \left[\frac{\alpha}{\alpha + \Lambda_0(t)} \right]^\alpha \tag{1}$$

El parámetro α controla el grado de asociación de los tiempos de ocurrencias dentro de cada sujeto. En particular, si α crece (decrece), la asociación entre los tiempos de interocurrencias decrece (crece).

Estimador Peña, Strawderman y Hollander

Peña et al.⁴ desarrollan el estimador no paramétrico de máxima verosimilitud bajo la asunción del modelo i.i.d. Generalizan el estimador límite del producto (GPLE) o de Kaplan-Meier para el caso con eventos recurrentes mediante el uso de procesos contadores. En general, esta formulación define dos funciones, N e Y , que en el caso particular de supervivencia con una única ocurrencia por individuo, indican el número de eventos que ocurren en un periodo de tiempo y los individuos a riesgo para un tiempo dado, respectivamente (puede verse la introducción del libro de Therneau y Grambsch¹⁶ para una explicación muy intuitiva de esta metodología). En el caso de eventos recurrentes los procesos que se definen están doblemente indexados ya que se trabaja con dos escalas de tiempo: el tiempo calendario s y el tiempo de interocurrencia t ^{4,17,5}. En este caso los procesos N e Y se definen simultáneamente en la escala de tiempo calendario y en el de interocurrencia. Así, $N(s,t)$ cuenta el número de eventos observados que ocurren para un periodo de tiempo $[0,s]$ cuyos tiempos de tiempos de interocurrencia son como mucho t , e $Y(s,t)$ cuenta el número de eventos obser-

vados en el tiempo calendario $[0, s]$ cuyos tiempos de interocurrencia son como mínimo t . En el Anexo A puede verse una definición más formal de estos procesos.

Así, mediante la definición de estos nuevos procesos, el estimador GPLE se expresa como

$$\hat{S}(s, t) = \prod_{w \leq t} \left[1 - \frac{N(s, \Delta w)}{Y(s, w)} \right]$$

Peña et al también proponen un estimador bajo el modelo gamma de fragilidad (referido como FRMLE en el artículo), y muestran como la estimación de α y Λ_0 en (1) puede obtenerse mediante la maximización de la función de verosimilitud marginal de α y Λ_0 (.) y utilizando el algoritmo EM⁴. El estimador de (1) es de la forma

$$\tilde{S}(s, t) = \left[\frac{\hat{\alpha}}{\hat{\alpha} + \hat{\Lambda}_0(s, t)} \right]^{\hat{\alpha}}$$

donde $\hat{\Lambda}_0(s, t)$ es un estimador de la función de riesgo acumulada marginal de $\Lambda_0(t)$.

Estimador Wang y Chang

Wang y Chang² (WC) proponen otro estimador para la función de supervivencia marginal en el caso que exista correlación entre los tiempos de ocurrencias. Ellos consideran una estructura de correlación más general, que incluye como un caso especial el modelo i.i.d. y el modelo de fragilidad gamma. Su estimador puede definirse utilizando dos nuevos procesos, d^* y R^* . Los autores intentan tener en cuenta en la definición de N e Y que un individuo pueda tener más de un evento. De hecho, este estimador tiene la misma forma que el estimador GPLE pero utilizando estos dos nuevos procesos. Así, d^* representa la suma de la proporción de individuos de los tiempos de interocurrencia que son iguales a t cuando hay al menos un

evento. Por otro lado, R^* representa una media de los individuos que están a riesgo a tiempo t , donde para cada individuo la media es el número de fallos o tiempos censurados al menos iguales a t . Este promedio se hace respecto al número de eventos que hay para cada individuo y en caso que K sea 0 se divide por 1 (ver anexo 1 para una definición más formal). Utilizando esta notación, el estimador WC de S , si denotamos a \mathfrak{S} al conjunto de tiempos distintos de interocurrencias para los n individuos, viene dado por

$$\tilde{S}(t) = \prod_{(T_k \in \mathfrak{S}; T_k \leq t)} \left[1 - \frac{d^*(T_k)}{R^*(T_k)} \right].$$

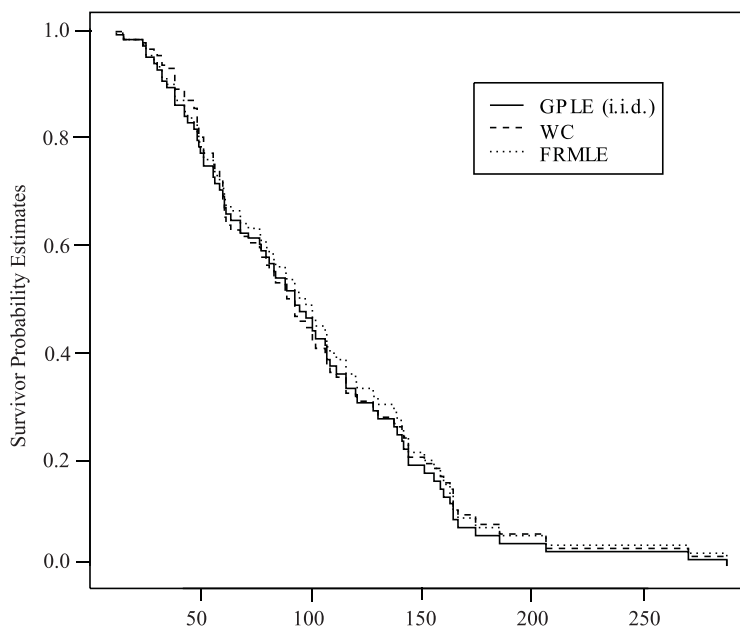
Estos tres estimadores pueden calcularse utilizando la librería para R llamada *survrec*¹⁸ que está disponible gratuitamente en <http://www.cran.r-project.org>. A continuación se ilustrará el cálculo de la función de supervivencia mediante estos estimadores en dos ejemplos con datos reales. Las funciones para obtener los resultados y las gráficas pueden verse en el anexo 2.

Ejemplos ilustrativos

Ejemplo 1: El primer ejemplo hace referencia a un estudio sobre motilidad del intestino delgado¹⁹. El principal objetivo de los investigadores fue estimar el tiempo medio del periodo del Complejo Migratorio Motor (CMM). Los autores consideran dos aproximaciones: la primera basada en un modelo de componentes de la varianza, y la segunda utilizando un modelo de Weibull con una componente gamma de fragilidad. Los autores asumen el modelo de independencia (es decir, que los tiempos de interocurrencias ocurren de forma independientemente, sin correlación). Para ello argumentan que: «los periodos de CMM individuales aparecen aproximadamente como un proceso de renovación». Sin embargo, no utilizan ningún método estadístico para testar dicha hipótesis. Como veremos en el ejemplo 2, estimar

Figura 2

Estimación de la función de supervivencia mediante los tres estimadores descritos, para los datos sobre el tiempo de Complejo Migratorio Motor



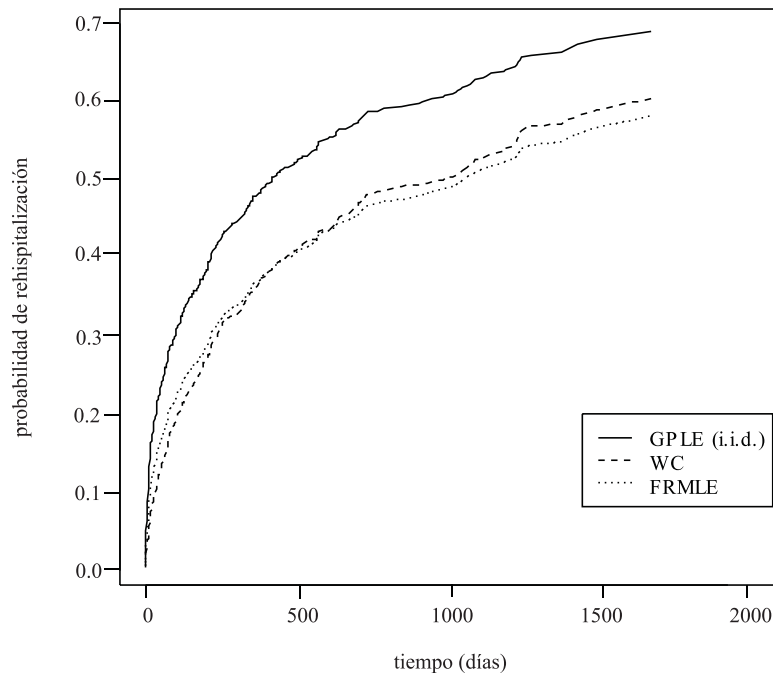
la media de supervivencia con un modelo que asume independencia entre los tiempos de ocurrencias cuando hay correlación puede llevar a conclusiones erróneas. Peña et al. sugieren utilizar un método gráfico para testar dicha hipótesis basándose en los resultados que obtienen en una simulación⁴. La idea es estimar la función de supervivencia utilizando el estimador WC, y los dos propuestos por Peña et al.: el GP LE (modelo i.i.d.) y FRMLE (modelo correlacionado) y en caso que la hipótesis de independencia sea correcta, los tres estimadores deben ser similares. En la figura 2 podemos ver la estimación de la función de supervivencia para estos tres estimadores. En ella se observa la gran coincidencia entre ellos, por lo que se puede concluir que la aserción de Aalen y Husebye es correcta. La estimación del parámetro de fragilidad α es 10,18 lo que nos indica una asociación débil entre los tiempos de interocurrencia (valor de α «grande»). El

resultado obtenido por Aalen y Husebye (1991, tabla 3) bajo el modelo Weibull es $\alpha = 6,85$. En cuanto a los resultados que se obtienen podemos decir que: la media del tiempo de CMM (en minutos) es 104,0 utilizando el estimador WC, 106,0 utilizando GP LE y 108,0 si nos basamos en FRMLE. La estimación obtenida por Aalen y Husebye¹⁹ con el modelo de componentes de la varianza es 106,8 minutos, mientras que bajo el modelo paramétrico de Weibull es de 107,7 minutos. Así, para estos datos, podemos concluir que la estimación de la media del tiempo de CMM no se ve muy afectada por el método de análisis.

Ejemplo 2: El segundo ejemplo trata sobre el tiempo de rehospitalización en pacientes diagnosticados de cáncer colorectal que han sido intervenidos quirúrgicamente. El principal objetivo de los autores fue analizar si existían diferencias en la probabi-

Figura 3

Estimación de la función de supervivencia mediante los tres estimadores descritos, para los datos del ejemplo de rehospitalizaciones y cáncer colorectal



lidad de reingreso en pacientes con cáncer colorectal tras ser intervenidos quirúrgicamente en función de variables clínicas y socio-demográficas. Los autores analizaron numerosas variables, pero para ilustrar este ejemplo utilizaremos dos de ellas: el estadio tumoral (Dukes A-B, C y D) y la edad (<60 , $60-74$, ≥ 75). Los autores están interesados en calcular la probabilidad de reingreso por lo que las gráficas representan la función de distribución, F , en vez de la función de supervivencia, S . En la figura 3 puede observarse la estimación de la función de distribución de los tiempos de rehospitalización utilizando los tres estimadores descritos con anterioridad. Los resultados difieren claramente de los obtenidos en el ejemplo 1. Se puede observar como la estimación WC y FRMLE no coinciden con la de GPLE (modelo i.i.d.). Por ello, y siguiendo las reco-

mendaciones de Peña et al. (2001), podemos concluir que los tiempos de rehospitalizaciones están claramente correlacionados. Así, los investigadores estiman la probabilidad de rehospitalización utilizando el estimador FRMLE. En la tabla 1 puede observarse la probabilidad a 1 y 3 años y el tiempo mediano de reingreso. Observamos como la probabilidad de reingresar (tanto al año como a tres) es mucho mayor a medida que el estadio tumoral es más avanzado. Por ejemplo la probabilidad de reingreso al año para los pacientes con estadios A y B es de 0,26 frente al 0,64 para los pacientes con estadio D. En cuanto a la edad no se observan grandes diferencias. En referencia al tiempo mediano de reingreso, los pacientes con un estadio D tienen una mediana de reingreso de 199 días frente a los 2175 de los pacientes con estadios A y B. Para contestar a la pregunta de si

Tabla 1

Estimación de la probabilidad de reingreso (mediante el estimador FRMLE) y de la mediana de supervivencia (estimadores FRMLE y GPLE) para los datos de rehospitalizaciones y cáncer colorectal

	Probabilidad de rehospitalización		Mediana de rehospitalización (días)	
	Al año	A los tres años	Modelo de fragilidad (FRMLE)	Modelo de independencia (GPLE)
Edad				
<60	0,39	0,54	799	398
60-74	0,36	0,48	1230	416
≥75	0,33	0,49	1188	524
Estadio Dukes				
A-B	0,26	0,41	2175	1157
C	0,38	0,50	1073	398
D	0,64	0,89	199	107

las diferencias que observamos son estadísticamente significativas se pueden utilizar técnicas de remuestreo²⁰.

Pero ¿hubieran diferido los resultados si se hubiera considerado que las rehospitalizaciones para cada individuo se producen de manera independiente? Fijándonos, por ejemplo, en la mediana de reingreso, obtendríamos que la misma para los pacientes con estadios tumorales A-B sería de 1.157 días, cuando en realidad es de 2.175 días. Esta diferencia, que también se observa en el resto de variables (ver tabla 1, columnas finales), son debidas a la incorrecta elección del modelo que subyace en los datos. El hecho de no tener en cuenta la correlación existente en los tiempos de rehospitalización hace que los resultados difieran ostensiblemente.

COMENTARIOS

Una estrategia comúnmente empleada en este tipo de estudios es analizar tan sólo el tiempo hasta el primer evento y considerar éste como representativo de lo que ocurrirá con posterioridad en cada individuo^{21,22}. Sin embargo esta estrategia tan sencilla, pues se pueden emplear metodología más estándar

como el estimador de Kaplan-Meier, puede llegar a producir resultados muy sesgados²³. Es por ello que se recomienda utilizar metodologías más sofisticadas, como las que se han descrito en este trabajo, pero que tienen en cuenta la verdadera naturaleza de los datos.

También se ha podido comprobar cómo la elección del modelo que genera los tiempos de interocurrencia resulta esencial. Para determinarlo correctamente se propone utilizar un test gráfico que nos ayude a determinar si el modelo de independencia o el de fragilidad es el correcto. Sin embargo si este resultado no es demasiado concluyente una buena solución es utilizar el estimador propuesto por Wang y Chang² que contempla ambas situaciones.

En definitiva, para evitar posibles sesgos es recomendable utilizar las técnicas estadísticas correctas que se ajusten a la naturaleza de los datos. En el caso particular del análisis de supervivencia con eventos recurrentes también es necesario realizar una buena elección del modelo con el que se está trabajando. Para todo ello podemos ayudarnos del software estadístico que disponemos, el cual nos permite obtener los resultados y las con-

clusiones correctas para el problema al que nos estemos enfrentando.

AGRADECIMIENTOS

A Toni Berenguer, por leer una versión preliminar del manuscrito y hacer comentarios que han ayudado a mejorar el mismo. A Guillem Pera y Antonio Agudo por sus consejos referentes a una versión final del escrito.

Anexo 1

El estimador PSH se define utilizando la notación de dos procesos contadores doblemente indexados, $N(s,t)$ e $Y(s,t)$ que se representan como:

$$K_i(s) = \sum_{j=1}^{\infty} I\{S_{ij} \leq s\};$$

$$N(s,t) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{K_i(s)} I\{T_{ij} = t\};$$

$$Y(s,t) = \sum_{i=1}^n \left[\sum_{j=1}^{K_i(s^-)} I\{T_{ij} \geq t\} + I\{\min(s, \tau_i) - S_{iK_i(s^-)} \geq t\} \right]$$

De la misma forma para definir el estimador WC necesitamos definir dos nuevos procesos d^* y K^* de la siguiente forma. Para el individuo i -ésimo, definimos

$$K_i^* = I\{K_i = 0\} + K_i I\{K_i > 0\}$$

entonces

$$d_i^* = \sum_{j=1}^n \frac{1}{K_i^*} \sum_{j=1}^{K_i} I\{T_{ij} = t\};$$

$$R^* = \sum_{i=1}^n \frac{1}{K_i^*} \left[\sum_{j=1}^{K_i} I\{T_{ij} \geq t\} + I\{\tau_i - S_{iK_i} \geq t\} I\{K_i = 0\} \right]$$

Anexo 2

A continuación se describen las instrucciones para obtener las gráficas 1 y 2 correspondientes a los ejemplos del trabajo. Dichas instrucciones deben ejecutarse desde la ventana de comandos del R previa instalación del paquete `survrec`. Esta instalación puede hacerse de manera sencilla utilizando la barra de menús que dispone el R.

Ejemplo 1

```
library(survrec)

data(MMC)

fit<-survfitr(Survr(id,time,event)~1,data =MMC,type="pena")

plot(fit,xlab="tiempo (minutos)")

fit<-survfitr(Survr(id,time,event)~1,data =MMC,type="wan")

lines(fit,lty=2)

fit<-survfitr(Survr(id,time,event)~1,data =MMC,type="MLE")

lines(fit,lty=3)

legend(175,0.9,c("GPLE (i.i.d.)", "WC", "FRMLE"),lty=c(1,2,3),cex=0.8)
```

Ejemplo 2

Los datos referentes a este ejemplo (co- lon) pueden ser pedidos al primer autor.

```
library(survrec)

fit<-survfitr(Survr(HC,tiempo,event)~1, data=colon,type="p")

plot(fit,xlab="tiempo (días)",ylab="probabilidad de rehospitalización", prob= TRUE,type="l")

fit<-survfitr(Survr(HC,tiempo,event)~1, data=colon,type="w")

lines(fit,prob=TRUE,lty=2)

fit<-survfitr(Survr(HC,tiempo,event)~1, data=colon,type="M")

lines(fit,prob=TRUE,lty=3)

legend(1500,0.2,c("GPLE (i.i.d.)", "WC", "FRMLE"),lty=c(1,2,3),cex=0.8)
```

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Ser B* 1972;34:187-220.
2. Wang M, Chang S. Nonparametric estimation of a recurrent survival function. *J Am Stat Assoc* 1999;94:146-153.
3. Lin D, Sun W, Ying Z. Nonparametric estimation of the gap time distribution for serial events with censored data. *Biometrika* 1999;86:59-70.
4. Peña E, Strawderman R, Hollander M. Nonparametric estimation with recurrent event data. *J Am Stat Assoc* 2001;96:1299-1315.
5. Gill R. Testing with replacement and the product-limit estimator. *The Annals of Statistics* 1981;9:853-860.
6. Vardi Y. Nonparametric estimation in the presence of length bias. *The Annals of Statistics* 1982;10:616-620.
7. Vardi Y. Nonparametric estimation in renewal processes. *The Annals of Statistics* 1982;10: 772-785.
8. McClean S, Devine CA. nonparametric maximum likelihood estimator for incomplete renewal data. *Biometrika* 1995;85:605-618.
9. Soon G, Woodroffe M. Nonparametric estimation and consistency for renewal processes. *Journal of Statistical Planning and Inference* 1996; 53:171-195.
10. Andersen P, Gill R. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Annals of Statistics* 1982;10:1100-1120.
11. Wei L, Lin D, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc* 1989;84:1065-1073.
12. Prentice R, Williams B, Peterson A. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika* 1981;68:373-379.
13. Barceló MA. Modelos marginales y condicionales en el análisis de supervivencia multivariante. *Gac Sanit* 2003;16(Supl 2):59-68.
14. Andersen PK, Borgan O, Gill R, Keilding N. *Statistical models based on counting process*. New York: Springer-Verlag; 1993.
15. Murphy S. Asymptotic theory for the frailty model. *The Annals of Statistics* 1995;23:182-198.
16. Therneau TM, Grambsch PM. *Modelling survival data: extending the Cox model*. New York: Springer-Verlag; 2000.
17. Sellke T. Weak convergence of the Aalen estimator for a censored renewal process. En *Statistical Decision Theory and Related Topics IV*. S Gupta y J. Berger eds 2. New York: Springer-Verlag;1988.p. 183-94.
18. González JR, Peña EA, Strawderman R. The Survrec Package. The Comprehensive R Archive Network; 2002. Disponible en: <http://cran.r-project.org>
19. Aalen O, Husebye E. Statistical analysis of repeated events forming renewal processes. *Stat Med*, 1991;10:1227-40.
20. González JR, Peña EA. Bootstrapping median survival with recurrent event data. IX Conferencia Española de Biometría; A Coruña; 2003 May 28-30.
21. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44.
22. Glynn RJ, Buring JE. Ways of measuring rates of recurrent events. *BMJ*, 1996;312:364-7.
23. Cook RJ, Major P. Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:534-8.

ORIGINAL

VOLUMEN Y TENDENCIAS DE LA DEPENDENCIA ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (*)

Ángel Otero (1), María Victoria Zunzunegui (2), Ángel Rodríguez-Laso(1), María Dolores Aguilar (2) y Pablo Lázaro (2)

(1) Centro Universitario de Salud Pública (CUSP). Universidad Autónoma de Madrid (UAM)
(2) Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS)

RESUMEN

Fundamento: El aumento creciente del envejecimiento poblacional, especialmente evidente en España, resalta la importancia de aproximarse a cuantificar y estimar la evolución de la dependencia en la población española de 65 y más años.

Métodos: El volumen de dependencia se calculó aplicando las prevalencias estimadas para 1993 y 1999 en el estudio longitudinal «Envejecer en Leganés» a los censos de 1991 y 2001. La población de estudio la constituía una muestra aleatoria de 1.560 personas que vivían en sus domicilios en Leganés (Madrid). La tasa de respuesta inicial fue del 82% (n=1.283). Se volvieron a recoger datos de los participantes iniciales en 1995 (n=827), en 1997 (n=666) y en 1999 (n=475). La dependencia se definió como la necesidad de ayuda en al menos una de ocho tareas de Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD). La prevalencia de dependencia según año de encuesta, edad, sexo y nivel de instrucción se estimó mediante modelos multi-nivel para medidas repetidas.

Resultados: En el periodo 1993-1999 se observa una disminución en la dependencia para las ABVD tanto en hombres como en mujeres hasta los 83 años. A edades más avanzadas esta tendencia se invierte. La prevalencia es mayor en mujeres y en personas con bajo nivel de instrucción. El número de personas dependientes aumenta de 903.276 a 995.338 entre 1991 y 2001, existiendo un envejecimiento de la población dependiente.

Conclusiones: La dependencia aparece a edades más tardías en las sucesivas cohortes. Esto implica una mayor esperanza de vida libre de discapacidad y una mayor complejidad de los cuidados necesarios para las poblaciones dependientes, que estarán constituidas fundamentalmente por mujeres muy ancianas. Las consecuencias para el futuro de las pensiones, las reformas laborales y los sistemas de servicios de salud y cuidados de larga duración son importantes.

Palabras clave: Dependencia. Personas con discapacidad. Envejecimiento. Personas mayores. Actividades cotidianas.

Correspondencia:
Ángel Otero.
Departamento de Med. Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina de la UAM
C/Arzobispo Morcillo, s/n
28029 Madrid.
Correo electrónico: angel.otero@uam.es

ABSTRACT

Burden and Trends in Activities of Daily Living Disability in Spanish Elderly People

Background: The progressive increase in population aging, specially evident in Spain, remark the importance to estimate the volume and the prevalence trends of dependency in the 65 years and over Spanish population.

Methods: The dependency volume was calculated applying the 1993 and 1999 estimated prevalences in the longitudinal study «Aging in Leganes» to the Spanish population of 1991 and 2001. A random study sample of 1560 subjects 65 years was selected in 1993 in the city of Leganes (Madrid). Response rate at baseline was 82% (n=1283). New information was collected in 1995 (n=827), 1997 (n=666) and 1999 (n=475). Dependency was defined as needing help in at least one of eight Activities of Daily Living ADL. A multilevel model for repeated measures was fitted regressing ADL dependency on age, sex, education and survey year.

Results: There is a decline in ADL dependency by age in both, men and women. At advanced ages, this trend is reversed and there is an apparent increase in dependency. The prevalence is higher in women and in low educated subjects. The total number of ADL dependent people increased from 903,276 to 995,338 from 1991 to 2001 although the average age of dependent older people increased.

Conclusions: Postponement of disability means longer healthy life expectancy and increasing volumes of very elderly disabled people, particularly women. Consequences for health, labour reform and social security systems can be very important.

Key words: Aging. Disabled persons. Dependence. Aging. Activities of daily living.

(*) Para la realización de este trabajo se ha contado con una Ayuda a la Investigación de la Fundación BBVA de su convocatoria de 2002 en las Áreas de Economía, la Demografía y Estudios de Población.

INTRODUCCIÓN

Según un reciente informe de Naciones Unidas, en el año 2050 España será el país más envejecido del mundo; el 44,1% de la población española será mayor de 60 años y la mediana de edad será de 55,2 años frente a una mediana global mundial de 36,2 años¹. La dependencia asociada al envejecimiento se convierte así en un problema socio-sanitario y económico trascendente. Este fenómeno progresivo del envejecimiento poblacional, más un glaciario que una avalancha, ha de afrontarse con transformaciones paulatinas que promuevan el mantenimiento de la autonomía de las personas mayores². Estas transformaciones afectarán al entorno físico y social, a los sistemas de servicios sanitarios y sociales y a las familias.

Entre los determinantes de la discapacidad y la dependencia, además de la edad y el sexo, hay que tener en cuenta las características de la sociedad donde se vive y se envejece. A nivel individual la clase social, y en particular el nivel de instrucción, determinan en gran medida el riesgo de discapacidad. Guralnik et al. han propuesto que el aumento en el nivel de instrucción de una población es la fuerza que empuja la reducción de la dependencia. En su análisis sobre la esperanza de vida libre de discapacidad han demostrado que existen grandes diferencias en el número de años que se puede vivir sin discapacidad entre personas con distintos niveles de instrucción³. El aumento del nivel de instrucción de una población conlleva un mejor acceso y utilización de recursos, así como un mayor conocimiento sobre la forma de evitar riesgos para la salud. Además, una menor exposición a distintos factores de riesgo (de tipo físico, biológico y social) a lo largo de la vida disminuye la probabilidad de padecer trastornos crónicos en la vejez⁴.

Dentro del grupo de países de la OCDE el descenso de la discapacidad ha sido inapreciable en Holanda, pequeño en Australia y Reino Unido, moderado en Suecia y Canadá

y considerable en Alemania, Francia, Japón y Estados Unidos⁵. En Finlandia no se ha observado reducción de la discapacidad⁶. En los estudios que muestran un descenso de la discapacidad, éste es más acusado en hombres que en mujeres y de menor magnitud en edades avanzadas. A pesar del descenso en la prevalencia de discapacidad, el aumento en la esperanza de vida puede llevar a un incremento del número de personas dependientes^{5,7} e incluso ser compatible con un aumento del número total de años vividos con discapacidad⁸.

En España se han realizado recientemente varios estudios de estimación de la evolución del número de personas dependientes basados en datos transversales. Según el informe de Antares⁹, de Casado y Lopez-Casnovas¹⁰ y de Puga¹¹, la proporción de personas mayores con dependencia en las actividades básicas de la vida diaria en el año 1998 se encontraba entre el 15 y el 20%. Estos autores lamentan la falta de encuestas de ámbito nacional repetidas en el tiempo, las cuales permitirían conocer si la prevalencia de discapacidad está disminuyendo y la falta de evidencia basada en estudios longitudinales sobre el riesgo de dependencia de las personas mayores españolas, con información detallada según edad y sexo. Morán¹² ha realizado un ejercicio de proyección de la población dependiente para el año 2005, bajo la hipótesis de permanencia de las proporciones estimadas en la Encuesta Nacional de Salud de 1993, concluyendo que el número de personas mayores dependientes aumentará en un 25%. Puga en el informe Pfizer prevé para 2010 un aumento entre el 2 y el 39%.

Al comparar los resultados de estos tres estudios hay que tener presente que se basan en metodologías diferentes.

El propósito de este artículo es realizar una aproximación al número de personas con dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) entre las per-

sonas mayores españolas, aplicando a los datos del Censo de la Población Española de 1991 y 2001 las probabilidades de prevalencia obtenidas en el estudio longitudinal «Envejecer en Leganés», realizado entre 1993 y 1999.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población

La población de referencia sobre la que se van a aplicar las probabilidades pronosticadas en la cohorte «Envejecer en Leganés» es la población española mayor de 65 años en 1991 y 2001, obtenidas a partir del Censo Poblacional de esos años, distribuida por edad (en años), sexo y dos niveles de instrucción: estudios primarios finalizados o no finalizados.

Población de estudio y muestra

En 1993 se inició un estudio longitudinal sobre una muestra representativa de las personas mayores que residían en sus domicilios en la ciudad de Leganés de la Comunidad de Madrid, cuyo objetivo era describir la evolución del estado de salud y la capacidad funcional de las personas mayores en un periodo de 10 años y examinar la influencia de las redes sociales y el apoyo social en el proceso de envejecimiento¹³.

La muestra del estudio formada por 1.560 personas, (cohorte «Envejecer en Leganés»), fue seleccionada aleatoriamente del Padrón Municipal, según 13 estratos de igual tamaño para cada dos años de edad (65-66; 67-68; 69-70; ..., 89 y más) y por separado para hombres y mujeres. La distribución de edad, sexo y estado civil era similar a la de la población mayor española según el censo de población de 1991. Su nivel de instrucción podía compararse con el de algunas Comunidades Autónomas. En la tabla 1 se presenta el porcentaje de analfabetismo en las per-

sonas mayores de 65 años en Leganés (17%) y la media entre ese segmento de la población en las diferentes Comunidades Autónomas según el Censo de 1991.

Los datos basales se recogieron en 1993 durante dos visitas a domicilio. La tasa de respuesta fue de 82% (n=1.283). En esa población de 1.283 personas se realizaron nuevas recogidas de datos en 1995 (n=827), 1997 (n=666) y 1999 (n=475).

Medida de las variables

La dependencia en ABVD se definió como la necesidad de ayuda de otra persona para realizar alguna de las siguientes actividades: caminar por una habitación, ducharse o bañarse, asearse, levantarse de la cama, levantarse del sillón, usar el WC, vestirse y comer. El nivel de instrucción se analizó en dos categorías según se hubieran finalizado o no los estudios primarios.

A partir del registro de estadísticas vitales de la Comunidad de Madrid, se verificó el estado vital y la fecha de defunción de los participantes hasta el 31 de Diciembre del 2000.

Análisis estadístico

Para evaluar la magnitud y la dirección del posible sesgo de selección, se realizó un análisis comparativo de mortalidad entre los participantes y los no participantes al inicio del estudio y en los distintos cortes del seguimiento bianual.

