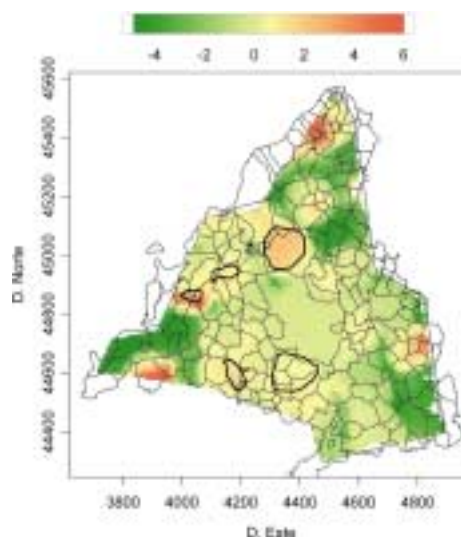


Aplicación de técnicas de análisis espacial a la mortalidad por cáncer en Madrid



Comunidad de Madrid

CONSEJERIA DE SANIDAD

Dirección General de Salud Pública



Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid
CONSEJERIA DE HACIENDA

Comunidad de Madrid



Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo

Aplicación de técnicas de análisis espacial a la mortalidad por cáncer en Madrid

ÍNDICE

	Presentación	5
1	Introducción	7
	Antecedentes	8
	Desarrollos tecnológicos. Métodos analíticos y tipos de datos en análisis espacial	8
	Utilización de Sistemas de Información Geográfica en Epidemiología	9
2	Georreferenciación de eventos vitales en Madrid	11
	Georreferenciación de eventos vitales en Madrid. Bases de datos georreferenciadas de interés en epidemiología	12
3	Mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura en Madrid	15
	Exposición al asbesto y mesoteliomas	15
	Material y métodos	16
	Procedimientos	17
	Análisis estadístico	17

Distribución espacial de los mesoteliomas como proceso puntual. Detección de agregaciones espaciales. Función K.	
Diferencia de funciones K	17
Distribución del riesgo en el área de estudio.	
Estudio de la intensidad del proceso	18
Valoración del riesgo en relación con posibles focos contaminantes	19
Resultados	20
Análisis espacial. Resultados	24
Detección de la agregación espacial.	
Funciones K en casos y controles	24
Razón de intensidades espaciales de mortalidad entre casos y controles.	
Representación espacial del riesgo relativo	24
Comentario crítico sobre el estudio de la mortalidad como proceso puntual. Importancia de la utilización de un grupo control	25
Análisis clásico. Resultados	37
4 Utilidad de la codificación de las causas múltiples en los BED	49
Diferencias de patrones espaciales entre menciones y causa básica de defunción	49
Cáncer de encéfalo	49
Linfoma de Hodgkin	50
Linfomas no hodgkinianos	51
5 Discusión	55
6 Conclusiones	65
7 Bibliografía	67

AUTORES:

Gonzalo López-Abente Ortega
Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid
glabente@isciii.es.

Consuelo Ibáñez Martí
Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública
Consejería de Sanidad
Comunidad de Madrid
Consuelo.ibanez@comadrid.es

AGRADECIMIENTOS:

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Ignacio Duque, Isabel Pintado, Angel de Santos y Carlos García del Servicio de Estadísticas Demográficas del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid, por su estímulo y excelente trabajo que ha hecho posible la realización de este informe.

PRESENTACIÓN

Las estadísticas de mortalidad son la fuente más utilizada para conocer la distribución de las enfermedades en las poblaciones. Desde hace años se ha consolidado como la fuente de datos más estándar y accesible para elaborar indicadores sanitarios. En los estudios sobre distribución geográfica de patologías la unidad espacial empleada habitualmente hasta ahora era la provincia, pero este puede ser visto como un planteamiento insuficiente ya que en nuestro ámbito el interés se centra en conocer el comportamiento de las diferentes patologías en nuestra Comunidad.

El trabajo que presentamos obedece al esfuerzo coordinado de varias instituciones de nuestro ámbito. Por un lado utiliza la información generada por el Registro de Mortalidad de Madrid, implantado en 1986, y por otro aprovecha la existencia de un completo y eficiente Sistema de Información Geográfica, ambos pertenecientes al Instituto de Estadística de la Consejería de Presidencia y Hacienda de la Comunidad de Madrid. El Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III y la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, han sabido rentabilizar esta circunstancia realizando el presente estudio.

Este trabajo muestra un ejemplo de explotación de nuestras bases de datos y documenta la distribución de la mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en nuestra región. Los procedimientos seguidos se describen en detalle con la intención de que puedan ser aplicados a otras patologías y se obtenga una mayor rentabilidad científica de la inversión realizada en nuestros registros.

Como comentan los autores, esta es una primera aproximación que abre una línea de trabajo en la que sus componentes básicos están desarrollados y disponibles. Con la publicación de esta monografía queremos animar al colectivo de investigadores en epidemiología, y sobre todo a los más comprometidos con los problemas ambientales, a que utilicen los registros disponibles y puedan proporcionar pistas sobre posibles problemas susceptibles de ser solucionados.

José Ignacio Echániz Salgado
Consejero de Sanidad

INTRODUCCIÓN

El estudio de la distribución espacial de las enfermedades y de la mortalidad es una aproximación básica a sus posibles causas. Tradicionalmente los eventos de salud se han registrado de forma agregada para grandes áreas geográficas determinadas administrativamente como son las provincias y, con restricciones, los municipios. Estos métodos de codificación geográfica de los eventos relacionados con la salud se emplean en la mayor parte de los países. El resultado es que problemas específicos que ocasionan agregaciones (clusters) de casos de enfermedad no pueden ser investigados a menos que su tamaño y límites geográficos coincidan con las unidades espaciales en que han sido codificados. Esta es una limitación reconocida desde hace muchos años. Los intentos de superación siempre han chocado con la falta de un método alternativo de codificación espacial de los eventos de salud. Actualmente se están produciendo dos hechos que cambiarán radicalmente este panorama: 1) la implantación de los Sistemas de Información Geográfica y 2) el incremento de la disponibilidad de bases de datos espaciales en formato digital que permiten vincular direcciones individuales con su localización espacial. Con ello, la vieja codificación que asignaba registros individuales a áreas o regiones predefinidas deja de ser racional, es un método poco eficiente y carece de sen-

tido. A esto hay que añadir el desarrollo de una disciplina conocida como análisis espacial.

En el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid se realiza un proceso automático de georreferenciación de eventos vitales y con posibilidades de aplicación a registros en los que figuren direcciones postales. Esta actividad, desde nuestro punto de vista, va a ser de gran importancia en los estudios epidemiológicos que tengan que ver con problemas ambientales. El objetivo general de esta monografía es dar a conocer sus posibilidades a través de varios ejemplos reales y sus objetivos específicos son los siguientes:

1. Mostrar la gran utilidad de las bases de datos georreferenciadas en epidemiología y potenciar su uso.
2. Aplicar nuevas técnicas de análisis espacial en el estudio de problemas de epidemiología ambiental.
3. Mostrar un ejemplo de análisis de la mortalidad como proceso puntual.
4. Profundizar en el estudio del papel de focos contaminantes mediante diseños caso-control.
5. Avanzar en las técnicas de detección de patrones espaciales en mortalidad urbana.

ANTECEDENTES

La representación gráfica de la distribución espacial de las enfermedades ha sido y es de un gran interés para: 1) mostrar geográficamente las tasas de incidencia o mortalidad con objetivos puramente descriptivos (mapas de enfermedades); 2) formular hipótesis relacionadas con la etiología de la enfermedad que se estudia; 3) documentar o establecer el marco de estudios de epidemiología ambiental y espacial. Las hipótesis derivadas de los estudios descriptivos han de ser comprobadas por métodos rigurosos como los estudios de casos y controles, de cohortes o de intervención.

La publicación de mapas de patologías tiene una larga tradición y ya se ha producido una gran cantidad de atlas de enfermedades. El área quizá más conocida es el de los atlas de mortalidad por cáncer publicados en muchos países. Esta polarización ha sido determinada por la disponibilidad universal de la información proveniente de los certificados de defunción. Hoy sabemos que la información concerniente al cáncer obtenida de esa fuente es de calidad suficiente para los estudios geográficos y de tendencias temporales.

El término epidemiología espacial se emplea para describir estudios sobre las causas y prevención de las enfermedades, empleando diferentes perspectivas de análisis en las que la localización de los eventos es un componente fundamental⁽¹⁾. No se trata de un tema nuevo, pues en la literatura pueden encontrarse buenos ejemplos en la segunda mitad del siglo XIX (vg.: Snow 1855, mapa de incidencia de cólera en Londres y resolución del brote mediante la identificación del foco). Los que sí son relativamente nuevos son los métodos analíticos desarrollados y su clasificación en función del tipo de datos (espaciales) que tratan. Este crecimiento re-

ciente está estrechamente relacionado con dos hechos: 1) la gran preocupación existente sobre problemas ambientales, 2) los desarrollos tecnológicos derivados de la confluencia entre la epidemiología, la estadística y las herramientas informáticas y 3) la confluencia de la epidemiología con otras disciplinas científicas (análisis de imagen, percepción remota, etc).

DESARROLLOS TECNOLÓGICOS. MÉTODOS ANALÍTICOS Y TIPOS DE DATOS EN ANÁLISIS ESPACIAL

Los datos espaciales consisten en mediciones u observaciones realizadas en localizaciones o en áreas específicas. Además del valor de la medición u observación, los datos espaciales incluyen la localización/posición de los valores observados. Las localizaciones pueden ser referidas a puntos o áreas. Por ejemplo, datos referidos a un punto es una medición de un contaminante en suelo en un lugar con determinada latitud y longitud. Otro ejemplo serían las coordenadas (x,y) en metros del domicilio de un sujeto afectado de una neumonía por legionella. Los datos referidos a un área son los que utilizamos con más frecuencia en epidemiología, pues se tratan de observaciones realizadas en una región (municipio, sección censal, provincia). En ambas situaciones, la localización espacial puede ser regular o irregular, aunque lo habitual en epidemiología ambiental es que sea irregular ya que raramente se trabaja con rejillas de áreas regulares o mediciones ambientales adquiridas uniformemente de forma equidistante unas de otras.

Estos ejemplos conforman los tipos de datos espaciales más habituales en epidemiología ambiental y que requieren un abordaje analítico diferente: 1) los datos espacialmente continuos (geoestadísticos),

2) los procesos puntuales y 3) los datos referidos a áreas (*area data o lattice data*).

Los **datos continuos en el espacio** o geostatísticos son mediciones tomadas en puntos fijos y en los que sus localizaciones en el espacio son continuas. Las mediciones clásicas en salud ambiental suelen pertenecer a esta categoría. Por ejemplo, contaminación en suelos y aire o la radiación natural, serían ejemplos de datos espaciales continuos o geostatísticos. En estos ejemplos la variable medida es continua pero podría tratarse de una variable discreta. Uno de los problemas de análisis de estos datos es obtener una 'imagen' de la variable de estudio, muestreada en diferentes puntos, en todo el área problema. Se trata de entender la distribución espacial de los valores de un atributo sobre la región total de estudio, dados los valores tomados en puntos de muestreo fijos. Los objetivos son a) modelizar el patrón de variabilidad y revelar los factores con los que pueda estar relacionado y b) poder obtener una buena predicción de la variable en puntos donde no se ha muestreado^(2, 3). Estos métodos son muy relevantes en estudios del área de las geociencias (suelo, clima, hidrología, geología minera, etc) por lo que se les suele denominar datos geostatísticos.

En epidemiología pueden encontrarse buenos ejemplos de aplicación de estas técnicas a la incidencia de enfermedades⁽⁴⁾ y aplicaciones en vigilancia epidemiológica⁽⁵⁾.

Los **procesos puntuales** se refieren a la localización de eventos. Un sencillo ejemplo de proceso puntual serían las coordenadas de los domicilios de los casos de una enfermedad. En este tipo de datos se trataría de valorar si existe una tendencia de los eventos a exhibir un patrón sistemático. Especialmente alguna forma de regularidad o de agregación. Se trataría de conocer si la intensidad de los eventos varía sobre la

región de estudio y posiblemente buscar modelos que nos ayuden a explicar o comprender el fenómeno. Algunos ejemplos de aplicación de estas técnicas pueden consultarse en las referencias^(6, 7) y algunos de los métodos desarrollados en este área son aplicados en esta monografía.

Los **datos referidos a áreas** son los que habitualmente se utilizan en epidemiología. Se conoce el número de casos de enfermedad/muerte por provincias, municipios o áreas de salud. Los eventos se refieren a una serie de polígonos y esos polígonos presentan una distribución espacial conocida. El objetivo en el análisis de este tipo de datos es modelizar el patrón espacial en los valores sobre estas áreas y descubrir los determinantes de ese patrón. Las técnicas de representación geográfica de datos en epidemiología suelen englobarse en este apartado. Actualmente se está produciendo un gran desarrollo de los métodos de representación de mapas de patologías en áreas pequeñas en los que la utilización de modelos mixtos espaciales (con términos de efectos fijos y efectos aleatorios) es imprescindible. Hasta ahora los procedimientos disponibles para su ajuste eran muy limitados y hacían prácticamente intratable el problema. Afortunadamente ahora existen soluciones procedentes de la confluencia de la estadística bayesiana y la potencia de computación que posibilitan hacer este tipo de análisis. La difusión de los métodos MCMC (Markov Chain Monte Carlo) y su aplicación mediante el software BUGS y Winbugs suponen toda una revolución en este y en muchos otros campos⁽⁸⁾.

UTILIZACIÓN DE SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA EN EPIDEMIOLOGÍA

Los **Sistemas de Información Geográfica** (SIG) son sistemas para la recopilación, al-

macenamiento, integración, análisis y presentación de datos referenciados en el espacio. A esto último se le denomina georreferenciación. Una de las áreas de mayor aplicación de los SIG es en el estudio de problemas ambientales, la epidemiología ambiental. Los SIG permiten la rápida representación gráfica de mapas de patologías y de las exposiciones ambientales. Por sí solos los SIG pueden ser considerados como un potente sistema de gestión de bases de datos. La facilidad de su manejo permite generar colecciones de mapas que pueden sugerir nuevas líneas de trabajo. Sin embargo, hay que estar preparados para recibir críticamente las sugerencias que proporciona la observación de los mapas. Lo que Jacquez denomina efecto '*gee whiz*' (algo así como 'eureka, lo tengo!')(9) ha de ir seguido de una evaluación sistemática de hipótesis de investigación. Las personas somos muy propensas a ver

agregaciones de datos o simplemente patrones geográficos donde no los hay y los mapas son muy propensos a mostrarlas(9). Los mapas han de ser sometidos sistemáticamente a pruebas estadísticas que traten de transformar la percepción visual en algo objetivo.

Los SIG por sí solos son un instrumento francamente útil, pero es cuando los unimos a las técnicas de análisis espacial, cuando muestran todas sus posibilidades. O quizás mejor, las técnicas de análisis espacial tienen un complemento extraordinario cuando se apoyan en un SIG, dado que en la actualidad, la capacidad de análisis espacial de los SIG son muy limitadas, al menos, en el ámbito de la epidemiología.

Ejemplos de la aplicación y usos de SIG en el ámbito sanitario pueden consultarse en la referencia(10).

GEORREFERENCIACIÓN DE EVENTOS VITALES EN MADRID

Habitualmente, el registro de la mortalidad (y la morbilidad) incluye el domicilio de residencia de los fallecidos (o enfermos). Las tasas de enfermedad para las áreas de estudio se obtienen por agregación de casos, la mayor parte de las veces simplemente empleando los códigos de municipio o provincia. Este constituye el método de codificación geográfica tradicional. El resultado es que se hace imposible investigar diferentes problemas (agregación de casos), a menos que tengamos la suerte que las unidades espaciales que se codifican, coincidan con las áreas que se precisa investigar⁽¹¹⁾. Esta es una dificultad con la que tropezamos todos los días los que trabajamos en servicios regionales/centrales de salud. Cuando se dispone de las poblaciones por áreas de salud, no se dispone de los casos, o un cambio en la conformación de un área imposibilita reconstruir toda la información para hacer un estudio. Más difícil se hace añadir información ambiental o socio-sanitaria, a la existente sobre la mortalidad o incidencia de enfermedades.

La práctica de codificar la información de los 'casos' asignándoles un código de 'área', implica perder información y reducir su valor y utilidad para análisis posteriores⁽¹²⁾. Actualmente parece que lo más razonable sería registrar las coordenadas

geográficas (del domicilio u otras) de cada evento y posteriormente asignar este punto al área de estudio o delimitación administrativa que nos interese. La mayor parte de los paquetes que trabajan con información georreferenciada contienen una función habitualmente denominada 'punto en polígono' que resuelve este problema de una forma sencilla. Uno de los problemas centrales derivados de georreferenciar los domicilios es la confidencialidad. La información geográfica detallada sobre un evento de salud, precisa de protección al igual que otros tipos de información. Sin embargo, eliminar la información geográfica no es una solución, aunque es lo que se está haciendo en la actualidad. Tienen que existir métodos que permitan proteger la confidencialidad, manteniendo en cierto grado la precisión geográfica.

Los Boletines Estadísticos de Defunción alimentan la base de datos de mortalidad de la Comunidad de Madrid. Esta base de datos se creó en el año 1986 mediante un convenio firmado entre las Consejerías de Salud y Bienestar Social y la de Economía y Hacienda, para la realización de las estadísticas del movimiento natural de la población de Madrid. Los procedimientos seguidos en el registro de mortalidad de la Comunidad de Madrid están

perfectamente especificados en los manuales correspondientes⁽¹³⁾. Una de las informaciones que figura en el Boletín Estadístico de Defunción es la dirección del fallecido. Todos estos datos son grabados en el Registro de Mortalidad. Posteriormente estos ficheros son procesados para añadir la información sobre coordenadas del domicilio de residencia. El literal de la calle es codificado de forma automática siguiendo la 'Relación de códigos de vías públicas del Municipio de Madrid' y también se graba la información sobre la numeración y piso. El programa utilizado para la georreferenciación contiene, además de los códigos de vías públicas, la información sobre coordenadas topográficas de los comienzos y final de los tramos viales y el rango de numeración de direcciones contenida en cada tramo. Ello permite que, teniendo en cuenta esta información, se obtengan por interpolación las coordenadas de cada portal de la calle. La estimación se hace con la asunción de que la numeración sigue una distribución homogénea en todo el tramo vial, asunción que en algunos casos puede no ser muy adecuada. Sin embargo, pensamos que el error derivado, a efectos de los análisis que pretendemos hacer, no tendrá consecuencias muy graves. Hay que tener en cuenta que el domicilio es una información indicativa del entorno en dónde se reside. Por ejemplo, en estudios sobre consecuencias de focos contaminantes, este error tendrá escasa relevancia y será menor que el que se tendría utilizando polígonos (áreas donde se reside). Cualquier base de datos en la que consten las direcciones podrían ser georreferenciada con este sistema.

Este sistema de codificación es similar al empleado en U.S. a partir de los ficheros 'TIGER' (US Bureau of the Census 1992). Estos ficheros TIGER están en el dominio público, por lo que allí el sistema es acce-

sible y barato⁽¹¹⁾. En poco tiempo el mercado generará una amplia oferta de ficheros de calles para diferentes áreas y ciudades que permitirán la geocodificación de cualquier evento a partir de sus direcciones. Esta oferta ya existe en otros países y suponemos que muy pronto llegará a España.

El sistema de codificación empleado en el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid es muy eficaz y eficiente, pues prácticamente la totalidad de las direcciones de los fallecidos (en Madrid capital) son georreferenciados automáticamente. Sin embargo, dado que se emplea un sistema de estimación por interpolación, sería de interés conocer el error presente empleando alguna técnica de validación. Una posibilidad que hemos considerado es obtener las coordenadas topográficas del domicilio de una muestra de fallecidos mediante un Sistema de Posicionamiento Global (GPS) y medir la distancia al punto estimado por georreferenciación automática. Sin embargo, en una prueba realizada, el error en la medición proporcionada por un GPS convencional parece bastante mayor que la del sistema de estimación del Instituto de Estadística. En la prueba apreciamos un error en torno a los 100 metros en el eje de las Y, que en parte podría ser debido al escaso tiempo de observación empleado (en torno a los 5 minutos). Para la validación sería necesario emplear un método más preciso como la medición de posicionamiento diferencial con varios receptores.

GEORREFERENCIACIÓN DE EVENTOS VITALES EN MADRID. BASES DE DATOS GEORREFERENCIADAS DE INTERÉS EN EPIDEMIOLOGÍA

El Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid dispone de un sistema de geo-

códigos y un conjunto de información georreferenciada que puede ser muy útil para todo tipo de estudios epidemiológicos y que pasamos a describir¹.

1. Delimitaciones (contornos topográficos) de 'polígonos' de unidades espaciales (estadísticas) que incluyen:
 - términos municipales
 - distritos censales y secciones censales
 - entidades de población
 - núcleos y sectores urbanos
 - entidades diseminadas
 - zonas de transporte
 - códigos postales
 - topónimos (polígonos industriales, urbanizaciones, parajes, etc.)
 - zonas de salud
 - otras delimitaciones que son múltiplo de algunas de las anteriores
2. Malla viaria básica
 - ejes viales con indicación de numeración a derecha e izquierda.
 - localización aproximada de cada una de las aproximaciones postales y su conexión al vial al que pertenecen.
3. Otros elementos:
 - tablas auxiliares de correspondencia de unidades (vg.: entre secciones censales y zonas de salud).
 - tablas auxiliares deducidas del sistema (correspondencias entre municipios y hojas cartográficas, repertorios de viales (vg.: barrios))
4. Fondos cartográficos

Cartografías básicas o catastrales que se utilizan como fondos de referencia a

la hora de imprimir/visualizar las unidades básicas. Disponen de dos tipos de fondos vectoriales:

- general: Mapa 1/5.000 de la Comunidad de Madrid
- núcleos urbanos: cartografía catastral 1/1000 procedente de la Dirección del Catastro o elaborada por la Comunidad de Madrid en colaboración con ese organismo.

Fondos raster:

- cartografía 1/2000 de núcleos urbanos
- imágenes de satélite

Este material ha sido generado por el Instituto de Estadística a partir de la cartografía más detallada disponible en cada momento y es actualizado periódicamente. Los fondos cartográficos no se modifican en ningún caso. Únicamente los elementos producidos por el propio Instituto de Estadística son adaptados o mejorados.

La siguiente tabla da una idea de las dimensiones del material comentado.

	Número de unidades
Secciones censales	3.700
Unidades del Nomenclator	6.199
Viales	35.617
Topónimos	3.202
Tramos	147.063
Aproximaciones postales	602.698
Huecos (viviendas o locales)	2.422.948
Manzanas	48.588
Planos DIN-A3 cartografía de los trabajos	20.512
Superficie de planos (m ²)	6.570

¹ Información proporcionada por el Servicio de Estadísticas Demográficas del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid.

MORTALIDAD POR CÁNCER DE PERITONEO Y PLEURA EN MADRID

EXPOSICIÓN AL ASBESTO Y MESOTELIOMAS

Los asbestos son silicatos en cadena de forma fibrosa. Hay dos tipos principales: el crisotilo y los anfíboles. El crisotilo es de color blanco y es el más utilizado, constituyendo el 95% de la producción mundial. Se emplea en la producción de tejidos y cintas de amianto.

Desde los años 30 se conocen las propiedades carcinogénicas del asbesto. El mayor poder carcinogénico lo presentan los anfíboles y entre ellos, sobre todo, la crocidolita. Al parecer esto es debido al diámetro y configuración de las fibras. Un nivel bajo de exposición es suficiente para producir un tumor, con un período de latencia mínimo de 10 años.

La mayoría de los mesoteliomas se deben a la exposición al asbesto y en un 80-85% de los casos se suele documentar la exposición ocupacional. Se ha encontrado un incremento del riesgo en trabajadores de minas de asbesto, factorías de asbesto, instalación y manufactura de aislamientos, manufactura de máscaras anti-gas, astilleros, sector ferroviario y otras ocupaciones que implican inhalación de polvo de asbesto⁽⁹⁾.

Todos los tipos de asbesto pueden causar mesoteliomas pleurales en humanos y en animales de experimentación. Se ha comunicado que los mesoteliomas peritoneales en general están asociados a la exposición a anfíboles y no a crisotilos. Aunque los mecanismos de inducción son desconocidos, parecen estar estrechamente relacionados con las propiedades físicas de las fibras. La mayor carcinogenicidad corresponde a fibras con un alto cociente longitud-anchura. El riesgo de mesotelioma se incrementa con el nivel de exposición. El riesgo de mesoteliomas peritoneales parece asociado a altos niveles de exposición. Los tumores peritoneales son más frecuentes en grupos de trabajadores muy expuestos en industria de aislamiento y en fábricas de asbesto⁽¹⁴⁾.

Está documentado el desarrollo de mesoteliomas derivados de exposición no-ocupacional al asbesto. Este es un problema presente en poblaciones que viven en la proximidad de minas y factorías de asbesto, y por contacto en las casas con polvo de asbesto depositado en la ropa de trabajo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. La presencia de asbesto en los edificios es otro riesgo potencial. Es interesante resaltar que el hábito de fumar no interactúa con el asbesto en el caso de los mesoteliomas, como sucede en cáncer de

pulmón. En el cáncer de pulmón la exposición a ambos factores de riesgo (tabaco y asbesto) produce una interacción en una escala multiplicativa, siendo el riesgo de la persona que está expuesta a ambos, muy elevado.

En el capítulo siguiente estudiamos los componentes espaciales de la mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en la provincia de Madrid. La ausencia de un código específico de la CIE para el mesotelioma, nos obliga a estudiar la mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo. Esta elección no es muy satisfactoria por incluir una proporción de casos que no son mesoteliomas y excluye los mesoteliomas que no está en las rúbricas 158 y 163 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, pero es una de las pocas aproximaciones posibles al problema.

Los casos de mesotelioma producidos en Madrid son un indicador de las exposiciones ocurridas hace 30 o más años. Estas exposiciones, en buena medida han podido ser ocupacionales, lo que se apoya en que el 67% (78/116) son hombres. Sin embargo la existencia de 38 casos en mujeres, no excluye otro tipo de exposiciones ambientales.

Un análisis reciente de la evolución de la mortalidad por mesotelioma en Inglaterra y en Europa, ha mostrado que la mayor mortalidad por mesotelioma se producirá entre los años 1998 y 2018, decayendo posteriormente⁽¹⁸⁾.

En Europa, la razón del número de casos cáncer de pleura/mesotelioma es de 1,6. En nuestro estudio en Madrid es de 3,4 lo que indica que posiblemente nos encontremos ante un 'subdiagnóstico' de mesoteliomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material utilizado en este estudio ha sido proporcionado por el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. El Instituto de Estadística además, ha realizado la georreferenciación de las defunciones siguiendo el procedimiento ya descrito.

El material utilizado ha sido el siguiente:

Defunciones en las que el Boletín Estadístico de Defunción (BED) mencionase el cáncer de pleura (Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE): 163) o peritoneo (CIE: 158) producidas en la Comunidad de Madrid en los años 1991 a 1997. Se marcaron los registros en los que se hacía mención específica a mesoteliomas. Todos los domicilios de residencia de los casos han sido georreferenciados en coordenadas UTM.

Para el grupo control se seleccionaron un total de 1500 BED, de forma aleatoria, estratificadas por año de defunción (1991-1997) y sexo y con 40 o más años cumplidos. No se hicieron exclusiones por patologías. Lo que aporta el grupo control es el conocimiento de la estructura de distribución espacial de la población en Madrid provincia. Este grupo control puede ser utilizado en otros estudios, por lo menos para explorar patrones de agregación en otras patologías. Las variables de confusión potenciales conocidas como son la edad, el sexo y las causas de muerte permiten su control en el análisis.

Para mostrar la diferencia entre la utilización de la causa básica y las "menciones" de causas de muerte en los estudios espaciales, se han seleccionado las siguientes rúbricas: cáncer de encéfalo (CIE: 191), linfoma de Hodgkin (CIE: 201) y linfomas no hodgkinianos (CIE: 200,202). Estas rúbricas también han sido georreferenciadas.

El Instituto de Estadística ha proporcionado los contornos topográficos de las Secciones Censales de la Comunidad de Madrid (formato Arcinfo export). Estos ficheros contienen los contornos de las secciones censales y de los municipios. Permiten vincular automáticamente los casos con su sección o distrito censal.

De las Tablas correspondientes a las estadísticas de población de la Comunidad de Madrid en 1996, referidas al seccionado censal, se ha empleado la correspondiente a indicadores relativos respecto al sexo, edad, estudios, actividad económica de la población y al tamaño de los hogares (Tomo4 T4008sec).

Se ha obtenido también la ubicación de todas las empresas de la Comunidad de Madrid que figuran en el Registro de Empresas con Riesgo por Amianto (RERA)⁽¹⁹⁾. Esta información ha sido proporcionada por el Centro Nacional de Nuevas Tecnologías (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo). La dirección postal de las empresas fue posteriormente georreferenciada en el Instituto de Estadística.

Procedimientos

Los ficheros y bases de datos se incluyeron en un Sistema de Información Geográfica. Con las tablas de defunciones, que contienen las coordenadas UTM de los domicilios de residencia, se generaron los puntos correspondientes y se añadió el campo "sección censal" a los ficheros de casos y controles. Para ello se superpusieron las capas de defunciones y de secciones censales y se utilizaron las funciones estándar del Sistema de Información Geográfica para añadir el campo que codifica la sección censal. Estas funciones básicamente permiten actualizar un campo de la bases de

datos identificando el polígono que contiene cada punto.

Los errores detectados en esta superposición de capas han sido mínimos. Únicamente en dos sujetos no pudo asignarse la sección censal automáticamente. También se produjeron errores de georreferenciación detectables en solamente 4 casos en el conjunto de ficheros (1 control y 3 en el fichero de "otras" defunciones). El error consistía en unas coordenadas incompatibles con la Comunidad de Madrid por lo que sus registros han sido excluidos.

El tratamiento estadístico de los datos se hizo en S-Plus y para el análisis de la mortalidad como proceso puntual se empleó la librería Splancs.

(<http://www.maths.lancs.ac.uk/~rowlings/Splancs/>).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Distribución espacial de los mesoteliomas como proceso puntual. Detección de agregaciones espaciales. Función K. Diferencia de funciones K

Para la detección de agregaciones espaciales se utilizó la aproximación basada en el estudio de las funciones K de Ripley, propuesta por Diggle y Chetwynd⁽²⁰⁾. La función K(s) se define como el número esperado $E[\]$ de puntos en una distancia s de un punto arbitrario dividido por la intensidad general de puntos.

$$K(s) = \lambda^{-1} E[\text{número de eventos en la distancia } \leq s \text{ de un evento arbitrario}]$$

Donde λ es la intensidad, o número medio de eventos por unidad de área.

La interpretación intuitiva de la función K

es que su estimador cuenta el número de eventos que se producen en un rango de distancias y esta densidad de eventos se representa gráficamente. Por ello, en los gráficos, el eje de las abscisas contiene las distancias s y las ordenadas el valor de la función $K(s)$.

En nuestro estudio tratamos las defunciones como proceso puntual y empleamos un diseño de casos y controles, por lo que se trata de un proceso puntual marcado. La ubicación de los domicilios de residencia de los casos está estrechamente relacionada con la distribución de la población en el área de estudio. Para controlar este aspecto se estudió la distribución espacial del grupo control. La distribución espacial de los controles refleja la agregación espacial 'natural' de la población en la Comunidad Autónoma, lo que se denomina heterogeneidad espacial. La distribución de los casos, en el supuesto de no existir agregación espacial, sería equivalente a la de los controles. La distribución de los casos reflejaría, además de la heterogeneidad espacial, la agregación (si existe). Se trata pues de comparar la distribución de ambos grupos. Esto puede ser realizado mediante la comparación de las funciones K en ambos grupos.

$$D(s) = K_1(s) - K_2(s)$$

Siendo $K_1(s)$ la función K para los casos, $K_2(s)$ para los controles y s las distancias a que se realiza la evaluación. En ausencia de agregación espacial $K_1(s) = K_2(s)$.

La evaluación de la significación estadística de la agregación espacial se ha estudiado mediante marcado aleatorio (random labelling) y métodos de simulación por Monte Carlo. El procedimiento consiste en asignar repetidamente la condición de caso de forma aleatoria al conjunto de sujetos del estudio y calcular la $D(s)$ ⁽²⁰⁾. Ello permite co-

nocer la distribución de $D(s)$ bajo la hipótesis nula y establecer una banda de confianza. También se ha escrito un algoritmo basado en Splancs para calcular la significación estadística global de la agregación espacial.

Este estudio se ha realizado para el conjunto de la Comunidad Autónoma y para Madrid capital. La evaluación se efectuó sobre una rejilla de 100 valores entre 0 y 1 Km y entre 0 y 5 Km. Los resultados se presentan gráficamente.

Distribución del riesgo en el área de estudio. Estudio de la intensidad del proceso

Para describir el patrón que sigue el riesgo relativo en el área de estudio, hemos trabajado con una estimación de la intensidad espacial del proceso $\lambda(x)$ (vg.: la frecuencia de defunciones por área en la localización x). Esto es la contrapartida espacial del concepto de tasa que usamos habitualmente, en el que sustituimos la unidad de tiempo por unidad de superficie. Si la enfermedad estudiada se distribuye de forma aleatoria, la intensidad de casos en x será igual a la intensidad de los controles $\lambda_1(x) = c\lambda_0(x)$ por un factor de proporcionalidad (c). Podemos considerar la razón $\rho(x) = \lambda_1(x) / \lambda_0(x)$, que será constante si el riesgo de morir por la enfermedad estudiada es constante. Mediante este método es posible obtener una 'imagen' (superficie de riesgo) de las razones de intensidad del proceso en el área estudiada empleando técnicas de suavización. La técnica empleada ha sido una función de suavización kernel siguiendo los criterios propuestos por Kelsall y Diggle⁽²¹⁾. Se ha estimado la intensidad espacial del proceso por separado en casos y en controles según:

$$\lambda'_1(x) = K_h\{(x-x_i)\}$$

donde K_h es una función kernel de suavización en la que 'h' es el parámetro de suavización (amplitud de la ventana). En la estimación suavizada de $\lambda'_1(x)$ hemos empleado un 'quartic kernel' utilizando la función kernel2d() de la librería Splancs. La superficie de riesgo para que sea interpretable puede expresarse con la probabilidad de ser caso ($p(x)$).

$$p(x) = \lambda_1(x) / (\lambda_1(x) + \lambda_2(x))$$

Como en nuestro estudio la razón control/caso es 3.8, las áreas con probabilidad mayor a 0.21 (num de casos/num de puntos) de ser un caso se caracterizan por tener un incremento del riesgo de morir por el tumor estudiado.

También se puede hacer una representación del logaritmo del riesgo relativo de la siguiente forma

$$s(x) = \log(\lambda_1(x) / \lambda_2(x)) - \log(n_1/n_2)$$

siendo n_1 y n_2 el número de casos y de controles respectivamente. $s(x)$ puede interpretarse como una estimación del log(odds ratio) en cada localización comparado con el total de la región y por lo tanto su promedio es 0⁽²¹⁾. Este parámetro es más interpretable que la probabilidad de ser caso. En nuestro análisis hemos encontrado útil la adición de un epsilon (0,000001) a la intensidad de casos y controles para evitar los ceros y obtener una mejor imagen gráfica. En estas técnicas son críticos los parámetros aportados al algoritmo de suavización. Los parámetros de suavización empleados han sido obtenidos de forma empírica y constan en la leyenda de cada figura.

Se han obtenido también, empleando marcado aleatorio y métodos de Monte Carlo sobre la hipótesis nula de riesgo constante sobre toda la región, los contornos de con-

fianza (al 95%) correspondientes a las áreas de mayor riesgo⁽²¹⁾.

Este estudio se ha realizado para el Conjunto de la Comunidad Autónoma y para el área metropolitana (Madrid capital y los 27 grandes municipios de su entorno), representando los resultados gráficamente.

Los mapas que contienen los resultados están contruidos con los logaritmos del riesgo relativo pues son más fácilmente interpretables que las probabilidades de ser caso. Las áreas de mayor riesgo y estadísticamente significativo coinciden con la representación de la probabilidad de ser caso.

Valoración del riesgo en relación con posibles focos contaminantes

Conocer la localización de las empresas relacionadas con asbesto nos permite estudiar como variable de exposición, la distancia de los domicilios a estas empresas. Esto se ha hecho mediante modelos de regresión logística. En estos modelos la variable dependiente es binomial, caso vs control. Como variables independientes se incluyeron las distancias a cada empresa relacionada con el asbesto, la edad categorizada en 4 grupos (< 60, 60-69, 70-79, 80 y más), el sexo, el estado civil y tres variables socio-demográficas. Estas variables socio-demográficas han sido el porcentaje de parados, de analfabetos y el promedio de personas por hogar en cada sección censal. Ello supone que se ha asignado a cada sujeto el valor de estas variables en la sección censal en la que residían. En los modelos estas variables se han centrado restándoles su media. Las distancias de los casos y controles a las 30 empresas que utilizan asbesto se calcularon utilizando la eficiente función dsquare() de la li-

brería Splancs. Muchas de estas empresas están muy próximas entre sí. Por ello se ha hecho, además, una reducción por proximidad, resultando una serie de 13 empresas.

En esta parte del análisis se ha optado por varias opciones: cálculo de las odds ratios de "cerca" (< 2 Km) frente a "lejos" (2 o más Km), estratificar el análisis de la distancia mínima por municipios (con más de 5 casos), calcular el cambio de riesgo en función de la distancia para cada una de las 13 ubicaciones por separado y calcular la odds ratio para cada municipio frente al

resto. La distancia se ha tomado como variable continua (en Km) y como categórica (0-, 1-, 2-, 5 y más).

RESULTADOS

En la tabla I se muestra la distribución de casos y controles respecto a las variables sexo, edad, municipios de residencia (con 5 o más casos), y estado civil. Al final se muestran los promedios de los indicadores socio-demográficos que se emplearán en análisis posteriores.

Tabla I. Distribución de casos (cáncer de pleura y peritoneo) y controles respecto a sexo, edad, municipios, estado civil y otras variables

	Casos (%)	Controles (%)	Mesoteliomas ¹ (%)
Total	398	1499	116
Sexo			
Hombres	228(57)	797(53)	78(67)
Mujeres	170(43)	702(47)	38(33)
Media de edad	66,7	74,8	64,5
Municipios ²			
Madrid (0796) ³	269	1103	73
Getafe (0650)	17	22	12
Móstoles (0920)	12	37	5
Alcorcón (0072)	9	32	3
Fuenlabrada (0587)	7	11	1
Leganés (0745)	9	32	2
Alcalá Henares (0053)	5	34	0
Colmenar Viejo (0455)	5	2	0
SS de los Reyes (1343) + Alcobendas (0066)	3 + 4	7 + 9	1 + 1
Resto	58	211	18
Estado civil			
Solteros/as	38 (9,5)	180 (12,0)	9 (7,9)
Casados/as	264 (66,3)	765 (51,0)	90 (77,6)
Viudos/as	89 (22,3)	541 (36,1)	16 (13,8)
Separados legalmente	7 (1,8)	13 (0,9)	1 (0,9)
Analfabetos	(1,34)	(1,48)	(1,52)
Parados	(21,95)	(22,15)	(22,69)
Tamaño medio hogar	2,98	2,96	3,01

¹ Casos con mención específica a mesotelioma

² Con al menos 5 casos

³ Código municipal

En la tabla II se muestran las causas básicas de defunción en los casos, con las frecuencias de especificación de mesotelioma por causa básica. El estudio recoge todas las defunciones en las que, en algún campo del certificado de defunción referido a la causa de muerte, figuraba un diagnóstico de cáncer de pleura o peritoneo. En estos registros además, el Instituto de Estadística marcó los que figuraba explícitamente un diagnóstico de mesotelioma. La tabla II recoge las frecuencias de estos hechos. La columna 1 es el diagnóstico que consta como causa básica (en las defunciones en las que figura cáncer de pleura/peritoneo). La columna 2 es el código de la Clasificación Internacional de Enfer-

medades a que corresponde. La columna 3 son las frecuencias de cada uno de los diagnósticos de la columna 1. La columna 4 son las frecuencias de los registros marcados como mesoteliomas y la última las menciones a cáncer de pleura y peritoneo.