La estimación de la prevalencia de dependencia en ABVD según sexo, edad, nivel de instrucción y año de encuesta en la cohorte «Envejecer en Leganés» se llevó a cabo mediante modelos multinivel para medidas repetidas (Hierarchical Linear Models, HLM)¹⁴. Se ha elegido este método porque los modelos multinivel, a diferencia de

Tabla 1
Distribución de analfabetismo en España en personas mayores de 65 años por Comunidades Autónomas, 1991

Comunidad Autónoma	Total	Varones	Mujeres
Cantabria	2,0	0,8	2,8
Asturias	2,8	1,2	3,9
Navarra	3,0	2,1	3,7
La Rioja	3,7	1,9	5,0
País Vasco	4,1	2,1	5,5
Castilla León	4,5	2,0	5,1
Aragón	6,0	3,3	8,1
Madrid	7,1	3,1	9,6
Cataluña	7,4	3,7	10,0
Baleares	10,0	5,3	13,3
Valencia	11,0	5,0	14,8
Galicia	11,4	5,1	15,6
LEGANÉS (referencia)	17,0	9,6	24,5
Castilla-La Mancha	17,7	12,4	18,3
Murcia	17,8	8,6	24,4
Canarias	19,1	14,3	22,8
Extremadura	20,0	11,6	26,0
Andalucía	21,2	12,6	27,1

Los datos expresan porcentajes. Fuente: Censo Nacional de 1991.

modelos tradicionales, permiten analizar datos de seguimiento de individuos aunque tengan observaciones faltantes^{15,16}. Se utiliza una función logística para representar la variable de respuesta dicotómica, presencia o ausencia de dependencia en al menos una de las ABVD consideradas. En esta aplicación de los modelos multinivel a las medidas repetidas, la edad y el año de encuesta son variables de nivel 1 mientras que el sexo y el nivel de instrucción son variables de nivel 2 que pueden tener efecto sobre las asociaciones entre la dependencia en ABVD y los predictores de nivel 1¹⁴. El análisis se realizó en tres etapas. Primero se ajustó un modelo de dependencia según la edad y el año de encuesta para estimar los cambios en la pre-

valencia global, introduciendo la edad centrada en 65 años (edad-65), su término cuadrático y tres indicadores, uno para cada año de encuesta, considerando el año 1993 como referencia, y se probaron interacciones entre la edad y el año de encuesta. Segundo, se estudió el efecto del sexo sobre la intersección y sobre la pendiente de la edad. Por último, se evaluó el papel del nivel de instrucción tanto sobre la intersección como sobre la pendiente de la edad. El análisis se llevó a cabo mediante el programa HLM versión 5.0¹⁷. Debido a que la variabilidad en las proporciones de dependencia intraindividuales es menor que la esperada en una distribución binomial (infradispersión de la varianza), se ha utilizado un factor de

corrección escalar que es estimado por el programa HLM.

Cálculo de la prevalencia de dependencia en la población española

La probabilidad pronosticada que refleja la función logística obtenida en los modelos anteriores ($P = 1/(1+e^{-y})$) se aplicó a la población mayor de 65 años obtenida a partir de los censos de 1991 y 2001. Para su cuantificación se utilizó una hoja de cálculo en Excel, en la que previamente se habían copiado los datos de ambos censos, registrándose en las filas el número de individuos por cada año de edad, separados por sexo y nivel de instrucción.

RESULTADOS

Dinámica de la cohorte

En 1999 se había producido el fallecimiento del 30,8% de la cohorte. La mortalidad estuvo fuertemente asociada a la participación al inicio del estudio: 34% de las 1.283 personas que participaron en el estudio basal y 16,2% de las 277 que rechazaron participar en 1993 habían muerto en 1999. Durante el periodo de seguimiento, 1993-1999, se perdieron 211 de las personas participantes en el estudio basal (16,4%), debido a cambios de domicilio fuera de Leganés, por no disponer de información para localizarlos o después de preguntar a sus vecinos o familiares.

Estimación de la prevalencia de dependencia en la cohorte «Envejecer en Leganés»

El análisis muestra en una primera etapa, en la que se introdujeron los predictores de nivel 1, efectos significativos de la edad, del año de encuesta e interacciones de la edad

con el año de encuesta sobre la prevalencia de dependencia, la cual disminuye en los sucesivos años de seguimiento de la encuesta entre 1993 y 1999 (tabla 2, modelo 1). En la segunda etapa del análisis los efectos del sexo sobre la intersección y la pendiente de la edad también fueron significativos, demostrando una tasa mayor de dependencia en mujeres a partir de los 65 años y una mayor velocidad de adquisición de la misma a medida que avanza la edad en comparación con los hombres (tabla 2, modelo 2). El tercer modelo muestra un efecto significativo del nivel de instrucción sobre la intersección, con mayor prevalencia de dependencia en las ABVD en las personas que no han finalizado los estudios primarios con respecto a las que sí lo han hecho (tabla 2, modelo 3). Las ecuaciones de la función logística que se obtienen a partir del tercer modelo son:

Para hombres:

$$y = -5,235 + 0,34xE - 0,004xE^2 - 0,656 \times NI - 1,787 \times AE + 0,098 \times Edad \times AE$$

Para mujeres

$$y = -5,235 + 2,535 + (0,34 - 0,243)xE + (-0,004 + 0,007)xE^2 - 0,656 \times NI - 1,787 \times AE + 0,098 \times Edad \times AE$$

donde E=Edad (años -65), NI= Nivel Instrucción (sin primaria=0, con =1) y AE= Año de Encuesta (introducidos como variables ficticias, «dummy», 1993=0; 1999=1).

En la figura 1 se presentan, para ambos sexos, las curvas de prevalencia de dependencia obtenidas, en 1993 y en 1999, según edad y nivel de instrucción. La prevalencia de dependencia es superior en los individuos sin estudios primarios en todas las edades y en ambos sexos tanto en 1993 como en 1999; del mismo modo, se observa una disminución de la prevalencia entre 1999 y 1993 en los menores de 83 años para ambos sexos. A edades más avanzadas esta tendencia se invierte, aumentando la dependencia en 1999 respecto a 1993. Para las mujeres de 80

Tabla 2

Análisis multinivel de la prevalencia de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria en la cohorte «Envejecer en Leganés»

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	Edad y año de encuesta		+ Sexo		+ Educación	
	Coeff.	D.E.	Coeff.	D.E.	Coeff.	D.E.
Constante	-3,870*	0,277	-5,434*	0,460	-5,235*	0,465
Para varones			-	-	-	-
Para mujeres			2,624*	0,549	2,535*	0,549
Estudios primarios					-0,656*	0,243
Edad						
a) Edad	0,201*	0,043	0,345*	0,062	0,340*	0,062
Para varones			-	-	-	-
Para mujeres			-0,244*	0,073	-0,243*	0,073
b) Edad (término cuadrático)	-0,0004	0,001	-0,004*	0,002	-0,004*	0,002
Para varones			-	-	-	-
Para mujeres			0,007*	0,002	0,007*	0,002
Año de encuesta						
1995 vs 1993	-1,920*	0,270	-1,923*	0,273	-1,908*	0,272
1997 vs 1993	-1,999*	0,341	-1,984*	0,347	-1,959*	0,347
1999 vs 1993	-1,878*	0,485	-1,819*	0,496	-1,787*	0,496
Interacción edad*año de encuesta						
Edad*1995	0,102*	0,017	0,102*	0,017	0,101*	0,017
Edad*1997	0,097*	0,021	0,096*	0,021	0,095*	0,021
Edad*1999	0,102*	0,028	0,099*	0,029	0,098*	0,029
Varianza extra-binomial (overdispersion)	0,345		0,341		0,341	

*p<0,005

años sin educación primaria, la prevalencia de dependencia era de 36% en 1993 y 29% en el 1999, mientras que para los hombres de la misma edad y educación el cambio fue de 26 a 20%. Para las mujeres de 90 años que no habían completado la enseñanza primaria la prevalencia era de 83% en 1993 y de 90% en el 99; las cifras respectivas para los hombres fueron de 68 y 80% (figura 2).

Cálculo del número de personas dependientes en la población española

La estimación del número total de personas mayores de 65 dependientes en España aplicando las ecuaciones de predicción de Leganés de 1993 a los datos del censo de 1991 y las de 1999 a los datos del censo de

2001, muestra que el volumen total de personas dependientes era de 903.276 personas en 1991 y de 995.338 personas en el año 2001, lo que supone un aumento proporcional de 10%, aunque con un cambio en los grupos de edad: en 1991, el 68 % de las personas dependientes eran menores de 85 años (614.22) y en 2001 esta proporción bajó al 48% (477.772 personas) (figura 3).

En la tabla 3 se muestra la distribución de la dependencia en 1991 y en 2001 según sexo y nivel de instrucción. La distribución por sexo y grupos de edad se presenta en la tabla 4. La dependencia para ABVD se concentra en las mujeres: tres de cada cuatro personas dependientes son mujeres. La reducción en el volumen de personas dependientes se produce fundamentalmente en los

Figura 1

Probabilidad de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria, 1993-1999, por edad y nivel de instrucción. datos de la cohorte «Envejecer en Leganés»

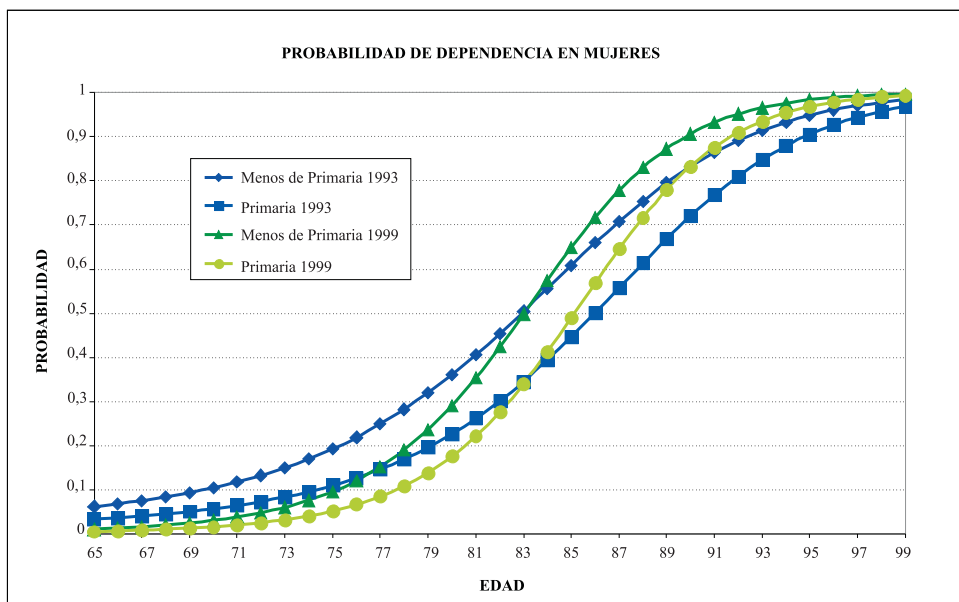
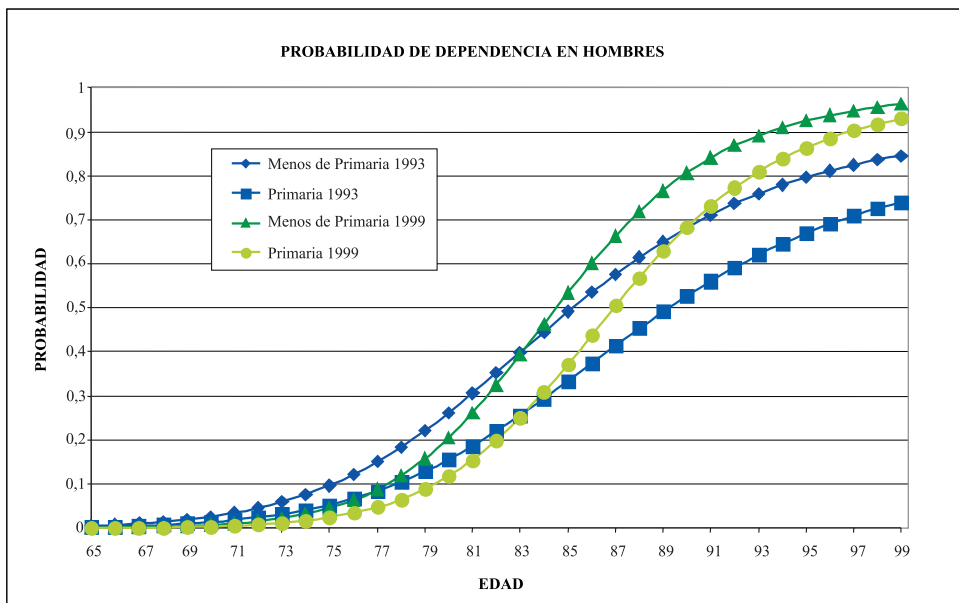


Figura 2

Prevalencia de dependencia a los 80 y 90 años de edad, por edad, sexo y nivel de instrucción en 1993-1999.
Datos de la cohorte «Envejecer en Leganés»

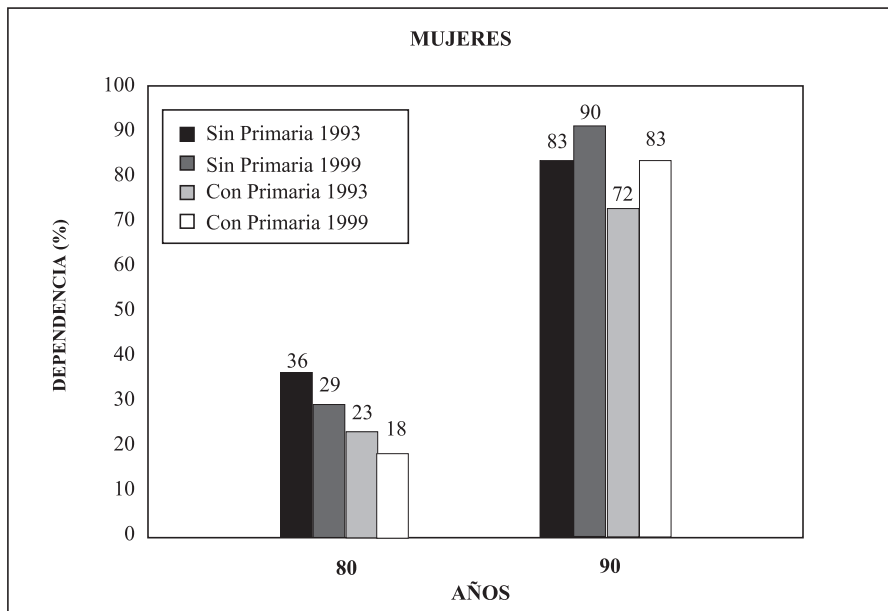
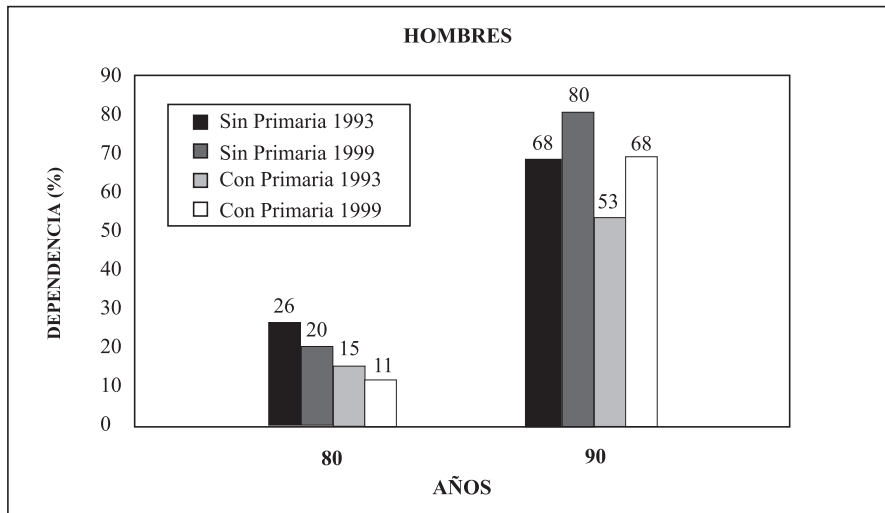


Tabla 3

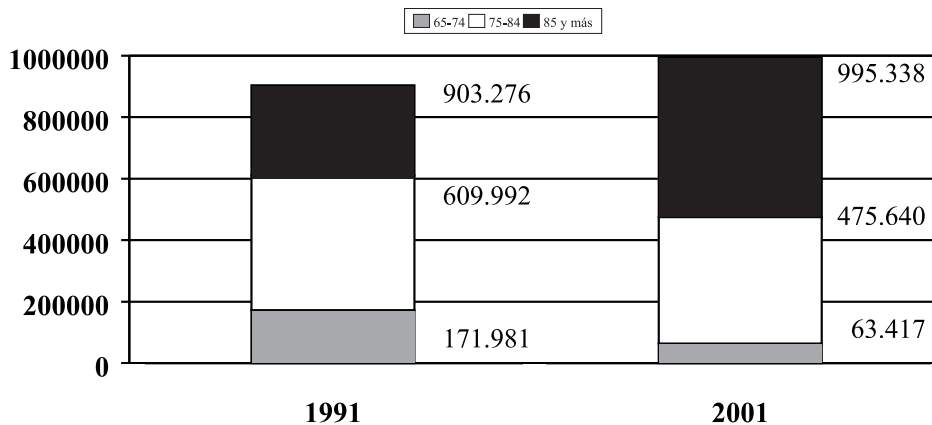
Estimación del número total de personas dependientes en la población española mayor de 65 años, distribuido por sexo y nivel de instrucción (1991-2001)

	1991			2001		
	N total	N personas dependientes	% de dependencia	N total	N personas dependientes	% de dependencia
Hombres						
Sin primaria	1.162.301	156.352	13,4	1.175.549	146.562	12,5
Con primaria	1.045.954	68.625	6,6	1.761.157	118.758	6,7
Total	2.208.255	224.977	10,2	2.936706	265.320	9,0
Mujeres						
Sin primaria	1.937.277	504.277	26	1.919.994	447.776	23,3
Con primaria	1.224.719	174.022	14,2	2.107.567	282.242	13,4
Total	3.161.996	678.299	21,5	4027.561	730.018	18,1
TOTAL GLOBAL	5.370.251	903.276	16,8	6.964.267	995.338	14,3

Las mujeres constituyen el 75% y el 73% del total global de personas dependientes en el año 1991 y 2001, respectivamente.

Figura 3

Número total de personas mayores dependientes que viven en la comunidad, según grupos de edad. Población española mayor de 65 años (1991 y 2001)



individuos de ambos sexos que no habían finalizado los estudios primarios, no observándose este efecto en los que disponían de estudios primarios completos.

DISCUSION

Los resultados de este trabajo muestran un retraso en la edad de aparición de la depen-

dencia asociada al envejecimiento. Al comparar las curvas de prevalencia de 1993 y 1999 se observa una clara reducción de la tasa de dependencia en edades inferiores a 83 años. A edades más avanzadas se produce una inversión de esta tendencia tanto en hombres como en mujeres, aunque en todos los grupos de edad la prevalencia de la dependencia es siempre superior en mujeres que en hombres y en las personas que no han

Tabla 4

Estimación del número de personas dependientes en la población española mayor de 65 años, por sexo y grupos de edad (1991-2001)

Grupos de edad	Hombre		Mujer		Total	
	1991	2001	1991	2001	1991	2001
67-74 años	26.836 1,9%	11.425 0,6%	145.145 8,2%	51.992 2,4%	171.981 5,4%	63.417 1,6%
75-84 años	123.008 18,5%	117.789 12,8%	315.003 29,0%	294.434 21,1%	438.011 25,0%	412.223 17,8%
≥ 85 años	75.133 53,9%	136.106 63,4%	218.151 70,3%	383.592 77,7%	293.284 65,2%	519.698 73,4%
Total	224.977 10,2%	265.320 9,0%	678.299 21,5%	730.018 18,1%	903.276 16,8%	995.338 14,3%

% se refiere al número de personas dependientes sobre el total de población de ese mismo grupo de edad y sexo, recogidas en el censo de 1991 y 2001

Tabla 5

Comparación de la metodología utilizada en los estudios españoles sobre evolución de la prevalencia de dependencia

Autor	Fuente de datos	Proyección	Supuestos sobre la evolución de la prevalencia de dependencia	Prevalencias utilizadas
Morán Aláez (1999)	ENS, 1993	1992 y 2005	Estable	Global
Antares (2000)	Varias encuestas hasta 1998	1998-2026	Disminución de 0,5% anual	Global, máxima y mínima
Casado & López-Casasnovas (2002)	ESAI, 1993 & ESPM, 1998	1999-2026	Disminución de 1% anual	Global
Otero et al, 2003 (2003)	Cohorte de Leganés, 1993 & 1999	1991 & 2001	Variabilidad observada	Por edad, sexo, educación
Puga, Informe Pfizer (2002)	ENS, 1997 CIS, 1974	1998-2010	Diferentes escenarios	Por edad y sexo

completado la enseñanza primaria con las que sí lo han hecho.

Nuestros resultados añaden información a los tres estudios españoles mencionados anteriormente⁹⁻¹², aunque las diferencias metodológicas en la definición de dependencia dificultan la comparabilidad de los resultados encontrados (tabla 5). Mientras que los otros estudios asumen estabilidad o una variación anual constante de los índices de dependencia, en este trabajo se utilizó un

diseño longitudinal que ha permitido aplicar la prevalencia observada en un periodo de 6 años que varía según la edad, el sexo, el nivel de instrucción y según el año de que se trate. El utilizar datos de una cohorte para la estimación de la prevalencia permite el seguimiento de los mismos individuos a lo largo del tiempo, evitando los sesgos que pudieran surgir al comparar datos de estudios transversales realizados sobre una misma población en momentos distintos. A pesar de estas diferencias metodológicas, en la tabla 6 se

Tabla 6

Comparación de los resultados de los estudios sobre evolución de la prevalencia de dependencia en España

	Total
Morán Aláez, 1999	
1992	1.103.414
2005	1.359.757
Antares, 2000	
1998	954.167
2026	1.119.882
1998	1.267.953
2026	1.500.000
Casado & López-Casasnovas, 2002	
1999	2.000.000
2026	2.200.000
Otero et al, 2003	
1991	903.276
2001	995.338
Puga, Informe Pfizer	
2010 mínimo	807.849
2010 máximo	1.123.382

presenta un resumen de los resultados de los cuatro estudios.

Nuestras estimaciones muestran un ascenso en el número total de personas dependientes, muy inferior al previamente estimado del 25% con datos de la Encuesta Nacional de Salud y con supuestos de prevalencia de discapacidad estáticos.

Para explicar estas variaciones han de tenerse en cuenta los grandes cambios sociales y económicos que se han producido en España durante el siglo XX, especialmente en su última mitad, como el aumento del Producto Interior Bruto, la urbanización y el acceso universal al agua potable, la reducción de las enfermedades infecciosas, la cobertura universal del Sistema Nacional de Salud y los avances conseguidos en el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades. Leganés ofrece un excelente escenario para estudiar el efecto de estos cambios en el estado de salud. La población de Leganés ha pasado de 8.500 habitantes en 1960 a

172.000 en 1991, como consecuencia de un importante fenómeno de inmigración ocurrido en los años 60 y 70 procedente de las zonas rurales de Castilla La Mancha, Andalucía y Extremadura. Además de los avances sociales y económicos que han tenido lugar de forma global en España, la población de Leganés ha experimentado otros cambios asociados al proceso migratorio desde el ámbito rural hacia una zona urbana con mejor acceso y mayor diversidad de bienes y servicios. Otro factor fundamental a tener en cuenta es el mantenimiento de la estructura familiar, mediante la agregación de familias en el vecindario, lo que ha permitido conservar los estrechos lazos que son tan importantes en la provisión de red y apoyo social.

Todos estos fenómenos condicionan que los datos obtenidos en la población de Leganés puedan ofrecer una visión demasiado optimista de la reducción de la dependencia en España, por lo que es necesario mantener cierta cautela a la hora de examinar los resultados obtenidos al extrapolar las probabilidades de dependencia en Leganés a toda la población española. Un factor que podría jugar en sentido contrario, llevando a una sobreestimación de la dependencia, sería el posible sesgo de selección de los participantes en el estudio basal, ya que los que no participaron tienen la mitad de mortalidad que los que participaron. Las pérdidas para el seguimiento y los rechazos no difieren en los participantes en cuanto a su estado de su salud o su discapacidad en 1993, por lo que, probablemente, no influyen en los resultados, tal como se publicó en un trabajo previo¹⁸. Los resultados de este estudio son preliminares y deben ser confirmados por otros análisis longitudinales en poblaciones españolas que permitieran comprender mejor el proceso de discapacidad en la vejez.

El retraso en la aparición de la dependencia junto con el aumento de la esperanza de vida requiere de un cambio en la política de jubilación, facilitando que las personas que lo deseen puedan permanecer laboralmente

activas más tiempo y abandonando las políticas de jubilaciones anticipadas que se basen exclusivamente en criterios económicos de las grandes empresas. Se requiere una política social que aumente la capacidad de empleo de las personas mayores, tal como proponen organismos internacionales como la OCDE y las Naciones Unidas¹⁹.

La dependencia en ABVD está fuertemente asociada al sexo femenino. Algunos autores han demostrado que el mayor riesgo de discapacidad para estas actividades en las mujeres tiene raíces sociales y biológicas. El estilo de vida de las mujeres, con frecuencia restringido a la esfera doméstica, conlleva mayor sedentarismo, aislamiento y depresión que el de los hombres. Además, las mujeres tienen mayor riesgo biológico de padecer enfermedades crónicas que producen limitaciones de movilidad y aumentan el riesgo de dependencia^{20, 21}.

La composición etaria de las personas dependientes ha variado mucho entre 1991 y 2001; en el año 2001 más de la mitad de las personas dependientes tenían más de 85 años mientras que en 1991 esta proporción no alcanzaba a ser un tercio. Las personas dependientes de edad avanzada presentan mayor complejidad, ya que su carga de morbilidad es más elevada y con frecuencia está acompañada de deterioro cognitivo, lo que hace más difícil la rehabilitación. En conclusión, podemos afirmar que la población dependiente en las ABVD está envejeciendo y está constituida principalmente por mujeres. La edad avanzada y el hecho de ser mujer están asociadas a una probabilidad de recuperación de la función más baja, como hemos informado en un trabajo previo sobre transiciones funcionales entre 1993 y 1995²². Por tanto los servicios sociales y de salud deberían tener una orientación de género y los sistemas de pensiones deberían reformarse para no penalizar a las mujeres por los años de trabajo no productivo.

En referencia al nivel de instrucción, las personas mayores de Leganés son similares a los de algunas Comunidades Autónomas pero no a otras (tabla 1). Las personas mayores de Leganés son más parecidas a la media de personas mayores españoles que a los que viven en las grandes ciudades de Madrid, Barcelona o la zona norte de España. La comparación con el Norte de Europa y Norteamérica es difícil debido a las diferencias existentes en la organización social, estructura familiar, formas de convivencia, sistemas sanitarios y servicios de cuidados de larga duración. Hasta el momento no hemos identificado otros estudios longitudinales en el sur de Europa, que permitan establecer comparaciones con los datos presentados en este trabajo para la población de Leganés.

A pesar de la mejora en las condiciones de vida, las desigualdades sociales siguen traducándose en una mayor probabilidad de dependencia, por ello una política que consolide y desarrolle los servicios sanitarios y sociales públicos de atención a la dependencia, sin olvidar el apoyo directo de la red informal de cuidados a los mayores, es un elemento imprescindible en la reducción de las desigualdades en salud durante la vejez.

AGRADECIMIENTOS

A las muchas personas mayores que de forma voluntaria y generosa han venido participando en el estudio «Envejecer en Leganés» a lo largo de los últimos años, y a los muchos profesionales que a lo largo de las distintas etapas han participado, permitiendo la continuidad del estudio longitudinal. A M^a Jesús García de Yébenes por su colaboración inestimable.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations. Population Division. World Population Ageing 1950-2050. 2002. Disponible en www.who.int.

2. Evans RG, McGrail KM, Morgan SG, Barer SL, Hertzman C. Apocalypse no: population aging and the future of health care systems. *Can J Ageing*, 2001; 20 (Suppl 1):160-91.
3. Guralnik JM, Land KC, Blazer D, Fillenbaum CG, Branch LG. Educational status and active life expectancy among older blacks and whites. *N Engl J Med* 1993; 329:126-7.
4. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002;31:285-293.
5. Jacobzone S, Cambois E, Robine JM. Is the health of older persons in OECD countries improving fast enough to compensate for population aging? *OECD Economic Studies* núm 30. 2000.
6. Winblad I, Jääsläinen M, Kivela SL, Hiltunen P, Laippala P. (2001). Prevalence of disability in three birth cohorts at old age over time spans of 10 and 20 years. *J Clin Epidemiol* 54:1019-24.
7. Manton KG, Corder E, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:2593-98.
8. Guralnik JM, Alexih L, Branch LG, Wiener JM. Medical and long term care costs when older persons become more dependent. *Am J Public Health* 2002; 92:244-245.
9. Antares Consulting. Seguro de dependencia. Estimación del nivel de dependencia, necesidades de recursos y proyecciones de futuro. Barcelona: UNESPA; 2000.
10. Casado D, López-Casnovas G. Vejez, dependencia y cuidados de larga duración. Barcelona: Fundación La Caixa. 2002. Disponible en: www.estudis.lacaixa.comunicacions.com/webes/estudis.nsf/wurl/pfeshomecos_esp
11. Fundación Pfizer, CSIC, IMSERSO. Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Provisión al año 2010. Madrid: Fundación Pfizer. 2002.
12. Moran Aláez, E. Estimación de la población dependiente y de sus características sociodemográficas. En: Rodríguez Cabrero, Gregorio. La protección social de la dependencia. Madrid: Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO); 1999.p. 111-162.
13. León V, Zunzunegui MV, Béland F. El diseño y la ejecución de la encuesta «Envejecer en Leganés». *Rev Gerontol* 1995; 5:215-31.
14. Raudenbush SW, Bryk AS. Applications in the study of individual change. In «Hierarchical linear models». Ed Raudenbush and Bryk. 160-204. London: Sage Publications; 2002.
15. Snijders T, Bosker RJ. Longitudinal data. In «Multilevel analysis: An introduction to basic and advanced multilevel modeling. Ed Snijders and Bosker. 166-200. London: Sage Publications; 2003.
16. Goldstein H. Multilevel statistical models. London: Arnold; 2003.
17. Raudenbush S, Bryk A, Cheong YF, Congdon R. HLM 5Si, Scientific Software International, Lincolnwood, IL, 2001
18. Zunzunegui MV, Béland F, Gutierrez-Cuadra P. Losses to follow up in a longitudinal study of a community dwelling elderly population. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:501-10.
19. Reforms for an Ageing Society. Social Issues. OECD. Disponible en: www.oecd.org
20. Wray LA, Blaum CS. Explaining the role of sex on disability: a population-based study. *Gerontologist* 2001; 41:499-510.
21. Gold CH, Malmberg B, McClearn GE, Pedersen NL, Berg S. Gender and Health: a study of older unlike-sex twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2002 May;57(3):S168-76.
22. Béland F, Zunzunegui MV. Predictors of functional status in community dwelling elderly. *Age Ageing*, 1999; 28:153-59.