Respecto a la localización de los tumores, 161 casos corresponden a pleura y el resto (237) a peritoneo. En los de pleura en 101 (63%) BED figuraba el diagnóstico de mesotelioma y en los de peritoneo en 15 (6%).

En la tabla III se muestran las 25 causas básicas de defunción más frecuentes en el grupo control. Estas causas constituyen el

Tabla II. Distribución de la causa básica de defunción en los casos, la especificación de mesotelioma y las menciones a tumor de pleura o peritoneo

Causa básica	CIE	Causa básica Núm. de casos	Mesotelioma Núm. de casos	Menciones pleura+peritoneo
Otras enf viricas	0785	1	0	1
Cáncer de estómago	1519	8	0	8
Cáncer de colon	1539	2	0	2
Cáncer de recto	1541	3	0	3
Cáncer de hígado	1550	1	0	1
C. vesícula biliar	1560	1	0	1
Cáncer de próstata	1579	1	0	1
Cáncer de peritoneo	1580	102	0	102
"	1588	5	0	5
"	1589	85	15	100
C. no especific. digestivo	1598	8	0	8
Cáncer de pulmón	1623	1	0	1
"	1629	1	1	2
Cáncer de pleura	1639	53	98	151
Cáncer de mediastino	1649	1	0	1
C. no especific. respiratorio	1658	4	1	5
Cáncer de piel	1739	0	1	1
Cáncer de útero	1820	1	0	1
Cáncer de ovario	1830	1	0	1
Cáncer de próstata	1850	1	0	1
Cáncer no especificado	1990	1	0	1
Linfoma no hodgkiniano	2028	1	0	1
Total		282	116	398

Tabla III. Causas básicas de defunción en el grupo control

Causa	CIE	Número	%
Cáncer de pulmón	162	92	6,14
Infarto agudo de miocardio	410	88	5,87
Insuficiencia cardíaca	428	86	5,74
E. cerebrovascular aguda	436	82	5,47
Cáncer de colon	153	51	3,40
Demencia senil	290	48	3,20
Otras formas enf. isquémica corazón	414	45	3,00
Cirrosis	571	41	2,74
Cáncer de estómago	151	39	2,60
Causas externas	E***	36	2,40
Neumonía	486	36	2,40
EPOC	496	34	2,27
Diabetes mellitus	250	34	2,27
Cáncer de mama (mujer)	174	31	2,07
Hemorragia intracerebral	431	30	2,00
Aterosclerosis	440	29	1,93
Disritmia cardíaca	427	27	1,80
Tumor maligno no especif.	199	26	1,73
Cáncer de hígado	155	23	1,53
Insuficiencia renal	586	22	1,47
Otras enf. ap. respiratorio	519	19	1,27
Oclusión arterias cerebrales	434	19	1,27
Otras neumopatías	518	16	1,07
Neumonitis	507	16	1,07
Cáncer de próstata	185	16	1,07

20% de los controles. Se han registrado un total de 161 causas diferentes (a 3 dígitos de la CIE).

En la figura 1 se muestra la distribución de la edad por sexos en casos y controles. Los casos son más jóvenes en ambos sexos. En la figura 2 se muestra la distribución de las variables obtenidas de las secciones

censales a las que pertenecían los fallecidos, % personas que buscan 1^{er} empleo, % analfabetos, % parados, y promedio de personas por hogar. Las distribuciones son muy parecidas en casos y controles. Estas variables proporcionan información sobre la condición socio-económica de area/barrio donde residían las personas incluidas en el estudio.

Figura 1. Box-plot de la variable edad por sexos en casos y controles.

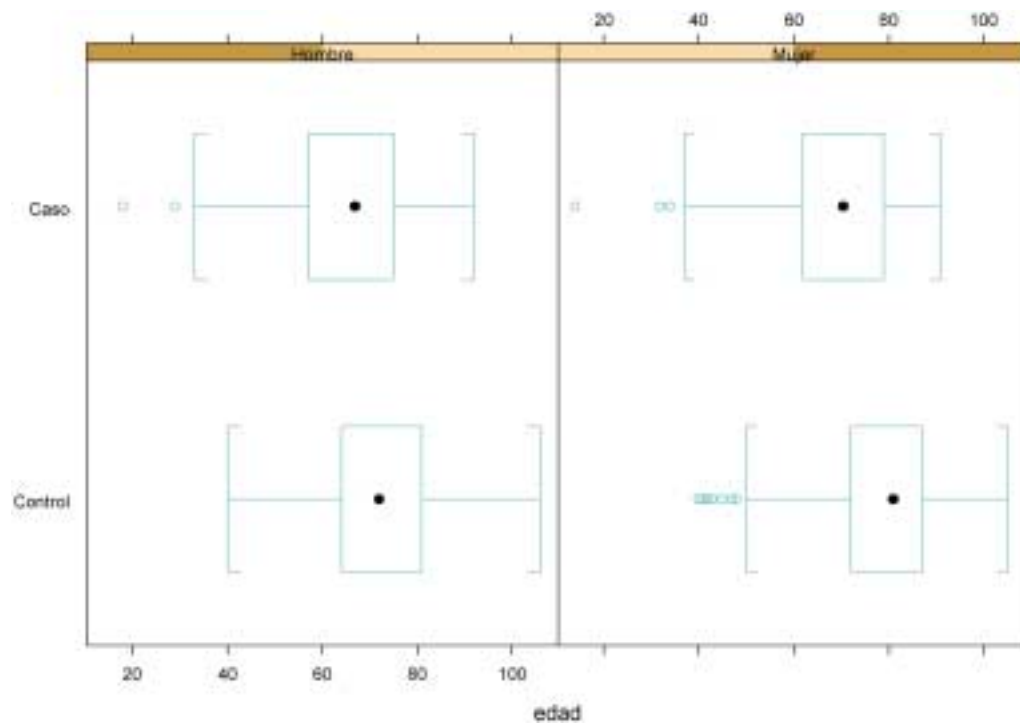
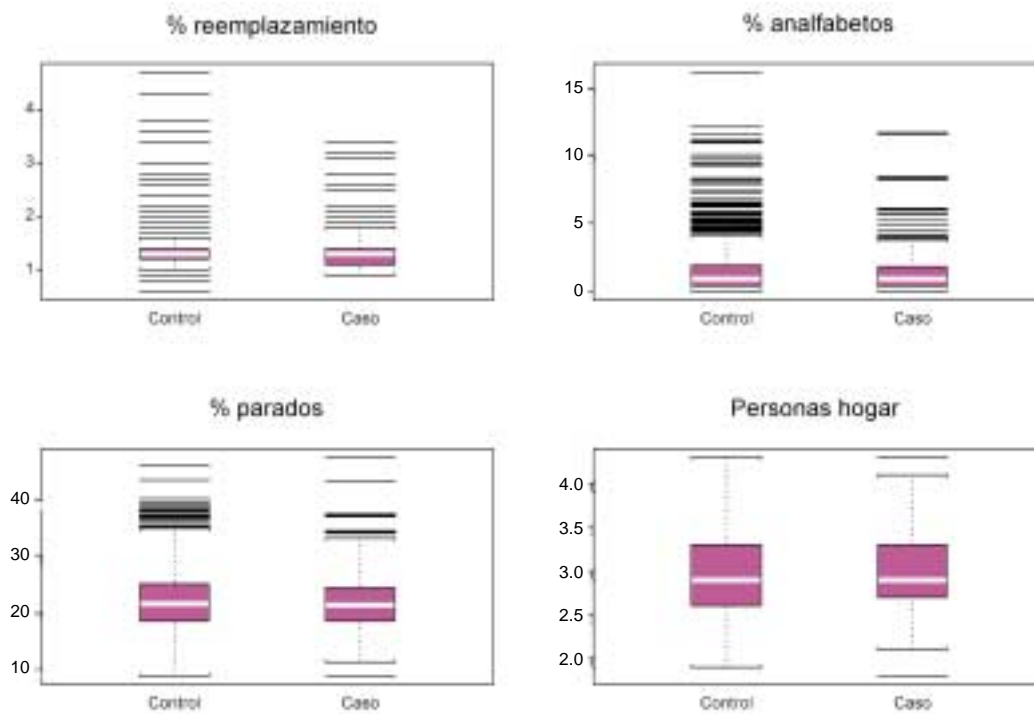


Figura 2. Box-plot de los indicadores socio-económicos de las secciones censales a las que pertenecen los casos y los controles.



ANÁLISIS ESPACIAL. RESULTADOS

Para proporcionar una idea del problema que tratamos de abordar, en la figura 3 mostramos la distribución espacial de los casos de cáncer de pleura y peritoneo en la Comunidad de Madrid (a) y en el área metropolitana (b). La aparente distribución/agregación espacial de los casos está condicionada por la distribución de la población. En la figura 4 mostramos los casos y los controles. En estas figuras se hace difícil apreciar diferencias ya que aparentemente la distribución es muy parecida. En la figura 5 se muestra la distribución de los casos en el municipio de Madrid por sexos.

Detección de la agregación espacial. Funciones K en casos y controles

Para obtener una función sumaria que nos indique la existencia de agregación espacial en ambos patrones hemos empleado las funciones $K(s)$. En la figura 6 están representadas las funciones $K(s)$ para casos y controles para un rango de distancias de 0-1000 metros. Las mismas figuras también representan las funciones $K(s)$ bajo la hipótesis de inexistencia de patrón de agregación espacial y una banda de confianza al 95% obtenida mediante simulación. Ambas series muestran un patrón de agregación y la función es muy parecida.

Para conocer la existencia de un patrón de agregación teniendo en cuenta la heterogeneidad espacial condicionada por la distribución de la población, en la figura 7 se muestran las diferencias $(D(s))$ de las funciones K entre casos y controles y en el gráfico de la derecha la diferencia $D(s)$ y la banda de confianza al 95% en un rango de distancias hasta 5000 metros en las figuras superiores y hasta 1000 metros en las inferiores. En la figura 8 se muestra lo mis-

mo pero restringiendo el análisis al área metropolitana. Para el conjunto de la Comunidad Autónoma D(s) se mantiene dentro de la banda de confianza excepto en algunos puntos entre 200 y 400 metros. Sin embargo en el análisis referido al área metropolitana parece que existe un cierto grado de agregación espacial en el rango de distancias entre 200 y 700 metros. La diferencia en el aspecto entre las curvas de las figuras de izquierda y derecha son derivadas simplemente de la escala del eje de ordenadas.

Razón de intensidades espaciales de mortalidad entre casos y controles. Representación espacial del riesgo relativo

La figura 9a muestra una representación suavizada de la razón de intensidades de puntos entre casos y controles para el área metropolitana. Las áreas mostradas en rojo corresponden a las de mayor riesgo y en verde a las de menor riesgo. En estas imágenes se ha definido un polígono simplificado para poder realizar el análisis. La suavización está corregida para tener en cuenta el "efecto frontera". La imagen (9b) presenta además unas zonas marcadas con una isolínea que indican las áreas donde el exceso de riesgo estimado es estadísticamente significativo (al 95%). Estas isolíneas señalan cuatro zonas. En la figura siguiente (9c) es posible identificar a qué zonas corresponden estas áreas por la superposición de los contornos topográficos de los municipios de Madrid. Se trata de los municipios de Colmenar Viejo, Boadilla del Monte, Getafe y Fuenlabrada y una pequeña área de San Fernando de Henares.

En la figura 10(a,b y c) presentamos los resultados de este mismo análisis referido a toda la Comunidad de Madrid. Las áreas que destacan con un exceso estadística-

mente significativo de riesgo son Colmenar Viejo, Navalcarnero, y una gran área que abarca Getafe, Leganés, Fuenlabrada y Pinto.

Comentario crítico sobre el estudio de la mortalidad como proceso puntual. Importancia de la utilización de un grupo control

Respecto a esta forma de representar la mortalidad hay que aclarar varias cosas. En primer lugar se trata de una representación "cruda" del riesgo de muerte. En el cálculo de la intensidad de la mortalidad como proceso puntual no se han tenido en cuenta ninguna de las variables de confusión posibles, como por ejemplo la edad. Además las técnicas de suavización requieren la especificación de parámetros que pueden modificar drásticamente las imágenes obtenidas. Sin embargo, estas técnicas parecen útiles como instrumento exploratorio y como una nueva forma de explotar la información sobre mortalidad en el campo de la epidemiología ambiental.

En la generación de los mapas hemos podido observar que las áreas con mayor riesgo no son las que presentan excesos de riesgos significativos. Es decir, que zonas menos pobladas con menor número de casos y controles presentan mayor variabilidad aleatoria. Es un problema similar al de los valores extremos en la representación de datos referidos a áreas pequeñas. En los estudios sobre "áreas pequeñas", cuando se representa un mapa temático referido a tasas, razones de mortalidad estandarizada u otro indicador, lo más habitual es que los indicadores reflejen

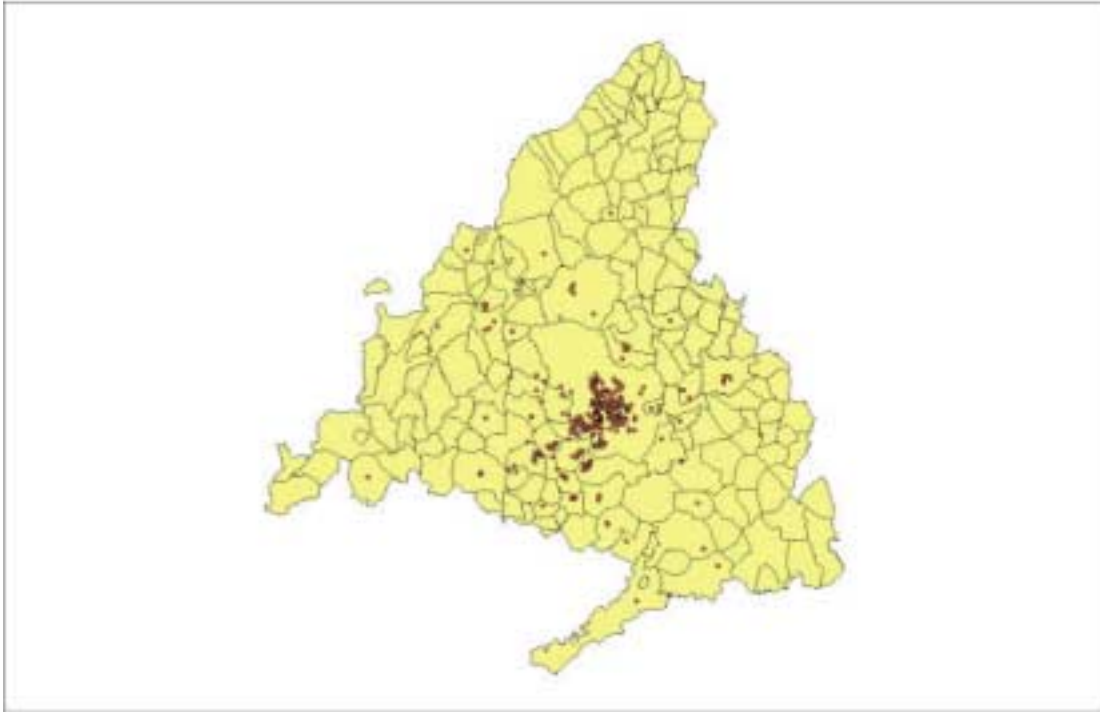
situaciones extremas. Es decir, que es muy frecuente encontrarse o bien con polígonos (áreas) sin casos o con áreas en el otro extremo de la distribución. Únicamente las áreas que contienen un gran número de habitantes suelen permanecer en la zona promedio de la distribución. Sin embargo, cuando se somete a estos indicadores a una prueba estadística de significación, habitualmente no son las áreas que están en los extremos de la distribución las que producen un resultado positivo, si no, que son las más pobladas la que tienen mayor probabilidad que producirlo.

Ya se han descrito en la literatura instrumentos para superar las deficiencias comentadas en los párrafos anteriores. Así, Kelsall y Diggle han descrito un sistema de análisis de la variación espacial del riesgo de enfermar mediante estudios de casos y controles en el que formulan el problema de la estimación del riesgo como una regresión binaria no-paramétrica. Uno de los métodos mostrados emplea el marco estadístico de los GAM, lo que permite incluir en los modelos variables explicativas adicionales y representar la variación espacial del riesgo sin la restricción de las fronteras administrativas habituales⁽⁶⁾. Se trata de técnicas de desarrollo muy reciente y para las que todavía no hay disponibles funciones que permitan difundir su aplicación.

En el apartado siguiente mostramos una aproximación clásica al problema empleando modelos de regresión logística para estimar los cambios de riesgos asociados a determinados ámbitos geográficos y a la proximidad de empresas relacionadas con el uso de asbesto.

Figura 3. Distribución espacial de la mortalidad por los tumores de pleura y peritoneo (CIE 158 + 163) en la Comunidad Autónoma (a) y municipio de Madrid (b).

a)



b)

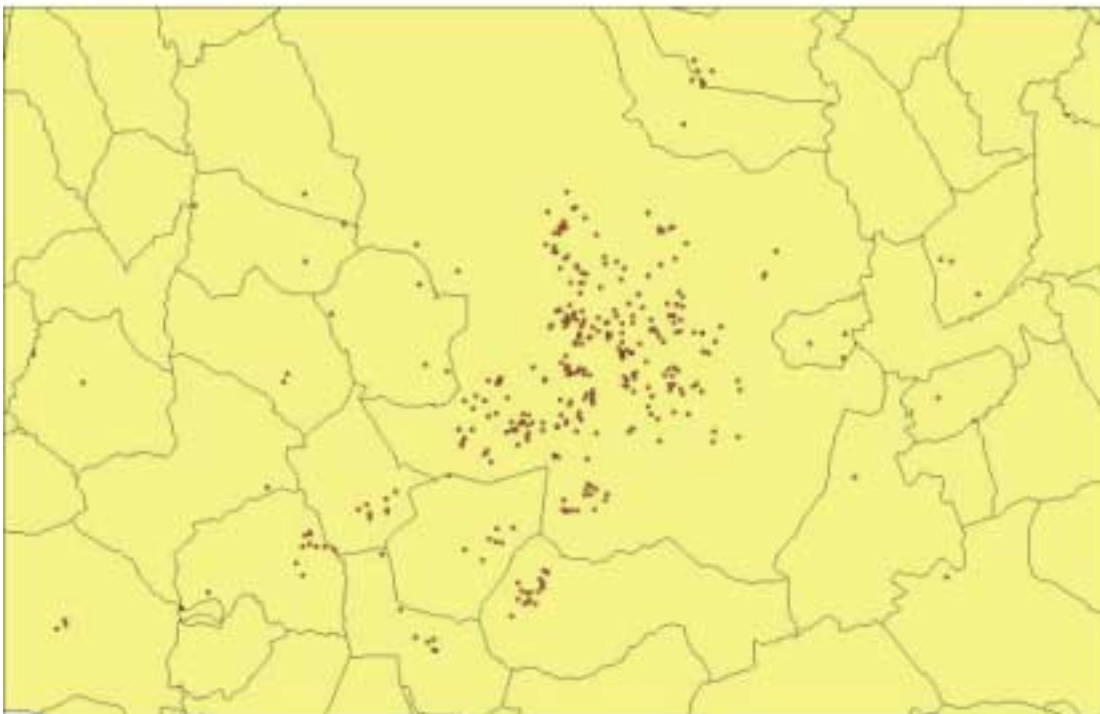


Figura 4. Distribución espacial de casos (defunciones por cáncer de pleura o peritoneo) y controles en la Comunidad de Madrid.

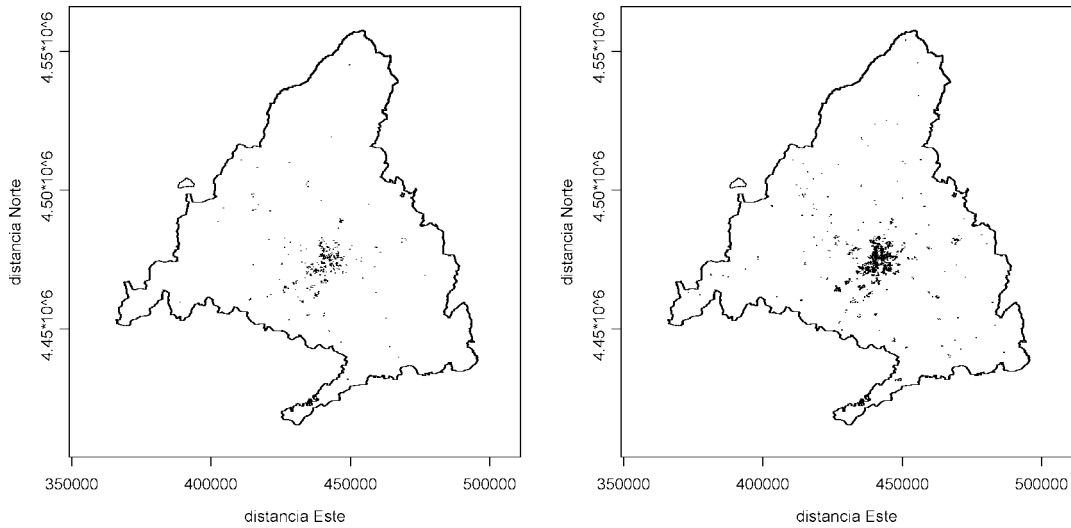


Figura 5. Distribución espacial de la mortalidad por tumores de pleura y peritoneo (CIE 158 + 163) en el municipio de Madrid por sexos.

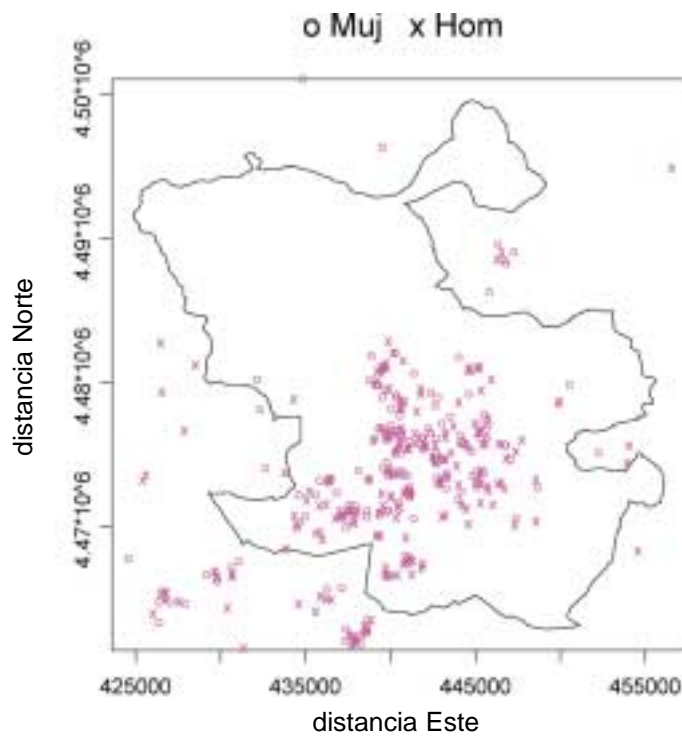


Figura 6. Representación de las funciones $K(s)$ (trazo grueso) para casos y controles. Funciones $K(s)$ bajo la hipótesis de aleatoriedad espacial completa y banda de confianza al 95%.

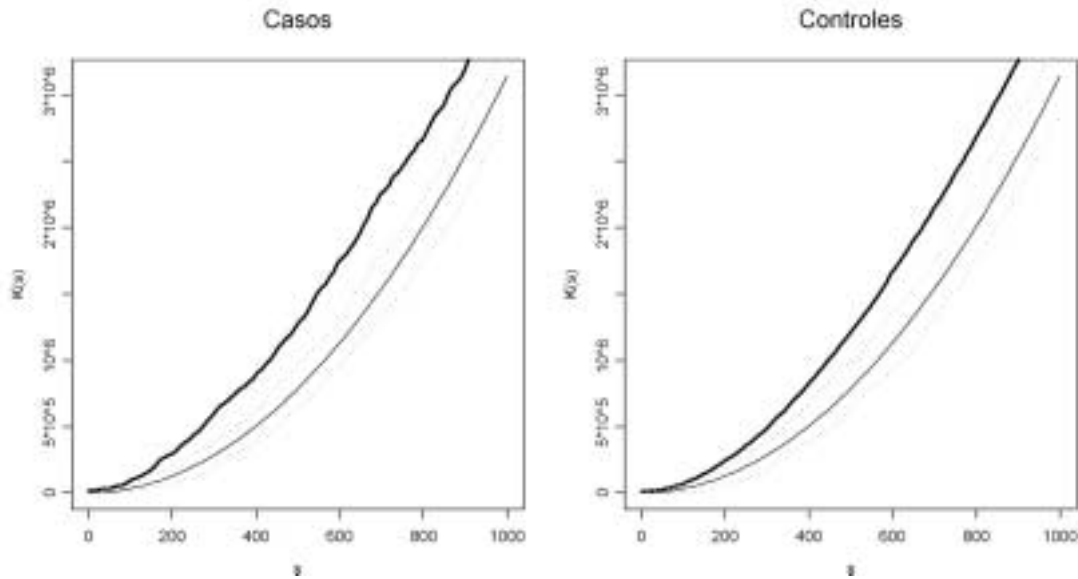


Figura 7. Diferencias de funciones K entre casos (cáncer de pleura y peritoneo) y controles en la Comunidad de Madrid a las distancias 0-5000 metros (figuras superiores) y 0-1000 metros (figuras inferiores).

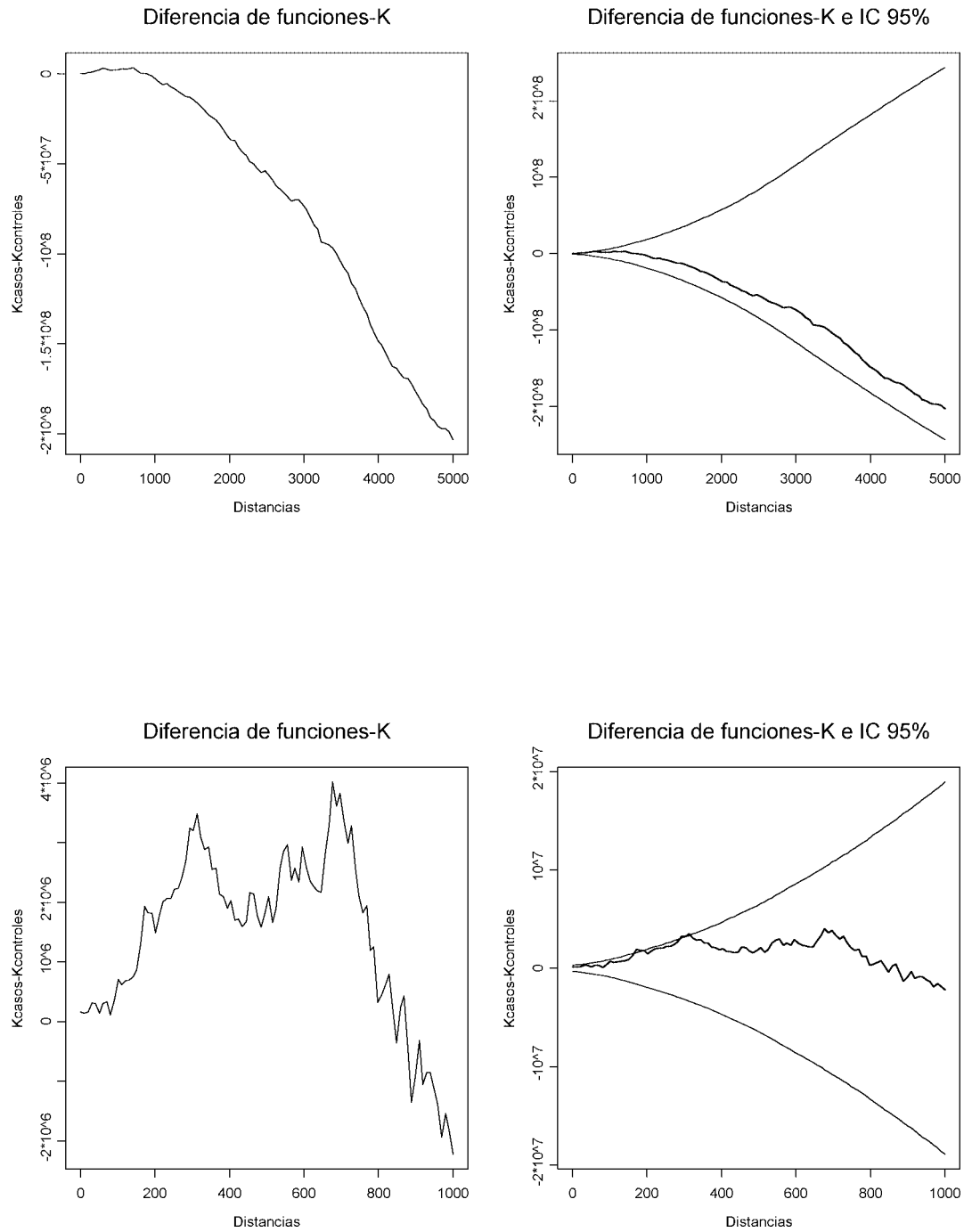


Figura 8. Diferencias de funciones K entre casos (cáncer de pleura y peritoneo) y controles en Madrid (área metropolitana) a las distancias 0-5000 metros y 0-1000 metros.

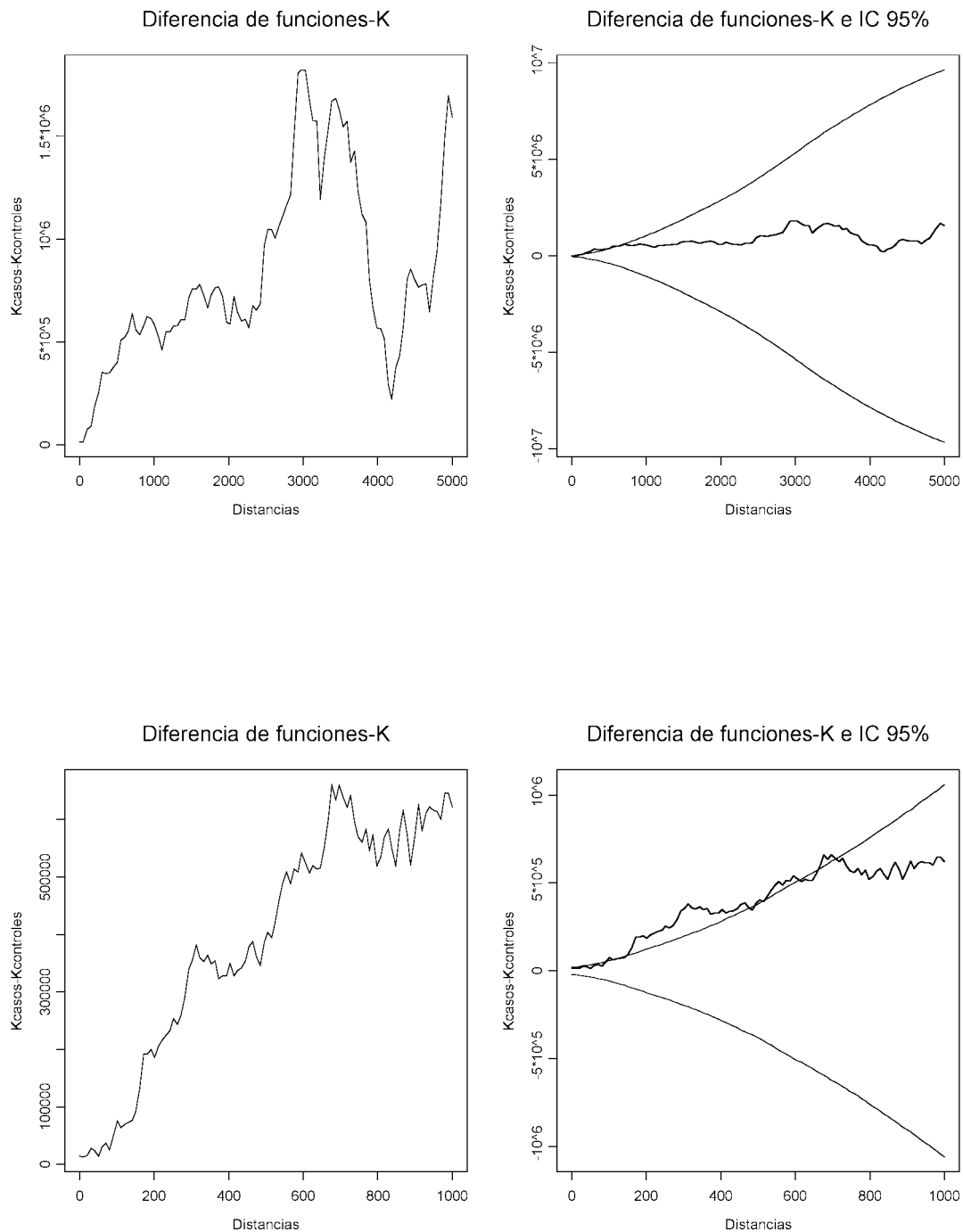


Figura 9a. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura. Area metropolitana de Madrid. 1991-1997. El parámetro de suavización es $h=3$ km.

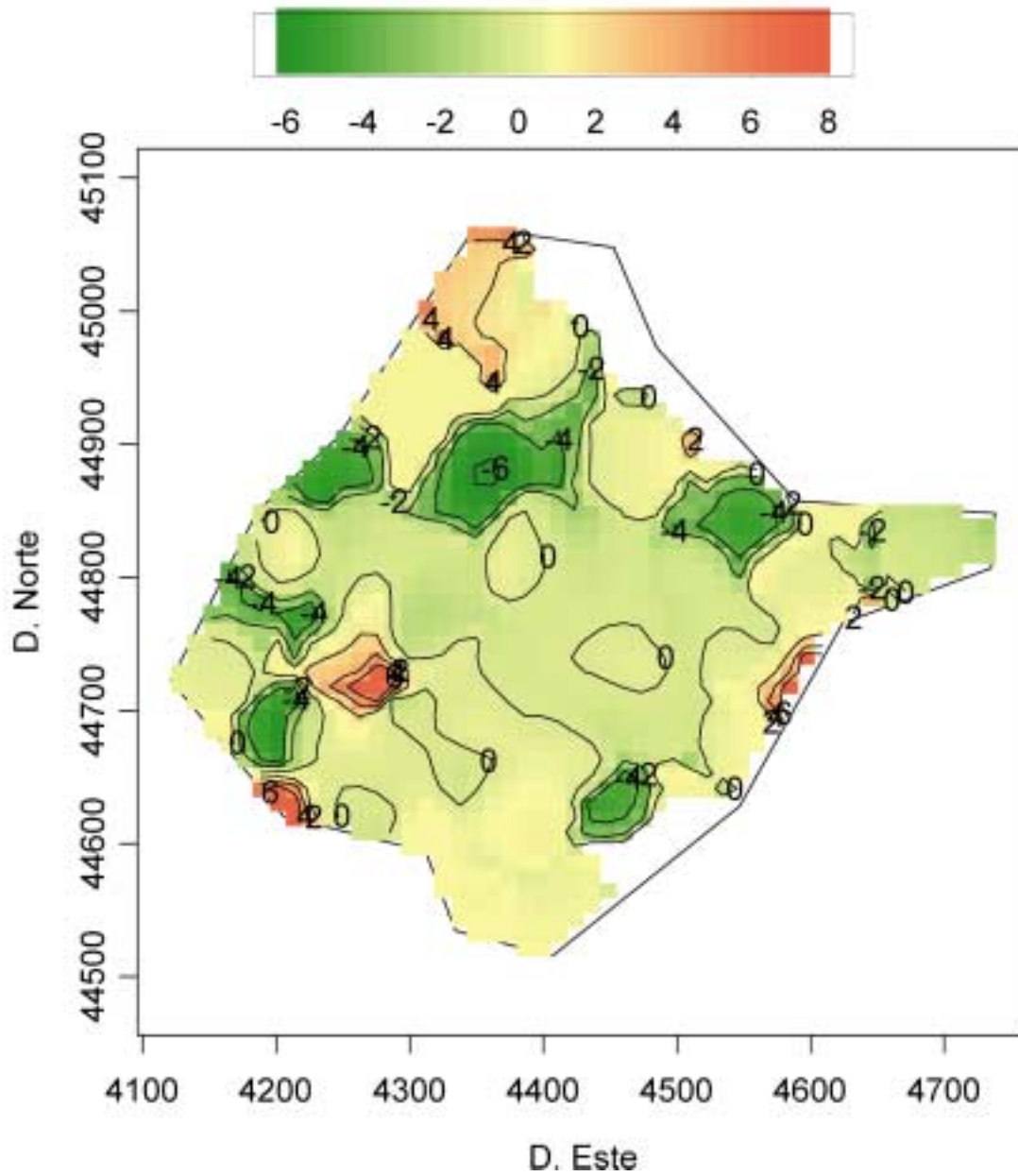


Figura 9b. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura. Área metropolitana de Madrid. 1991-1997. Contornos de tolerancia al 95% en trazo grueso que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=3\text{km}$.

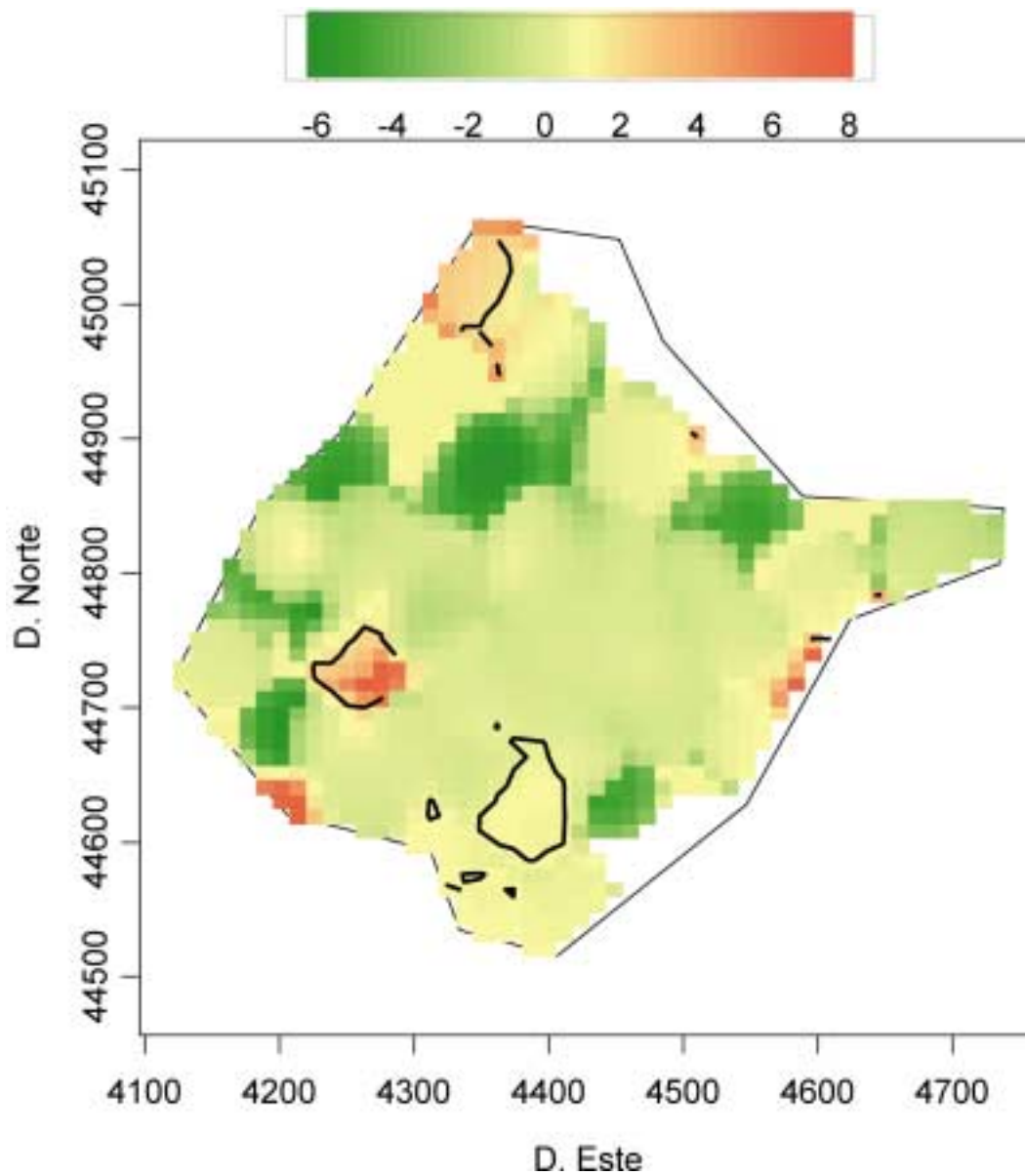


Figura 9c. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura con superposición de contornos municipales. Área metropolitana de Madrid. 1991-1997. Contornos de tolerancia al 95% en trazo grueso que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=3\text{km}$.