ORIGINAL

IMPUTACIÓN DEL INSTANTE DE INICIO DE SEGUIMIENTO EN ESTUDIOS LONGITUDINALES: APLICACIÓN A LA INFECCIÓN POR VIH

Santiago Pérez-Hoyos (1), Inmaculada Ferreros (1,2), Isabel Hurtado (1), Julia del Amo (2), Ildefonso Hernández-Aguado (2)

- (1) Unidad Epidemiología y Estadística. Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES)
(2) Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

Fundamentos: En los estudios de cohorte o longitudinales los sujetos son reclutados con un tiempo de evolución desde el inicio del problema, como en el caso de la infección por VIH. El objetivo de este trabajo es mostrar diversas técnicas de imputación del inicio del seguimiento y valorar su adecuación en el marco de un estudio sobre la evolución de la infección por VIH.

Sujetos y métodos: Se dispone de tres subcohortes de sujetos VIH+ reclutados en los centros de información y prevención del SIDA de Valencia y Castellón hasta 1996. 244 seroincidentes, 887 prevalentes con mediciones de CD4 y 337 sin mediciones de CD4 en los que se estima la fecha de seroconversión. Para los seroincidentes se considera el punto medio entre la última visita VIH- y la primera VIH+. Para los prevalentes con CD4 se imputa la fecha de seroconversión a partir de 5 extracciones aleatorias de un modelo de progresión desde la infección hasta un nivel determinado de CD4. Para los sujetos prevalentes sin CD4 se imputa la fecha de seroconversión a partir de 5 muestras aleatorias de la densidad de incidencia de VIH obtenida de las otras dos cohortes. Se replicó 500 veces la imputación, asignando como seroconversión la mediana de las imputaciones y obteniendo límites de confianza a partir de los percentiles 5 y 95. La validez de las imputaciones se contrastó comparando los tiempos a SIDA y Muerte para cada uno de los tres grupos.

Resultados: Se observaron 443 casos de SIDA y 405 defunciones en los 1.468 sujetos. La mediana de infección fue enero de 1993 para los incidentes, enero de 1991 para los prevalentes con CD4 y noviembre de 1988 para los prevalentes sin CD4. Este último grupo muestra una peor supervivencia y tiempo libre de sida respecto a las otras dos cohortes.

Conclusiones: Los instrumentos de imputación utilizados han mostrado su utilidad para disminuir el sesgo de supervivencia en estudios observacionales. Su generalización depende de la viabilidad de poder obtener cohortes incidentes, de disponer de un marcador de progresión o un punto de origen.

Palabras clave: Imputación. Seroconversión. VIH. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

ABSTRACT

Imputation of the beginning of follow up in Longitudinal Studies Applied to the HIV Infection

Background: In cohort or longitudinal studies, subjects are recruited some time after the beginning of the problem, as in HIV infection. The aim of this paper is to show several imputation techniques of the beginning of follow up and evaluate its use in the framework of a study of HIV progression.

Methods: Three subcohorts of HIV+ subjects recruited in Valencia and Castellón CIPS up to 1996 are available. Seroconversion date was estimated for 244 Seroincidentes, 887 seroprevalents with CD4 measurements and 337 without CD4 measurements. For seroincidentes midpoint between last HIV- and first HIV+ visits was considered. For prevalent with CD4 seroconversion date was imputed from 5 random samples of a progression model of infection to a CD4 level. For prevalent without CD4 seroconversion date was imputed from 5 random samples of HIV incidence density obtained from the other subcohorts. The imputation was repeated 500 times, assigning the seroconversion date as the median of imputations and obtaining confidence limits from 5 and 95 percentiles. Imputation validity was tested comparing time to AIDS and death for each one of the 3 groups.

Results: 443 and 405 deaths were observed among the 1468 subjects. Median of seroconversion was January 1993 for incidents, January 1991 for prevalents with CD4 and November 1988 for prevalents without CD4. The latest group showed a worse survival and AIDS free time compared to the other two cohorts.

Conclusions: The imputation tools used showed their usefulness to reduce the survival bias in observational studies. Their generalization depends on the viability of incident cohorts, the availability of a progression marker or a origin on time.

Key words: Imputation. Seroconversion. HIV. Immunodeficiency acquired syndrome.

Correspondencia:
Santiago Pérez Hoyos
Unidad de Epidemiología y Estadística
Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES)
C/ Joan de Garay 21 - 46017 Valencia
Correo electrónico: perez_san@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los estudios de cohorte o longitudinales se caracterizan por analizar el tiempo que transcurre entre el inicio de entrada de los participantes en el estudio hasta que se produce un evento de interés, como la muerte, una enfermedad, el cambio en alguna medida biológica, etcétera. Una de las características de los estudios observacionales con seguimiento es que los datos que se recogen reflejan la realidad de la progresión y evolución de los problemas que se analizan¹ aproximándose a la historia natural de la enfermedad. Así, cuando se analiza la efectividad de medidas terapéuticas, éstas han sido asignadas a los diferentes sujetos según sus características o necesidades, no según la aleatorización de un ensayo clínico, aunque ello pueda conllevar el llamado sesgo por indicación² generado por el hecho de que aquellos que tienen mayor necesidad o acceso a los tratamientos van a ser susceptibles de recibirlos.

Muchas de las cohortes que analizan períodos de incubación o evolución de enfermedades hasta un desenlace, están basadas en sujetos prevalentes para los que se desconoce el tiempo de evolución de la enfermedad. Es el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tiempo hasta sida o muerte. En el momento de reclutar a los sujetos muchos llevan ya tiempo infectados, incluso algunos de ellos son identificados como VIH+ cuando ya tienen sida, lo que puede acarrear importantes sesgos en las estimaciones de supervivencia a lo largo del tiempo³.

Una forma de obviar estos problemas es utilizar estudios de seroconvertidores, donde la fecha de infección está basada en la aparición de síntomas de primoinfección, o en la existencia de una ventana estrecha entre dos mediciones VIH negativa y VIH positiva, que permita asignar como fecha de seroconversión a un punto intermedio⁴⁻⁶. Sin embargo los sujetos candidatos a formar parte de

estos estudios no son tan numerosos como en el caso de las cohortes prevalentes. El desarrollo en los años 90 de métodos de análisis que permiten la entrada retrasada (*late o staggered entry*), es decir que tienen en cuenta el tiempo transcurrido desde la infección hasta el reclutamiento, han permitido la posibilidad de yuxtaponer la información proveniente de cohortes de sujetos seroprevalentes y seroincidentes. Numerosos avances en el conocimiento de la infección por VIH y en la evaluación de nuevas terapias son el resultado de estudios en los que se ha mezclado esta información^{7,8}.

Estos métodos pretenden resolver el problema de los datos doblemente censurados⁹ es decir, donde se conoce que el inicio está en un intervalo (censura a izquierda), por ejemplo desde que un usuario de drogas empieza a inyectarse hasta que se le realiza una prueba VIH+ y donde al final del seguimiento unos sujetos han desarrollado el evento y otros no (censura a la derecha). Existen formas de estimar directamente el período de incubación utilizando datos doblemente censurados, aunque conlleva ciertas complejidades de cálculo y no pueden utilizarse programas de análisis estándar¹⁰⁻¹².

El otro tipo de análisis utilizado consiste en estimar el instante de la seroconversión al VIH, y utilizar un método tradicional de análisis del tiempo de incubación con censuras a la derecha. En el caso de los sujetos seroincidentes, para los que se dispone de una ventana estrecha de seroconversión, se ha comprobado que asignar como instante de seroconversión el punto medio de dicho intervalo es una buena opción^{13,14}.

En el caso de los sujetos prevalentes, en los que las ventanas de seroconversión son más amplias, se han utilizado otras alternativas. Una es imputar, para cada individuo, la fecha de la seroconversión a partir de la estimación de la distribución de la incidencia de infección condicionada a sus fechas de

VIH+ y VIH⁻^{10-15,16}. La otra alternativa es utilizar imputaciones basadas en la correlación con marcadores de la progresión como los CD4 o la carga viral. Estas imputaciones se basan en modelos generados con cohortes de seroconvertidores en los que se modela el tiempo transcurrido desde la seroconversión hasta el nivel del marcador tanto de forma paramétrica^{17,18} como no paramétrica¹⁹.

El objetivo del presente trabajo es mostrar diversas técnicas de imputación del inicio del seguimiento y valorar su adecuación en el marco de un estudio sobre la evolución de la infección por VIH

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos

Se dispone de datos procedentes de un estudio longitudinal de la infección por VIH a partir de sujetos usuarios de drogas intravenosas (UDIs) identificados en los centros de información y prevención del SIDA (CIPS) de Valencia y Castellón, reclutados desde finales de 1987 hasta finales de junio de 1996 (figura 1). En estos centros se ofrece información y consejo y se practica de forma voluntaria y anónima la prueba serológica frente al VIH, sugiriendo su retorno al cabo de 6 meses o su derivación a un centro asistencial²⁰.

Del total de 4.860 UDIs que acudieron antes de julio de 1996 2.198(45,2%) fueron identificados como VIH+ (seroprevalentes), de los cuales 1.224 (55,7%) disponían de seguimiento. Del 54,7% que resultaron VIH-, 216 resultaron VIH+ en una posterior medición y fueron identificados como seroincidentes. Posteriormente se añadieron 28 sujetos que fueron identificados como seroincidentes tras ser reclutados después de la fecha indicada.

Del total de 1.224 seroprevalentes con seguimiento, 887 (72,5%) disponían de una

medición de un marcador de progresión, en concreto del porcentaje de CD4 y fueron clasificados como la subcohorte de seroprevalentes con CD4. Los 337 sujetos restantes no disponían de esta medición y fueron clasificados como subcohorte de seroprevalentes sin CD4.

Métodos

Como se indicó, el objetivo del estudio era valorar la adecuación de la imputación de la fecha de seroconversión al VIH para cada uno de los sujetos de las subcohortes mencionadas para su posterior uso en la estimación del tiempo libre de sida y Supervivencia.

Imputación para la subcohorte seroincidentes

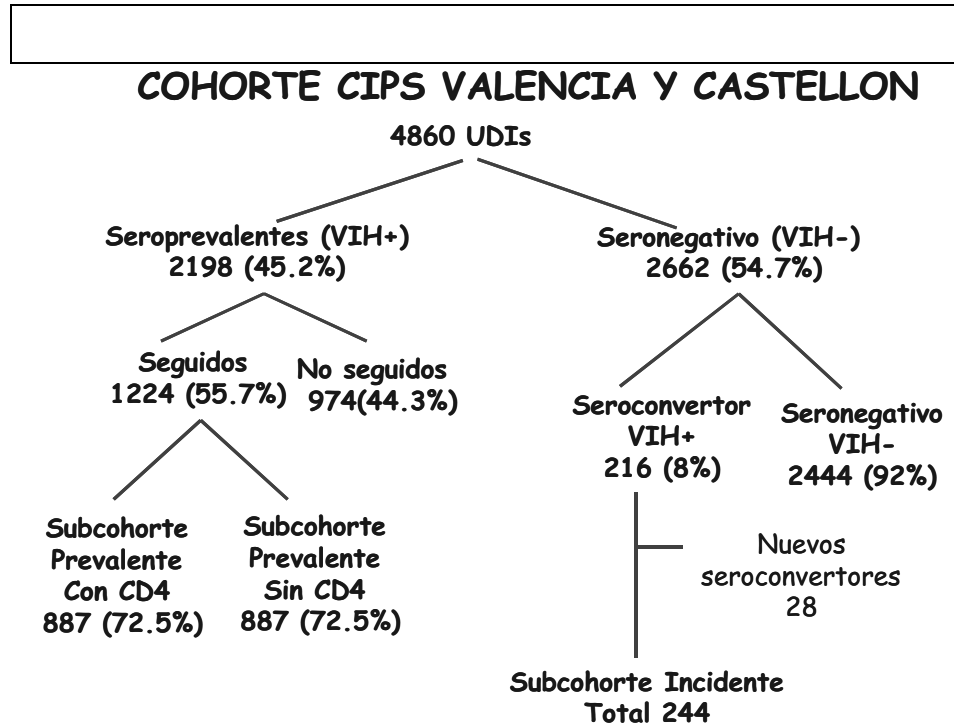
Para la cohorte seroincidente se utilizó como instante de seroconversión el punto medio entre la última medición VIH negativa disponible y la primera medición VIH+ que se ha considerado como una buena aproximación al instante de la seroconversión¹³.

Imputación para la subcohorte de seroprevalentes con CD4

Para la subcohorte de sujetos seroprevalentes se imputó la fecha de seroconversión a partir del modelo de progresión de la infección descrito por Muñoz et al¹⁷. En este trabajo se modeló, para una cohorte de personas seroincidentes, el tiempo T de progresión entre el instante de la infección (S_c) y el instante de una medición del CD4 (F_{cd4}), dado el porcentaje de CD4 observado, utilizando un modelo de supervivencia Weibull²¹. Así la probabilidad de que el tiempo transcurrido desde la seroconversión sea mayor que t dado un nivel x de porcentaje de CD4 se calcula como:

Figura 1

Diagrama de flujo de los individuos usuarios de drogas intravenosas (UDIs) que acuden a los centros de información y prevención del SIDA de Valencia y Castellón



$P(T>t) = \exp(-\alpha t^{1/\sigma})$ donde $\alpha = \exp(-\beta x/\sigma)$, con β el vector de regresión asociado al nivel x del porcentaje de CD4 y σ es el factor de escala o dispersión de dicho modelo. En el trabajo de Muñoz se describen los valores de β y σ para distintos niveles del % de CD4 (tabla 1).

En el caso de la cohorte de sujetos prevalentes estamos interesados en conocer el tiempo w entre la fecha de seroconversión (Sc) y la primera visita VIH+ (Fp). Por una parte conocemos el tiempo d_1 transcurrido

entre la fecha en la primera visita VIH+ y la fecha de la medición del % de CD4 ($Fcd4$) y por otra el tiempo d_2 transcurrido entre la primera vez que se inyectaron o 1980, considerados como límites del inicio de la posible infección y la fecha de la medición del CD4 (figura 2).

Aplicando el modelo Weibull anterior, la probabilidad de que el tiempo entre la seroconversión y la primera visita VIH+ sea $w+d_1$ condicionado a que este tiempo no puede ser mayor que d_2 se puede calcular como:

$$w = -d_1 - \left(\ln \left\{ \frac{\exp(-\alpha d_1^{1/\sigma}) - \exp(-\alpha d_2^{1/\sigma})}{\exp(-\alpha d_2^{1/\sigma})} \right\} \right) \alpha^\sigma$$

Tabla 1

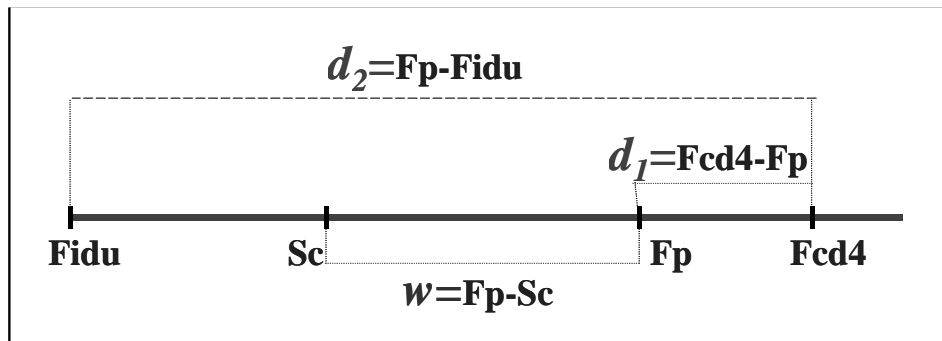
Parámetros del modelo de regresión Weibull para el tiempo transcurrido desde la seroconversión utilizado para imputar dicho tiempo en la cohorte de prevalentes con CD4¹⁷

	% CD4				
	(0-17,5)	(17,5-22,5)	(22,5-27,5%)	(27,5-37,5)	(37,5-100)
β	4,29	4,61	3,38	3,23	3,06
σ	0,41	0,60	0,60	0,67	0,74

Los parámetros de la tabla permiten obtener la probabilidad de tener un determinado porcentaje de CD4 en función de la ecuación $P(\text{Tiempo desde seroconversión} > t) = \exp(-\alpha t^\beta)$ donde $\alpha = \exp(-\beta/\sigma)$ con β y σ dependiendo del nivel de % de CD4

Figura 2

Esquema de fechas disponibles y a imputar en la cohorte de seroprevalentes



Fidu= Máximo entre fecha inicio inyección de drogas o 1980
 Sc= Fecha de seroconversión
 Fp= Fecha de primera visita VIH positiva
 Fcd4= Fecha de medición de % CD4

En la ecuación anterior se puede despejar el tiempo de interés w en función del resto de parámetros y se puede obtener un valor si se conoce la probabilidad del tiempo desde la seroconversión a la primera visita VIH+.

A partir de las probabilidades p_u de una distribución uniforme (0,1) se extrajeron 5 muestras aleatorias para cada individuo. Con los 5 tiempos w calculados sustituyendo las extracciones en la ecuación anterior, se obtuvo la media geométrica (gmw). Para cada individuo se imputa la fecha de seroconver-

sión como la diferencia entre la fecha de la primera visita menos el tiempo gmw estimado como transcurrido entre la seroconversión y la primera visita VIH+.

Para tener en cuenta la variabilidad de la imputación se repitió el proceso 500 veces, como un procedimiento *bootstrap*²², asignando la mediana de las 500 imputaciones como la fecha de seroconversión y los percentiles 5 y 95 de los valores obtenidos en las 500 imputaciones como los límites de confianza de dicha fecha.

Imputación para la subcohorte de seroprevalentes sin CD4

Para el caso de la cohorte de seroprevalentes sin CD4 no se puede utilizar el método anterior. En este caso se ha utilizado un método de imputación basado en la estimación de la distribución de probabilidad de seroconversión a lo largo del tiempo que se puede encontrar detallado en otras publicaciones^{10;15-16}. Para cada individuo de la cohorte de seroprevalentes sin CD4, se dispone de una ventana de seroconversión entre la fecha de inicio de inyección (*Fidu*) y la primera fecha positiva (*Fp*). Conociendo la densidad de incidencia del periodo, podemos asignar a cada fecha de la ventana de seroconversión una probabilidad de que el individuo seroconvierta en ella.

$$P_{ij} = \text{Prob}(\text{seroconvertir sujeto } i \text{ en instante } y_{ij}) = \frac{\text{prob}(\text{seroconvertir en } y_{ij})}{\text{Suma prob}(\text{seroconvertir en los instantes de la ventana de seroconversion})}$$

Una vez obtenidas estas probabilidades para cada individuo se extrajeron, a partir de ellas, 5 valores aleatorios del instante de seroconversión para cada sujeto. Por la posible asimetría de la distribución de probabilidad de seroconversión se calculó la media geométrica y se asignó como la fecha de seroconversión.

Análogamente al apartado anterior, se ha repetido el proceso 500 veces. Se ha tomado como fecha de seroconversión la mediana de las 500 imputaciones y como límite de confianza de dichas fechas los percentiles 5 y 95 de las imputaciones.

Análisis

Se presenta un análisis descriptivo de las características de los sujetos (fecha y edad en la primera visita VIH+, género, fecha de sida, muerte) según el grupo de imputación al que pertenecen. Se presentan gráficos con la ventana individual de seroconversión, las

Para las cohortes de sujetos seroincidentes y seroprevalentes con CD4 se puede estimar la densidad de incidencia h_t para cada instante de calendario, a partir de las fechas de seroconversión imputadas. Esta densidad no es más que la probabilidad de contraer la infección en cada instante. Para el cálculo de esta incidencia se ha utilizado como ventana de seroconversión, en el caso de la cohorte de prevalentes con CD4, los percentiles 5 y 95 de las fechas imputadas en el apartado anterior.

Asumiendo que para los grupos en los que no se dispone de CD4 la distribución de la incidencia de VIH es la misma que para los otros grupos, se puede obtener la probabilidad de seroconvertir en cada uno de los instantes de la ventana de seroconversión como.

fechas imputadas y los percentiles 5 y 95 de las imputaciones.

Para validar la imputación se estimó el tiempo libre de sida y el de la supervivencia desde la seroconversión utilizando el estimador de Kaplan-Meier con la opción de entrada retrasada hasta la primera visita con seroconversión positiva, con lo cual cada individuo es incluido a riesgo en el momento del inicio del seguimiento, corrigiendo el sesgo de supervivencia de aquellos sujetos que no fueron seguidos²³. Se han comparado estos tiempos para las tres subcohortes utilizando la prueba de log-rank o Mantel-Cox. Además se presentan las estimaciones de los tiempos libres de sida y de muerte utilizando los percentiles 5 y 95 de las fechas de seroconversión imputadas.

Las imputaciones y los gráficos han sido elaborados con programas y macros elaborados *ad hoc* en S-Plus 2000²⁴. Para el análisis de supervivencia se ha utilizado también el programa Stata 8.0²⁵.

RESULTADOS

Como se ha mencionado anteriormente, de los 1.468 sujetos estudiados 244 formaban parte de la cohorte de personas seroincidentes, 337 de la cohorte de personas prevalentes sin CD4 y 887 de la cohorte de personas prevalentes con CD4. En la tabla 2 se muestran algunos análisis descriptivos de estas cohortes. El 25,3% son mujeres, no observándose diferencias dependiendo de las cohortes.

Se observó un total de 443 casos de sida, lo que supone el 39,2% de los individuos. Se

observa un menor número de casos de sida en la cohorte de sujetos incidentes. También el porcentaje de muertes es menor en el caso de la cohorte de incidentes, donde sólo un 15,2 % fallecen, frente a un 40,1% en la cohorte de sujetos prevalentes sin CD4 y un 26,7% en la cohorte de sujetos prevalentes con CD4. En total se observaron 405 defunciones.

Si se tiene en cuenta la fecha de la primera visita VIH+ se observa que la cohorte de prevalentes sin CD4 es la que más tiempo lleva en seguimiento (mediana enero 1990) mientras que la cohorte de incidentes tiene

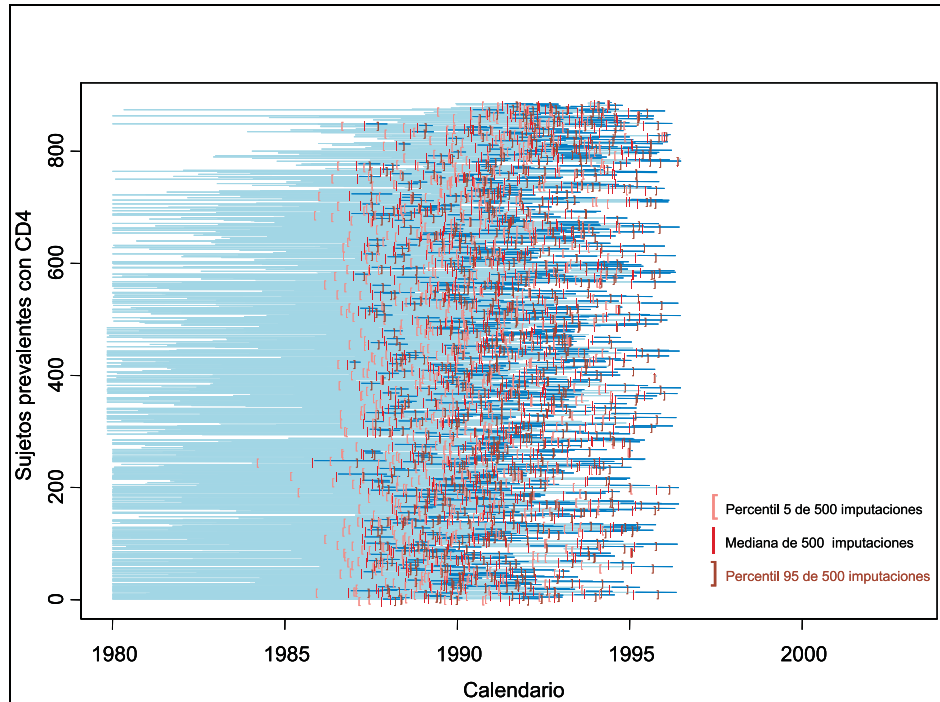
Tabla 2

Estadísticos descriptivos según cohorte de las variables iniciales y de las fechas imputadas

	Total	Incidente	Prevalente sin CD4	Prevalente con CD4
N	1.468	244	337	887
Nº casos (%)				
Mujeres	372 (25,3%)	67 (27,58%)	89 (26,4%)	216 (24,6%)
Hombres	1096 (74,6%)	177 (72,5%)	248 (73,6%)	671 (75,6%)
Sida	443 (39,2%)	59 (24,2%)	112 (33,2%)	272 (30,7%)
Muerte	405 (27,6%)	37 (15,2%)	135 (40,1%)	233 (26,7%)
Medianas intervalo Inter cuartílico)				
Fecha 1ª VIH+	Julio 1991 (Enero 90-Agosto 93)	Febrero 1994 (Enero 92- Julio 96)	Enero 1990 (Agosto 88- Marzo 91)	Octubre 1991 (Abril 90-Agosto 93)
Fecha Sida	Diciembre 1995 (Septiemb. 93- Septiemb. 97)	Noviembre 1997 (Enero 96- Diciemb. 99)	Febrero 1994 (Agosto 92- Marzo 96)	Enero 1996 (Febrero 94-Octubre 97)
Tiempo de seguimiento a sida (años)	5,33	5,32	4,07	6,03
Fecha Muerte	Junio 1996 (Agosto 94-Mayo 98)	Febrero 1998 (Marzo 96- Octubre 99)	Octubre 1994 (Abril 93- Septiemb.96)	Enero 1997 (Septiembre 95- Diciemb. 98)
Tiempo de seguimiento a muerte (años)	6,13	6,03	4,40	7,01
Mediana Imputaciones				
Fecha Seroconversión		Enero 1993	Noviembre 1988	Enero 1991
Percentil 5% Fecha seroconversión			Febrero 1988	Abril 1990
Percentil 95% Fecha seroconversión			Junio 1989	Julio 1991

Figura 3

Imputación de la Fecha de seroconversión para la cohorte de prevalentes con CD4 2



Cada línea representa el tiempo transcurrido entre el inicio de la drogadicción ó 1980 y la primera fecha positiva. Se representan la mediana de las 500 imputaciones y los percentiles 5 y 95.

una mediana cuatro años posterior (mediana febrero 1994). De la misma forma se observa que las fechas de sida y las fechas de muerte también son posteriores en la cohorte de incidentes.

En cuanto al tiempo de seguimiento desde la seroconversión imputada hasta el sida o la muerte, también es inferior para la cohorte de prevalentes sin CD4 que para las otras dos cohortes.

Para la cohorte de incidentes la mediana de la fecha de seroconversión, calculada como el punto medio entre la última visita VIH- y la primera VIH+, fue enero de 1993.

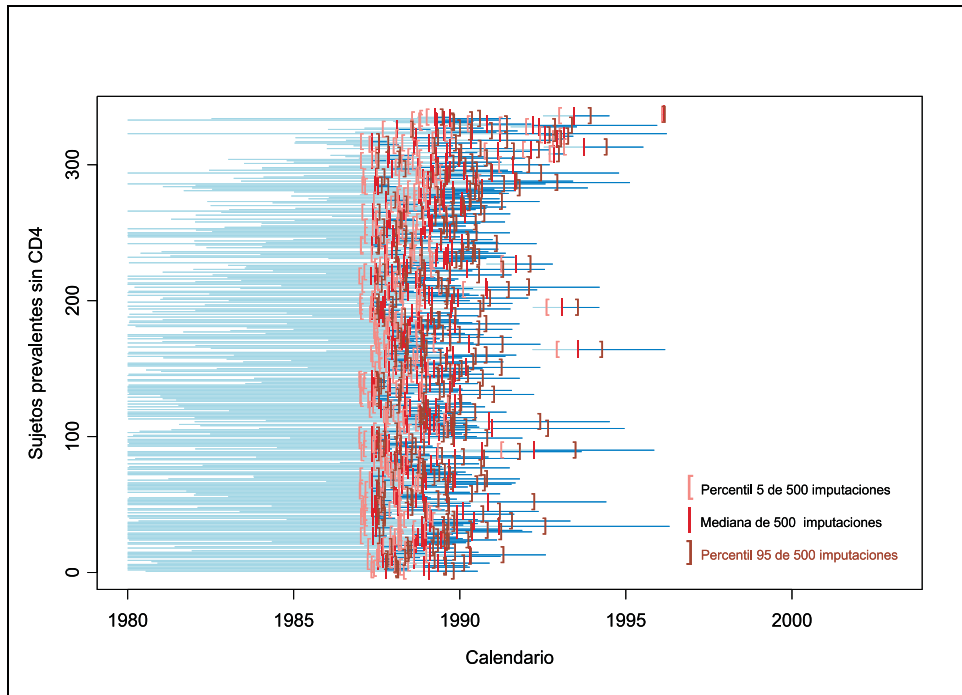
En la figura 3 se muestra la imputación efectuada para el caso de los sujetos preva-

lentes con CD4. Cada línea horizontal representa para cada individuo el tiempo entre la fecha de inicio del uso de drogas o 1980, lo que ocurriera antes. Se muestra la mediana individual de las 500 imputaciones efectuadas así como los percentiles 5% y 95%. La mediana de la fecha de seroconversión imputada se sitúa en enero de 1991, con una mediana de los percentiles 5% y 95% entre abril de 1990 y julio 1991. Así, el tiempo mediano transcurrido entre la fecha de seroconversión imputada y la primera visita VIH es de 0,72 años (intervalo entre percentiles 5 y 95: 0,33-1,22).