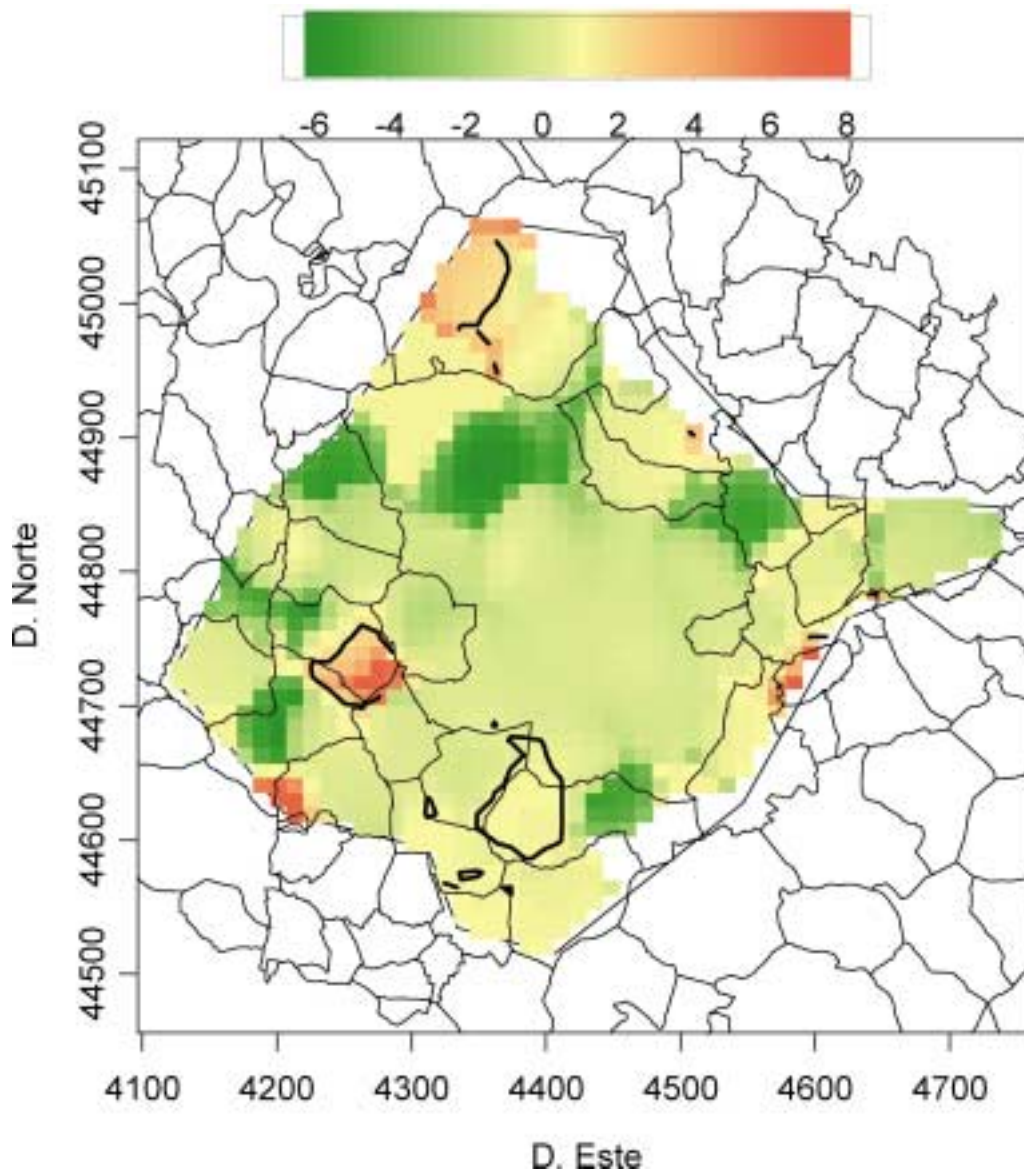


Figura 10a. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en la Comunidad de Madrid. 1991-1997. El parámetro de suavización es $h=7\text{km}$.

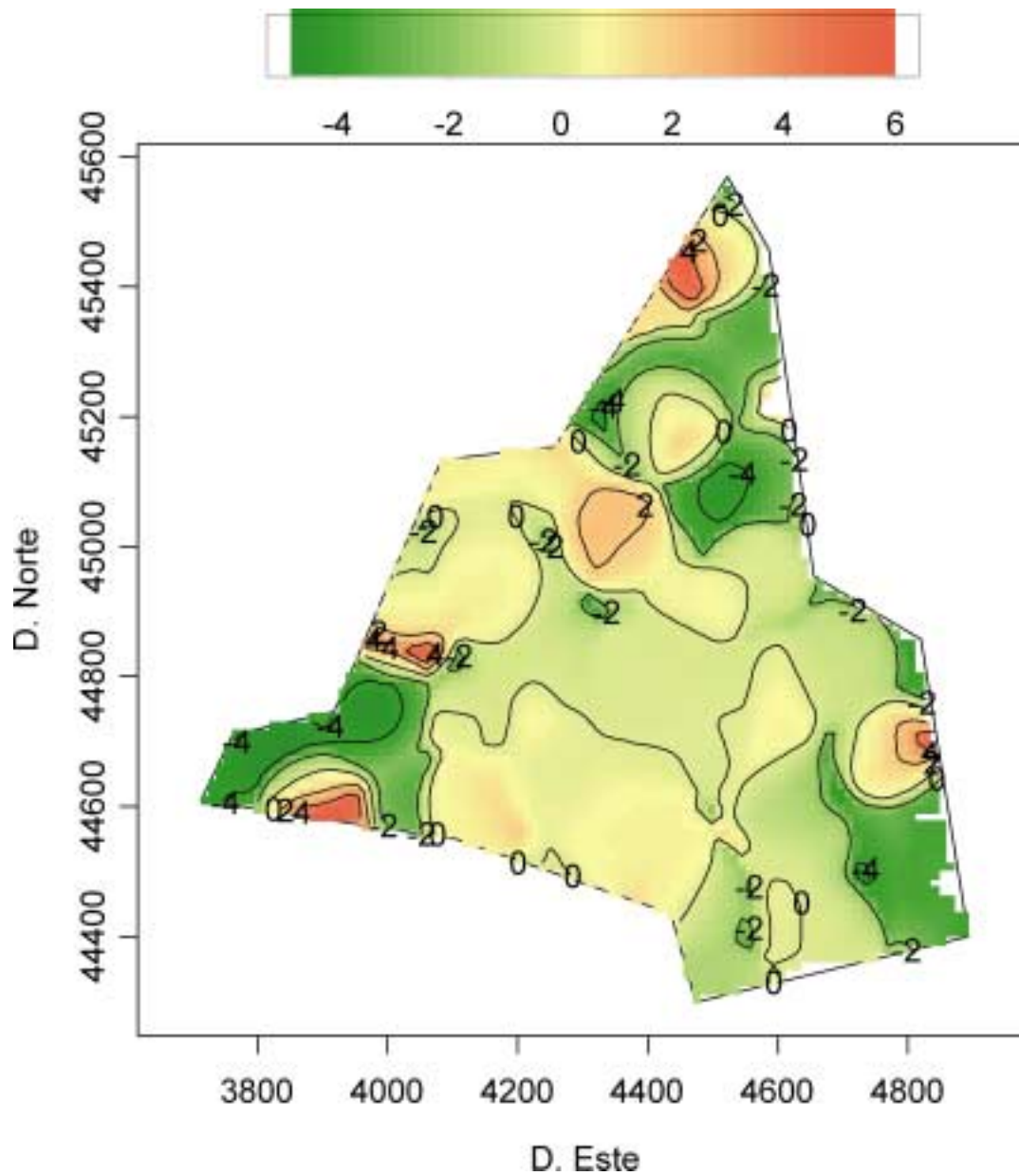


Figura 10b. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura en la Comunidad de Madrid durante 1991-1997. Contornos de tolerancia al 95% que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=7\text{km}$.

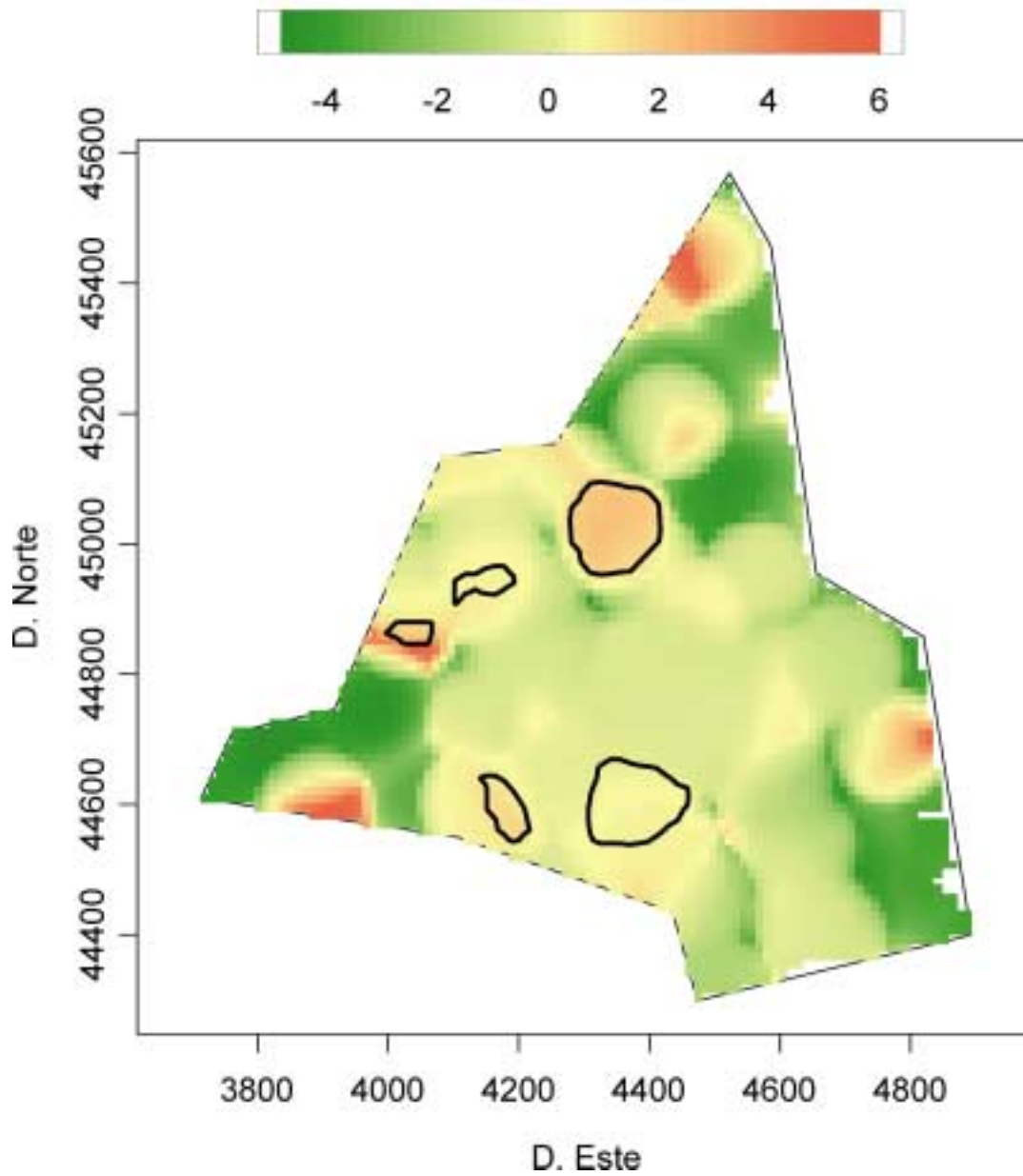
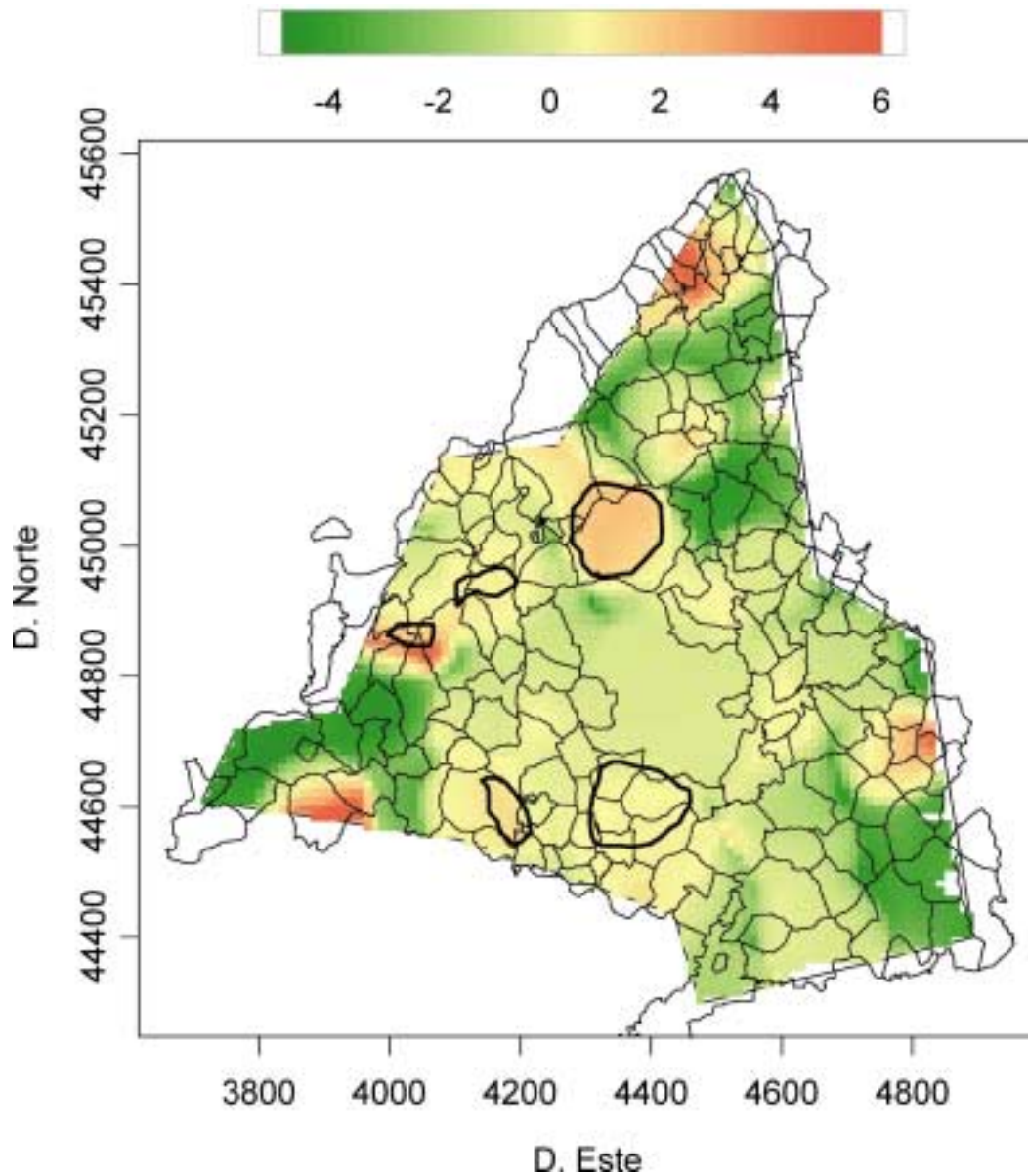


Figura 10c. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura en la Comunidad de Madrid durante 1991-1997, con superposición de contornos municipales. Contornos de tolerancia al 95% en trazo grueso que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=7\text{km}$.



ANÁLISIS CLÁSICO. RESULTADOS

En la Tabla IV mostramos la distribución de casos y controles respecto a las variables sexo, edad, municipios de residencia (con 5 o más casos), y estado civil. En esta tabla también se muestra la estimación del cambio de riesgo por la proximidad de las empresas del asbesto. La variable ha sido tomada como 1/distancia siguiendo la recomendación de Diggle. Como puede verse, en ninguno de los municipios analiza-

dos se encuentra un patrón de cambio definido. Esto puede interpretarse como que el lugar de residencia no tiene que ver con los tumores de pleura y peritoneo.

En la figura 11 se muestra la ubicación de los casos de mesotelioma por sexos en la Comunidad Autónoma. Se trata de defunciones por cáncer de pleura o peritoneo en las que se hacía explícito el diagnóstico de mesotelioma. Mientras que en el municipio de Madrid el 27% (73/269) de los tumores

Tabla IV. Distribución de casos y controles por sexo, edad, municipios y estado civil

	Casos	Controles	Mesoteliomas ¹	(1/distancia)		cerca vs lejos ³	
				OR	IC 95%	OR	IC 95%
Total	398	1499	116	0,976	0,846-1,126	1,031	0,813-1,308
Sexo							
hombres	228	797	78	0,976	0,804-1,185	0,880	0,640-1,210
mujeres	170	702	38	0,974	0,789-1,204	1,332	0,926-1,916
Media de edad	66,7	74,8	64,5				
Municipios ²							
Madrid (0796)	269	1103	73	1,032	0,882-1,207	1,021	0,768-1,356
Getafe (0650)	17	22	12	0,982	0,314-3,073	1,169	0,201-6,799
Móstoles (0920)	12	37	5	0,683	0,146-3,198	1,263	0,274-5,814
Alcorcón (0072)	9	32	3	0,551	0,081-3,756	1,905	0,203-1,783
Fuenlabrada (0587)	7	11	1	1,111	0,314-3,935	-	
Leganes (0745)	9	32	2	0,001	0,000-1,277		
Alcalá Henares (0053)	5	34	0	-			
Colmenar Viejo (0455)	5	2	0				
SS de los Reyes (1343) +	3 + 4	7 + 9	1 + 1				
Alcobendas (0066)							
Resto	58	211	18				
Estado civil							
Solteros/as	38 (9.5)	180 (12.0)					
Casados/as	264 (66.3)	765 (51.0)					
Viudos/as	89 (22.3)	541 (36.1)					
Separados legalmente	7 (1.8)	13 (0.9)					
Divorciados/a	0 (0.0)	1 (0.1)					

¹ Casos con mención específica a mesotelioma

² Con al menos 5 casos

³ cerca = < 2 km; lejos = 2 km o más

⁰ Código municipal

OR = Odds ratio

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%

de pleura-peritoneo se especifica el diagnóstico de mesotelioma en Getafe es el 70% (12/17). Considerando como casos exclusivamente los mesoteliomas de pleura y peritoneo (datos no mostrados en la tabla), en Madrid el OR para el inverso de la distancia es 0,928 (IC 95% 0,668-1,290) y en Getafe 0,656 (IC 95% 0,031-13,847). En el análisis cerca vs lejos las estimaciones de las OR son 1,108 (IC 95% 0,675-1,817) y 2,899 (IC 95% 0,257-32,653) para Madrid y Getafe respectivamente.