En la figura 4 se muestra la imputación efectuada para los sujetos prevalentes sin CD4. La mediana de la fecha de seroconver-

Figura 4

Imputación de la Fecha de seroconversión para la cohorte de prevalentes sin CD4



Cada línea representa el tiempo transcurrido entre el inicio de la drogadicción ó 1980 y la primera fecha positiva. Se representan la mediana de las 500 imputaciones y los percentiles 5 y 95.

sión imputada se sitúa en noviembre de 1988, con una mediana de los percentiles 5% y 95% entre febrero de 1988 y junio de 1989. El tiempo mediana entre la seroconversión imputada y la primera visita VIH+ se sitúa en 1,89 años (intervalo entre percentiles 5 y 95: 0,71-3,56).

Una forma de validar el modelo es comparar el tiempo libre de sida y muerte para las tres cohortes analizadas. En la figura 5 se observa el tiempo libre de sida. Se observa que la cohorte de incidentes y de prevalentes con CD4 tienen un tiempo de incubación semejante (log-rank test $p=0,889$), con una mediana de progresión alrededor de 11 años. En el caso de la cohorte de prevalentes sin CD4 la mediana de progresión se sitúa en 7,5

años, observando diferencias significativas entre las curvas ($p<0,001$). En sombreado, sobre cada curva se sitúan las estimaciones de las curvas de tiempo libre de sida utilizando los percentiles 5% y 95% de la imputación de las fechas de seroconversión de cada individuo.

En la figura 6 se encuentran las curvas de supervivencia desde la seroconversión. Se observan resultados análogos que en el caso del tiempo libre de sida. No hay diferencias entre la cohorte de incidentes y la cohorte de prevalentes con CD4 ($p=0,126$). No así en el caso de la cohorte de prevalentes sin CD4 cuya curva está significativamente por debajo de las otras dos.

Figura 5

Tiempo libre de SIDA desde la seroconversión imputada para cada una de las cohortes

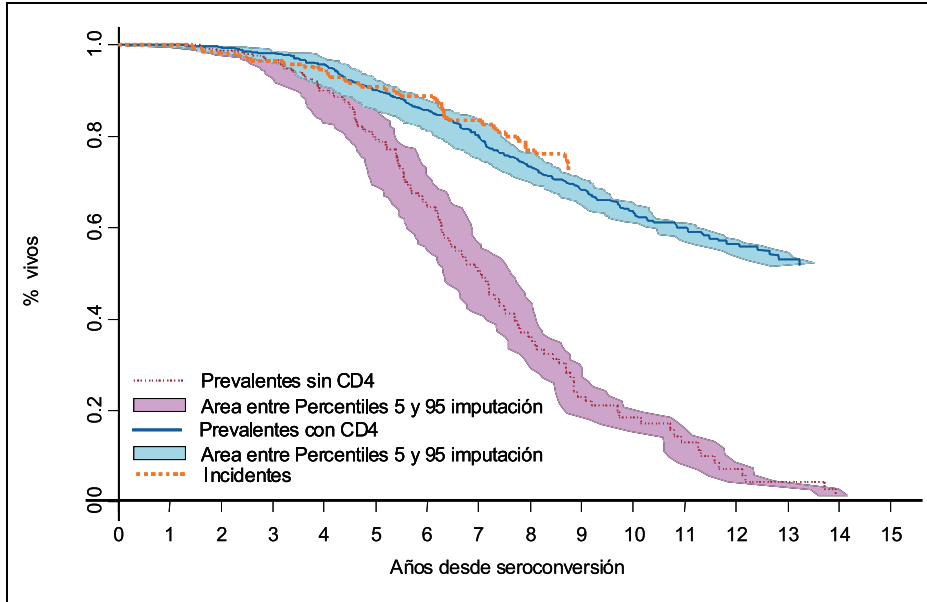
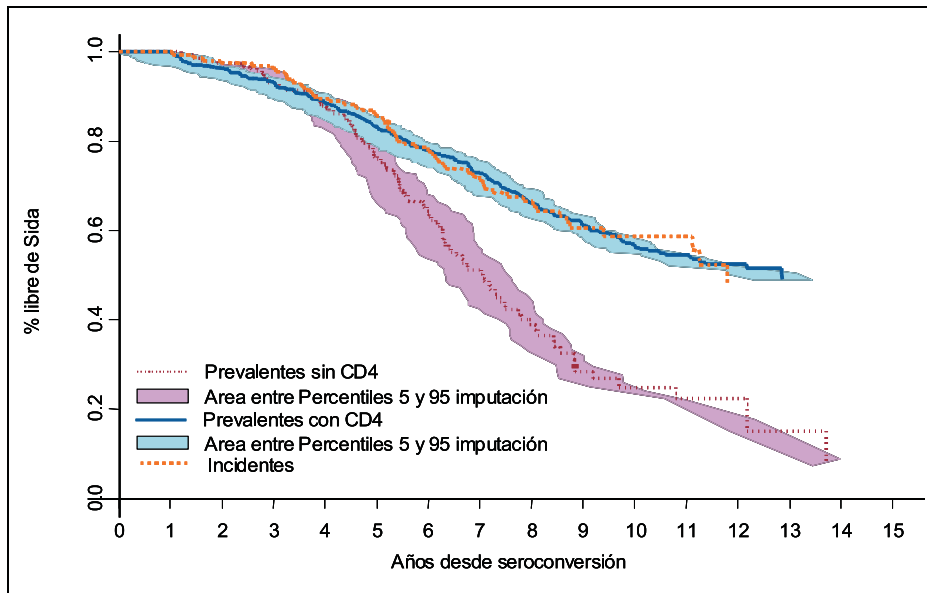


Figura 6

Supervivencia desde la seroconversión imputada para cada una de las cohortes



DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra el uso de la fecha de imputación de la seroconversión al VIH como un método para poder incluir datos de sujetos seroprevalentes en el seguimiento de la progresión de la infección, aumentando así el número de sujetos en el estudio. Con ello podemos evitar o disminuir los importantes sesgos que se producen en el análisis de períodos de incubación o evolución de enfermedades basadas en estudios de sujetos prevalentes³.

En el caso de los sujetos incidentes, el uso del punto medio se ha mostrado como un buen estimador del instante de infección, produciendo buenas estimaciones tanto de la incidencia como del tiempo de progresión a sida o muerte¹³⁻²⁰.

En el caso de los sujetos prevalentes la opción del punto medio no es válida por el excesivo tiempo que pasa, en general, entre una medida posible de inicio de la infección, como es el inicio de la drogadicción y la primera visita VIH+.

La existencia de un marcador de la progresión como el CD4 nos ha permitido imputar la fecha de seroconversión y analizar el tiempo libre de sida y la supervivencia. La alternativa de utilizar modelos de doblecensura comporta la necesidad de cálculos algo más complejos y no poder utilizar software estándar^{10,11,12}.

En el caso de disponer de información sobre un marcador de progresión como el CD4, lo que ocurre en una parte importante de los sujetos seroprevalentes, se puede imputar la fecha de seroconversión a partir de un modelo paramétrico, en nuestro estudio el propuesto por Muñoz et al¹⁷. para la cohorte del estudio MACS. Otra opción hubiera sido ajustar un modelo parecido en el grupo de incidentes y obtener una estimación de los parámetros del modelo en nuestro entorno. Brancato et al¹⁸. efectuaron esta

estimación en Italia y observaron que los parámetros eran muy semejantes a los obtenidos en el MACS. En un estudio previo, aplicando el modelo a la cohorte de incidentes, observamos que no habían diferencias sensibles al utilizar la imputación por medio del modelo o por medio del punto medio, aunque existía un pequeño sesgo en el caso de sujetos con un porcentaje bajo de CD4 (<17,5%)²⁶. Otra alternativa es utilizar métodos no paramétricos de imputación basándose en la trayectoria de los CD4 de los individuos incidentes para los que se conoce su fecha de seroconversión¹⁹. El principal problema es que requiere disponer de buenas mediciones de este indicador, que no es el caso de nuestros datos.

Como indica Geskus¹⁰ en el caso de sujetos seroprevalentes, la imputación a partir de la estimación de la distribución de la incidencia como la utilizada en el caso de los prevalentes sin CD4, es una buena aproximación a la fecha de la seroconversión. En su estudio observó que la curva de Kaplan-Meier era aproximadamente la misma que la de la cohorte incidente. En nuestro caso la distribución de la incidencia ha sido la obtenida de forma conjunta para las cohortes seroincidente y de prevalentes con CD4, una vez imputada la fecha de seroconversión. Al ser estas dos cohortes ligeramente posteriores, quizá haya algún tipo de sesgo en la incidencia observada en los primeros instantes del calendario y produzca desviaciones en las estimaciones. En este caso, los instantes de seroconversión se desplazarían hacia la derecha, donde habría una mayor incidencia. Ello podría explicar, en parte, el hecho de que la cohorte de prevalentes con CD4 tenga una peor progresión tanto a sida como a muerte, ya que el tiempo de progresión se ha visto recortado al desplazar a la derecha la fecha de imputación. Sin embargo, como los sujetos de esta cohorte son anteriores en el calendario, es probable que fueran sujetos que llegaran con un mayor tiempo de evolución desde la infección, debido al desconocimiento sobre el VIH que existía y que, efec-

tivamente, tengan una peor evolución a sida y a muerte.

Este método se ha mostrado útil para cohortes de hemofílicos y al aplicarlo a la cohorte de personas seroincidentes se obtienen fechas de seroconversión imputadas semejantes a la fecha obtenida por el punto medio. Además, en este caso el tiempo de progresión a sida y a muerte es el mismo cualquiera que sea el método de imputación utilizado.

Para efectuar las imputaciones se utilizan macros de S-Plus²⁴ por la facilidad de replicar 500 veces el proceso y dibujar los resultados, pero en el caso de las cohortes prevalentes con CD4 el modelo se puede implementar fácilmente en una hoja de cálculo.

El uso de 500 réplicas de la imputación permite obtener un intervalo de variación de las fechas imputadas. Como se observa en el apartado de resultados, el método de imputación es bastante robusto y no se producen grandes variaciones en la estimación de la progresión independientemente de la imputación utilizada.

Sin embargo, si en lugar de imputar la fecha de seroconversión utilizáramos directamente la primera fecha de VIH+ como inicio de la infección, obtendríamos importantes sesgos en las estimaciones de los tiempos de progresión. Así por ejemplo la mediana de progresión a sida en el grupo de prevalentes sin CD4 se reduciría de 7,5 a 5,9 años.

Los resultados de este estudio muestran diversas formas de poder controlar el sesgo de supervivencia. Su generalización a diferentes estudios observacionales de seguimiento depende de la viabilidad de poder obtener una cohorte de incidentes, de disponer de un marcador de progresión o un límite inferior de inicio. Recientemente están desarrollándose métodos que permiten tener en cuenta el tiempo que transcurre hasta el

inicio del estudio y que permiten tener en cuenta aquellos progresores rápidos que no han sido reclutados por el estudio y que permiten replicar en condiciones reales ensayos clínicos²⁷. Por ello la disponibilidad de instrumentos como los mostrados permite aumentar el poder de los estudios observacionales y mejorar la calidad de sus resultados.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros del proyecto GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores) en cuyo seno se pudieron desarrollar algunas de las ideas y métodos del presente estudio. Este trabajo ha sido financiado parcialmente gracias a ayudas para la investigación de FIPSE (Fundación para la investigación y la prevención del sida en España) integrada por el Ministerio de Sanidad, Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Merck Sharp and Dohme and Roche), (FIPSE 3023/99) (FIPSE 36349/02) y FIS (Fondo de Investigación Sanitaria) (FIS 99/0195, 99/1065, 00/294, 02/0639). Las fuentes de financiación sólo han contribuido en la ayuda para el establecimiento de las cohortes, la recogida de los datos de las cohortes y la financiación de las reuniones de coordinación. El trabajo de Inmaculada Ferreros ha estado financiado con la ayuda otorgada por FIPSE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samet JM, Muñoz A. Evolution of the cohort study. *Epidemiol Review* 1998;20: 1-14.
2. Ahdieh L, Gange SJ, Greenblatt R, Minkoff H, Anastos K, Young M et al. Selection by indication of potent antiretroviral therapy use in a large cohort of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* 2000;152:923-33.
3. Cascade Collaboration. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational stu-

- dies: results from CASCADE. *AIDS* 2000;14:1899-906.
4. GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores). El periodo de incubación del SIDA en España antes de la terapia HAART. *Med Clin* 2000;115:681-6.
 5. Cascade Collaboration. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before the widespread use of highly active anti-retroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000;355:1131-7.
 6. Muñoz A, Wang MC, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol* 1989;130:530-9.
 7. Muñoz A, Sabin A. The incubation period of AIDS. *AIDS* 1997;11(Suppl A):S69-S76.
 8. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Lawrence AK, Margolick JB, Giorgi J et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* 1998;280:1497-503.
 9. De Gruttola V, Lagakos SW. Analysis of doubly-censored survival data, with application to AIDS. *Biometrics* 1989;45:1-11.
 10. Geskus RB. Methods for estimating the AIDS incubation time distribution when date of seroconversion is censored. *Stat Med* 2001;20:795-812.
 11. Gomez G, Lagakos SW. Estimation of the infection time and latency of AIDS with doubly censored data. *Biometrics* 1994;50:204-12.
 12. Sun J, Liao Q, Pagano M. Regression analysis of doubly censored failure time data with application to censored. *Biometrics* 1999;55:909-14.
 13. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. *Stat Med* 1992;11:1569-78.
 14. Cascade Collaboration. The relationships between the HIV test interval, demographic factors and HIV disease progression. *Epidemiol Infect* 2001;127:91-100.
 15. Gauvreau K, DeGruttola V, Pagano M, Bellocco R. The effect of covariates on the induction time of aids using improved imputation of exact seroconversion times. *Stat Med* 1994;13:2021-30.
 16. Perez-Hoyos S, Ferreros I, del Amo J, Quintana M, Ruiz I, Cisneros JM et al. Imputación del instante de seroconversión al VIH en cohortes de hemofílicos. *Gac Sanit.* 2003;17:474-82.
 17. Muñoz A, Carey V, Taylor J, Chmiel JS, Kingsley L, Van Raden M et al. Estimation of time since exposure for a prevalent cohort. *Stat Med* 1992;11:939-52.
 18. Brancato G, Pezzoti P, Rapiti E, Perucci C, Abeni D, Babbalacchio A et al. Multiple imputation method for estimating incidence of HIV infection. *Int J Epidemiol* 1997;26:1107-14.
 19. Geskus RB. On the inclusion of prevalent cases in HIV/AIDS natural history studies through a marker-based estimate of time since seroconversion. *Stat Med* 2000;19:1756-69.
 20. Perez-Hoyos S, Aviño MJ, Hernández-Aguado I, González J, Ruiz I. Tiempo libre de SIDA y supervivencia de una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral seroconvertidores frente al VIH. *Gac Sanit.* 1998;13:337-45.
 21. Perez-Hoyos S. Análisis de Supervivencia. Cuadernos de salud pública i administració sanitaria. Valencia: Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública; 1997.
 22. Diccicco TJ, Efron B. Bootstrap Confidence Intervals. *Statistical Science* 1996;11:189-228.
 23. Lamarca R, Alonso J, Gomez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: An alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M337-43.
 24. S-Plus 6 for windows. Seattle: Insightful Corporation, 2001.
 25. Stata Corp. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station: Stata Corporation, 2003.
 26. Perez-Hoyos S, Aviño MJ, Hernández-Aguado I, González J. Imputación del momento de la seroconversión para una cohorte de seroprevalentes al VIH. *Revista Española Salud Pública* 1998;72,Suppl:170-1.
 27. Cole SR, Li R, Anastos K, Detels R, Young M, Chmiel JS et al. Accounting for leadtime in cohort studies: evaluating when to initiate HIV therapies. *Stat Med* 2004. (en prensa).

ORIGINAL

FACTORES DE RIESGO Y MORBI-MORTALIDAD CORONARIA A LOS 28 AÑOS DE SEGUIMIENTO DE UNA COHORTE CON BAJA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD: EL ESTUDIO DE MANRESA (*)

Luis Tomás Abadal (1), Cristina Varas Lorenzo (2) Iñaki Pérez (3), Teresa Puig (2), Ignacio Balaguer Vitró (1)

(1) Servicio de Cardiología. Hospital de Sant. Pau, Barcelona

(2) Institut de Recerca: Hospital de Sant Pau, Barcelona

RESUMEN

Fundamento: Estudio de la morbimortalidad coronaria y mortalidad total asociadas a los denominados factores de riesgo coronario de una cohorte industrial de varones seguida durante 28 años.

Métodos: Población laboral de 1.059 varones de 30-59 años libres de cardiopatía en el examen inicial (1968), reexaminados cada cinco años hasta 1988 y con el examen final en 1996. Durante el tiempo de seguimiento se obtuvo información del 96,4% del total de participantes.

Resultados: Las tasas de incidencia de enfermedad coronaria, mortalidad coronaria y muerte total por 10⁵ (personas-años de observación) fueron: 499,80; 235,80 y 925,33, respectivamente. Los niveles elevados de colesterol y el consumo habitual de cigarrillos se asociaron independientemente con la incidencia de cardiopatía coronaria y la mortalidad coronaria ajustado por edad, presión arterial, glucemia e índice de masa corporal. Los niveles elevados de colesterol sérico, glucemia y consumo de cigarrillos se asociaron independientemente con el riesgo de muerte por todas las causas.

Conclusiones: En esta población, con incidencia relativamente baja de enfermedad coronaria, el tabaco y el colesterol sérico mantuvieron el valor predictivo independiente, durante los 28 años de seguimiento.

Palabras clave: Estudio de Manresa. Incidencia. Factores de riesgo. Estudios de cohortes. Cardiopatía coronaria. cardiopatía isquémica. Mortalidad. Infarto de miocardio. Colesterol. Hipertensión. Tabaco. Índice de masa corporal.

ABSTRACT

Risk Factors and 28 Year morbimortality of Coronary Heart Disease in a Cohort with a Low Incidence of the Disease: the Manresa Study

Background: To Study the incidence of coronary heart disease (CHD) and all-cause mortality in a cohort of men followed during 28 years, and their association with serum cholesterol, systolic blood pressure, glycemia, cigarette smoking and body mass index measured at baseline.

Methods: A cohort of 1,059 men aged 30 to 59 years and free of cardiovascular diseases at baseline in 1968, was reexamined every five years until 1988. The last examination was performed in 1996. Information was collected on 96.4% of the participants.

Results: Incidence and mortality rates from CHD and from all-causes of death per 10⁵ person-years of observation were 499.80, 235.80 and 925.33, respectively. At the end of follow-up, high levels of serum cholesterol and smoking were independently associated with the incidence and mortality from CHD controlling by age, blood pressure, glycemia and BMI. Serum cholesterol, hyperglycemia and smoking were independently associated with all-cause mortality.

Conclusions: In this industrial cohort of men, with relative low incidence of CHD, smoking and serum cholesterol at baseline remained associated with the incidence of CHD through 28 years of observation.

Key words: Manresa study. Risk factors. Cohort studies. Incidence. Ischaemic heart disease. Coronary heart disease. Mortality. Myocardial infarction. Cholesterol. Hypertension. Tobacco. Body mass index.

Correspondencia:

Dr. L. Tomas Abadal

Cardiología.

Hospital de St Pau.

Av. S.A.M^a Claret 167

08025-Barcelona

Correo electrónico: ltomas@hps.simtpan.es

(*) El examen del 28 aniversario se ha realizado con ayudas de ACARD y ALMIRALLPRODESFARMA, la colaboración de la FUNDACION DR ECHEVARNE y la cooperación del personal del CENTRE HOSPITALARI-UNITAT CORONÀRIA y de los otros hospitales de la ciudad de Manresa.

INTRODUCCIÓN

En España, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de mortalidad¹.

En el área mediterránea, las tasas de incidencia y mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) son relativamente bajas comparadas con las observadas en EE UU o en el norte de Europa^{2,3}. Los primeros estudios prospectivos poblacionales para la identificación del riesgo coronario se iniciaron en 1948 en EE UU. Ancel Keys estudió una cohorte de hombres de negocios y profesionales de Minneapolis⁴ y Thomas Dawber estudió una muestra de la población de la ciudad de Framingham⁵. Desde entonces, en numerosos estudios prospectivos realizados en países industrializados⁶⁻⁹ se ha demostrado la estrecha relación entre nivel de colesterol, presión arterial y consumo de cigarrillos con el riesgo de padecer un episodio coronario agudo. Por otro lado, hay muy poca información acerca del valor predictivo de los factores de riesgo en poblaciones con tasas bajas de enfermedad coronaria^{10,11}.

En 1968 iniciamos un estudio prospectivo de una cohorte de 1.059 varones de 30 a 59 años, sanos, trabajadores en una factoría de la ciudad de Manresa¹². Esta cohorte fue controlada durante 28 años, con exámenes de seguimiento cada cinco. El estudio finalizó en 1996^{13,14}.

El estudio de Manresa se inició en una época en que los estudios prospectivos longitudinales de población se introdujeron en Europa, siguiendo la iniciativa americana. En el «estudio siete países»⁷, comparando los datos americanos con los europeos, se comprobó que no existen poblaciones con niveles bajos de colesterol y tasas altas de enfermedad. Esto ponía de manifiesto la importancia del tipo de alimentación y hábitos de vida para explicar las diferencias en la frecuencia de este tipo de enfermedades en poblaciones distintas.

En este trabajo describimos la asociación de los factores de riesgo coronario medidos en el examen inicial con las tasas de morbimortalidad coronaria aparecidas en 28 años de seguimiento.

POBLACIÓN, MATERIAL Y METODO

Población en estudio

La ciudad de Manresa en 1968 tenía 58.108 habitantes. El 60% habían nacido en Cataluña. El 17% restante llevaban más de quince años viviendo aquí. Todos los hombres de 30 a 59 años empleados y trabajadores de la factoría *Pirelli*, ubicada en Manresa, fueron seleccionados. De ellos, 1.059, sanos, sin cardiopatía, constituyeron la cohorte del estudio.

Primer examen

En el examen inicial administramos un cuestionario estandarizado de consumo de cigarrillos y registro de antecedentes personales y familiares de enfermedad vascular (ECV), diabetes, accidente vascular cerebral (AVC), hipertensión arterial, hipercolesterolemia y muerte súbita. Medimos el peso corporal y la altura, así, obtuvimos el índice de masa corporal (IMC). La presión arterial, se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho, con el participante en reposo durante cinco minutos. Las presiones sistólica y diastólica fueron definidas en la primera y quinta fase de los ruidos de Korotkoff, respectivamente.

El electrocardiograma basal (ECG) de 12 derivaciones se interpretó con el código de Minnesota. Dos codificadores entrenados leyeron y clasificaron los trazados por separado. Los desacuerdos fueron revisados por un tercer lector de referencia.

Se obtuvo una muestra de sangre por venopunción después de 12 horas de ayuno com-

pleto. Se determinaron los niveles plasmáticos de colesterol y glucosa con las técnicas de Sols y Folin-Wu respectivamente. El control de calidad del laboratorio fue doble: interno del propio laboratorio, y externo del laboratorio de referencia de la OMS en Praga.

Seguimiento y registro de nuevos casos

Hemos obtenido información completa de 1.021 de los 1.059 participantes iniciales. La supervivencia y el periodo libre de eventos coronarios se definió para cada individuo desde el día de su inclusión hasta la aparición de la primera crisis coronaria, muerte, pérdida de información, o estar vivo el 30 de diciembre de 1996.

Los exámenes de seguimiento se realizaron en 1973, 1978, 1983 y 1988. En 1996 se realizó el examen final. La participación de los supervivientes en estos exámenes ha sido alta (92%). En cada examen se administró un cuestionario estandarizado para obtener la información del estado de salud y de los episodios que provocaron una baja laboral superior a tres semanas. Obtuvimos información para la validación de los nuevos casos a partir de los informes del hospital o del médico que habían atendido al participante. Desde 1972 dispusimos de una unidad coronaria (UC) ubicada en la ciudad, a la que acudieron casi todos los pacientes con un evento coronario agudo. Durante el seguimiento hemos tenido acceso a las historias clínicas de los ingresados en la UC o en otros centros sanitarios de la ciudad. La información de las muertes se obtuvo a través de los certificados de defunción y de los comunicados de muerte, extendidos por la compañía de seguros. También tuvimos información proporcionada directamente por los familiares. Los participantes jubilados eran controlados por los médicos de la seguridad social.

La información de las muertes y de los nuevos casos de CC fue revisada indepen-

dientemente por dos miembros del equipo y clasificados según los criterios diagnósticos establecidos. En caso de discrepancia intervino un tercer evaluador. Las causas específicas de muerte se clasificaron según la novena revisión del código internacional.

La morbi-mortalidad se definió con los criterios diagnósticos estandarizados de la OMS, similares a los utilizados en otros estudios internacionales coincidentes en el tiempo.

Mortalidad Total: Muerte por todas las causas

Cardiopatía coronaria fatal: Casos fatales de infarto de miocardio o muerte súbita, presumiblemente debida a enfermedad coronaria (códigos ICD9 410-413, 795, 427.2 y 427.9). La muerte súbita se definió como la ocurrida en el intervalo de una hora desde el inicio de los síntomas, o acaecida, sin testigos, en personas sin diagnóstico previo de cardiopatía coronaria ni otras enfermedades presumiblemente mortales.

Incidencia de cardiopatía coronaria: Nuevos casos de infarto de miocardio, fatal o no fatal. Para el diagnóstico de infarto de miocardio, se exigieron criterios clínicos, enzimáticos y electrocardiográficos según los criterios del registro de infarto de miocardio de la OMS.

Análisis estadístico

Las tasas de incidencia se calcularon por persona-años de observación (p.a.o.). Ajustamos por edad con el método directo de estandarización. La referencia fue la distribución de edad de toda la cohorte. La asociación entre factores de riesgo en el examen inicial con morbi-mortalidad se hizo con el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. El análisis multivariado se basó en 1.041 observaciones con información completa.

La asociación entre los factores y el riesgo coronario o muerte durante el tiempo de observación fue calculada según categorías preestablecidas. La presión arterial fue clasificada en tres niveles según cifras de sistólica y diastólica: deseable (≤ 129 mm Hg/ ≤ 84 mm Hg.), presión arterial limítrofe (130-139/ 85-89 mm Hg.) e hipertensión establecida ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg).

El colesterol plasmático se clasificó en cuatro grupos: deseable (≤ 199 mg/dl), limítrofe (200-239 mg/dl), hipercolesterolemia moderada (240-299 mg/dl) y severa (≥ 300 mg/dl).

Se consideraron dos grupos en base a los valores de glicemia en ayunas: inferiores a 110 mgr/dl y superiores a esta cifra, o con diabetes conocida.

Los participantes fueron clasificados en fumadores y no fumadores, y en tres subgrupos según el índice de masa corporal (IMC): < 23 Kg/m², entre 23 y 27 Kg/m², y >27 Kg/m².

RESULTADOS

Factores de riesgo coronario al inicio

En la tabla 1 presentamos la prevalencia de los factores de riesgo en el examen inicial, por decenios. La edad media fue: 40,9 años.

El 66% del total tenían presión arterial deseable y el 18,6% limítrofe. Con hipertensión establecida se halló al 15,4%. La prevalencia de hipertensión arterial aumentaba con la edad: de un 6,7% en menos de 39 años a un 36% entre 50 y 59 años.

Niveles de colesterol plasmático deseable (≤ 199 mg/dl) se observó en el 28,1%. Nivel limítrofe en el 34,4%. Hipercolesterolemia moderada (240-299 mg/dl) en el 33,7%, y severa (≥ 300 mg/dl) en el 3,8%. La propor-

ción de individuos con hipercolesterolemia severa, aumentaba a partir de los 40 años.

Asimismo, la prevalencia de hiperglucemia aumentaba con la edad. El 4,9% del total tenían una cifra de glucemia basal por encima de 126 mg/dl o se sabían diabéticos. La proporción aumenta desde 2,9% para el grupo de 30-39 años al 10,3% para los de 50-59 años. El 4,8% tenían cifras de glucemia consideradas como prediabetes (110-125 mg/dl).

Eran fumadores habituales el 67%, y de ellos el 34% eran grandes fumadores. El 59,1 % tenía un IMC entre 23-27 Kg/m², el 22,6% tenía sobrepeso, y, el 18,3% tenían un IMC inferior a 23 Kg/m².

Incidencia de cardiopatía coronaria, muerte coronaria y muerte por todas las causas

En el periodo de 28 años de seguimiento murieron 259 participantes. (tabla 2). En 66, la muerte se atribuyó a enfermedad coronaria. La tasa de muerte por todas las causas fue 925,33 por 105 persona-año de observación. La tasa de mortalidad coronaria fue de 235,80. En 28 años, 135 individuos presentaron un primer episodio coronario agudo. La tasa de incidencia de cardiopatía coronaria fue 499,80 por 105 p.a.o. Tanto las tasas de incidencia como de mortalidad aumentaron con la edad.