En la Tabla V mostramos el análisis de la distancia mínima a cada una de las 13 ubicaciones seleccionadas de empresas del asbesto. Ninguna de las pruebas de incremento del riesgo con la proximidad es estadísticamente significativa.

Tabla V. OR e intervalos de confianza al 95% asociados a la distancia mínima (1/distancia) a cada una de las instalaciones

Empresas	OR	IC 95%
1	0,840	0,648 - 1,088
2	1,111	0,787 - 1,568
3	0,916	0,621 - 1,352
4	1,355	0,186 - 9,850
5	0,016	0,000 - 227,725
6	2,567	0,371 - 17,781
7	1,098	0,709 - 1,700
8	1,039	0,446 - 2,421
9	1,146	0,103 - 12,707
10	2,813	0,033 - 237,527
11	1,404	0,528 - 3,734
12	0,682	0,240 - 1,941
13	2,961	0,779 - 11,250

En la tabla VI mostramos información anonimizada sobre las empresas relacionadas con el asbesto en Madrid.

En la tabla VII presentamos la evaluación del riesgo relativo de residir en cada uno de los municipios tomando al "resto" como referencia. Como puede observarse existe un exceso de riesgo estadísticamente significativo en Getafe y en Colmenar Viejo. Este análisis está ajustado por edad, sexo, estado civil, nivel de paro, analfabetos y tamaño de hogar. Es interesante comprobar la confirmación de los resultados de la comparación de intensidades de análisis de la mortalidad como proceso puntual y este análisis clásico por regresión logística. La odds ratio obtenida para Getafe cuando se consideran como casos exclusivamente los que figura el dato histológico de 'mesotelioma' en el certificado de defunción es de 7,2. El riesgo es elevado en ambos sexos, pero es más alto en mujeres aunque la estimación es poco precisa, dado que el intervalo de confianza es muy amplio, pero estadísticamente significativa.

En la figura 12 se presentan las razones de intensidad espacial de la mortalidad sólo considerando los mesoteliomas. Estos mapas apuntan al exceso de riesgo en Getafe y en Boadilla del Monte aunque en este último municipio sólo residía un caso.

En la figura 13 se muestra la distribución de mesoteliomas de peritoneo y pleura en la Comunidad Autónoma. La representación de los mesoteliomas de peritoneo tiene importancia debido a que se ha publicado que los mesoteliomas de peritoneo requieren exposiciones especialmente altas al asbesto.

Tabla VI. Empresas relacionadas con el asbesto en Madrid

CNAE	Actividad de la empresa	Año alta	Año baja	Localidad	Cod ¹
E-1	504.02	1992		MADRID	1
E-2	Construcción: preparación de obras, demolición y movimiento de tierras,excavaciones. Edificación y obras públicas (sin predominio). Demolición	1992		ARANJUEZ	
E-3	363.0	1991		ARGANDA DEL REY	
E-4	504.0	1991		GETAFE	
E-5	482.0	1990	1996	ALCALA DE HENARES	
E-6	501.0	1988	1992	MADRID	
E-7	501.0	1987		MADRID	
E-8	501.0	1987		MADRID	2
E-9	843.0	1987	1992	ALCALA DE HENARES	
E-10	363.0	1987		ALCALA DE HENARES	
E-11	501.0	1987		MADRID	
E-12	504.0 ²	1988		MADRID	3
E-13	482.0	1987		ARGANDA DEL REY	4
E-14	363.0	1987		S. AGUSTIN DE GUADALIX	5
E-15	243.2	1986		GETAFE	6
E-16	342.0	1990	1993	MADRID	7
E-17	482.0	1989		VICALVARO	
E-18	501.0	1986		MADRID	
E-19	363.0	1986	1993	ARANJUEZ	8
E-20	504.0 ²	1996		FUENLABRADA	
E-21	843.0	1996		COMUN. AUT. MADRID	
E-22	645.0	1986	1995	VALDEMORO	9
E-23	363.0	1986	1992	FUENLABRADA	
E-24	243.2	1986	1990	VALDEMORO	10
E-25	753.0	1992	1997	TORREJON	11
E-26	251.2	1986	1990	RIVAS DEL JARAMA	12
E-27	381.0	1986	1988	MADRID	
E-28	482.0	1986	1992	ALCALA DE HENARES	13
E-29	316.0 ³	1999		FUENLABRADA	
E-30	504.0 ²	1999		MADRID	
E-31	843.0	1998		MADRID	
E-32	843.0	1998		MADRID	

¹ Este código corresponde al de la tabla V

² Construcción: preparación de obras, demolición y movimiento de tierras,excavaciones. Instalación de edificios y obras: instalaciones eléctricas, aislamiento térmico y acústico; fontanería y climatización Revocamiento: carpintería de: madera, materias plásticas,metálica, cerrajería. Revestimiento suelos y paredes, acristalamiento, pintura y otros trabajos de acabado de edificios y obras.

³ Con exclusión de material eléctrico.

CNAE: Clasificación Nacional de Actividades Económicas

Fuente: RERA

Tabla VII. OR e intervalos de confianza al 95% asociados a residir en cada uno de los municipios de Madrid tomando el 'resto' de municipios como referencia

Municipio	Casos (exp/no exp)	Controles (exp/no exp)	OR	IC 95%
Madrid	269/129	1103/396	0,725	0,540-0,972
Getafe	17/381	22/1477	2,847	1,445-5,609
Móstoles	12/386	37/1462	0,906	0,450-1,827
Alcorcón	9/389	32/1467	0,962	0,439-2,111
Fuenlabrada	7/391	11/1488	1,812	0,668-4,914
Leganés	9/389	32/1467	1,009	0,459-2,217
Alcalá	5/393	34/1465	0,598	0,227-1,581
Colmenar Viejo	5/393	2/1497	6,469	1,221-34,269
SS de los Reyes + Alcobendas	7/391	16/1483	1,406	0,547-3,613
Mesoteliomas¹				
Getafe	12/104	22/1477	7,215	3,197-16,281
hombres	7/71	13/784	4,366	1,609-11,852
mujeres	5/33	9/693	21,420	4,880-94,015

¹ Se han excluido los casos en los que no se especificaba "mesotelioma".
Estimaciones ajustadas por edad, sexo, estado civil, paro, analfabetismo y tamaño del hogar.

En la figura 14 se muestra la relación, en el grupo control, entre las variables socio-demográficas obtenidas de las 3724 secciones censales incluidas en el estudio. Las variables son: porcentaje de masculinidad (hombres/mujeres x 100), proporción de reemplazamiento (pobl 15-39 años/pobl 40-64 años), proporción de dependencia ((< 15 años + > 64 años)/población de 15-64 años), proporción de analfabetismo (pobl analfabeta/pobl nacida antes de 1986), proporción de actividad (pobl activa/ pobl de 16 años y más), proporción de ocupación (pobl ocupada/pobl activa), proporción de paro (parados/pobl activa) y promedio de personas por hogar. La figura muestra las nubes de puntos que relacionan todas las parejas de variables. En re-

sumen, pueden verse de forma gráfica las relaciones lógicas entre mayor proporción de población dependiente y menos población activa, la relación entre analfabetismo y paro, la mayor proporción de población activa y porcentaje de masculinidad.

En la figura 15 mostramos además mediante una función de suavización la relación entre las variables edad, analfabetos, paro y tamaño del hogar y el riesgo de morir por un tumor de pleura-peritoneo.

El riesgo parece incrementarse en relación con los niveles altos de paro y analfabetismo y disminuir con la edad a la defunción y el tamaño del hogar.

Figura 11. Distribución de mesoteliomas por sexos en la Comunidad de Madrid.

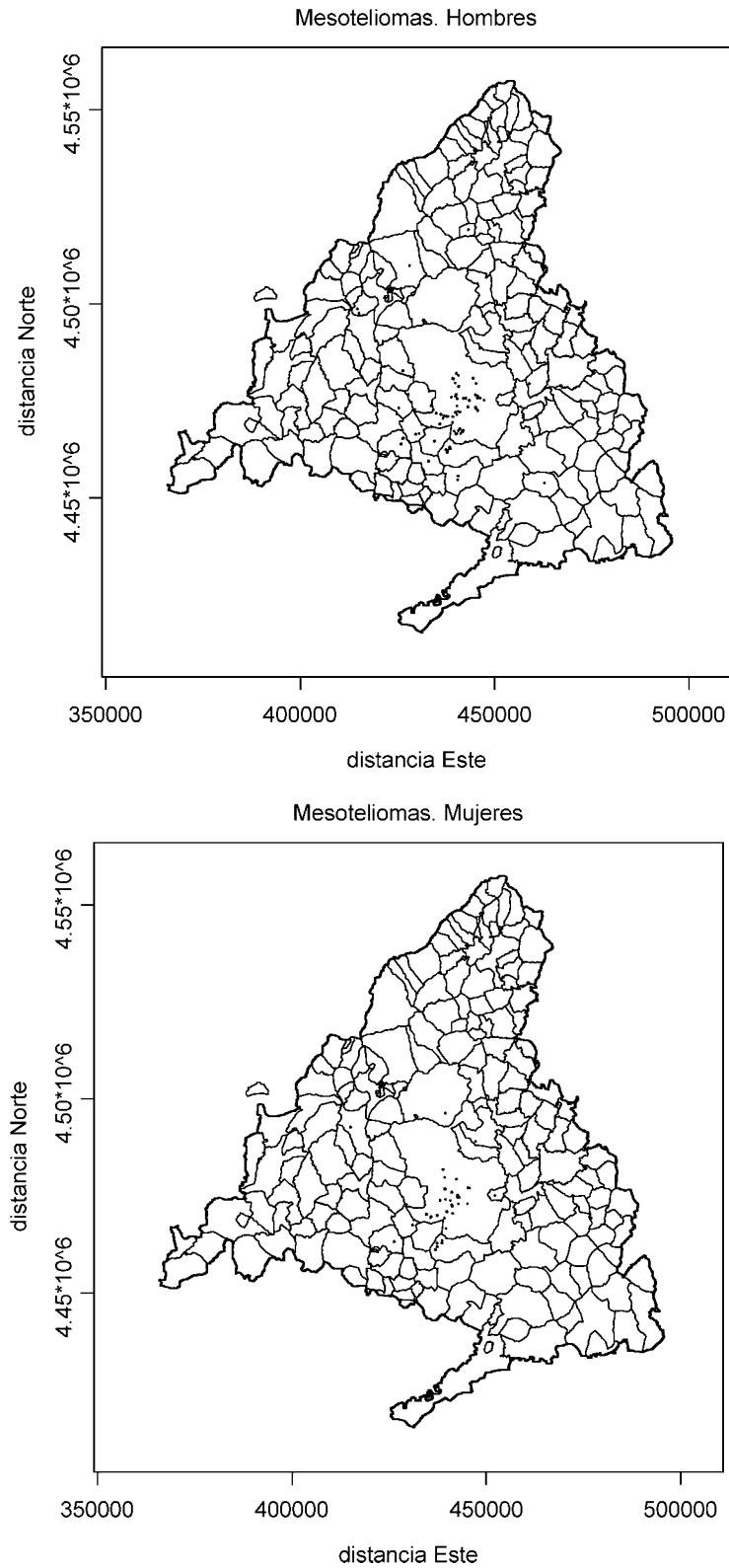


Figura 12a. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por mesotelioma. Area metropolitana de Madrid. 1991-1997. El parámetro de suavización es $h=3\text{km}$.

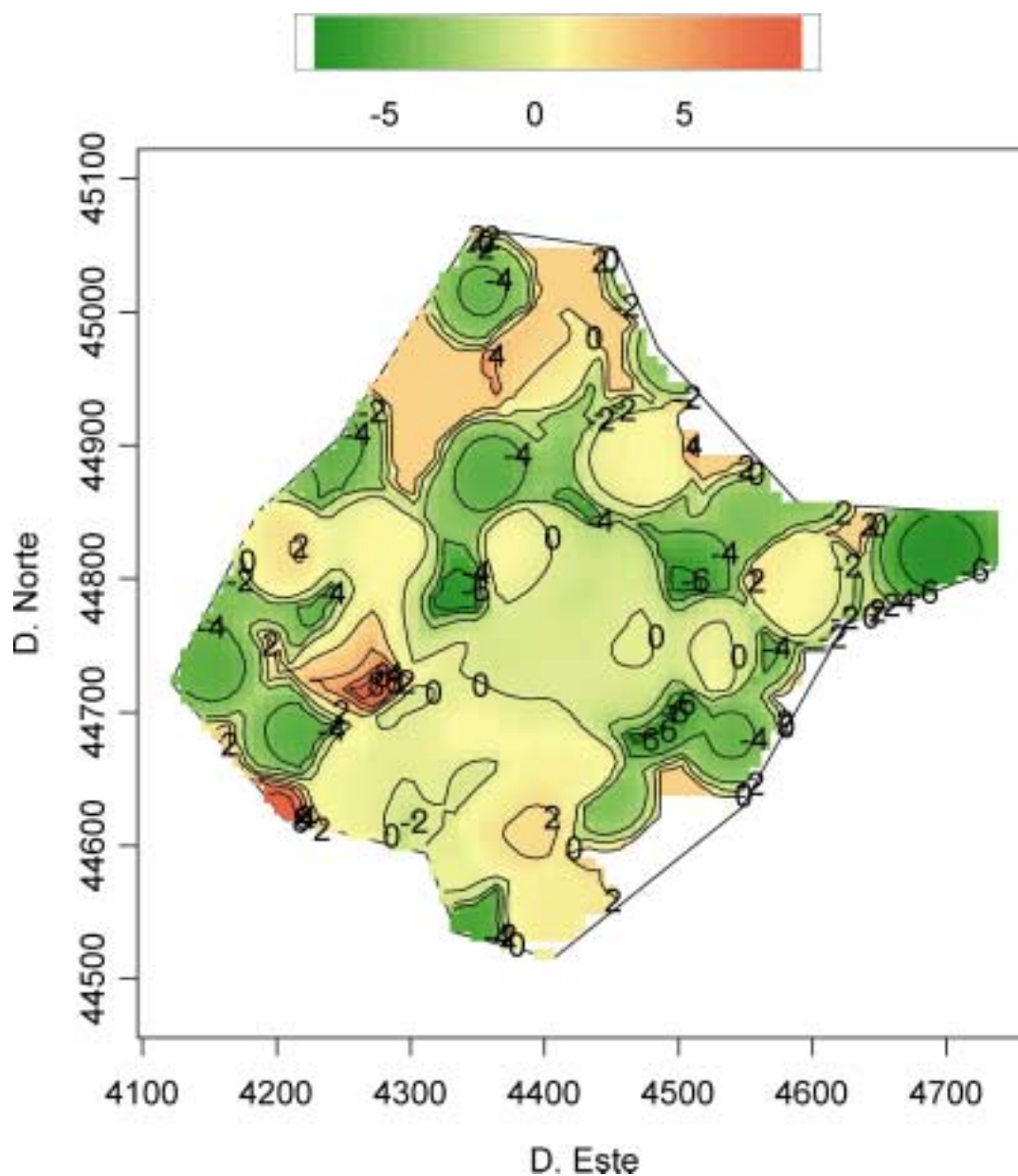


Figura 12b. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por mesotelioma. Area metropolitana de Madrid. 1991-1997. Contornos de tolerancia al 95% en trazo grueso que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=3\text{km}$.

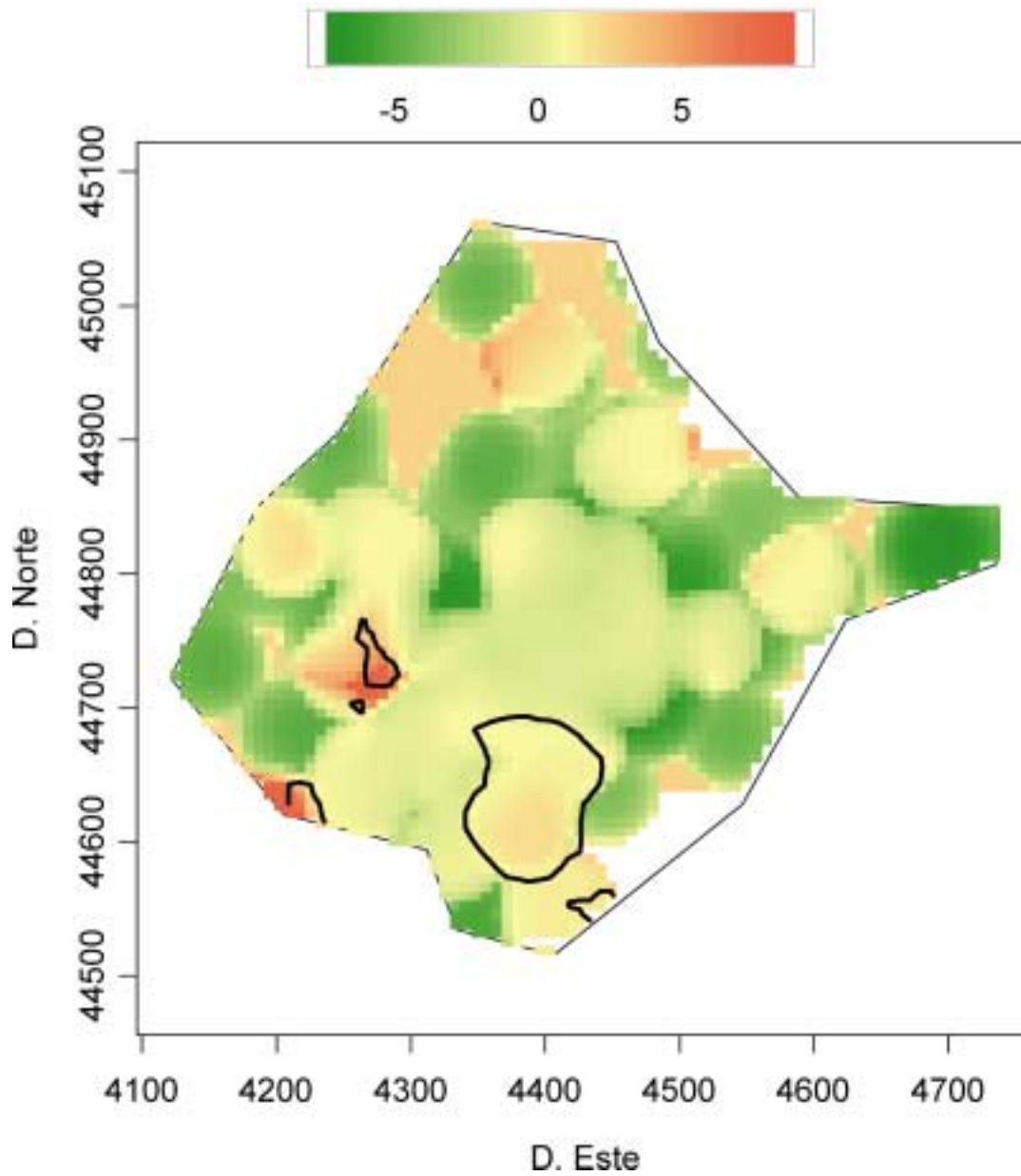


Figura 12c. Estimación del logaritmo del riesgo relativo de mortalidad por mesotelioma con superposición de contornos municipales. Área metropolitana de Madrid. 1991-1997. Contornos de tolerancia al 95% en trazo grueso que marcan las zonas con exceso de riesgo. El parámetro de suavización es $h=3\text{km}$.

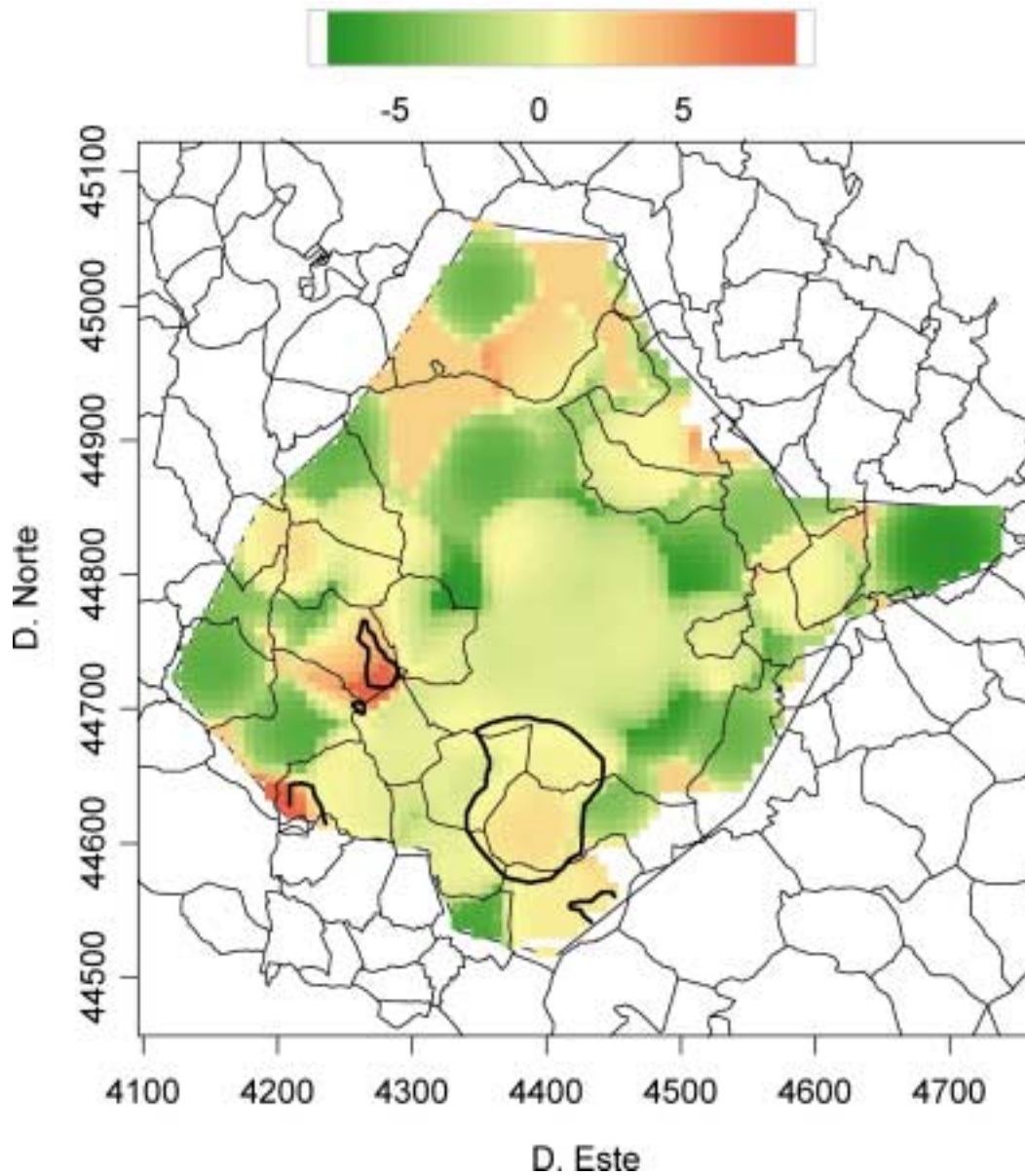


Figura 13. Distribución espacial de las defunciones por mesotelioma de pleura y peritoneo.

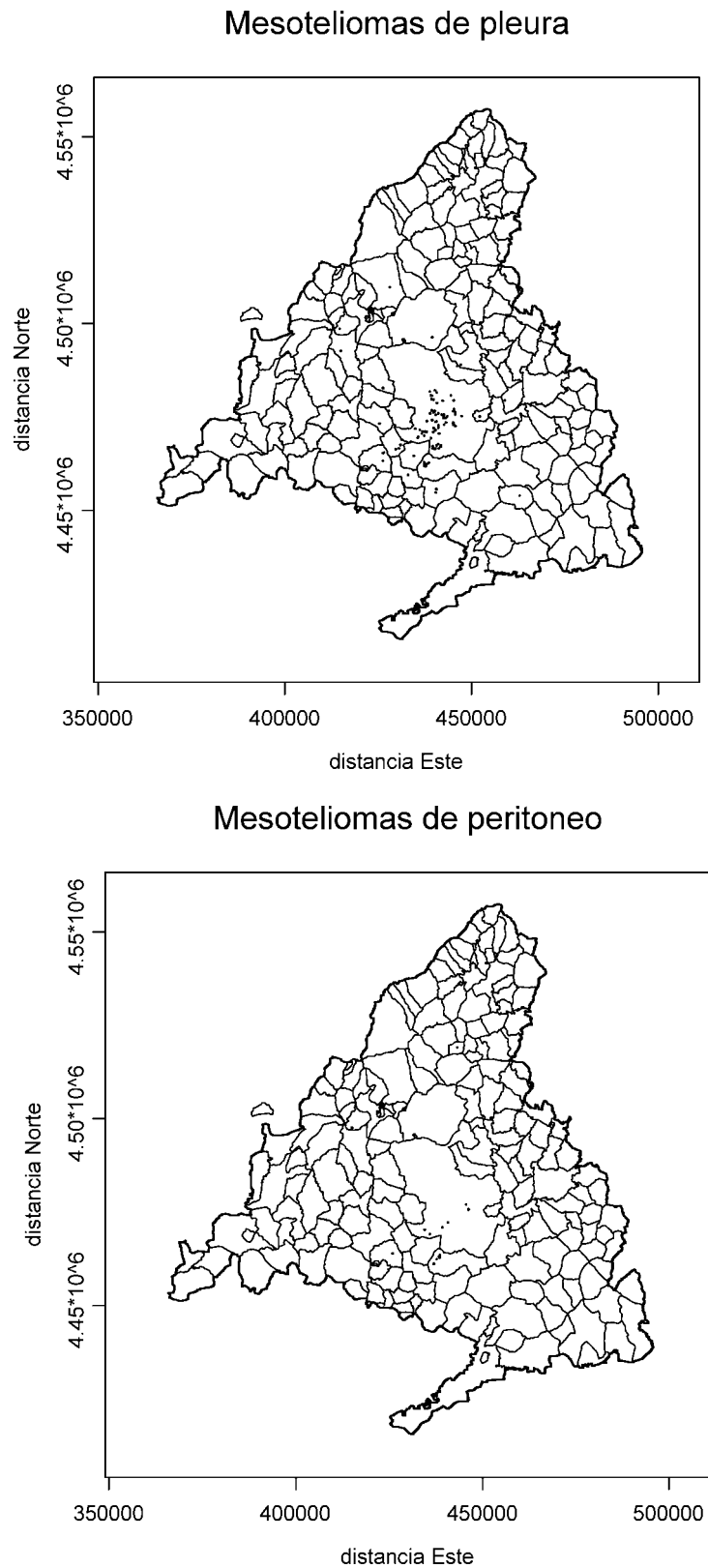


Figura 14. Relación, en el grupo control, entre las variables socio-demográficas incluidas en el estudio derivadas de las secciones censales.

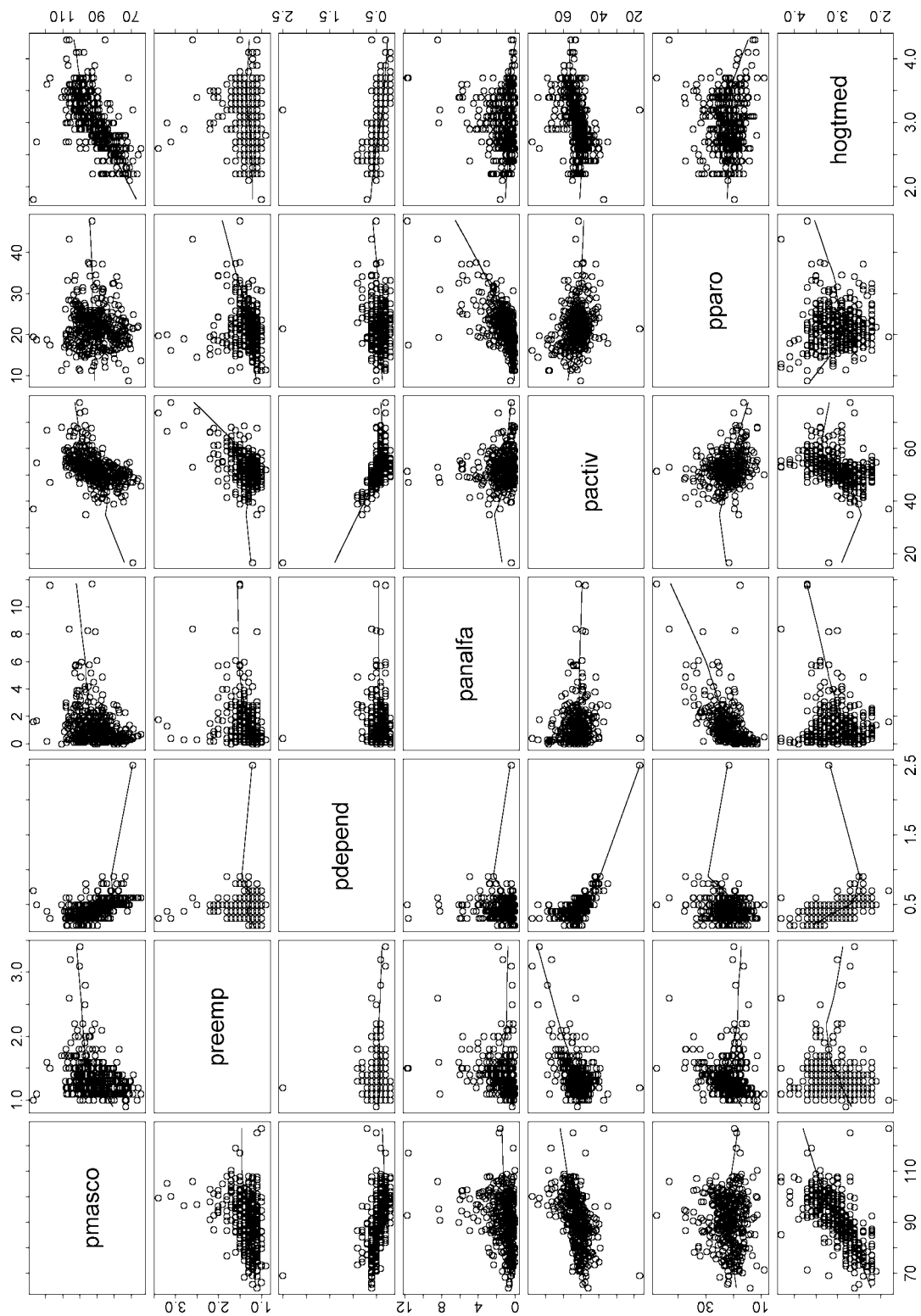
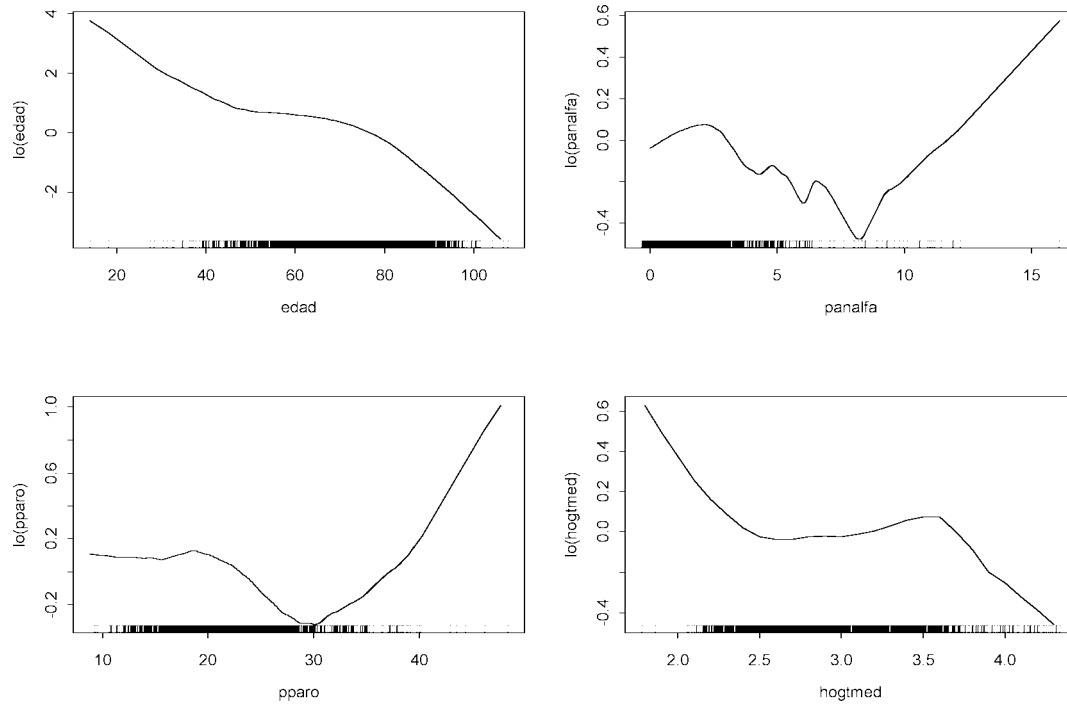


Figura 15. Estimación no-paramétrica del riesgo de morir por un tumor de pleura-peritoneo en función de la edad, porcentaje de analfabetos, parados y tamaño medio del hogar.



UTILIDAD DE LA CODIFICACIÓN DE LAS CAUSAS MÚLTIPLES EN LOS BED

DIFERENCIAS DE PATRONES ESPACIALES ENTRE MENCIONES Y CAUSA BÁSICA DE DEFUNCIÓN

Hemos seleccionado los tumores de encéfalo (CIE: 191), linfomas de Hodgkin (CIE: 201) y linfomas no hodgkinianos (CIE: 200, 202) para comprobar las diferencias en el patrón espacial que surgen de utilizar la causa básica de defunción o las menciones a esa causa en los certificados de defunción.

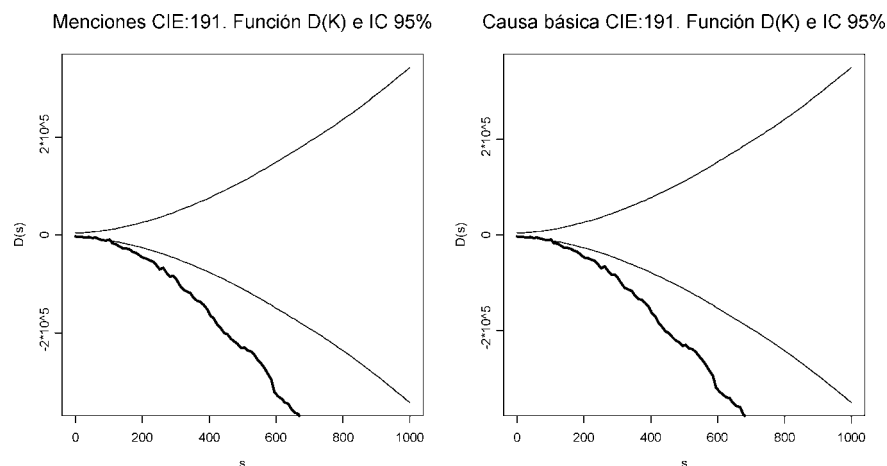
Cáncer de encéfalo

Para comprobar las diferencias en el patrón empleamos la diferencia de funciones $K(s)$ en ambas situaciones. En la figura 16 mostramos el cáncer de encéfalo.

El número de menciones/causas es 1648/1586 (1,04). No se observan diferencias entre ambos criterios. El patrón es opuesto a la agregación de casos. La agregación de la población (grupo control) es muy superior a la que tienden a presentar los casos de cáncer de encéfalo. La diferencia entre ambos criterios son 62 certificados que en su mayoría corresponden a la rúbrica 279.5 (Sida).

Rúbrica CIE	496	1519	1950	1991	2500	2795	4019	4149	4939
Número de casos	3	1	1	1	2	51	1	1	1

Figura 16. Cáncer de encéfalo. Diferencias de funciones K para Madrid (área metropolitana) a las distancias 0-1000 metros.



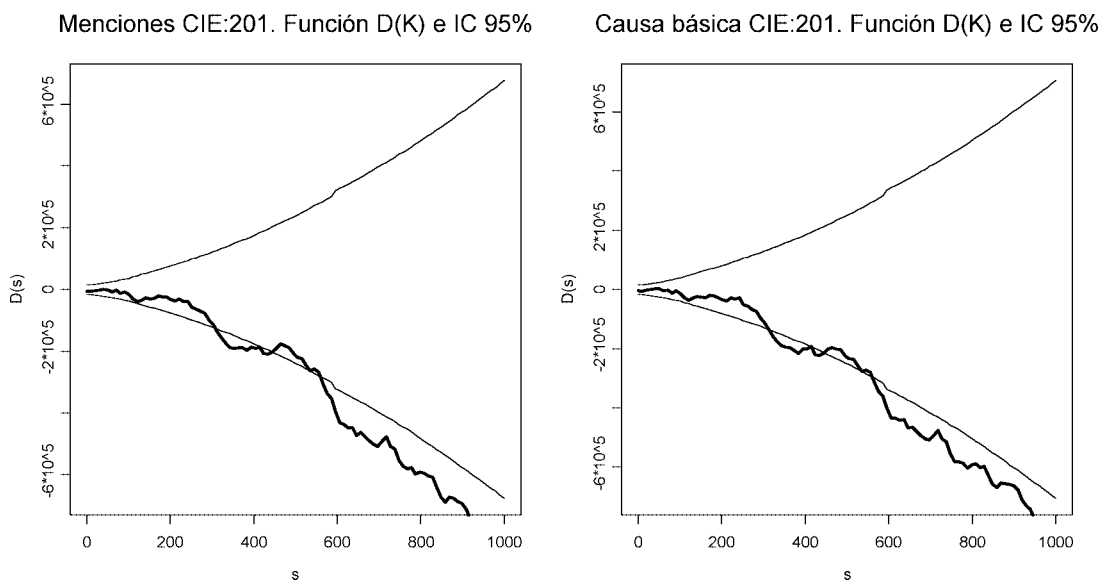
Linfoma de Hodgkin

En la figura 17 mostramos el linfoma de Hodgkin. El número de menciones/causas es 314/293 (1,07). No se aprecian diferencias en el patrón entre ambos criterios.

Como en el caso anterior la agregación del grupo control es superior a la que muestran los casos de linfoma de Hodgkin. También como en el caso anterior la mayor parte de causas básicas en la diferencia de criterios corresponde a 279.5.

Rúbrica CIE	185	1629	1643	2028	2050	2795	3229	4571	5751	7958
Número de casos	1	1	1	1	1	10	1	1	1	3

Figura 17. Linfoma de Hodgkin. Diferencias de funciones K para Madrid (área metropolitana) a las distancias 0-1000 metros.



Linfomas no hodgkinianos

En este tumor existen mayores diferencias entre menciones/causas 3429/3126 (1,10). Como en los casos anteriores las diferencias corresponden a 279.5 (249 casos). Este tumor sí muestra un patrón de agregación espacial en el rango de 0-400 metros. En la figura 18 se muestran las

funciones por separado y en el mismo gráfico en la figura 19. Es interesante observar que la agregación de casos parte desde 0 metros. Esto indica la coincidencia espacial de algunos casos. Es decir que en los años de estudio hay casos de LNH que residían en el mismo edificio o edificios colindantes en una frecuencia superior a la de las defunciones en general.

Rúbrica CIE	119	270	1177	1460	1509	1519	1590	1629	1899	1910	2019
Número de casos	2	2	2	2	2	2	3	2	2	4	1
Rúbrica CIE	2080	2795	2849	3074	3239	3429	4149	4254	4409	4532	4939
Número de casos	2	249	2	1	2	2	4	3	2	2	2
Rúbrica CIE	5579	5609	5715	7331							
Número de casos	2	2	4	2							

Figura 18. Linfomas no hodgkinianos. Diferencias de funciones K para Madrid (área metropolitana) a las distancias 0-1000 metros.