Morbimortalidad coronaria y mortalidad total por categorías de los factores de riesgo al inicio

Riesgo absoluto

En general, se observó una relación positiva y creciente entre el nivel de los principales factores de riesgo coronario en el examen inicial y la aparición de nuevos casos de cardiopatía coronaria (tabla 3),

Tabla 1
Prevalencia de los principales factores de riesgo coronario en el examen inicial del estudio de Manresa (1968-1996)

	30-39						EDAD						TOTAL	
	40-49		50-59		TOTAL		40-49		50-59		TOTAL		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Presión arterial (mmHg)	<= 129 o >= 84	404	77.7	214	62.6	81	41.1	699	66.0					
	130-139 o 85-89	81	15.6	71	20.8	45	22.8	197	18.6					
	>= 140 o >= 90	35	6.7	57	16.7	71	36.0	163	15.4					
Total		520	100.0	342	100.0	197	100.0	1059	100.0					
Colesterol (mg/dl)	<= 199	182	35.4	75	22.4	36	18.6	293	28.1					
	200 - 239	177	34.4	112	33.4	70	36.1	359	34.4					
	240 - 299	143	27.8	130	38.8	78	40.2	351	33.7					
Total		12	2.3	18	5.4	10	5.2	40	3.8					
Glucosa (mg/dl)	<= 110	514	100.0	335	100.0	194	100.0	1043	100.0					
	110 - 125	487	93.8	304	90.2	158	81.4	949	90.4					
	>= 126 ó diabetes*	17	3.3	17	5.0	16	8.2	50	4.8					
Total		15	2.9	16	4.7	20	10.3	51	4.9					
Índice Masa Corporal (Kg/m**2)	< 23	519	100.0	337	100.0	194	100.0	1050	100.0					
	23 - 27	105	20.2	55	16.1	34	17.3	194	18.3					
	> 27	310	59.6	196	57.3	120	60.9	626	59.1					
Total		105	20.2	91	26.6	43	21.8	239	22.6					
Tabaco	NO	520	100.0	342	100.0	197	100.0	1059	100.0					
	SI	181	34.8	113	33.0	55	27.9	349	33.0					
Total		339	65.2	229	67.0	142	72.1	710	67.0					
Total		520	100.0	342	100.0	197	100.0	1059	100.0					

* Diabetes conocida al inicio

Tabla 2
 Tasas de Incidencia Coronaria, Mortalidad Coronaria y Total, a los 28 años de seguimiento de la cohorte del Estudio de Manresa

Edad Inicial	Nº	Incidencia Coronaria		Mortalidad Coronaria		Mortalidad Total	
		Nº Eventos	T x 10 ⁵	Nº Eventos	T x 10 ⁵	Nº Eventos	T x 10 ⁵
30 - 39	520	29	205,89	5	34,76	44	305,88
40 - 49	342	63	732,00	32	353,91	96	1061,72
50 - 59	197	43	995,55	29	635,51	119	2607,76
30 - 59	1.059	135	499,80	66	235,80	259	925,33

T x 10⁵ = Tasa por cien mil personas-año observación

Tabla 3

Tasas de incidencia coronaria, mortalidad coronaria y total, ajustadas por la edad, por categorías predeterminadas de los principales factores de riesgo coronario en el examen inicial del estudio de Manresa (1968-1996)

	Tasas por 10 ⁵ personas año de observación		
	Incidencia coronaria	Mortalidad coronaria	Mortalidad Total
Presión arterial sistólica			
<= 129 o <= 84	493,94	232,9	913,5
130-139 o 85-89	587,6	275,93	848,17
>= 140 o >= 90	519,55	237,21	1177,88
Glucosa			
< 110	501,88	228,24	933,98
>= 110 o diabéticos*	691,17	438,96	1485,82
Colesterol			
< 200	322,94	130,21	1038,76
200 - 239	442,31	198,59	824,01
240 - 299	704,21	338,71	1039,34
>= 300	846,77	468,87	1434,55
Índice Masa Corporal			
< 23	590,93	346,49	1216,43
23 - 27	519,32	234,34	900,31
> 27	496,64	227,59	1014,75
Tabaco			
No fumadores	376,51	159,69	740,02
Fumadores	595,96	294,25	1090,69

excepto para la presión arterial y el IMC. Tanto la mortalidad como la incidencia de cardiopatía coronaria fue algo superior en los niveles intermedios de presión arterial sistólica y diastólica. Las tasas de mortalidad total y de morbimortalidad coronaria fueron más elevadas en los individuos con un IMC inferior a 23 Kg/m² en comparación con las observadas en los otros grupos con IMC superior. La curva de la relación entre tasas de mortalidad total y niveles de colesterol tenía forma de «U». La tasa de mortalidad total era más alta en niveles altos de presión arterial y en los diabéticos conocidos o con niveles de glucemia superiores a 110 mg/dl.

La relación entre colesterol y enfermedad coronaria fue positiva y progresiva. Lo mismo ocurrió con el tabaquismo, en el que además se puede observar un gran aumento de la mortalidad por todas las causas en el grupo de fumadores.

Riesgo relativo

La tabla 4 presenta los riesgos relativos de incidencia coronaria, mortalidad coronaria y mortalidad total ajustados por edad y el resto de factores, respectivamente. Los niveles de colesterol superiores a 240 mg/dl y el consumo de cigarrillos se asociaron independientemente con el riesgo de primer evento coronario. El riesgo de eventos fatales fue de casi 4 veces superior con cifras de colesterol ≥ 300 mg/dl, respecto a los niveles considerados como deseables. En los fumadores, el riesgo fue doble, a todos los niveles de colesterol.

El tabaquismo, la hipercolesterolemia severa, la hiperglicemia y la diabetes se asociaron independientemente con la mortalidad total.

En la tabla 5 presentamos el riesgo relativo de incidencia de cardiopatía coronaria

Tabla 4

Riesgo relativo (95% IC) de Cardiopatía Coronaria, Mortalidad Coronaria y Mortalidad Total, en el análisis multivariado estandarizado por edad y resto de factores de riesgos coronario. Estudio de Manresa (1968 - 1996)

		Relative Hazard (95% CI)					
		Incidencia Coronaria		Mortalidad Coronaria		Mortalidad Total	
		RR (CI)	p	RR (CI)	p	RR (CI)	p
Presión Arterial (mmHg)	<= 129 o <= 84	1		1		1	
	130 - 139 o 85 - 89	1,11 (0,72 - 1,72)	0,616	1,04 (0,56 - 1,93)	0,897	0,86 (0,62 - 1,21)	0,400
	>= 140 o >= 90	0,92 (0,57 - 1,47)	0,722	0,89 (0,47 - 1,70)	0,723	1,19 (0,87 - 1,62)	0,285
Colesterol (mg/dl)	<= 199	1		1		1,28 (0,91 - 1,81)	0,150
	200 - 239	1,39 (0,81 - 2,38)	0,231	1,66 (0,69 - 3,99)	,0254	1	
	240 - 299	2,10 (1,26 - 3,52)	0,004	2,75 (1,20 - 6,30)	0,016	1,25 (0,93 - 1,69)	0,140
	>= 300	2,41 (1,09 - 5,37)	0,031	3,38 (1,10 - 10,36)	0,033	1,73 (1,02 - 2,96)	0,044
Glucosa (mg/dl)	< 110	1		1		1	
	>= 110 o diabetes conocida	1,32 (0,80 - 2,17)	0,276	1,63 (0,87 - 3,07)	0,128	1,41 (1,006 - 1,99)	0,0463
Índice Masa Corporal (Kg/m**2)	< 23	1,11 (0,71 - 1,75)	0,650	1,42 (0,77 - 2,64)	0,264	1,25 (0,9 - 1,7)	0,184
	23 - 27	1		1		1	
	> 27	0,91 (0,59 - 1,41)	0,685	0,99 (0,53 - 1,48)	0,996	1,08 (0,79 - 1,46)	0,640
Tabaco	NO	1		1		1	
		1,57 (1,04 - 2,35)	0,031	1,94 (1,03 - 3,66)	0,0497	1,50 (1,12 - 2,00)	0,006

RR = Riesgo Relativo

Tabla 5
Riesgo relativos* de incidencia de cardiopatía coronaria ajustado por la edad, presión arterial sistólica, glucemia e índice de masa corporal por categorías predeterminadas de colesterol y tabaco al inicio. Estudio de Manresa (1968-1996)

	Riesgo Relativo de cardiopatía coronaria (95% IC)			
	Niveles de colesterol total (mg/dl)			
Tabaco	< 200	200 - 239	240 - 299	> = 300
No fumadores	1	1,31 (0,41 - 4,21)	2,55 (0,85 - 7,69)	2,14 (0,24 - 19,33)
Fumadores	1,72 (0,57 - 5,14)	2,39 (0,84 - 6,79)	3,33 (1,19 - 9,32)	4,5 (1,34 - 15,1)

*Riesgos relativos al riesgo observado en los participantes no fumadores y con niveles de colesterol < 200 mg /dl al inicio.

según los niveles iniciales del colesterol y consumo de tabaco, ajustados por edad, presión arterial, glicemia e IMC. Los fumadores con hipercolesterolemia severa presentaron un riesgo casi 5 veces superior de padecer un primer evento coronario con respecto a los no fumadores con niveles de colesterol deseable. El consumo de tabaco duplicó el riesgo de cardiopatía coronaria, a cualquier nivel de colesterol considerado.

DISCUSION

El estudio de Manresa es el primer estudio prospectivo de cardiopatía coronaria en España en una muestra de población de varones sanos, trabajadores en una empresa de la industria del caucho. Pretendemos considerar esta muestra como representativa de la población general. No obstante, el fácil seguimiento de esta cohorte, constituyó una oportunidad y una ventaja para conseguir datos epidemiológicos sobre enfermedades cardiovasculares en España, por otro lado inexistente hasta entonces, sin limitar la validez interna de los resultados. Obtuvimos información completa de la mayoría de los participantes durante el seguimiento. Los exámenes periódicos, las historias y los informes médicos, los certificados de defunción y los contactos directos con médicos y personal sanitario auxiliar que atendían a este grupo de población han sido básicos para conseguirlo.

En el examen inicial se encontraron niveles de colesterol relativamente altos, baja prevalencia de hipertensión arterial y alto porcentaje de fumadores. En comparación con otras cohortes, el nivel de colesterol era similar al de Bélgica, el más alto del estudio de colaboración de la OMS realizado también en población laboral. En este estudio, participaron poblaciones del Reino Unido, Bélgica, Italia, Polonia y España. El nivel de colesterol en la cohorte de Manresa es similar al de las poblaciones del sur de Europa del estudio ERICA^{15,16}. Las cohortes medi-

terráneas del estudio de Siete Países, tenían niveles de colesterol más bajos una década antes⁷. El nivel relativamente alto del colesterol hallado en nuestro estudio puede explicarse, en parte, por diferencias metodológicas, pero también, por los hábitos alimenticios de nuestra población, similares a los de los países industrializados del centro y norte de Europa.

La frecuencia de hipertensión arterial en el examen inicial posiblemente se ha subestimado debido a la inclusión de individuos relativamente sanos, igual que en otras cohortes industriales. En estudios posteriores realizados en Cataluña se hallaron tasas similares de prevalencia de hipertensión.

En el estudio europeo de la OMS la muestra de población catalana tenía las tasas más bajas²¹. Asimismo, se hallaron tasas comunitarias relativamente bajas de hipertensión arterial en el centro Catalonia del Proyecto MONICA¹⁷.

La proporción de fumadores fue alta y similar a la de otros estudios²¹⁻²³. Desde 1957 hasta 1980 hubo un aumento constante y sostenido del consumo de tabaco en España¹⁸.

Nuestra tasa de mortalidad cardiovascular es similar a la de otros estudios de población del área del Mediterráneo^{1,7,22}. Para facilitar la comparación utilizamos los mismos criterios de estandarización de diagnósticos de muerte e incidencia de enfermedad coronaria del estudio «siete países» y del estudio multicéntrico europeo de factorías de la OMS. En el estudio «siete países», el diagnóstico de nuevo caso de cardiopatía coronaria se basó en la información obtenida por los equipos locales. Este procedimiento subestima la incidencia de cardiopatía coronaria, en especial el diagnóstico de infarto de miocardio definido⁷. Las diferencias en la detección de los casos de infarto de miocardio no fatal pueden afectar la comparación de la morbilidad. En el estudio de Manresa la

información de los nuevos casos de infarto de miocardio se facilitó por la existencia desde 1972 de una unidad coronaria en la ciudad.

Los datos de 15 años de seguimiento del estudio «siete países» mostraban diferencias importantes de las tasas de mortalidad coronaria entre las cohortes estudiadas²⁵. En los 15 primeros años de observación las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en individuos de 40-59 años de Manresa eran muy similares a las de la cohorte italiana de los ferroviarios de Roma¹⁴. Sin embargo, las tasas de mortalidad observadas en Manresa a los 28 años de seguimiento son más bajas de las esperadas según el nivel de colesterol y consumo de tabaco del examen inicial. Para explicar estos hechos puede argumentarse que el tiempo de exposición a los factores de riesgo no ha sido suficiente para el desarrollo de la enfermedad, o bien que en nuestra población hay factores protectores genéticos o ambientales. Se ha atribuido este papel a la dieta, por el alto contenido de vitaminas E y C, además de otros elementos antioxidantes. Las poblaciones del sur de Europa tienen niveles plasmáticos altos de estas vitaminas, como demostró un subgrupo del estudio MONICA²⁰. A este fenómeno los franceses lo han definido como «la paradoja francesa»²¹, aunque en este caso deben considerarse otros factores capaces de neutralizar a esta «aparente paradoja»²².

A pesar de que nuestro estudio incluye un número limitado de factores de riesgo, los resultados son coherentes con los de otros estudios prospectivos⁴⁻⁹. Nuestros datos confirman el valor predictivo de riesgo coronario del colesterol en poblaciones, por otro lado, con tasas bajas de la enfermedad, tal y como ya reportamos en la publicación a los 20 años de seguimiento del estudio de Manresa^{10, 14}.

Las diferencias en las covariables incluidas en el análisis multivariado y las características propias de cada población son ele-

mentos importantes al establecer comparaciones. La edad, el nivel de colesterol y el consumo de cigarrillos han sido los factores más importantes en la predicción del riesgo coronario después de 28 años en el estudio de Manresa, igual que en otras cohortes de varones que han sido seguidas durante un largo periodo de tiempo²³. No obstante, la presión arterial no ha tenido el mismo valor predictivo al extenderse el tiempo de seguimiento, debido en parte a la edad relativamente joven de esta población cuando fue incluida en el estudio. El papel de la presión arterial como marcador de riesgo coronario fue superior en poblaciones de edad inicial más avanzada, como en el estudio «siete países»²⁹. Hay que tener en cuenta además que en el presente análisis no se han considerado los cambios individuales en los factores de riesgo ocurridos durante el seguimiento, asumiéndose que la clasificación de los participantes según los niveles de los factores de riesgo persiste a lo largo del tiempo. Con el envejecimiento, el desarrollo de hipertensión y la aparición de diabetes debe haber sido importante. Son pues necesarios análisis adicionales para establecer cuál es la contribución independiente de cada factor a lo largo del tiempo en el riesgo de cardiopatía coronaria. No obstante, la cohorte filandesa de siete países mostró que el riesgo relativo de muerte coronaria asociado con el colesterol sérico y la presión arterial no cambió en el transcurso de 25 años. Por el contrario, en los fumadores de menos de 10 cigarrillos/día el riesgo relativo disminuía con el tiempo, debido al importante porcentaje de individuos que dejaban de fumar durante el tiempo de seguimiento. No tener en cuenta este hecho en el análisis lleva a la errónea conclusión de que los fumadores moderados no tenían aumentado el riesgo de muerte coronaria²⁹.

Con un seguimiento más largo, la hiperglicemia inicial y la diabetes mantienen su papel predictivo de mortalidad total y posiblemente de morbi-mortalidad coronaria. Estudios prospectivos previos habían demostrado la

contribución de la diabetes, hiperglucemia, resistencia insulínica, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa en la aparición de enfermedades cardiovasculares²⁴⁻²⁶. La diabetes se asocia a hipertensión arterial e hipercolesterolemia²⁷. En sujetos diabéticos se ha demostrado un aumento significativo de la coagulabilidad sanguínea, agregabilidad plaquetaria, descenso de la actividad fibrinolítica y disfunción endotelial²⁸.

Los resultados obtenidos durante 28 años de observación de esta cohorte son consistentes con los de otros estudios prospectivos. Se ha observado la asociación fuerte e independiente del consumo de cigarrillos y de la hipercolesterolemia con la morbi-mortalidad coronaria^{29,30}. Podemos afirmar que las tasas de incidencia y mortalidad coronaria en nuestro estudio son relativamente bajas. En estudios prospectivos previos de poblaciones del área del Mediterráneo se hallaron tasas muy similares. En todos ellos, igual que en el estudio de Manresa, el papel predictivo de los principales factores de riesgo coronario es claro y contundente.

Creemos que la información obtenida es útil en la predicción del riesgo cardiovascular en nuestra población, y, por tanto, de gran valor en la planificación de campañas de prevención cardiovascular. Desearíamos poder contar con otros estudios prospectivos sobre enfermedades cardiovasculares en población general en España, para poder validar nuestros datos.

AGRADECIMIENTOS

A la asistencia y colaboración en el trabajo de campo de Gloria Durán Ruiz, del personal del servicio médico de empresa de Pirelli SA de Manresa y el soporte administrativo de Rufina Marco.

BIBLIOGRAFIA

1. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. Mortalidad cardiovas-

cular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-7.

2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokosky E, Amouyel Ph for the WHO-MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
3. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force, The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
4. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JJ, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28: 381-95.
5. Dawber TR, The Framingham Study. The epidemiological atherosclerotic disease. Cambridge MA and London UK: Harvard University Press; 1980.
6. The Pooling Research Group Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-71.
7. Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA and London, UK: Harvard University Press; 1980.
8. Regland DR, Brand RJ. Coronary Heart Disease Mortality in the Western Collaborative Group Study: Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 462-75.
9. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
10. Fraser GE, Straham TM, Sabate J, Beeson WL, Kissinger D. Effects of traditional coronary risk factors on rates of incident coronary events in a low-risk population. The Adventist Health Study. *Circulation* 1992; 86:406-13.
11. Chen Z, Peto R, Collin R, MacMahon S, La J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in populations with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991 303: 276-82.

12. Tomás Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernades Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976;29:127-35.
13. Tomás Abadal L. Estudio prospectivo sobre la cardiopatía coronaria de Manresa: 15 años de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1887; 180: 4-7.
14. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintró I. Coronary risk factors and 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1028-36.
15. The ERICA Research Group. The CDH risk-map of Europe. The 1st report of the WHO-Erica project. *Eur Heart J* 1988; 9 suppl I: 1-36.
16. World Health Organization European Collaborative Group. Multifactorial Trial in the prevention of coronary heart disease: I. Recruitment and initial findings. *Eur Heart J* 1980; 1:72-80.
17. WHO Monica Project/Keil U and Kuulasma K. WHO MONICA Project: Risk Factors. *Int J Epidemiol* 1989;18: S46-S55
18. Actualidad Tabaquera Madrid: Servicio de Estudios de Tabacalera I; 1981.
19. Keys A, Menotti A, Aravanis Ch. The Seven Countries Study: 2.289 death in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.
20. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 suppl: 326S-334S.
21. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-6.
22. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *Br Med J* 1999; 318: 1471-80.
23. Pekkanen J, Nissinen A, Puska P, Punsar S, Karvonen MJ. Risk factors and 25 year risk of coronary heart disease in male population with high incidence of the disease : the Finnish cohorts of the Seven Countries Studies *BMJ* 1989: 299:81-5.
24. Haffner SM, D'Agostino R Jr., Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: The insulin resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*,1999;22: 562-8.
25. Calles Escandon J, García Rubí E, Mirza S, Mortensen A. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 1999;10:23-30.
26. Stokes III J, Kannel WB, Wolf PA. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75: 56V-73V.
27. Colhoun HM, Dong W, Barakat MT, Mather HM, Poulter NR. The scope for cardiovascular disease risk factor intervention among people with diabetes mellitus in England: a population-based analysis from the Health Surveys for England 1991-94. *Diabet Med* 1999;16:35-40.
28. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 976-983.
29. López García Aranda V, González López M, Trujillo Berraquero F, Rojas Rodríguez J. Influencia de los factores de riesgo coronario en prevención secundaria: tabaco. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 suppl 6: 10-7.
30. Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G. Age, period, cohort and geographical area effects on the relationship between risk factors and coronary heart disease mortality. 15 year follow-up of the European cohorts of the Seven Countries Study. *J Chron Dis* 1986;39: 229-42.

ORIGINAL

EL PROYECTO EPICARDIAN: UN ESTUDIO DE COHORTES SOBRE ENFERMEDADES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ANCIANOS ESPAÑOLES: CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS Y PRINCIPALES HALLAZGOS DEMOGRÁFICOS

Rafael Gabriel Sánchez (1), Blanca Novella Arribas (2), Margarita Alonso Arroyo (1), Satorio Vega Quiroga (3), Isidro López García (4), Carmen Suárez Fernández (1) y Javier Muñiz García (5)

- (1) Unidad de Epidemiología Clínica e Investigación. Hospital La Princesa. Madrid
(2) Centro de Salud Potosí. Area II de Salud. Madrid
(3) Centro de Salud de Arévalo. Avila
(4) Centro de Salud de Begonte. Lugo
(5) Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Hospital Juan Canalejo. Universidad de La Coruña
(* Este proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (Expediente FIS 93/012 y FIS 96/1993 y por DGICYT: PB 1255-Co4.

RESUMEN

Fundamentos: A pesar de que la incidencia de cardiopatía isquémica es más alta en sujetos mayores de 65 años, la mayor parte de la investigación cardiovascular se ha centrado en la población adulta de mediana edad, careciendo en España hasta la fecha de un estudio de cohortes en este grupo de población. El objetivo de este trabajo es revisar el papel y la metodología de los estudios de cohortes como herramienta epidemiológica imprescindible para la investigación de la prevalencia e incidencia de angina, IAM, ictus, y sus principales factores de riesgo cardiovascular.

Métodos: Estudio de cohortes en tres zonas de España: Madrid (barrio de Lista), Arévalo (Avila) y Begonte (Lugo). Muestra aleatoria estratificada por edad y sexo a partir de los padrones municipales de cada zona y municipio (n=5,079). Evaluación basal de la cohorte en dos fases: domiciliaria mediante encuesta estructurada para cribado de enfermedad isquémica cardiaca y factores de riesgo clásicos (hipertensión, dislipemia, diabetes y tabaquismo) y clínica para confirmación de casos. En la fase de seguimiento se utilizó el «método de búsqueda en frío» del proyecto MONICA *modificado para la búsqueda e indagación de casos incidentes usando todos los informes clínicos hospitalarios y de atención primaria para la confirmación del evento cardiovascular*. Adicionalmente se solicitó al INE información sobre causa y fecha de la muerte de los individuos de la cohorte fallecidos.

Correspondencia:
Rafael Gabriel Sánchez
Unidad de Investigación.
Epidemiología Clínica
Hospital La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
Correo electrónico: rgabriel.hulp@salud.madrid.org

ABSTRACT

The EPICARDIAN Project: a Cohort Study on Cardiovascular Diseases and Risk Factors among the Elderly in Spain: Methodological Aspects and Major Demographic Findings

Background: Despite a greater incidence of ischemic heart disease among individuals over age 65, most cardiovascular research has been focused on the middle-aged adult population. To date no cohort study on this population have been made in Spain. This study is aimed at reviewing the role and methodology of cohort studies as an epidemiological tool absolutely essential for researching the prevalence and incidence of angina, AMI, stroke and the major cardiovascular risk factors.

Methods: Cohort study in three areas of Spain (Lista district in Madrid), Arevalo (Avila) and Begonte (Lugo). Age and sex stratified random sample by based on the municipal censuses of each area and municipality (n=5,079). Two-stage initial cohort assessment: home survey structured for the screening ischemic heart disease and classic risk factors (hypertension, dyslipemia, diabetes and smoking habit) and clinical assesment for case confirmation. In the follow-up phase the MONICA project «cold pursuit» *method modified for pinpointing and investigating indicent cases was used, employing all of the hospital and primary care clinical records for confirming the cardiovascular event*. Data was also requested from the Spanish National Institute of Statistics as to the cause and date of death of the deceased individuals in the cohort.

Resultados: La prevalencia global de IAM seguro fue del 4% (IC 95%: 3,4% y 4,5%), y de IAM seguro más probables del 6,2% (IC 95%: 5,5-6,9). La prevalencia de IAM seguro fue más elevada en los varones 6,7 % (IC 95%:5,63-7,79) que en las mujeres, 2% (IC 95%:1,51-2,55) ($p < 0,001$). La prevalencia de hipertensión según criterios JNCVI fue 68%, de hipercolesterolemia 26,4% según criterios del NCEP, de diabetes 13,4% según criterios de la OMS y el 11,3% eran fumadores. La incidencia acumulada en 3,2 años de IAM seguro no fatal fue del 1,4% (IC 95%: 1,1-1,8); 1,1% (IC95%:0,74-1,37) de IAM posible; 1,17 (IC95%: 0,824-1,48) de IAM seguro fatal o muerte por IAM y 1,13% (IC 95%: 0,824-1,48) de muerte súbita.

Conclusiones: La población de ancianos incluida en este estudio presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, así como tasas de incidencia de cardiopatía isquémica tres veces superiores a las de la población adulta española de mediana edad. En las mujeres, el perfil de riesgo es significativamente peor que en los hombres, lo que puede ser debido a la mayor mortalidad en edades más precoces en el sexo masculino.

Palabras clave: Estudios de cohortes. Cardiopatía isquémica. Incidencia. Personas mayores.

Results: The overall AMI prevalence was 4% (95% CI: 3.4%, 4.5%); definite plus probable AMI being 6.2% (95% CI: 5.5-6.9). The definite AMI prevalence was higher among the men 6.7% (95% CI: 5.63-7.79) than among the women, 2% (95% CI: 1.51-2.55) ($p < 0.001$). Hypertension prevalence according to JNCVI criteria was 68%, hypercholesterolemia 26.4% according to NCEP criteria, diabetes prevalence 13.4% according to WHO criteria, and 11.3% were smokers. The cumulative incidence for a 3.2-year period for non-fatal definite AMI was 1.4% (95% CI: 1.1-1.8); 1.1% (95% CI: 0.74-1.37) probable AMI; 1.17 (IC95%: 0.824-1.48) for fatal definite AMI or death due to AMI and 1.13% (IC 95%: 0.824-1.48) for sudden death.

Conclusions: The elderly population included in this study shows a high prevalence of cardiovascular risk factors, as well as ischemic heart disease incidence rates three times higher than those of the middle-aged adult population in Spain. The risk profile for women is significantly worse than for men, which may be due to the higher death rate at earlier ages among men.

Key words: Aging. Cohort studies. Cardiovascular diseases. Spain. Incidence.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades crónicas más relevantes, tanto en términos de mortalidad como de años de vida perdidos ajustados por calidad de vida¹⁻³. La mortalidad por cardiopatía isquémica ha experimentado un descenso promedio de un 16%^{4,5}. En el momento actual, la mayor incidencia de esta enfermedad se observa en el segmento etario de más edad, suponiendo la primera causa de mortalidad en mayores de 65 años (15% de la mortalidad total), y la segunda de deterioro y pérdida de independencia tras el ictus. En el año 2000 se produjeron en España cerca de 39.000 defunciones por enfermedad isquémica del corazón que supusieron el 31% del total de defunciones de origen cardiovascular (40% para los hombres y 30% para las mujeres). Aunque las tasas son más altas a partir de los 65 años⁶ la mayor parte de la investigación cardiovascular se ha centrado en la población adulta de mediana edad, siendo escasa la representación del colectivo de ancianos en los estudios realizados hasta la fecha⁷. Si se pretende aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, es imprescindible el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, de su historia natural, así como de sus determinantes en este grupo de edad, siendo aquí donde un estudio de cohortes resulta pertinente en este grupo de población.

A partir de la década de los 50 se iniciaron numerosos estudios epidemiológicos de cohortes sobre enfermedad cardiovascular, cuyos hallazgos han permitido conocer tanto su distribución, como comprender mejor su etiología. En población adulta de mediana edad destacan entre otros el Estudio de Framingham, el «*Pooling Project*» y el *Estudio de los Siete Países* y en ancianos el *Honolulu Heart Project* y el *Cardiovascular Health Study*⁸⁻¹². En España hasta la fecha existía el estudio prospectivo de los Trabajadores de Manresa¹³, cuyo diseño y resultados se muestran en otro artículo de esta monografía¹⁴.

Se pretende en este artículo revisar los estudios de cohortes como herramienta epidemiológica imprescindible para la investigación cardiovascular, utilizando como ejemplo el Estudio EPICARDIAN, en el que se estudian la prevalencia e incidencia de angina, IAM, ictus, y los principales factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipemia, diabetes y tabaquismo¹⁵.

MATERIAL Y METODOS

El objetivo principal de un estudio de cohortes es determinar la aparición de nuevos casos de enfermedad en grupos de individuos expuestos a diferentes niveles de dis-

tintos factores de riesgo con los que presumiblemente están relacionados¹⁶. El proyecto EPICARDIAN pretende estimar la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en población anciana española y estimar el riesgo de padecer la enfermedad que tienen los individuos expuestos a los diferentes factores de riesgo cardiovascular conocidos frente a los no expuestos¹⁵.

Los estudios de cohortes pueden ser prospectivos (concurrentes), retrospectivos (históricos) o mixtos, dependiendo de la relación temporal entre la iniciación del estudio y la ocurrencia de la enfermedad. El estudio que nos ocupa es prospectivo, pues el nivel de exposición se define al principio del estudio y se observa la ocurrencia subsecuente de la enfermedad mientras el estudio se desarrolla. Esto ha permitido determinar *a priori* (antes de iniciar la investigación) los criterios de medida de la exposición y recoger la información sobre la exposición al inicio del seguimiento (en condiciones basales).

En general, cuando la exposición y la enfermedad son muy frecuentes, como es el caso de la patología cardiovascular, los estudios de cohortes se realizan en una población de un área geográfica determinada en la que se asegura la variación adecuada de la exposición en la población y de la incidencia de la enfermedad. En el estudio EPICARDIAN se seleccionó una muestra de la población mayor de 65 años de 4 áreas de salud (Barrio de Lista en Madrid, Las Margaritas en Getafe, la comarca de Arévalo en Ávila y la de Begonte en Lugo). Estas zonas fueron elegidas debido principalmente a la accesibilidad y a las posibilidades de seguimiento de su población, circunstancias imprescindibles en un estudio de cohortes.

Las poblaciones elegidas en el estudio EPICARDIAN fueron seleccionadas a través del padrón oficial de población aportado por el Servicio de Estadística del Ayuntamiento de Madrid al 31 de Marzo de 1991. Según este, en el Barrio de Lista había ins-

critos 5.540 habitantes mayores de 64 años, en el Barrio de Las Margaritas 2.251 según la misma fuente (15,5% de sus habitantes) y 2.228 habitantes en la zona básica de salud de Arévalo según padrón municipal. Los criterios para elegir a un sujeto fueron que tuviera 65 años o más y residiera más de 6 meses en el lugar seleccionado. En Margaritas y Arévalo fueron seleccionados para el estudio todos los sujetos incluidos en el censo, sin embargo en Lista se seleccionó una muestra aleatoria debido al gran número de individuos mayores de 65 años residentes en la zona. Concretamente, se estratificó la población por segmentos etarios y sexo, y se seleccionó al 30% de los sujetos incluidos en cada estrato.

La estimación del tamaño muestral en este tipo de estudios se basa fundamentalmente en asegurar la potencia suficiente que garantice la aparición de los principales eventos cardiovasculares objeto de estudio, que en el estudio al que nos referimos fue de 6.395 sujetos, que otorgaban un poder estadístico superior al 80% para detectar casos nuevos de CI o ACV en el estudio prospectivo, asumiendo una tasa de incidencia acumulada del 20% en tres años.

Los estudios de cohortes se inician habitualmente con un estudio transversal que persigue 3 objetivos fundamentales: por un lado la exclusión de aquellos sujetos con discapacidades y minusvalías relevantes (según clasificación de minusvalías, deficiencias y discapacidades del INE); pacientes con enfermedades terminales en el momento de estudio con dificultades y bajas probabilidades de supervivencia (p.e. pacientes en tratamiento quimioterápico o radioterápico por cáncer) y pacientes ingresados en residencias de la tercera edad u hospitales de larga estancia en el momento del examen inicial. Por otra parte, el estudio transversal permite identificar los casos prevalentes de enfermedad bajo estudio con el objetivo de seleccionar la población libre de enfermedad (a riesgo), así como clasificar a esta población a

riesgo según diferentes niveles de exposición a los factores de riesgo.

En el estudio EPICARDIAN el trabajo se desarrolló en dos fases. En la primera se realizó el reclutamiento y recogida de datos de los participantes mediante entrevista domiciliar realizada por enfermeras entrenadas y certificadas en las técnicas y mediciones realizadas. La segunda fue de selección de posibles casos positivos en base a los resultados de los cuestionarios iniciales, y de búsqueda y recopilación de toda la información clínica por dos médicos debidamente entrenados.

La entrevista fue estructurada y recogía datos demográficos como edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, profesión habitual e información socio-económica, un cuestionario estandarizado y validado a partir del proyecto OMS-MONICA sobre antecedentes personales y familiares de hipertensión arterial (HTA), diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, consumo de alcohol, de fármacos, y cambios recientes de peso, así como un cuestionario sobre acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares padecidos, adaptado también del cuestionario del proyecto MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*)¹⁴.

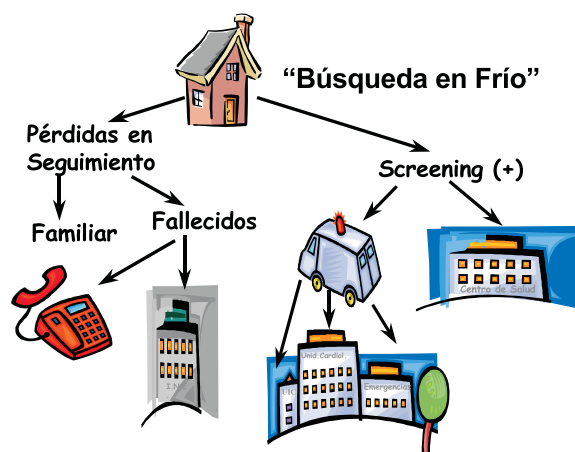
La entrevista incluía también el cuestionario sobre dolor torácico y disnea de Rose^{17,18}.

A los sujetos «no respondedores» a la fase domiciliar se les envió por correo un cuestionario autoadministrado, y/o se contactó con familiares, convivientes, vecinos, o médicos de Atención Primaria, con el objetivo de obtener información clave sobre su salud general, factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares en particular. Igualmente se solicitó periódicamente información al INE sobre causa, fecha y lugar de la muerte de los individuos de la cohorte fallecidos.

Con los resultados de la fase domiciliar los médicos del estudio seleccionaron a los individuos que habían respondido afirmativamente a las preguntas sobre enfermedad cardíaca, angina y por tanto candidatos a ser examinados posteriormente en la 2ª fase del estudio. El procedimiento empleado fue la utilización del «método de búsqueda en frío» utilizado en el proyecto MONICA¹⁷ modificado en los proyectos REGICOR e IBERICA¹⁹ (figura 1).

En esta fase se tuvo acceso a todos los informes clínicos, historias hospitalarias y de atención primaria que fueron necesarios

Figura 1



para la confirmación del evento cardiovascular. Igualmente se solicitó periódicamente información al INE sobre causa, fecha y lugar de la muerte de los individuos de la cohorte fallecidos.

Como en cualquier otro diseño de investigación, en un estudio de cohortes es fundamental definir estrictamente las variables de estudio que, en el caso que nos ocupa, exigió un gran esfuerzo al equipo investigador.

Así para la definición de angina se utilizó el cuestionario de Rose, adaptado y validado para su empleo en la población española²⁰ y se consideró *angina segura* si los participantes respondían afirmativamente a las tres primeras preguntas sobre dolor torácico y se detenían, notando alivio o desapareciendo éste en 10 minutos o menos. Para la definición de IAM se realizó una búsqueda de criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos compatibles. Se clasificó como *IAM seguro* aquél que presentó ECG definitivo o síntomas típicos o atípicos mal descritos, junto con ECG probable y enzimas anormales, o aquél con síntomas típicos, enzimas anormales y ECG isquémico. Se consideró *IAM posible o muerte de origen coronaria* en aquellos sujetos vivos con síntomas típicos en los que los enzimas y el ECG no permitían clasificarlos en la categoría de definitivo, sin que hubiera evidencia de otro diagnóstico, o aquellos pacientes fallecidos cuando no existía una evidencia clara de otra causa de muerte. Por último, se consideró *No IAM*, en pacientes vivos, cuando la combinación de síntomas y pruebas diagnósticas no permitió clasificar al IAM en la categoría de seguro ni se presentaron síntomas típicos para poder clasificarlos en la categoría de posible, o cuando el episodio pudo ser explicado por otros diagnósticos. En los casos fatales se consideró *no IAM* cuando se trató de una muerte que tenía otro diagnóstico clínico o necrótico como causa.

Para el diagnóstico de ictus, se consideraron positivos aquellos sujetos que respon-

dieron afirmativamente o de forma dudosa a las preguntas de cribado y que fueron citados posteriormente por un neurólogo. El neurólogo evaluaba y clasificaba al sujeto en 3 categorías: no patología cerebrovascular, si el sujeto no tenía criterios de diagnóstico o no era posible excluir otro proceso, enfermedad cerebrovascular confirmada o enfermedad cerebrovascular dudosa si el sujeto cumplía criterios pero no se encontró documentación relevante en los informes médicos existentes.

Todos los instrumentos utilizados en ambas fases fueron validados mediante un estudio en una muestra de la población incluida. En el caso de IAM se seleccionaron 935 individuos a los que se les realizó un ECG de 12 derivaciones. 176 individuos resultaron positivos tanto para las preguntas de screening como para el ECG. Los sujetos con ondas Q en el ECG y con ausencia de síntomas, se clasificaron como falsos negativos de IAM (n:33). 132 sujetos resultaron falsos positivos (sujetos que respondieron positivamente al cuestionario y que en el ECG no se pudo confirmar el IAM. Por último, 594 sujetos fueron negativos tanto para el cuestionario como para el ECG. Estos datos permitieron confirmar que la sensibilidad del sistema de screening era del 84% y la especificidad del 81%.

La exactitud del screening de ictus fue evaluada previamente en dos estudios epidemiológicos^{16,17}. La primera pregunta del cuestionario alcanzó una sensibilidad del 94,5% y una especificidad del 95,7%. El uso combinado de las cuatro preguntas del cuestionario obtuvo una sensibilidad del 99,2% y una especificidad del 91,1%. Nuestro estudio identificó 257 casos de ictus, de los que 187 fueron positivos para las preguntas de screening. La existencia de falsos negativos fue investigada mediante la selección aleatoria de 350 individuos entre los sujetos con screening negativo, en los que se identificaron tres casos adicionales. Por el contrario, no se encontraron casos falsos positivos. Por

lo tanto, la sensibilidad final del instrumento (ajustada por falsos negativos) fue del 72% y la especificidad del 100%.

La definición de las variables independientes es también fundamental para la seguridad de los resultados, así la evaluación de los diferentes FRCV en el estudio EPICARDIAN se realizó a través del cuestionario estandarizado administrado por enfermeras entrenadas. Además se recogieron medidas objetivas de los factores de riesgo: peso y talla, cálculo del índice de masa corporal y cintura/cadera. Para el cálculo de la presión arterial media se realizaron 3 diferentes lecturas de PA (2 sentadas y una de pie) tras 1 minuto de reposo y con un esfigmomanómetro de mercurio con un manguito adecuado al diámetro del brazo del sujeto. Todas las medidas fueron realizadas por enfermeras debidamente entrenadas²².

También se realizó una analítica sanguínea con medidores capilares portátiles de colesterol total y glucosa (Lipotrend© para colesterol total y Glucometer© para glucosa capilar)²³. Se revisaron también datos sobre el uso de medicación para cualquiera de los FRCV durante la entrevista.

En los estudios de cohortes la determinación del evento a estudio obliga al seguimiento de toda la cohorte, durante un periodo de tiempo que depende fundamentalmente de la duración del periodo de latencia de la enfermedad a estudio.

Así el estudio se inició en 1994, con un estudio transversal, que se repitió en 1998, y que en el momento actual está repitiéndose, por lo que se estima un seguimiento medio de la cohorte de 9 años.

Además del tiempo de seguimiento es fundamental poder completar el seguimiento en la mayoría de los sujetos incluidos inicialmente en el estudio.

En este estudio y con el objeto de garantizar al máximo el conocimiento de la distri-

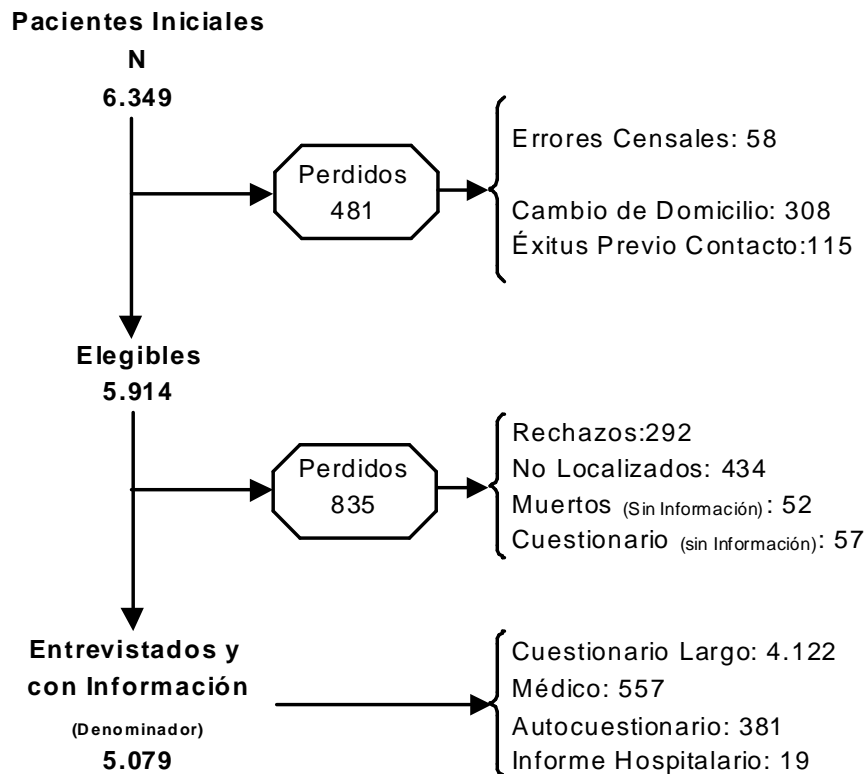
bución del evento entre los sujetos expuestos y no expuestos, el proceso de seguimiento de la cohorte se adaptó a la situación de cada zona. En Arévalo los médicos participantes contactaron con los pacientes o sus familiares periódicamente y registraron cualquier cambio de domicilio, institucionalización o defunción en el momento que ocurrían. En Getafe y Lista se solicitó periódicamente información al INE sobre las defunciones de los miembros de la cohorte y se establecieron contactos telefónicos con los sujetos de la cohorte o sus allegados. Durante 1998, se realizó un segundo estudio transversal y se pusieron en marcha los mismos mecanismos de contacto y método de entrevista que en 1994. En los sujetos que no pudieron ser localizados en el momento de la entrevista, se buscó igualmente información sobre su estatus vital en el INE y sobre posibles acontecimientos cardiovasculares a través de los servicios de urgencias, los hospitales de referencia, y los centros de salud de la zona.

Para el análisis de los datos se utilizaron los estadísticos básicos de centralización (media aritmética con su desviación estándar y distribución cuartiles) y para describir las variables continuas y de dispersión valores máximos y mínimos y el recorrido. Para variables categóricas se utilizó la distribución de frecuencias relativas (prevalencia) con los intervalos de confianza al 95%²⁴.

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba χ^2 de Pearson y la χ^2 de tendencia lineal para variables cualitativas con varias categorías ordenadas. Para la comparación de medias la prueba de t de Student-Fisher en el caso de variables independientes binarias y el Análisis de la Varianza si se trataban de variables de más de dos categorías. Se consideró como estadísticamente significativo cualquier valor de $p < 0,05$. El método de análisis actuarial Kaplan-Meier²⁵ se utilizó para calcular la supervivencia de la cohorte y estimar las tasas de incidencia. Se realizó un cálculo de la incidencia acumulada y se estudia el ries-

Figura 2

Identificación de los sujetos durante el seguimiento



go relativo de los diferentes factores de riesgo relacionados con la enfermedad de estudio.

RESULTADOS

El número de sujetos elegibles en las tres zonas del estudio en 1994 fue de 6.395. En 481 casos (7,5%) no se obtuvo respuesta alguna debido a errores censales, cambios de domicilio o éxitus previo a la fecha de inicio del estudio. 778 individuos (12,1%) rechazaron o no pudieron ser localizados tras varios intentos. En 57 sujetos no se pudo completar el cuestionario de estudio. En total, se consiguió entrevistar a 5.079 sujetos

(tasa global de participación 85%) (figura 2). Se compararon las características sociodemográficas tales como edad, sexo, nivel cultural y lugar de residencia y clínicas, PAS y PAD, glucemia, frecuencia cardiaca, colesterol total, IMC e índice cintura/cadera, de los sujetos que rechazaron y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

La muestra final estaba compuesta por un 42,3% de hombres y un 57,7 % de mujeres. El 90,6% eran menores de 84 años. La edad media de la cohorte al inicio del estudio fue de 74,17 (+- 6,89) años, 76 en mujeres y 73 en hombres (tabla 1) La distribución de la

Tabla 1

Distribución de las características de las personas de la muestra

	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total
65 – 74	1.324	1.655	2.979
	(26,1)	(32,6)	(58,7)
75 – 84	650	972	1.622
	(12,8)	(19,1)	(31,9)
85 +	176	302	478
	(3,5)	(5,9)	(9,4)
Total	2.150	2.929	5.079
	(42,3)	(57,7)	(100,0)

muestra por centros fue de 1.541 sujetos en Lista (30,3%), 1.788 en Arévalo (35,2%) y 1.750 (34,5%) en Getafe.

De los 5.079 sujetos elegidos 290 (5,7%) habían padecido un IAM previo al 1 de Mayo de 1994 (día de prevalencia) por lo que la población a riesgo y libre de IAM al inicio del seguimiento era de 4.769 sujetos. Durante el periodo de seguimiento no fue posible localizar a 393 sujetos (8,2%) y rechazaron participar de nuevo en la segunda encuesta 147 (3%). En 119 (2,5%) el cuestionario resultó incompleto. En todos los individuos que habían fallecidos durante el seguimiento se obtuvo información sobre la causa de muerte, bien a través del INE, de informes hospitalarios, historias de atención primaria, o a partir de la información de familiares. El porcentaje de participación en el estudio de incidencia fue del 85,32 % (4.069 sujetos), El tiempo medio de seguimiento de los sujetos de la cohorte fue de 3,22 años con un rango de 0,1 a 4,83 años (desviación típica de 1,13 años). No existieron diferencias significativas entre centros,

grupos de edad y sexo en el tiempo de seguimiento.

537 sujetos (10,6%) reconocieron haber padecido un episodio agudo cardiovascular o haber padecido dolor torácico de más de 30 minutos de duración. Tras la comprobación de cada uno de los acontecimientos referidos por los pacientes, mediante la metodología de investigación mencionada, se pudieron confirmar 201 infartos seguros y hasta 315 si se suman los IAM clasificados como probables. Esto indica una prevalencia global de IAM seguro en la muestra de un 4% (201/5.079) (IC 95%: 3,4-4,5), y de IAM seguro más probables del 6,2% (IC 95%: 5,5-6,9). La prevalencia de IAM seguro fue más elevada en los varones. 6,7 % (IC 95%:5,63-7,79) que en las mujeres, 2% (IC 95%:1,51-2,55)($p < 0,001$). Y la diferencia se mantuvo al analizar IAM seguro más probable (varones: 9,1% (IC 95%:7,9-10,4) y mujeres: 4,1% (IC 95%: 3,4-4,8), ($p < 0,001$). La edad media de los sujetos que habían padecido un IAM fue de 74,38 \pm 6 años, y una prevalencia ligeramente mayor entre los

pacientes de mayor edad, sin que se pudieran demostrar diferencias significativas. (PA 0.293). Sin embargo al analizarlo conjuntamente con el IAM probable se mostró que las mujeres más añosas tenían una prevalencia mayor de IAM que las más jóvenes. [3,6% (2,75 - 4,6%) en el grupo de 65 a 75 años y 6,80% (4,28 - 10,3) $p < 0,001$]. La prevalencia de IAM seguro es mayor entre los varones que en las mujeres para cualquier grupo de edad y en éstas la prevalencia aumenta mucho en los estratos de mayor edad. No se encontraron diferencias significativas entre las distintas áreas de estudio.

La prevalencia de los diferentes factores de riesgo basándose en la entrevista fueron 1.830 (45,2%) para hipertensión según criterios de la OMS y 2.676 (43,9%) basados en la contestación del cuestionario. Para hipercolesterolemia las tasas fueron del 26,4% según criterios del NCP y del 29% según el cuestionario. Para diabetes el 13,4% de los sujetos fueron positivos según criterios de la OMS y 15,6% según el cuestionario. 582 sujetos (11,3%) eran fumadores.

La incidencia acumulada en 3,2 años fue de 1,4% (IC 95%: 1,1-1,8) de IAM seguro no fatal, de 1,1% (IC95%: 0,74-1,37) de IAM posible, 1,17 (IC95%: 0,824-1,48) de IAM seguro fatal o muerte por IAM, y 1,13% (IC 95%: 0,824-1,48) de muerte súbita.

DISCUSIÓN

Los estudios de cohortes son uno de los modelos de investigación en epidemiología cardiovascular que mejor permiten conocer las características, patrón de ocurrencia y los factores relacionados con la cardiopatía isquémica en una población determinada y su análisis e interpretación correctas permiten aplicar con cierta confianza sus resultados a los sujetos representados en el mismo. Ésta fue la razón primordial, que decidió este tipo de estudio a la hora de estimar la

prevalencia e incidencia de cardiopatía isquémica (angina e IAM) en la población anciana en España.

Este ambicioso objetivo obliga a realizar un diseño, ejecución y análisis minucioso de cada una de sus fases. Más concretamente obliga a realizar una selección adecuada no sesgada de sujetos libres de enfermedad al inicio del seguimiento, a que éste sea lo suficientemente prolongado y exhaustivo, a que se midan correctamente las variables de interés, y a que los procedimientos de análisis controlen la acción de otras variables que puedan explicar los hallazgos (factores de confusión)²⁶.

Que el IAM y el ictus, aun siendo eventos puntuales en el tiempo, sean consistentes, nos ha permitido, infiriendo este dato como la comprobación evidente de la enfermedad cardiovascular en los sujetos estudiados, evaluar la prevalencia de cardiopatía isquémica e ictus²⁷. Así un sujeto que desarrolló un evento hace años, ha sido incluido como prevalente en nuestro estudio. Somos conscientes, no obstante, que esta inferencia plantea una limitación en este tipo de estudios, con una tendencia clara a la infraestimación de los resultados.

En esta cohorte se realizó de forma muy cuidadosa la inclusión de los participantes al inicio del estudio. A partir de la población empadronada, y mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo, se intentó contactar con 6.395 sujetos, de los que sólo a un 12,1% no se consiguió localizar o se negaron a participar. Esta alta tasa de participación se consiguió mediante una persecución extrema de aquellos sujetos de más difícil contacto, implicando a los familiares y médicos de cabecera, facilitándole al sujeto la entrevista, que era domiciliaria, e intentando contactar con el sujeto hasta 6 veces antes de clasificar al individuo elegido como no localizado.

Aunque las tasas de rechazo en el estudio fueron pequeñas, se realizó un análisis com-

parativo de las características demográficas de los sujetos participantes y no respondedores, no pudiéndose demostrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Por todo lo anterior, se podría inferir que los 5.079 sujetos incluidos en el estudio representan adecuadamente a los ancianos del barrio de Salamanca de Madrid, de Getafe y de Arévalo y que los resultados pueden probablemente generalizarse a la población anciana de estas regiones españolas.

Con el fin de garantizar la calidad de los datos en el estudio prospectivo, de los 5.079 sujetos incluidos en el estudio transversal y entendiéndose que el objetivo último era la búsqueda de los sujetos libres de enfermedad, durante la evaluación de cada caso, en todos ellos se sobrestimó la presencia de evento, eliminándose para el seguimiento tanto los casos de evento seguro como los posibles, para evitar al máximo el sesgo de selección prototípico (presencia de enfermedad subclínica).

Otro problema añadido a este tipo de estudios basados en cuestionarios es el sesgo de recuerdo, ya que la determinación del evento se basa principalmente en el recuerdo del sujeto²⁸ en este caso se puso un empeño especial en realizar una pregunta clave amplia, que determinó un valor predictivo negativo muy alto.

Una de las mayores dificultades que aparecen en un estudio de cohortes, principalmente en ancianos, es el seguimiento de la misma. Se establece así, de forma teórica, un 30% de pérdidas como límite para asegurar la validez del estudio.

Con el fin de minimizar las pérdidas en la mayoría de los estudios de cohortes se suelen establecer múltiples estrategias. En nuestro estudio se realizó una evaluación mediante cuestionario al inicio y al final del seguimiento, como recomiendan alguno de los estudios epidemiológicos a nivel interna-

cional más importantes²⁸. Además se mantuvo contacto con los sujetos de la cohorte, bien telefónico o bien a través de sus médicos de cabecera anualmente, y se vigiló con periodicidad anual el registro.

Ha habido, no obstante, cierto número de pérdidas inevitables, alcanzando una tasa de participación a lo largo de los 3 primeros años del estudio de un 85%, comparables a las de otros estudios de cohortes en patología cardiovascular. El estudio de Framingham, por ejemplo, tuvo un 69% de respuesta²⁹, y el estudio REGICOR, realizado en nuestro país, consiguió una tasa de respuesta del 72%³⁰.

Sólo en cohortes cerradas (no poblacionales), como en el estudio de los trabajadores de la factoría Pirelli de Manresa, Tomás Abadal et al. pudieron alcanzar tasas de participación que superaron el 90% a los 20 años de seguimiento³¹.

Por último, con el objeto de conocer si la ocurrencia de enfermedad cardiovascular era comparable en los sujetos que completaron el estudio y en los que no se pudo completar el seguimiento, se realizó un análisis adicional que demostró que en los sujetos que se perdieron (14,8%) la distribución de sus factores de riesgo cardiovascular y características socio-demográficas al inicio del estudio no difiere de los sujetos estudiados completamente^{32,33}. Sólo se encontró una ligera proporción mayor de varones y de pacientes con demencia entre los no respondedores, lo que es consistente con otros estudios similares³⁴.

La muestra de estudio elegida es, socio-demográficamente hablando, comparable a la población de referencia, con un porcentaje, no significativamente mayor, de mujeres y de ancianos del medio rural. El número de sujetos mayor de 80 años incluidos fue importante (22,4%), y la edad media de la cohorte alcanzó los 74 años (65-103 años), aspecto que aporta un gran interés a este estudio, ya que existen pocos datos sobre este subgrupo poblacional.

La distribución de los distintos factores de riesgo en nuestra población, es característica de una población occidental, mediterránea, anciana, con una alta prevalencia de los distintos FRCV³⁵.

Cuando se compara nuestro estudio con otros que intentan caracterizar el riesgo cardiovascular en la población se aprecian bastantes similitudes^{36,37}, con la salvedad de que la mayor parte de estos estudios se basan en poblaciones más jóvenes^{38,39}.

En resumen, las características de los ancianos incluidos en nuestro estudio corresponde a una población con elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, que parece estar en consonancia con los datos que aportan los escasos estudios en ancianos en nuestro país⁴⁰. En las mujeres el perfil de riesgo fue significativamente peor que en los varones, lo que sin más puede indicar una selección natural con una mayor mortalidad a edades más precoces en el sexo masculino, lo que se debe tener en cuenta a la hora de valorar las tasas de prevalencia e incidencia del IAM.

Por último, la comparación de las tres poblaciones incluidas ha permitido un acercamiento a las diferencias entre regiones, ya que la diferencia entre distintas poblaciones es un fenómeno universal recogido en múltiples estudios⁴¹. Esta variabilidad puede deberse a numerosos factores, genéticos, ambientales, diferencias sociales y en ocasiones a las diferentes técnicas de medición. En este estudio los factores referentes a la metodología empleada no interfieren en los resultados, pues se han unificado criterios y estandarizado mediciones de forma similar en las tres poblaciones. Este propósito ha justificado el esfuerzo realizado a la hora de analizar cada uno de los resultados por población de origen de los sujetos.

Consideramos por tanto que un estudio de cohortes es la mejor manera de aproximarse a la incidencia de una enfermedad y a la

valoración de determinados comportamientos o factores que influyen en su aparición. En el estudio EPICARDIAN se ha pretendido evaluar con esta metodología la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. McKeon T, Lowe CR. Introducción a la medicina social. México: Siglo XXI; 1986.
2. Dodu SRA. Emergence of cardiovascular diseases in developing countries. *Cardiology* 1988; 75:56-64.
3. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *Wld Hlth Statis Quart* 1988; 41: 155-78.
4. Rosamond WD, Chambless L.E., Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang C-H, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339:861-7.
5. Banegas JR, Rodríguez F, Villar F, Rey J. Perspectiva epidemiológica del riesgo cardiovascular en España. *Iberoamerican Journal of hypertension* 1996, 1(suppl 2): 40-5.
6. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Años 1975-1998. Madrid: INE; 1979-2001.
7. Gabriel Sánchez R. Hacia un estudio epidemiológico sobre factores de riesgo cardiovascular en el anciano en España. *Rev Esp Geriatr y Gerontol* 1990; 25,6:383-8.
8. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.
9. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis.* 1978; 31:201-306.
10. Keys A. Seven Countries. A multivariate análisis of death and coronary Heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980
11. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-276.

12. Yano K, Reed DM, McGee DL: Ten year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to biological and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984;119:653-666.
13. Tomás Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29: 127-35
14. Tomàs i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, I Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbilidad coronaria a los 28 años de seguimiento de una cohorte con baja incidencia de la enfermedad: el estudio de Manresa. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78:
15. Gabriel R, Alonso M, Bermejo F, Muñiz J, López I, Suárez C, et al. Proyecto Epicardian: Estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, método y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31 (6): 327-34.
16. Hennekens ChH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Co; 1987.
17. World Health Organization Cardiovascular Diseases Unit: WHO MONICA Project: MONICA Manual. Geneva: World Health Organization; 1990.
18. Rose GA, Blackburn H, Gillyn RF, Prineas RJ. *Métodos de encuesta sobre enfermedades cardiovasculares* (2nd ed.) Ginebra: Organización Mundial de la salud; 1982
19. Elosua R, Fiol M, Tormo MJ, Segura A, Bregada J, Villegas M, Ayensa A, Marrugat J en nombre del grupo IBERICA. Letalidad poblacional del infarto agudo de miocardio en cuatro regiones españolas. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 1999.
20. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Aros F, De los Reyes M et al, for the PANES study group. Prevalence of angina pectoris in Spain. *Eur J Epidemiol* 1999;15:323-30.
21. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):583-612.
22. Curb JD, Labarthe DR, Cooper SP, Cutter GR, Hawkins CM. Training and certification of blood pressure observers. *Hypertension* 1983;5:610-4.
23. National Cholesterol Education Program. *Recommendations for Improving Cholesterol Measurements*. Bethesda, MD; US. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. February 1990; NIH. Pub. No. 90-2964.
24. *Statistics without tears. A Primer for Non-mathematicians*. Derek Rowntree. London: Penguin Books; 1981.
25. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-81
26. Fletcher RH, Fletcher SW, y Wagner EH. *Epidemiología Clínica*. Barcelona: Ediciones Consulta; 1989.p. 75-89.
27. Gabriel Sánchez R y Gómez de la Cámara A. *Métodos de investigación en cardiología clínica*. (I). Tipos de diseño básicos. *Estudios observacionales en cardiología clínica* (I). *Rev Esp Cardiol* 1996;49:837-51
28. Tuomilehto J, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. *Int J Epidemiol*. 1989;18 (3 Suppl 1):S38-45.
29. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann NY Acad Sci* 1963;107:539-56.
30. Perez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
31. *Estudios observacionales: historia natural y pronóstico en cardiología en Métodos de investigación en cardiología clínica* Varas C, Tomás Abadal L. Editores F. Fernández Avilés; J Alonso Martín; J Pérez Villacastín. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 1998.
32. Joseph H, Abramson MB. Prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Public Health Rev* 1985; 13:165-223.
33. Abramson JH, ed. *Métodos de estudio en Medicina Comunitaria*. Madrid: Díaz de Santos; 1990.p.132-133 y p.153-157.
34. Dewhurst G, Wood DA, Walker F, Lampe FC, Jeffreys M, Cooper M and Williams JD. A population survey of cardiovascular disease in elderly people: design, Methods and Prevalence results. *Age Ageing* 1991;20:353-60.

35. Sáez T, Suárez C, Blanco F y Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española Rev Esp Cardiol 1998; 51: 864-873.
36. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH. Lipoproteins lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. Circulation 1992; 86:858-69.
37. Corti MCh, Guralnik JM, Salive ME et al HDL Cholesterol Predicts Coronary Heart Disease Mortality in Older Persons. JAMA 1995; 274: 539-544
38. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavese M, Covas M, Aubó C, Elosua R and the Regicor Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. J Epidemiol Community Health 1998;52:707-15.
39. Kannel WB, Cobb J Framingham Study: risk factors in the cohort aged 65 and older. En: Lewis B, Mancini M, Farinero E, editores. Prevention of cardiovascular heart disease in the elderly. Londres: Current Medical Literature; 1991.p. 3-18.
40. Trenkwalder P, Ruland D, Stender M et al Prevalencia, Consciencia, Tratamiento y Control de la HTA en una población de edad superior a los 65 años: resultados del estudio de Starnberg sobre epidemiología del parkinsonismo y de la HTA en el anciano (STEPHY). J Hypertens 1994; 1: 405-412
41. Alonso M, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. Int J Epidemiol 1997;27:350-58.

ORIGINAL**VELOCIDAD MEDIA DE GANANCIA DE PESO Y ESTATURA EN NIÑOS DE 2 A 10 AÑOS PERTENECIENTES A FAMILIAS DEL ÁREA RURAL DEL MUNICIPIO DE MARINILLA-ANTIOQUIA, COLOMBIA****Martha Cecilia Álvarez Uribe y Elizabeth Cristina Montoya Puerta**

Universidad de Antioquia, Colombia

RESUMEN

Fundamento: El objetivo del estudio fue evaluar la velocidad media de crecimiento de 259 niños de 2 a 10 años, pertenecientes a 150 familias rurales de Marinilla, Colombia.

Métodos: Estudio descriptivo longitudinal prospectivo. En una muestra representativa de familias campesinas productoras de hortalizas y que tuvieran niños de 2 a 10 años, con una confianza del 95% y un error del 5% y un sobremuestreo del 20%. Para determinar la velocidad media de crecimiento en peso y estatura se utilizó la metodología propuesta por Baumgartner RN y se comparó con las referencias procedentes del Fels Longitud Study.

Resultados: El 26,8% de los niños y el 28,9% de las niñas tuvieron una velocidad media de ganancia de peso \leq 25 percentil, en el 60,9% de los niños y en el 62,8% de las niñas entre >25 y <75 percentil y en el 12,3% de los niños y el 8,2% de las niñas fue \geq 75 percentil. El 44,9% de los niños y el 33,1% de las niñas tuvieron una velocidad media de ganancia de estatura \leq 25 percentil, en el 44,9% de los niños y el 52,9% de las niñas entre >25 y <75 percentil y en el 10,2% de los niños y el 14,1% de las niñas \geq 75 percentil.

Conclusiones: La VMC de los niños en estudio no logra compensar el retraso de crecimiento en peso y estatura.

Palabras clave: Niños, velocidad media de crecimiento, estado nutricional.

ABSTRACT**Average Body Weight and Height Gain Rate in Children from 2 to 10 Years Old, from Families of a Rural Area of the Marinilla Municipality, Antioquia, Colombia**

Background: The objective of the present study was to evaluate the average growth rate (AGR) in 2 to 10 years old children (n = 259) belonging to rural families from the municipality of Marinilla (Colombia). The results will be taking into account in order to define public health policies aimed to improve the life quality conditions in rural communities.

Methods: In a descriptive longitudinal prospective study a representative sample from rural horticulture families having children aged 2 to 10 years old were selected. The confidence interval, alpha error, and over sample were 95.5 and 20%, respectively. The AGR for weight and high were evaluated according to the method by Baumgartner, and the results were compared with the Fels Longitudinal Study reference values.

Results: For AGR for weight 26.8 and 28.9% of boys and girls classified in the lower 25 percentile, respectively; 60.9 and 62.8% within the 25 and 75 percentiles, and 12.3 and 8.2% in the upper percentile of boys and girls, respectively. On the other hand, for AGR for high 44.9 and 33.1% of boys and girls classified in the lower 25 percentile, 44.9 and 52.9% within the 25 and 75 percentiles, and 10.2 and 14.1% in the upper percentile of boys and girls, respectively.

Conclusions: These results showed that the AGR of children in this study could not overcome their delayed weight and high measures.

Key words: Child. Average Growth Rate. Nutritional Status.

Correspondencia:

Martha Cecilia Álvarez Uribe

Dirección: calle 26 N 39 - 90

Medellín - Colombia

Correo electrónico: mcau@pjaos.udea.edu.co y mcau@geo.net.co

INTRODUCCIÓN

El municipio de Marinilla está ubicado en la región oriental del departamento de Antioquia, Colombia. Las familias del área rural son productoras de hortalizas a pequeña escala, actividad económica que no genera excedentes monetarios y alimentarios para garantizar la seguridad alimentaria y nutricional de sus integrantes. Las familias no cuentan con agua potable, ni con adecuada disponibilidad de basuras y excretas¹. En los niños las enfermedades prevalentes son diarrea, parasitosis e infección respiratoria aguda¹. La cobertura de servicios de salud y de nutrición es baja¹. En el estudio realizado por Álvarez y su grupo se encontró que el 54,4% de las familias estaban en inseguridad alimentaria².

Para establecer los proyectos de desarrollo rural el municipio de Marinilla consideró importante conocer la sostenibilidad de la seguridad alimentaria y nutricional de las familias productoras de hortalizas y entre los aspectos que contempló este estudio fue la evaluación del crecimiento de los niños de 2 a 10 años porque, a pesar de ser un proceso predecible, tiene un comportamiento individual que resulta de la interacción entre los factores genéticos, biológicos y ambientales³ y es un indicador del dinamismo del crecimiento en un período de tiempo en los mismos sujetos a edades específicas⁴.

La disminución de la velocidad de crecimiento corporal es reportada en los países en desarrollo, como consecuencia de la desnutrición calórica proteica, de las enfermedades infecciosas y por las condiciones sanitarias insalubres. Las infecciones ejercen un impacto negativo sobre el crecimiento de los niños y la intensidad de su efecto se presenta por el número de episodios, gravedad, etiología y duración del evento⁵⁻⁷. La desnutrición es una de las causas que tiene mayor efecto en el retardo del crecimiento y se encuentra una relación directa entre la severidad de la desnutrición y la deficiencia ponderal⁸.

El objetivo de este estudio fue evaluar la velocidad media de crecimiento en peso y estatura de niños de 2 a 10 años pertenecientes a 150 familias que viven en el área rural del municipio de Marinilla-Antioquia.

SUJETOS Y MÉTODO

Tipo de estudio: descriptivo longitudinal prospectivo.

Muestra: la unidad de análisis fue la familia, los criterios de inclusión fueron: que vivieran en el área rural del municipio de Marinilla, productoras de hortalizas y estuvieran conformadas con niños de 2 a 10 años. Se calculó una muestra representativa con un 95% de confianza, un error del 5% (140 familias) y un sobremuestreo del 20% (18 familias), previendo la deserción del estudio. La muestra quedó constituida por 168 familias, se retiraron del estudio 18, para una muestra final de 150. La razón de abandono fue el desplazamiento de la zona por el conflicto armado. Las familias fueron seleccionadas de manera aleatoria del marco muestral, suministrado por la Dirección Local de Salud del municipio de Marinilla.

Los datos antropométricos se tomaron al 100% de los niños de 2 a 10 años de las familias seleccionadas. En la evaluación inicial se registraron 299 niños, en el primer seguimiento 270 y en el segundo seguimiento 259.

Toma de datos antropométricos: en tres momentos y con un intervalo de seis meses, dos Nutricionistas Dietistas, previa capacitación y estandarización, se tomó en la vivienda del niño el peso en una balanza electrónica con sensibilidad de 50 gramos y se midió la estatura con un tallímetro de 1 milímetro de sensibilidad. La edad del niño se calculó con la fecha de la recolección de los datos y la fecha de nacimiento.

Velocidad media de crecimiento (VMC) para seis meses: con el propósito

de controlar la permanencia de los niños en el estudio, se tomaron los datos antropométricos en tres momentos: inicial (denominado primer seguimiento) a los seis meses y a los doce meses (denominado segundo seguimiento). Para el cálculo de la VMC se tomaron la variación del peso y la estatura entre el momento inicial y el segundo seguimiento, por considerar que doce meses es un periodo de tiempo apropiado para valorar los cambios en este grupo de edad. Dado que las tablas de referencia para velocidad media de crecimiento del Fels Longitudinal Study, publicadas por Baumgartner⁹, están para seis meses, se acogió la metodología propuesta por este autor de llevar el incremento a seis meses. Así el incremento de peso y estatura en el período (doce meses) se dividió por el número de días entre la evaluación inicial y el segundo seguimiento y se multiplicó por 180 días correspondientes a seis meses⁹. Para clasificar la VMC se establecieron los siguientes rangos: menor del percentil 5, entre el percentil 5 y 25, mayor del percentil 25 y menor del percentil 75, entre el percentil 75 y 95 y mayor al percentil 95.

Análisis estadístico: por no haber comprobado el supuesto de normalidad de la distribución de las variables antropométricas, el análisis estadístico se realizó con pruebas no paramétricas para muestras pareadas. Se utilizó los programas EPIINFO, SPSS-10.

RESULTADOS

Descripción de la población: el estudio se realizó en 259 niños, pertenecientes a 150 familias productoras de hortalizas en el municipio de Marinilla-Antioquia. La muestra estuvo formada por los niños que en la primera visita tenían entre 2 y 10 años y que y fueron evaluados en los tres seguimientos, el 53% de ellos eran de sexo masculino y el 47% femenino. A partir del primer seguimiento se observa movilidad de los niños

entre los grupos de edad y se incluye a los niños que cumplieron 11 años (tabla 1).

Evolución promedio de la ganancia total de peso: las niñas muestran una tendencia al incremento con la edad de la ganancia total de peso ($p < 0,000$). Las niñas a los 2 años presentaron menor ganancia, entre los 3 a los 6 años el incremento es similar y oscila entre 1,6 y 1,9 kilos, a partir de los 7 años se observa mayor incremento en la ganancia de peso, el cual es consistente hasta los 9 años, a los 10 años obtienen la mayor ganancia (3,7 kilos) (figura 1).

Los niños presentan una tendencia similar a las niñas, salvo a los 3 y 8 años, donde la ganancia promedio decrece, entre los 4 y 6 años la ganancia de peso es muy estable y oscila entre 1,8 y 2,0 kilos, a los 9 años se observa un incremento y la mayor ganancia se encuentra a los 10 años (3,4 kilos) (figura 1). Las niñas a partir de los 7 años presentan mayor ganancia promedio de peso que los niños. Entre los 5 y los 7 años la ganancia fue similar para ambos sexos (figura 1).

Evolución promedio de la ganancia total de estatura: en las niñas la ganancia de estatura decrece con la edad, a partir de los 8 años se observa un incremento de la ganancia de estatura que oscila entre 4,5 y 5,5 centímetros ($p < 0,000$). Los niños presentan la misma tendencia en la ganancia de estatura, aunque se sostiene la ganancia de 5,2 centímetros entre los 4 y 6 años, a partir de los 9 años se incrementa de manera leve la ganancia de estatura ($p < 0,000$) (figura 2). Los niños entre los 2 y 3 años presentan mayor ganancia de estatura que las niñas, entre los 5 y 7 años es similar y a partir de los 7 años las niñas logran mayor ganancia promedio de estatura (figura 3).

Velocidad media de ganancia de peso en gramos y estatura en centímetros en seis meses: en los niños y en las niñas se observa que la velocidad media de ganancia de peso se incrementa con la edad, aunque las niñas

Tabla 1
Población según edad y sexo

Edad	HOMBRES						MUJERES					
	Evaluación inicial		Seguimiento 1		Seguimiento 2		Evaluación inicial		Seguimiento 1		Seguimiento 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2-4	21	15,2	19	13,8	13	9,4	23	19,0	20	16,5	16	13,2
4.1-6	35	25,4	28	20,3	28	20,3	29	24,0	29	24,0	26	21,5
6.1-8	40	29,0	42	30,4	38	27,5	33	27,3	26	21,5	27	22,3
8.1-10	32	23,2	32	23,2	34	24,6	29	24,0	35	28,9	32	26,4
10.1-12	10	7,2	17	12,3	25	18,1	7	5,8	11	9,1	20	16,5
Total	138	100,0	138	100,0	138	100,0	121	100,0	121	100,0	121	100,0

Figura 1

Comparación de la ganancia promedio de peso en kilos con la ganancia promedio de la NCHS

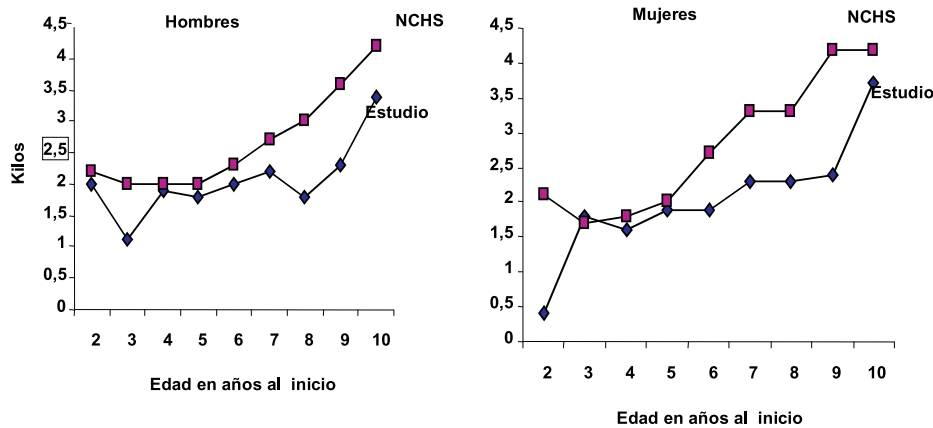
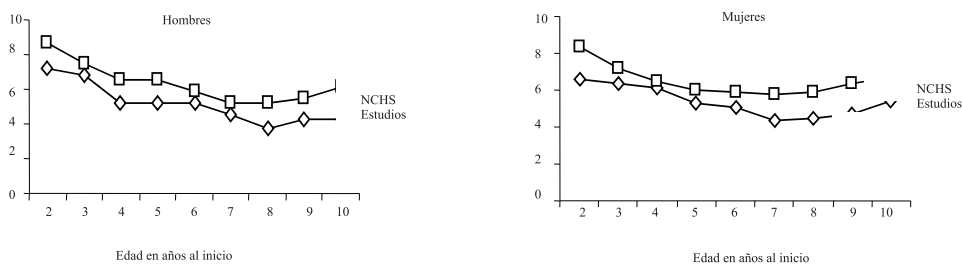


Figura 2

Comparación de la ganancia promedio de estatura en centímetros con la ganancia promedio de la NCHS



de los dos primeros grupos de edad presentan un incremento menor que los niños y a partir de esta edad superan la velocidad con la cual los niños ganan peso. En éstos la VMC decrece con la edad, pasando de una velocidad promedio de 4 centímetros en el grupo de edad de 2 a 4 años a 2 centímetros en el grupo de 10 a 12 años (tabla 2). En las niñas la disminución en la VMC es menor que en los niños; las de 2 a 4 años presentan la mayor VMC y en las demás se encuentra en promedio una VMC en seis meses de 3 centímetros (tabla 3).

Ubicación percentilar de la velocidad media de ganancia de peso: el 26,8% de los

niños y el 28,9% de las niñas tuvieron una velocidad media de ganancia de peso igual o menor al percentil 25. El 60,9% de los niños y el 62,8% de las niñas presentaron una velocidad media de ganancia de peso entre >25 y <75 percentil y el 12,3% de los hombres y el 8,2% de las mujeres tuvieron una velocidad media de ganancia de peso \geq 75 percentil (tabla 4).

Ubicación percentilar de la velocidad media de ganancia de estatura: el 44,9 % de los niños y el 33,1% de las niñas tuvieron una velocidad media de ganancia de estatura que se ubicó en el percentil 25 o por debajo de éste, en el 44,9% de los hombres y el

Tabla 2

Velocidad media de ganancia de peso y estatura en seis meses en niños

Edad	Peso en gramos ¹					Estatura en centímetros ²				
	2-4	4,1-6	6,1-8	8,1-10	10,1-12	2-4	4,1-6	6,1-8	8,1-10	10,1-12
n	21	35	40	32	10	21	35	40	32	10
Media	1058	1102	1163	1173	1977	4	3	3	2	2
Mediana	976	1086	1169	1187	1670	4	3	3	2	2
d.e ³	722	429	366	497	1067	1	1	0,5	1	0,5
P 25	847	761	880	885	1013	3	3	2	2	2
P 50	976	1086	1169	1187	1670	4	3	3	2	2
P 75	1271	1484	1423	1456	2811	4	3	3	3	3

¹ Kruskal Wallis (p= 0.076); ² Kruskal Wallis (p<0.000); ³ d.e: desviación estándar

Tabla 3

Velocidad media de ganancia de peso y estatura en seis meses en niñas

Edad	Peso en gramos ¹					Estatura en centímetros ²				
	2-4	4,1-6	6,1-8	8,1-10	10,1-12	2-4	4,1-6	6,1-8	8,1-10	10,1-12
	23	29	33	29	7	23	29	33	29	7
Media ²	888	990	1238	1337	2014	4	3	3	3	3
Mediana	865	1031	1138	1230	1584	4	3	3	3	3
d.e ³	451	330	502	708	823	1	1	1	1	1
p 25	634	728	916	894	1368	3	3	2	2	3
p 50	865	1031	1138	1230	1584	4	3	3	3	3
p 75	1075	1240	1495	1560	2954	4	4	3	3	4

¹ Kruskal Wallis (p=0.693); ² Kruskal Wallis (p<0.000); ³ d.e: desviación estándar ;

52,9% de las mujeres la velocidad media se ubicó entre >25 y <75 percentil y el 10,3% de los hombres y el 14,1% de las niñas tuvieron una velocidad media de ganancia de estatura \geq 75 percentil (tabla 5).

DISCUSIÓN

Los niños entre los tres y los cuatro años y las niñas entre los dos y los tres años obtuvieron en promedio la menor ganancia de peso, situación que pudo estar afectada por procesos infecciosos a repetición, por ingesta alimentaria baja durante el período evaluado o por una agresión ambiental en el momento de la medición del peso, factores de riesgo que afectan a los niños más peque-

ños por su vulnerabilidad nutricional¹⁰. La ganancia promedio de peso presenta una tendencia ascendente como lo muestra la literatura¹¹, sin embargo es inferior a la reportada en las normas de la NCHS¹² y se aleja a medida que se incrementa la edad, diferencia que se acentúa en las niñas a partir de los siete años, edad en la cual se inicia la reserva de grasa, denominada rebote de adiposidad, como preparación para el crecimiento y el desarrollo hormonal durante la adolescencia¹³. La desnutrición retrasa el inicio de la pubertad e interfiere en la acción de las hormonas del crecimiento y de los factores promotores del crecimiento, de manera especial de la somatomedina C¹⁴.

Los niños presentan la misma tendencia de ganancia promedio de estatura reportada

Tabla 4
Ubicación percentilar de la velocidad media de crecimiento en peso y estatura de los niños

Edad	p1	Peso												Estatura																														
		<5				5-25				>25 y <75				75 y 95				>95				<5				5-25				>25 y <75				75 y 95				>95						
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%							
2-4	21	2	9,5	1	4,8	14	66,7	3	14,3	1	4,8													4	19,0	10	47,6	6	28,6	1	4,8													
4.1-6	35	2	5,7	8	22,9	17	48,6	8	22,9			5	14,3	12	34,3	15	42,9	3	8,6																									
6.1-8	40		0,0	12	30,0	25	62,5	3	7,5			4	10,0	18	45,0	17	42,5	1	2,5																									
8.1-10	32	2	6,3	8	25,0	22	68,8		0,0			8	25,0	7	21,9	14	43,8	3	9,4																									
10.1-12	10		0,0	2	20,0	6	60,0	2	20,0																																			
Total	138	6	4,3	31	22,5	84	60,9	16	11,6	1	0,7	17	12,3	45	32,6	62	44,9	13	9,4																									

¹ p: percentil

por la literatura¹¹. Sin embargo, el incremento promedio obtenido en todas las edades por los hombres y las mujeres fue menor al reportado en las normas de referencia de la NCHS¹², situación similar ha sido hallada en niños de América Latina que viven en el área rural¹⁵⁻¹⁷. Los niños y las niñas del estudio a partir de los 8 años tienden a incrementar la velocidad de crecimiento, pero no lo suficiente para compensar la falla de crecimiento ocurrida durante la infancia, esta misma situación fue documentada en niños de países en desarrollo^{10, 18}.

Si las condiciones ambientales no favorecen la máxima expresión del crecimiento, los niños no podrán alcanzar su potencial genético y tendrán una estatura baja en su vida adulta¹⁹. La baja estatura está asociada con alteraciones cognitivas^{20, 21}, menor masa muscular y menor capacidad de trabajo en la vida adulta. Para modificar el retardo del crecimiento se requieren cambios estructurales de los factores que inciden en él y sus efectos son transgeneracionales^{8,22}.

El retardo del crecimiento en comunidades pobres es una respuesta biológica a las condiciones adversas que afectan el crecimiento lineal^{4, 16, 17, 23}. Martorell en un estudio realizado en niños México-americanos, encontró que la pobreza es un predictor significativo de la estatura entre los 2 y los 11 años²⁴. Situación en la cual se encuentran las familias de los niños que participaron en el estudio, la actividad económica de sus hogares es la producción a pequeña escala de hortalizas que no genera excedentes monetarios para acceder a la cantidad y calidad de alimentos que necesitan para llevar una vida sana y activa. Tampoco son fuente alimentaria para los integrantes de las familias, porque las verduras no forman parte de su patrón alimentario y además restringen su consumo porque conocen los efectos adversos para la salud de las sustancias químicas que ellos utilizan de manera indiscriminada y en dosis no recomendadas para la salud humana.

Si los niños del estudio continúan con igual velocidad de crecimiento en peso y estatura, no lograrán superar el déficit nutricional y serán adultos en la segunda década del presente siglo, con condiciones diferentes e inferiores a sus pares que tuvieron la oportunidad de crecer y desarrollarse en un medio que les propició mejores condiciones de vida^{20, 21}.

Le corresponde al gobierno local definir un programa integral de desarrollo rural, con el fin de mejorar sus condiciones de vida e incidir en el crecimiento y desarrollo de los niños del área rural del municipio de Marinilla²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Municipio de Marinilla. Plan básico de ordenamiento territorial del municipio de Marinilla 1998-2000: 1-68.
2. Álvarez MC, Restrepo LF. La variedad de alimentos disponibles en el hogar: Metodología para identificar vulnerabilidad a la inseguridad alimentaria y nutricional en hogares campesinos. *Rev de Salud Pública y Nutrición* 2003;4:1-12.
3. Kain J, Pizarro F. Efecto de un programa de refuerzo alimentario sobre el crecimiento en talla de una población infantil. *Arch Lat Nut* 1997;47:101-04.
4. Pinzón P, Laverde J, Franco G. Características del crecimiento y desarrollo en poblaciones de clase media y baja de Bogotá, en el primer año de vida 1985-1986. Bogotá: Sociedad Colombiana de Pediatría, 1986:4-25.
5. Stephenson C. Burden of infection on growth failure. *J Nutr* 1999;129:534-85.
6. Brown K, RY S, Kanashiro H, OTROS BL. Effects of common illnesses on infant's energy intake from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Huascar (Lima), Perú. *Am J Clin Nutr* 1990:1002-13.
7. Bhan M, Bahl R, Bhandari N. Importancia de los efectos de las infecciones sobre la nutrición infantil y el crecimiento. *Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program* 2000;47:30-31.
8. Saucedo G, Chávez A, Merino B, Madrigal H. Cambios en el déficit de talla de los preescolares en

- la población rural mexicana. Estudios de antropología biológica 2001; X:159-172.
9. Baumgartner RN, Roche AF, Himes JH. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr* 1986;43:711-22.
 10. Delgado H. Crecimiento, nutrición e infección en los dos primeros años de vida. Guatemala: Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá; 1988.p.1-11.
 11. Cusminsky M, Suárez E. Crecimiento y Desarrollo: Salud del niño y calidad de vida del adulto. Organización Panamericana de la Salud publicación científica N° 510; 1988; 3-19.
 12. Organización Mundial de la Salud. Medición del cambio del estado nutricional. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1983.p.12-28.
 13. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;59:955-9.
 14. Restrepo M. Estado nutricional y crecimiento físico. Medellín: Universidad de Antioquia; 2000.
 15. Durán M, Ivanovic M, Hazbun J, Ivanovic D. Estado nutricional de escolares rurales de la región metropolitana de Chile. Un estudio comparativo. 1989. *Arch Lat Nutr* 1996;46:97-106.
 16. Sobarzo I, Díaz E, Krause S. Estado nutricional de una población escolar rural chilena. *Rev Chil Pediatr* 1984;55:109-13.
 17. Vargas N, Guardia E, Garrido V. Estado Nutritivo de una población rural chilena(María Pinto). *Rev Chil Pediatr* 1983;54:282-86.
 18. Largo R. Catch -Up Growth during adolescence. *Horms Res* 1993;39 S:41-48.
 19. Tena A, Frinsacho R. Crecimiento antropométrico de la población escolar en las zonas rurales y suburbanas de Durango, México. *Arch Lat Nutr* 1997;47:105-109.
 20. Cravioto J. Malnutrición, desarrollo mental, conducta y aprendizaje. *Publicación Científica* 1983;450:28-58.
 21. Toro T, Almagia A, Ivanovic D. Evaluación antropométrica y rendimiento escolar en estudiantes de educación media de Valparaíso, Chile. *Arch Lat Nutr* 1998;48:201-208.
 22. Ramakrishnan U, Martorell R, Schroeder DG, Flores R. Role of intergenerational effects on linear growth. *J Nutr* 1999;129:544S-549S.
 23. Ruel M, Habichit P, Andersen Y, Groohn Y. The mediating effect of maternal nutrition knowledge on the association between maternal schooling and child nutritional status in Lesotho. *Am J Epidemiol* 1992;135:904-12.
 24. Martorell R, Pawson I, Mendosa F, Castillo R. Explicación para la baja estatura en niños México americanos. New York: Stanford University; 1987.p.1-10.
 25. Amigo P, Bustos P. Programas y políticas referentes al déficit de crecimiento. (Repercusiones de una línea de investigación realizada en Chile). *Arch Lat Nutr* 1998;48:281-286.

ORIGINAL

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LOS REINGRESOS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN CATALUÑA, 1996-1999 (*)Josefina Caminal (1), Eduardo Hermsilla (1), Emilia Sánchez (2), Mireya Urrea (1), Pere Puig (1),
Lluís Tomàs (3)

(1) Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès

(2) Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona

(3) Servei de Cardiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

Fundamento: El objetivo de este trabajo es describir el fenómeno del reingreso para los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) e identificar algunos de sus factores clínicos asociados, mediante un estudio de seguimiento con datos administrativos.

Métodos: Estudio longitudinal de reingresos por insuficiencia cardiaca congestiva en la población ≥ 65 años de Cataluña durante el período 1996-1999. Fuente de información: CMBD-AH del Servicio Catalán de la Salud. Definición de insuficiencia cardiaca congestiva, causa etiológica o precipitante y comorbilidad mediante la combinación de códigos CIE-9 de alta. Unidades de análisis: 'paciente con insuficiencia cardiaca congestiva' y 'población índice o cohorte'. Estadística: análisis de supervivencia (Kaplan-Meier y test de Log-rank) y modelos de regresión (Cox).

Resultados: La población de seguimiento integrada por 16.919 pacientes generó 44.283 altas (61,8% reingresos). El tiempo libre de reingreso (Mediana 'ME' en meses) y la comparación de las curvas de supervivencia es estadísticamente significativa con valores inferiores en las categorías: '65-74 años' (ME=21,6 meses); 'hombre' (23,3); 'región sanitaria 6' (16,3); 'hospital de referencia' (22,9) y 'EPOC pura asociada a la IC' (17,7). El mayor riesgo de reingreso, ajustado por las otras variables de estudio, se observa para 'EPOC pura' [RR=1,03, (IC 95%: 1,02-1,04), $p<0,001$], y 'Cardiopatía isquémica' [RR=1,03, (IC al 95%: 1,01-1,05), $p=0,003$].

Conclusiones: Este estudio muestra la complejidad clínica y patrones de utilización hospitalaria de los pacientes con insuficiencia cardiaca, identificando que los que padecen EPOC o cardiopatía isquémica constituyen grupos prioritarios de intervención asistencial y mostrando de este modo el potencial de las bases de datos administrativas para la planificación y la gestión clínica.

Palabras clave: Estudios longitudinales. Insuficiencia cardiaca. Reingresos hospitalarios.

Correspondencia:

Dra. Josefina Caminal-Homar

Universitat Autònoma de Barcelona. Campus de Bellaterra.

Edifici M

(08193) Cerdanyola del Vallès

Teléfono: 935813802

Fax: 93 5812344

Correo electrónico: josefina.caminal@uab.es

ABSTRACT

Longitudinal Study of Hospital
Readmissions for Heart Failure in
Catalonia, 1996-1999

Background: This study is aimed at describing the readmission phenomenon for heart failure patients and identifying some of their related clinical factors by means of a follow-up study with administrative data.

Methods: Longitudinal study of readmissions due to heart failure (HF) among a population ≥ 65 in Catalonia throughout the 1996-1999 period. Information source: Minimum Basic Set of Data of Hospital Discharges from the Catalan Health Service. Definition of HF, etiological or precipitating cause, and comorbidity by means of a ICD-9 discharge release codes combination. Analysis units «patient with HF» and an index population or cohort». Statistics: survival analysis (Kaplan-Meier and Log-rank test) and regression models (Cox).

Results: The follow-up populations, comprised of 16,919 patients, generated 44,283 admissions (61.8%). The length of time free of readmissions (Mean "ME" in months) and the comparison of the survival curves is statistically significant with lower values in the following categories: 'age 65-74' (ME=21.6 months); 'male' (23.3); 'healthcare region 6' (16.3); 'reference hospital' (22.9) and 'pure COPD related to the HF' (17.7). The highest risk of readmission, adjusted by the other variables under study, has been found for 'pure COPD' [RR=1.03, (95% CI: 1.02-1.04), $p<0.001$], and ischaemic heart disease [RR=1.03, (95% CI: 1.01-1.05), $p=0.003$].

Conclusions: This study reveals the clinical complexity and patterns of utilization of hospitals on the part of patients with heart failure, identifying that those having COPD or ischaemic heart disease being top-priority groups for care intervention and thus revealing the potential which administrative data has for clinical planning and management.

Key words: Longitudinal studies. Heart failure. Hospital readmissions.

(*) Proyecto financiado parcialmente por el Fondo de Investigaciones Sanitarias 02/1306.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) se considera como uno de los mayores y más crecientes problemas de salud pública en los países industrializados, con tasas de admisiones hospitalarias que se incrementan progresivamente y se asocian a una elevada frecuencia de reingresos, muchos de ellos considerados potencialmente evitables¹⁻⁵. Una extensa producción científica describe sus características clínico-epidemiológicas⁶⁻¹⁰ y cuantifica la tendencia creciente al consumo de recursos sanitarios^{7,11}. Además, la magnitud, complejidad y requerimientos asistenciales de los pacientes afectados de esta dolencia han propiciado el desarrollo de guías de práctica clínica¹²⁻¹⁴ y novedosas iniciativas organizativas para ofertar una atención integral y mejorar su calidad de vida^{3,15,16}. El análisis de la situación refleja que la mayoría de los estudios referenciados utilizan información clínica procedente de los archivos de historias clínicas del hospital, pocos son estudios de seguimiento de cohortes y no se ha encontrado ninguno en el ámbito español que plantee el seguimiento de pacientes utilizando datos administrativos.

Sin embargo, el diseño de estudios longitudinales basados en datos administrativos, como el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Alta Hospitalaria (CMBD-AH), ha sido propuesto por algunos autores anglosajones como una buena alternativa para incrementar el conocimiento de las enfermedades y sus determinantes¹⁷⁻¹⁸. Las fortalezas del CMBD-AH y la posibilidad de controlar sus limitaciones validan el uso secundario de estas bases de datos más allá de los objetivos para los que fueron diseñadas¹⁹. Entre las fortalezas cabe citar su calidad²⁰, la exhaustividad de los registros de altas en el tiempo y el territorio, su recogida sistemática y, la homogeneidad de las variables y de la herramienta de codificación¹⁹. Mientras, con relación a las limitaciones, existen trabajos que han demostrado la factibilidad de control mediante una adecuada aproximación meto-

dológica y de manejo²¹⁻²² posibilitando el enfoque que incorpora *la complejidad de la enfermedad en el individuo*²³, propósito primordial de toda investigación en servicios sanitarios.

El objetivo de este trabajo es describir el fenómeno del reingreso para los pacientes con IC e identificar algunos de sus factores clínicos asociados, mediante un estudio de seguimiento con datos administrativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal con datos retrospectivos de los reingresos por IC, o por causa relacionada con la IC, en la población de 65 años y más durante el período 1996-1999 en Cataluña. La fuente de información fue el CMBD-AH del Servei Català de la Salut²⁴. Estudio exhaustivo que incluyó todas las altas, primeras y repetidas, generadas por la población residente en Cataluña atendida en los hospitales públicos y privados de dicha Comunidad Autónoma.

Como variables explicativas se incluyeron las características del centro y las socio-demográficas y clínicas de los pacientes: *Nivel del hospital*; *Edad* (64-74; 75-84 y \geq 85 años); *Sexo*; *Región sanitaria* de residencia del paciente; *Patología asociada a la IC* (hipertensión arterial; cardiopatía isquémica; valvulopatías; cardiomiopatía; malformaciones congénitas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ['mixta' y 'pura' según se combinara o no con las patologías anteriores]); y *Otras comorbilidades* (presencia/ausencia). El porcentaje de reingresos, las estancias y el tiempo libre de reingreso, constituyeron las variables respuesta.

El mapa sanitario de Cataluña está organizado en 8 unidades territoriales denominadas regiones sanitarias. En cuanto a la clasificación de los hospitales, el CMBD-AH distingue entre los hospitales privados y los

de la red pública que clasifica según nivel de complejidad ('comarcal' o de primer nivel, 'de referencia' o de segundo nivel y 'alta tecnología' o de tercer nivel).

Un punto importante de la metodología fue el manejo de la base de datos del CMBD-AH para establecer los perfiles clínicos y crear las distintas unidades de análisis que requirieron la exploración exhaustiva y el tratamiento de la información clínica y administrativa. Los perfiles clínicos se construyeron de acuerdo a las directrices de las sociedades científicas¹²⁻¹⁴, mediante la combinación de los códigos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión)²⁵ de alta hospitalaria en todas las posiciones diagnósticas de alta (diagnósticos principal y secundarios). Estos perfiles incluyeron: 'definición de la IC', identificación de las 'causas etiológicas o precipitantes' (anexo 1)²⁶ y 'otras comorbilidades'. Mientras que las unidades de análisis fueron 'paciente con IC' y 'población de seguimiento' que se generaron a partir de la combinación de variables administrativas registradas en la base de datos.

La población de seguimiento estaba integrada por aquellos pacientes cuya primera alta por IC se registró durante 1996 (primer año del período de seguimiento 1996-1999) y no fueron terminales (se excluyeron los casos que fallecieron en el primer ingreso).

El análisis estadístico incluyó la descripción de cada una de las variables respuesta a través de estadísticos de frecuencia (número de casos y porcentaje) para los pacientes, las altas y la proporción de reingresos y estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, mediana y percentil 75) para la estancia y el tiempo hasta el primer reingreso. Dadas las características de la variable respuesta 'tiempo hasta el primer reingreso' o 'tiempo al primer reingreso', el análisis utilizó las técnicas estadísticas propias del análisis de la supervivencia: probabilidades de supervivencia con el método Kaplan-Meier y la

comparación de curvas de supervivencia mediante el test del Log-rank. Las técnicas del análisis de supervivencia, si bien desde un punto de vista histórico se utilizan para describir tiempos de vida, también pueden emplearse para analizar tiempos de ocurrencia de cualquier acontecimiento o evento. En nuestro caso el evento de interés es el 'primer reingreso', cuyo tiempo de ocurrencia se determina a través de la diferencia entre la fecha de alta del primer ingreso y la fecha de reingreso. Las técnicas del análisis de la supervivencia permiten tener en cuenta los denominados 'datos censurados'. Estos estaban constituidos por los pacientes que entre la fecha de alta y la fecha 31 de diciembre de 1999 (fin del estudio) no presentaron ningún reingreso. El estudio multivariante para identificar el riesgo de reingreso de cada una de las patologías asociadas a la IC se llevó a cabo mediante modelos de regresión y utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por las variables sociodemográficas, clínicas y de características del hospital. El programa informático utilizado para el análisis estadístico fue el programa SPSS para Windows, versión 11.5.

RESULTADOS

Descriptiva del fenómeno del reingreso

La población de seguimiento estuvo constituida por 16.919 pacientes (2.036 fallecieron del total de 18.955 casos que generaron su primer alta en 1996). Esta población a lo largo de 1996-1999 produjo un total de 44.283 altas, de las cuales 27.364 fueron reingresos (61,8%). La distribución de altas por paciente se presenta como documento adjunto, destacando la existencia de 1.052 pacientes (2,1%) con más de ocho altas (anexo 2).

La población ≥ 75 años constituyó más de la mitad de la población de estudio (58,0%), con un predominio de mujeres (54,4%) (tabla 1).

Tabla 1

Distribución de pacientes, altas, estancias y tiempo libre de reingreso (mediana y prueba log-rank) para cada variable

		Pacientes		Altas		Estancias (días)			Tiempo libre de reingresos		Valor de p [§]
		N	%	N	% reingresos	total	media	ds	P50	P75	
Edad	64-74	7.109	42,0	20.816	65,8	218.083	10,5	11,1	21,6	3,0	<0,001
	75-84	6.298	37,2	16.193	61,1	174.496	10,8	9,4	27,8	3,3	
	≥ 85	3.512	20,8	7.274	51,7	79.557	10,9	8,5	43,3	4,8	
	Total	16.919	100,0	44.283	61,8	472.136	10,7	10,0	35,6	4,2	
Sexo	hombre	7.723	45,6	21.429	64,0	226.332	10,6	10,2	23,3	3,0	<0,001
	mujer	9.196	54,4	22.854	59,8	245.804	10,8	9,9	33,1	3,9	
Patología asociada	IC sin patología asociada	6.373	37,7	15.655	59,3	180.477	10,7	11,0	35,9	3,8	<0,001
	HTA	1.705	10,1	3.935	56,7	33.950	11,5	8,3	36,4	4,9	
	CI	2.856	16,9	7.543	62,1	74.014	9,8	9,7	26,8	3,1	
	Valvulopatías	1.249	7,4	3.240	61,5	30.789	9,5	10,2	25,6	3,1	
	CM	661	3,9	1.789	63,1	20.504	11,5	11,5	27,6	3,6	
	Malformaciones	38	0,2	121	68,6	1.597	13,2	17,0	37,0	3,9	
	EPOC pura	2.096	12,4	6.385	67,2	71.798	11,2	9,4	17,7	2,9	
	EPOC mixta	569	3,4	1.534	62,9	13.566	8,8	7,4	24,7	4,1	
	Otras	1.372	8,1	4.081	66,4	45.441	11,1	8,2	17,9	2,4	
Otras comorbilidades asociadas	no	4.438	26,2	11.459	61,3	105.797	9,2	10,4	30,8	3,8	0,213
	si	12.481	73,8	32.824	62,0	366.339	11,2	9,9	27,2	3,2	
Región sanitaria	1	757	4,5	1.747	56,7	19.307	11,1	8,9	41,1	4,8	<0,001
	2	1.031	6,1	2.598	60,3	26.960	10,4	9,4	27,2	4,5	
	3	411	2,4	1.085	62,1	8.701	8,0	9,1	24,1	3,5	
	4	1.389	8,2	3.375	58,8	30.626	9,1	8,2	35,4	3,8	
	5	2.367	14,0	5.987	60,5	71.834	12,0	11,6	27,7	4,0	
	6	1.616	9,6	4.818	66,5	51.200	10,6	9,6	16,3	2,3	
	7	3.807	22,5	10.958	65,3	115.974	10,6	9,9	19,3	2,6	
	8	5.541	32,8	13.715	59,6	147.534	10,8	10,2	38,3	3,9	
Nivel de hospital	1	5.093	30,1	12.623	59,7	122.798	9,7	8,4	35,4	4,1	<0,001
	2	7.010	41,4	19.390	63,8	209.978	10,8	9,6	22,9	2,9	
	3	4.134	24,4	10.734	61,5	123.258	11,5	12,2	27,7	3,3	
	privado	682	4,0	1.536	55,6	16.102	10,5	10,3	45,7	5,1	

§: Prueba log-Rank para la comparación de curvas; IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; CI: Cardiopatía isquémica; CM: Cardiomiopatía; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La utilización de recursos medidos en estancias hospitalarias registró un total de 472.136 días de hospitalización. Las variaciones de la estancia media fueron más manifiestas para la patología asociada y entre regiones sanitarias, distinguiéndose un rango de 8,6 a 13,2 días por alta y de 8,0 a 12,0, respectivamente (tabla 1).

Análisis del tiempo libre de ingreso: análisis de la supervivencia

La comparación de las curvas de supervivencia mediante el test del Log-rank muestra

diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre las categorías de las siguientes variables estudiadas, observándose el menor tiempo hasta el primer reingreso para la categoría señalada: *Edad* (65-74 [mediana 'ME' del tiempo hasta el primer reingreso en meses ME=21,6 meses], 75-84 y 85 años); *Sexo* (mujer y hombre [ME=23,3]); *Región sanitaria* (RS) (de las 8 RS, la RS 6 [ME=16,3]); *Nivel hospitalario* (comarcal, de referencia [ME=22,9], alta tecnología) y *Patología relacionada con la IC* (IC sin especificación de patología asociada, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, valvulopatía, miocardiopatía, malformaciones

Tabla 2

Análisis multivariante de Cox

Patología asociada [§]	RR	Intervalo de confianza (límites)		Valor de p
		Inferior	Superior	
IC sin patología asociada	1			
Hipertensión arterial	0,97	0,94	1,01	0,120
Cardiopatía isquémica	1,03	1,01	1,05	0,003
Valvulopatías	1,01	0,99	1,03	0,630
Cardiomiopatía	0,99	0,97	1,01	0,220
Malformaciones	0,99	0,92	1,06	0,750
E pulmonar obstructiva crónica pura	1,03	1,02	1,04	<0,001
E pulmonar obstructiva crónica mixta	1,00	0,98	1,02	0,950
Otras combinaciones	1,01	1,00	1,02	0,030

§: Modelo ajustado por edad sexo, región sanitaria del paciente, nivel del hospital y otras morbilidades.

congénitas, EPOC pura [ME=17,7], EPOC mixta y combinaciones de patologías asociadas); con excepción de la variable *comorbilidades* (sí/no [p=0,213]) (tabla 1). El análisis de la supervivencia podría realizarse no sólo para la 'cohorte', sino también para la población total, pero esto estaba fuera de los objetivos de este estudio.

Análisis multivariante: modelo de riesgos proporcionales de Cox

El mayor riesgo de reingreso, ajustando por las otras variables de estudio (edad, sexo, región sanitaria del paciente, nivel del hospital y presencia de otras comorbilidades), es para los pacientes con IC asociada a la EPOC pura [RR=1,03 IC95% (1,02-1,04), p<0,001] y a la cardiopatía isquémica [RR=1,03 IC95% (1,01-1,05), p=0,003], seguido por los pacientes con IC asociada a combinaciones de patologías [RR=1,01, IC95% (1,00-1,02) p=0,030] (tabla 2).

DISCUSIÓN

La identificación del paciente, la caracterización clínica de la IC como síndrome complejo y la cuantificación del fenómeno del 'reingreso' a partir de datos adminis-

trativos, constituyen las aportaciones más importantes de este trabajo que carece de precedentes en el ámbito nacional.

Habitualmente, los estudios con datos del CMBD-AH utilizan la unidad de análisis 'alta' y analizan solamente la causa registrada y codificada en el diagnóstico principal que ha motivado la hospitalización. Este trabajo a partir de la unidad 'alta' generó la variable 'paciente con IC' mediante la secuencia de todas las altas por IC en cualquier posición diagnóstica, atribuibles al mismo individuo en el mismo hospital. La disponibilidad de la información clínica de la IC registrada en los diagnósticos secundarios se sustenta en la gravedad y características de esta enfermedad por representar un riesgo añadido para otras enfermedades^{10,27-30}. Sin embargo, debido a la inexistencia de un identificador que permita fusionar la información de todos los hospitales, podría existir una cierta sobreestimación de pacientes atribuible a posibles duplicidades de aquellos que utilizan más de un centro. Este sesgo quedará resuelto cuando el CMBD-AH incorpore el código de identificación personal. Mientras, a efectos de este estudio, estas duplicidades se controlaron mediante el factor de corrección obtenido de la variable 'traslado a otro hospital'.

En cuanto a la selección de la 'población de seguimiento', la limitación más importante radica en la arbitrariedad del criterio de elegibilidad debido a que determinados pacientes pueden tener una historia previa de ingresos hospitalarios. Por ello, la selección de los sujetos no es uniforme³¹, en particular, en el caso de la población de este trabajo, los ≥ 65 años, en la que la enfermedad puede estar ya instaurada. Sin embargo, las limitaciones referidas a la selección de los individuos, no alteran substancialmente los resultados porque el objetivo de este trabajo no es de tipo epidemiológico sino exploratorio.

La caracterización clínica de la IC hace referencia tanto a la etiología o enfermedades precipitantes como a la interrelación con otras comorbilidades²⁷⁻²⁹. Sin embargo, la disponibilidad de solamente 4 diagnósticos para este trabajo, limitó la construcción de perfiles clínicos complejos, de manera que la variable 'otras comorbilidades' se trató simplemente como presencia/ausencia.

Otra precisión hace referencia al enfoque del fenómeno del reingreso al no coincidir con el uso que habitualmente se le da como indicador de calidad de la actividad hospitalaria³². Este estudio no tuvo en cuenta ni el tiempo de ocurrencia del reingreso ni si la causa que lo generó era la misma o relacionada con el ingreso anterior³³ porque el objetivo de este trabajo era identificar y caracterizar a los pacientes con riesgo de reingresar y cuantificar el volumen de actividad hospitalaria.

Desde el punto de vista de la cuantificación de los reingresos, el diseño longitudinal aporta más información que la que ofrece la medida convencional de este fenómeno como media anual de altas de repetición. Estudios en los Estados Unidos informan de tasas de reingresos por IC que varían ampliamente según la población a estudio, metodología utilizada y duración del periodo de observación y varían entre 11-14% a los 14

días y 36-44% a los 180 días^{1,4-5}. En España hasta 1996 no existían publicaciones sobre reingresos hospitalarios por IC, el primer trabajo analizó la proporción de reingresos urgentes por un diagnóstico relacionado en 30 días desde el alta hospitalaria y lo cuantificó en 13,6%³⁴.

Otra aportación de este trabajo es la identificación de importantes márgenes de variabilidad entre regiones sanitarias que podrían reflejar desigualdad desde el punto de vista de la salud³⁵. Las variaciones detectadas hacen referencia al volumen de reingresos, la relación de éstos con la duración de la estancia y el tiempo hasta el primer reingreso. A pesar del interés que tiene el análisis de las causas de las variaciones en la práctica médica, la multiplicidad de factores implicados lo convierte en un tema controvertido requiriendo estudios específicos que exceden los objetivos de este trabajo.

El efecto de la patología asociada a la IC sobre el tiempo hasta el primer reingreso puede valorarse mucho mejor en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox que en el modelo simple. En él se observa que los pacientes con EPOC pura (es decir, no asociada a otras patologías relacionadas con la IC) o con cardiopatía isquémica son los pacientes que tienen mayor riesgo de reingreso. Esta población constituye la población diana de programas de prevención secundaria, deseable tanto para retardar la aparición de la IC como para prestar una atención más compleja cuando ésta ya se ha desarrollado.

En conclusión, este estudio muestra la complejidad clínica y patrones de utilización hospitalaria de los pacientes con IC, identificando que los que padecen EPOC o cardiopatía isquémica constituyen grupos prioritarios de intervención asistencial y mostrando de este modo el potencial de las bases de datos administrativas para la planificación y la gestión clínica.

Anexo 1

Códigos CIE-9 para definir la insuficiencia cardiaca y las patologías etiológicas o precipitantes

Denominación de las patologías (categorías establecidas para analizar la complejidad de la enfermedad)	Códigos CIE-9-MC (en cualquier posición diagnóstica)
Insuficiencia cardiaca (IC)	402.01; 402.11; 402.91; 428; 518.4
Patologías etiológicas o precipitantes de la IC (categorías):	
IC sin patología asociada	solamente se registra IC
Hipertensión arterial (HTA)	401; 402.00; 402.10; 402.90
Cardiopatía isquémica (CI)	410-414
Valvulopatías	394-397; 424
Miocardiopatías	425
Malformaciones congénitas	745-747
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
(1) EPOC pura	(1) 490-492; 496
(2) EPOC mixta	(2) combinación de la EPOC con alguna de las patologías cardiovasculares anteriores
Otras combinaciones	presencia de dos o más de las patologías anteriores asociadas a IC

Anexo 2

Distribución del número de altas por paciente

	Frecuencia	%	% acumulado
1	33.739	45,126	45,126
2	17.457	23,349	68,474
3	9.687	12,956	81,430
4	5.389	7,208	88,638
5	3.176	4,248	92,886
6	1.859	2,486	95,372
7	1.152	1,541	96,913
8	722	0,966	97,879
9	463	0,619	98,498
10	354	0,473	98,971
11	206	0,276	99,247
12	152	0,203	99,450
13	96	0,128	99,579
14	88	0,118	99,696
15	48	0,064	99,761
16	38	0,051	99,811
17	31	0,041	99,853
18	22	0,029	99,882
19	24	0,032	99,914
20	8	0,011	99,925
21	8	0,011	99,936
22	8	0,011	99,947
23	6	0,008	99,955
24	3	0,004	99,959
25	2	0,003	99,961
26	7	0,009	99,971
27	9	0,012	99,983
28	1	0,001	99,984
29	2	0,003	99,987
30	2	0,003	99,989
31	2	0,003	99,992
34	1	0,001	99,993
36	1	0,001	99,995
37	1	0,001	99,996
39	1	0,001	99,997
40	1	0,001	99,999
58	1	0,001	100
Total	74.767	100	

BIBLIOGRAFÍA

1. Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. *J Am Geriatric Soc* 1985; 33: 595-601.
2. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatric Soc* 1990; 38: 1290-5.
3. Rich MW, Beckham V, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-95.
4. Kumholz HM, Parent EM, Vaccarino V, Radford MJ, Hennen J. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997; 157:99-104.
5. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998; 80: 437-41.
6. Opasich C, Febo O, Riccardi G, Traversa E, Forni G, Pinna G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 354-57.
7. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Bane-gas JR, del Rey J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997; 18:1771-9.
8. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-23.
9. Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Clin Cardiol* 1998; 51: 864-73.
10. Rich MW. Clinics in geriatric medicine. Heart failure in the elderly 2000. *Clinics in Geriatric Medicine*; volume 16, number 3. Philadelphia: WB Saunders Company. A Harcourt Health Sciences Company; 2000.
11. Castellà X, Mompert A, Pérez G. La utilización de los hospitales de agudos por los ancianos. Cataluña, 1982-1990. *Gac Sanit* 1997; 11: 259-65.
12. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria: Insuficiencia cardiaca congestiva. Recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 1997.
13. Navarro-López F, de Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A. Guías del diagnóstico, clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (supl 2): 1-54.
14. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Heart Failure, European Society of Cardiology: W. J. Reme and K. Swedberg (Co-Chairmen). *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
15. Kostis J, Rosen RC, Cosgrove N, Shindler DM, Wilson A. Non pharmacology therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest* 1994; 106: 996-1001.
16. Riegel B, Carlson B, Glaser D, Hoagland P. Which patients with heart failure respond best to multidisciplinary disease management? *J Card Fail* 2000; 6(4):290-99.
17. Evans R, Barer M, Marmor T. Why some people are healthy and other not? The determinants of health of populations. New York: Aldine de Gruyter; 1994.
18. Shi L, Samuels ME, Pease M, Bailey WP, Corley EH. Patient characteristics associated with hospitalisations for ambulatory care sensitive conditions in South Carolina. *South Medical J* 1999; 92 (10): 989-98.
19. Caminal J, Silvestre F. Actividad hospitalaria, pacientes y atención primaria. *Rev Calidad Asistencial* 2003; 18 (2): 164-70.
20. García M, García C. Análisis exhaustivo y de la calidad de la codificación de las altas de un hospital comarcal (1995-1997). *Todo Hosp* 1999;161:747-50.
21. Halliday ML, Corey PN, Coates RA, Rankin JG. A method for estimating «persons» versus «cases» from hospital morbidity data in the absence of unique personal identifiers. *A J of Epidemiol* 1987; 125 (5): 885-91.
22. Starfield B. New paradigms for quality in primary care. *British Journal of General Practice* 2001; 51: 303-9.
23. Caminal J. La calidad en la atención primaria, un reto para el sistema de salud. *Gaceta Clínica y Sanitaria* 2002; 4 (4): 121.
24. Altes dels hospitals d'aguts de Catalunya 1996-1999. Informe del registre del conjunt mínim bàsic de dades d'alta hospitalaria (CMBDAH). Generalitat de Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2001.

25. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica. 4a edición. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 1999.
26. Urrea M, Caminal J, Martín M. Uso de datos administrativos para identificar perfiles clínicos: una aplicación práctica para la insuficiencia cardiaca. *Papeles Médicos* 2002; 11 (4): 147-152.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies; development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40 (5): 373-83.
28. Elixhauser A, Steiner CI, Harris R, Coffey R. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; 36(1): 8-27.
29. Libroero J, Peiró S, Ordiñana R. Comorbilidad crónica y homogeneidad de los grupos de diagnósticos relacionados. *Gac Sanit* 1999; 13: 292-302.
30. Western GP, Satariano WA, Schellevis FG, Van der Bos GAM. Patterns of comorbidity and the use of health services in the Dutch population. *Eur J Public Health* 2001;11(4):365-72. [Comentario al artículo por Caminal J. La comorbilidad como variable de medida de necesidad y utilización de servicios sanitarios. *Gaceta Clínica y Sanitaria* 2001; 4: 85].
31. Delgado M. Estudios de cohortes. UD 4. En M. Delgado y J. Llorca (Eds.), *Metodología de la investigación sanitaria*. Barcelona: Signo; 2003.
32. Martínez EA, Aranaz J. ¿Existe relación entre el reingreso hospitalario y la calidad asistencial?. *Rev Calidad Asistencial* 2002; 17: 79-86.
33. Nuin MA, Saldaña ML, de Pedro MT. ¿Nos informan los reingresos de la calidad de atención hospitalaria?. *Rev Calidad Asistencial* 2002; 17: 67-78.
34. Jiménez A., García J., González E., Lara A., Nogueiras L. Variables predictivas del reingreso hospitalario precoz en la insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 799-804.
35. Meneu R. Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson; 2002.

RECENSIÓN**EPIDAT 3.0
PROGRAMA PARA ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE DATOS TABULADOS**

Xurxo Hervada Vidal, M^a Isolina Santiago Pérez, Enrique Vázquez Fernández, Carlos Castillo Salgado, Enrique Loyola Elizondo y Luis Carlos Silva Ayçaguer.

Editan: Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia, Organización Panamericana de la Salud. Año 2003.

Recensión: Luis Carlos Silva Ayçaguer. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.



Como para cualquier otro tipo de investigación que opere con datos numéricos, los estudios longitudinales suelen requerir de análisis estadísticos con mayor u menor grado de complejidad. Consecuentemente, es harto frecuente (incluso, inevitable, en la actualidad) que el investigador acuda a recursos computacionales (software) que contribuyan al manejo ágil y correcto de los datos.

Numerosos paquetes informáticos para el tratamiento estadístico y gráfico de datos se pueden hallar en el mercado (EPI2000, SPSS, S-PLUS, SAS, Minitab o STATA, por

solo mencionar los que acaso sean más conocidos por salubristas y epidemiólogos iberoamericanos). Epidat 3.0, objeto de esta breve reseña, es una opción complementaria a las mencionadas.

Se trata de un programa de libre distribución desarrollado por el Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) en colaboración con el Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información Sanitaria de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-

OMS), y en cuyo equipo de autores se aunaron esfuerzos de especialistas de estas dos entidades y del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba).

Sus antecedentes se remontan a diciembre de 1994 cuando apareció la Versión 1.0, entonces una calculadora básica diseñada para el entorno MS-DOS. La Versión 2.0, ya en el ambiente Windows, apareció en 1997; y la actual versión, disponible desde 2004, opera en ambiente Windows (98SE o superior).

Epidat 3.0 está concebido como una herramienta para epidemiólogos y otros profesionales de la salud y se orienta a facilitar el manejo de datos ya tabulados.

Este es uno de los elementos distintivos del programa, que contribuye al carácter complementario de EPIDAT respecto de otras aplicaciones: en general, en todos los módulos trabaja con datos agregados, a partir de los cuales se puede realizar una serie de análisis no previstos en las aplicaciones más conocidas (al menos no de una forma tan sencilla y directa). Dicho de otro modo, en lugar de gestionar bases de datos primarios, parte del hecho de que tal gestión puede llevarse adelante de manera muy eficiente con recursos ampliamente disponibles (por ejemplo, Microsoft Excel y Microsoft Access) y opera directamente con bases confeccionadas en dichos entornos, o bien con datos tecleados directamente por el usuario. Consecuentemente, en casi todos los módulos contempla la posibilidad de importar los datos de forma automática a partir de archivos con tablas en formato Dbase, Access o Excel.

El segundo elemento distintivo del programa es que la detallada ayuda en hipertexto de que se le ha dotado, en lugar de poner el énfasis en sus aspectos operativos, ha sido confeccionada con un enfoque a la vez didáctico y crítico, que incluye un amplio abanico de problemas prácticos incorporados en calidad de ejemplos, así como funda-

mentos históricos, estadísticos y epidemiológicos de los procedimientos empleados para resolverlos. De ese modo, además de orientarse a incrementar la capacidad analítica de los profesionales de salud interesados en la investigación, Epidat 3.0 procura servir como fuente para la formación autodidacta en materia de estadística aplicada a la epidemiología. Para ello se ha contado con la colaboración *ad hoc* de un crecido número de especialistas en diferentes áreas temáticas.

Para satisfacer el espíritu de servir como complemento de los programas actualmente disponibles, se ha procurado incorporar técnicas específicas que, siendo de interés actual o potencial de los investigadores, constituyen lagunas en el escenario informático contemporáneo. Para ello se han implementado varios módulos ausentes en las versiones previas (por ejemplo, *Demografía*, *Meta-análisis*, *Jerarquización* y *Análisis bayesiano*) así como numerosas opciones adicionales dentro de los que ya figuraban en la versión previa. Tal configuración dimana de un sopesado examen de la literatura actual, que se verificó tratando de no comprometer el espíritu abarcador de Epidat 3.0, pero sin aturdir al usuario con propuestas poco demandadas o escasamente promisorias.

Epidat 3.0 ofrece así un amplio espectro de posibilidades analíticas, parte de las cuales podrían ser a nuestro juicio de gran utilidad para quienes lleven adelante estudios longitudinales. Algunos procedimientos incluidos son de índole general y susceptibles de aplicar en virtualmente cualquier estudio en el que las preguntas de investigación lo demanden (cálculo de probabilidades, técnicas para la evaluación de concordancia, índice de desarrollo humano, técnicas de selección muestral o valoración bayesiana de pruebas estadísticas convencionales, por mencionar algunos ejemplos ilustrativos del diapasón presente en el programa); otros, sin embargo, son propios de los estudios longitudinales o

preferiblemente empleados en dichos estudios, tales como los relacionados con determinación de tamaños muestrales para ese caso, técnicas para evaluación de esperanza de vida, regresión logística para datos agrupados, análisis de tablas de contingencia en el marco exposición-enfermedad, vigilancia epidemiológica y determinadas expresiones del meta-análisis.

EPIDAT 3.0 está disponible gratuitamente en <http://dxsp.sergas.es>

CONTENIDO GENERAL DE EPIDAT 3.0 SEGÚN MÓDULOS Y SUBMÓDULOS

Ajuste de tasas

- Método directo
- Método indirecto

Demografía

- Pirámides e indicadores demográficos
- Tablas de mortalidad abreviadas
- APVP
- Descomposición del cambio en la esperanza de vida
- Años de esperanza de vida perdidos

Muestreo

- Cálculo de tamaños de muestra
- Selección muestral
- Asignación de sujetos a tratamientos

Distribuciones de probabilidad

- Cálculo de probabilidades

- Generación de distribuciones

Concordancia y consistencia

- Concordancia
 - Dos observadores, dos o más categorías
 - Tres o más observadores
 - Comparación de kappas
- Consistencia
 - Alfa de Cronbach

Pruebas diagnósticas

- Pruebas simples
- Pruebas múltiples
- Prueba de referencia imperfecta
- Curvas ROC
- Curva de Lorenz

Tablas de contingencia

- Exposición-enfermedad
 - Tablas 2 x 2
 - Tablas 2 x N
- Tablas generales
 - Tablas M x N
 - Regresión logística

Inferencia sobre parámetros

- Una población
- Dos poblaciones

Análisis bayesiano

- Proporción
- Media
- Tablas de contingencia
- Valoración bayesiana de pruebas convencionales

Vigilancia en salud pública

- Captura-Recaptura
- Detección de clusters
- Gráficos
- Ondas epidémicas
- Efectividad vacunal

Meta-análisis

- Odds Ratios

- Riesgos relativos

- Diferencia de riesgos

- Diferencia estandarizada de medias

Jerarquización

- Coeficiente de Gini y curva de Lorenz

- Índice y curva de concentración

- Índice de necesidad en salud

- Índice de desarrollo en salud comunitaria

- Índice de inequidades en salud

- Índice de disimilitud

- Índice de desarrollo humano

- Índice de desarrollo relativo al género