Menciones CIE:200, 202. Función D(K) e IC 95% Causa básica CIE:200,202. Función D(K) e IC 95%

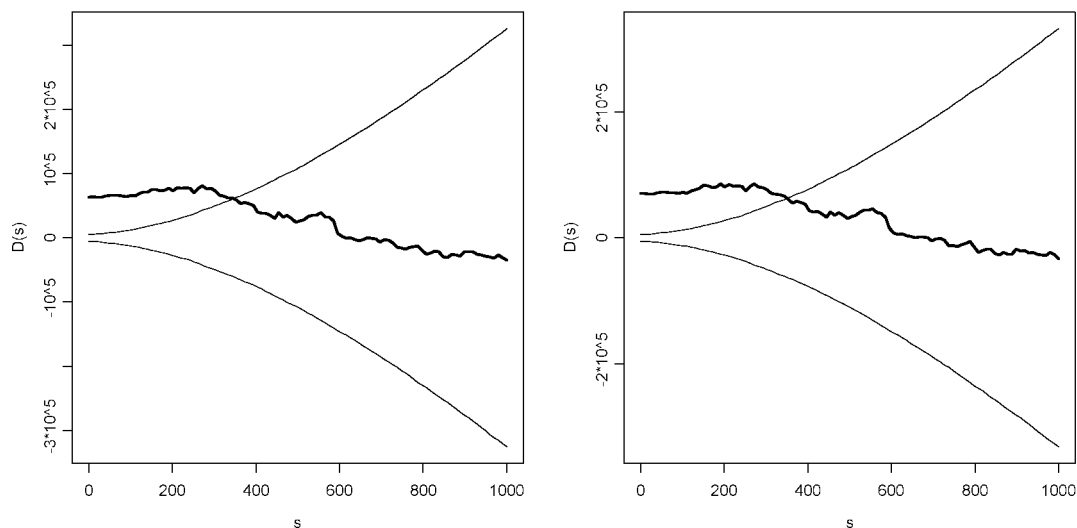
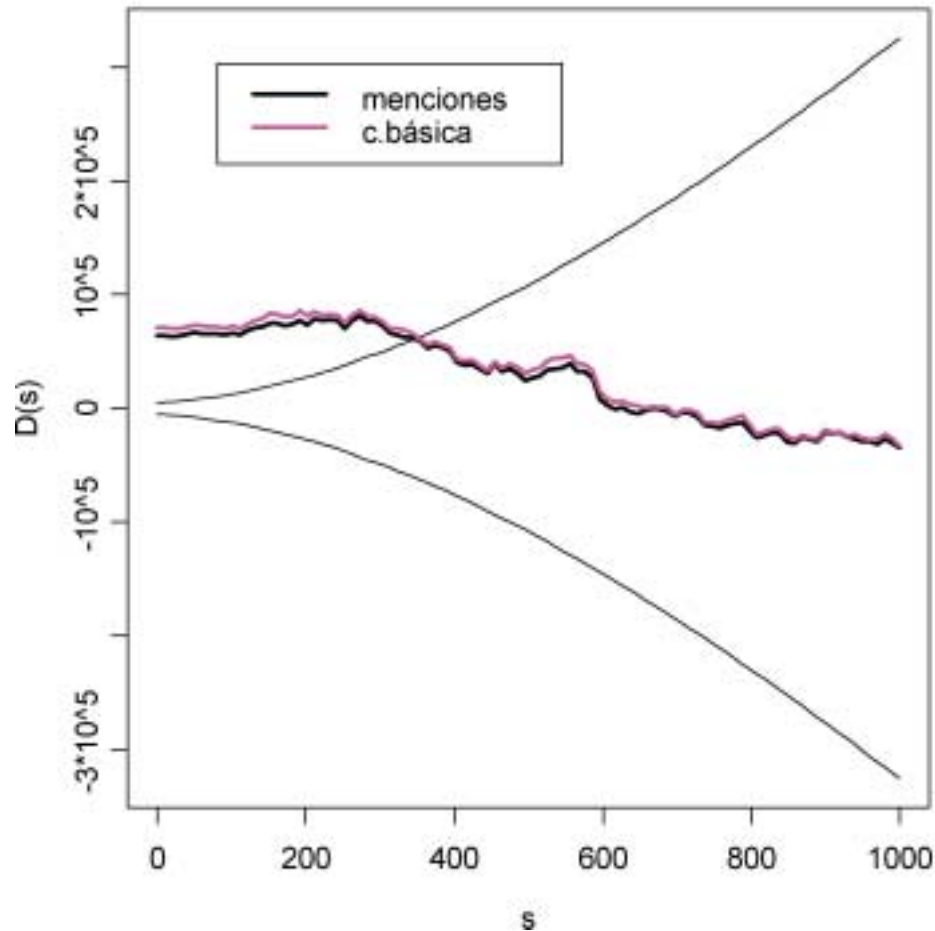


Figura 19. Linfomas no hodgkinianos. Diferencias de funciones K en menciones y causa básica de defunción.

LNH Menciones y c.básica. Función D(K) e IC 95%



La comparación que se hace con esta técnica es una comparación cruda. Puede tener interés explorar las diferencias al menos por grupos de edad. A la vista de estos resultados, para el estudio de patrones de agregación, al menos en los tumores considerados, es indiferente usar menciones o causa básica.

Esta técnica parece muy eficiente para la exploración sistemática de agregaciones por utilizar un único grupo control que muestre la distribución de la población. Si bien el grupo control puede ser insuficiente en el caso de los linfomas no hodgkinianos (3429 casos frente a 1500 controles).

Los linfomas no hodgkinianos muestran un patrón de agregación en Madrid que merece ser estudiado debido a la importancia que ha adquirido este tumor. Este patrón

parece independiente de la mortalidad por SIDA, ya que no existen prácticamente diferencias entre el estudio de menciones y causas básicas.

DISCUSIÓN

La georreferenciación de los domicilios de residencia de los fallecidos añade una nueva dimensión al estudio de la mortalidad. Las principales ventajas son la flexibilidad que proporciona para las agrupaciones de casos y codificaciones posteriores y la eficiencia de todo el proceso. La georreferenciación es un procesamiento informático posterior al registro de la mortalidad. Esta información, importada por cualquier SIG, puede vincularse a cualquier otro fichero que contenga límites geográficos con independencia de su nivel (municipio, sección censal, etc) o estructura. Esto puede suponer un cambio cualitativo en el estudio de la mortalidad o morbilidad.

Este estudio ha mostrado, con un diseño caso-control, 1) una agregación de casos de cáncer de pleura-peritoneo en el rango de distancias de 200-400 metros en la Comunidad de Madrid, 2) una agregación de casos de cáncer de pleura-peritoneo en el municipio de Getafe, 3) un exceso de riesgo de muerte por mesotelioma en el municipio de Getafe.

Aunque el planteamiento de este estudio era fundamentalmente exploratorio, pues creemos que es el primero de su naturaleza que se realiza en Madrid, y sus resultados son prometedores, es conve-

niente discutir algunos aspectos de su diseño.

La selección del grupo control buscaba conocer la heterogeneidad espacial de la mortalidad, es decir, poder extraer del análisis la distribución de la población. Por ello se hizo mediante un muestreo estratificando únicamente por año de defunción y sexo. En este grupo control no se han excluido patologías, lo que podría estar incluyendo algún tipo de sesgo, que habría que revelar. El análisis empleado mediante la diferencia de funciones K en casos y controles y la razón de intensidades, es un análisis crudo y los resultados podrían estar alterados por la presencia de variables de confusión imposibles de controlar. Sin embargo, el análisis por municipios de residencia empleando regresión logística, que sí contempla la existencia de variables de confusión, apunta también hacia el incremento del riesgo en el municipio de Getafe.

Respecto a la obtención de las coordenadas topográficas de los domicilios desconocemos la precisión de esta estimación aunque, como ya comentamos, parece suficiente para los análisis espaciales. Otra forma de validación podría ser comparar la sección censal a la que pertenecen los domicilios y la asignada mediante el SIG. Este

procedimiento posiblemente requeriría acceder al censo y a los identificadores del registro de mortalidad, por lo que no puede hacerse de forma inmediata.

La librería Splancs⁽²²⁾ es un instrumento imprescindible para el estudio de la mortalidad como proceso puntual. Los procedimientos utilizados en esta monografía no están disponibles en los paquetes estadísticos estándar. El análisis espacial requiere programas gráficos sofisticados para generar rápidamente y de forma muy flexible los mapas de puntos de casos y controles, los gráficos de contornos o los mapas temáticos. Generalmente los SIG permiten estas funciones gráficas, pero carecen de las funciones analíticas. Rowlingson y Diggle en 1991 desarrollaron en la Universidad de Lancaster la librería Splancs para el paquete estadístico S. Esta librería además de las funciones analíticas, contiene otras funciones básicas pero de gran utilidad, como la posibilidad de definir polígonos empleando el ratón, seleccionar puntos en un área, hacer un 'zoom' de una porción de un mapa o representar mapas. La librería Splancs está accesible en (<http://www.maths.lancs.ac.uk/~rowlings/Splancs/>) y una versión para Windows95 en <http://www.maths.lancs.ac.uk/~rowlings/Splancs/Florida/> También está disponible una versión para R (programa similar a S pero de dominio público bajo licencia GNU), <http://cran.r-project.org>

Existen otras librerías para análisis espacial como el módulo Spatial-Stat de S-Plus, o la librería Sm de Bowman y Azzalini⁽²³⁾. La librería Spatial-stat, aunque es la más completa, no contiene funciones para el análisis de estudios de casos y controles como proceso puntual y por tanto no ha sido utilizada en este estudio. La librería Sm acompaña al excelente libro de Bowman y Azzalini sobre técni-

cas de suavización en análisis de datos. En el texto citado pueden encontrarse ejemplos del análisis de un estudio caso-control sobre cáncer de laringe en el entorno de una incineradora y los 'scripts' que generan los gráficos y figuras. Nosotros hemos aplicado estas funciones en nuestro estudio obteniendo las figuras 20 y 21. En la figura 20 se muestran las 'superficies' de distribución del riesgo relativo (arriba) y su logaritmo (abajo). En la 21 está representada la superficie de diferencia de densidades espaciales estandarizadas (densidad/error estándar) y lo mismo mediante un 'contour plot' marcando las isolíneas que limitan los excesos y defectos de riesgo. En el caso del cáncer de pleura también parecen apuntar hacia las mismas áreas que en el análisis ya presentado. Las figuras tridimensionales, aunque muy espectaculares, no siempre son fáciles de interpretar y no parecen más útiles que los gráficos en dos dimensiones. Su empleo se enmarca sobre todo en la exploración gráfica de datos. En la figura 22 mostramos una representación de las isolíneas del logaritmo del riesgo relativo en toda la comunidad autónoma aplicando también las funciones de Bowman y Azzalini.

En la figura 23 se presentan los resultados del ajuste de un modelo de regresión logística en el que la variable central de análisis es una suavización de la posición (coordenadas x,y) de casos y controles, solamente para el municipio de Madrid. La representación de arriba es pues la superficie que dibuja la odds ratio suavizada y la de abajo lo mismo pero ajustada por edad. Ambas imágenes son muy similares. Nótese que la imagen ha sido girada 180° para que la zona sur de mayor riesgo no ocultara la zona norte. Los parámetros de suavización empleados han sido los que proporciona por defecto la función loess (lo()). En la figura 24 mostramos lo mismo pero ampliado a algunos municipios del área metropolitana y únicamente para los mesoteliomas.

En estas imágenes el patrón norte sur es mucho más evidente. Sin embargo, en la imagen tridimensional se hace más difícil detectar las áreas a que corresponden las zonas de mayor riesgo. La solución sería hacer un gráfico de contornos con estos resultados.

En el análisis de las distancias a las industrias no se han encontrado resultados positivos. Ello apuntaría a que la vía de exposición es ocupacional y no afecta al ambiente de su entorno geográfico. Aunque, en general, la población tiende a buscar un lugar de residencia próximo a su lugar de trabajo ello no siempre es así.

Los resultados de la exploración gráfica del patrón espacial y del análisis de municipios señalan a Getafe como un área de mayor riesgo, sobre todo para los mesoteliomas. En este municipio está ubicada la importante empresa Uralita en una zona industrial algo alejada del núcleo de población. Esta empresa está relacionada con la fabricación de fibrocemento y aislamientos. El grupo Uralita en 1998 tenía 5387 empleados y una facturación superior a los 140.000 millones de pesetas. La plantilla de la instalación de Getafe es de 228 trabajadores. En la información publicada (1999) por la empresa se comenta que como consecuencia de la nueva regulación del amianto en la Unión Europea, se ha puesto en marcha un proceso de transformación hacia tecnología sin amianto.

La circunstancia de que se hayan certificado 5 casos de mesotelioma en mujeres en el municipio de Getafe aconsejaría, en primer lugar y antes de pensar en formas de exposición no ocupacional, tratar de confirmar caso a caso la precisión de la información consignada en esos BED. Este comentario está fundamentado en comprobaciones preliminares realizadas por el Registro de Mortalidad que ha hecho sospechar la exis-

tencia de errores en la información contenida en algunos de los BED en los que figura este literal.

La gran mayoría de los mesoteliomas son causados por asbestos y la mayor incidencia en hombres indica que en su mayor parte son debidos a exposición ocupacional más que a otras exposiciones ambientales⁽¹⁸⁾. La exposición inicial de la mayor parte de los pacientes con mesotelioma se produjo 30 años antes de su diagnóstico. La tasa actual de mortalidad es un indicador de la exposición en años anteriores. El reciente trabajo de Peto y Decarli analiza la previsible evolución de la epidemia de mesoteliomas en Europa y comentan que en los próximos 20 años se duplicará el número de casos pasando de 5000 en 1998 a unos 9000 sobre el año 2018 disminuyendo posteriormente⁽¹⁸⁾.

Algunos estudios han mostrado la asociación entre exposición doméstica a asbestos y mesoteliomas, lo que ha sido un argumento más para la elección del tema de estudio. Mientras que la prevención es absolutamente la estrategia más efectiva para el control de los riesgos del asbestos, es una realidad que vamos a tener que afrontar un creciente número de casos de mesoteliomas en el futuro.

El proceso de análisis espacial en epidemiología ambiental tiene tres componentes: la detección de clusters, las interacciones temporo-espaciales y los riesgos derivados de fuentes conocidas de contaminación. Las dos primeras son de naturaleza descriptiva y exploratoria. Pero la tercera tiene una naturaleza más analítica y confirmatoria. Una vez que se conoce que una o unas áreas contienen una agregación de casos y existe la sospecha de que un foco contaminante tiene alguna relación, puede generarse una hipótesis y ponerla a prueba estudiando la fuerza de la aso-

ciación entre la enfermedad y la exposición al foco⁽²⁴⁾. Sin embargo, en estos estudios confirmatorios es crítico disponer de una variable de exposición que vaya más allá de la distancia al foco. En este contexto, disponer de datos de inmisión para poder hacer un análisis posterior sobre variables de exposición reales adquiere gran importancia, sobre todo si de esos resultados van a derivarse medidas de intervención.

Los métodos de georreferenciación, en general tienen una gran precisión. Ello hace que disponiendo de un SIG y conociendo las coordenadas de los domicilios, teóricamente se pueda reconstruir la dirección, ocasionando un posible problema de confidencialidad. Las soluciones que se podrían apuntar son el enmascaramiento de las coordenadas eliminando parte de su precisión. Por ejemplo, proporcionar las coordenadas en decámetros enteros o añadir dígitos aleatorios a las coordenadas sin

desvirtuar su localización. El 'enmascaramiento' de la ubicación real, por otra parte, podría tener la consecuencia de asignar a secciones censales incorrectas a los casos. Sin embargo creemos que la confidencialidad no debe llegar a ser un argumento para denegar la utilización de la información georreferenciada con fines de investigación en salud pública.

Por último comentar que el estudio de los mesoteliomas en Madrid sería más productivo si se estudiase la incidencia. En la mortalidad desconocemos el grado de subdiagnóstico con el que contamos. En Europa la razón de casos de muerte por cáncer de pleura/mesotelioma es de 1,6⁽¹⁸⁾, mientras que en nuestro estudio es de 3,4. Poder contar con un registro de cáncer poblacional en la Comunidad de Madrid sería de una ayuda inestimable, aunque es notoria la dificultad para su establecimiento dada la diversidad asistencial de la región.

Figura 20. Mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en la Comunidad de Madrid, 1991-1997. Representación en tres dimensiones de los patrones de distribución del riesgo relativo de muerte (arriba) y su logaritmo (abajo).

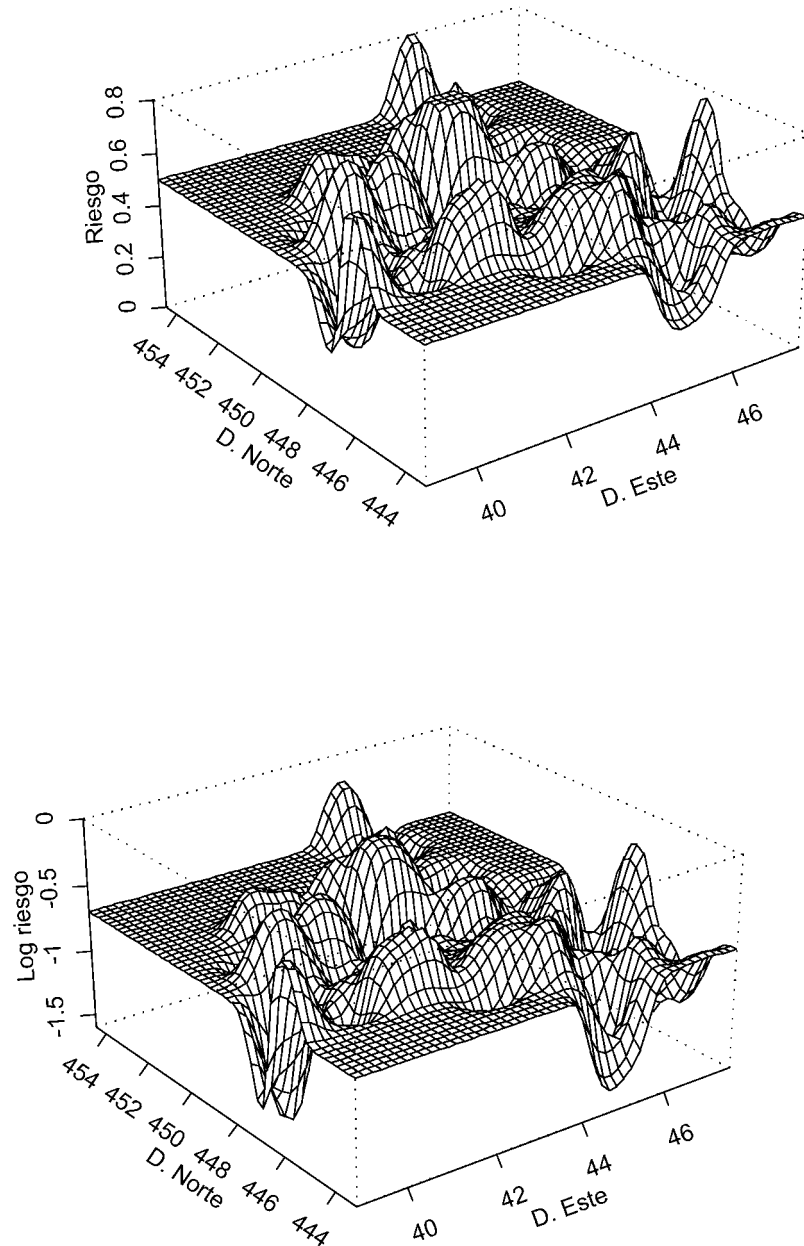


Figura 21. Mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en la Comunidad de Madrid, 1991-1997. Representación de la superficie que muestra la diferencia estandarizada de densidades (arriba) en tres dimensiones y el 'contour plot' (abajo).

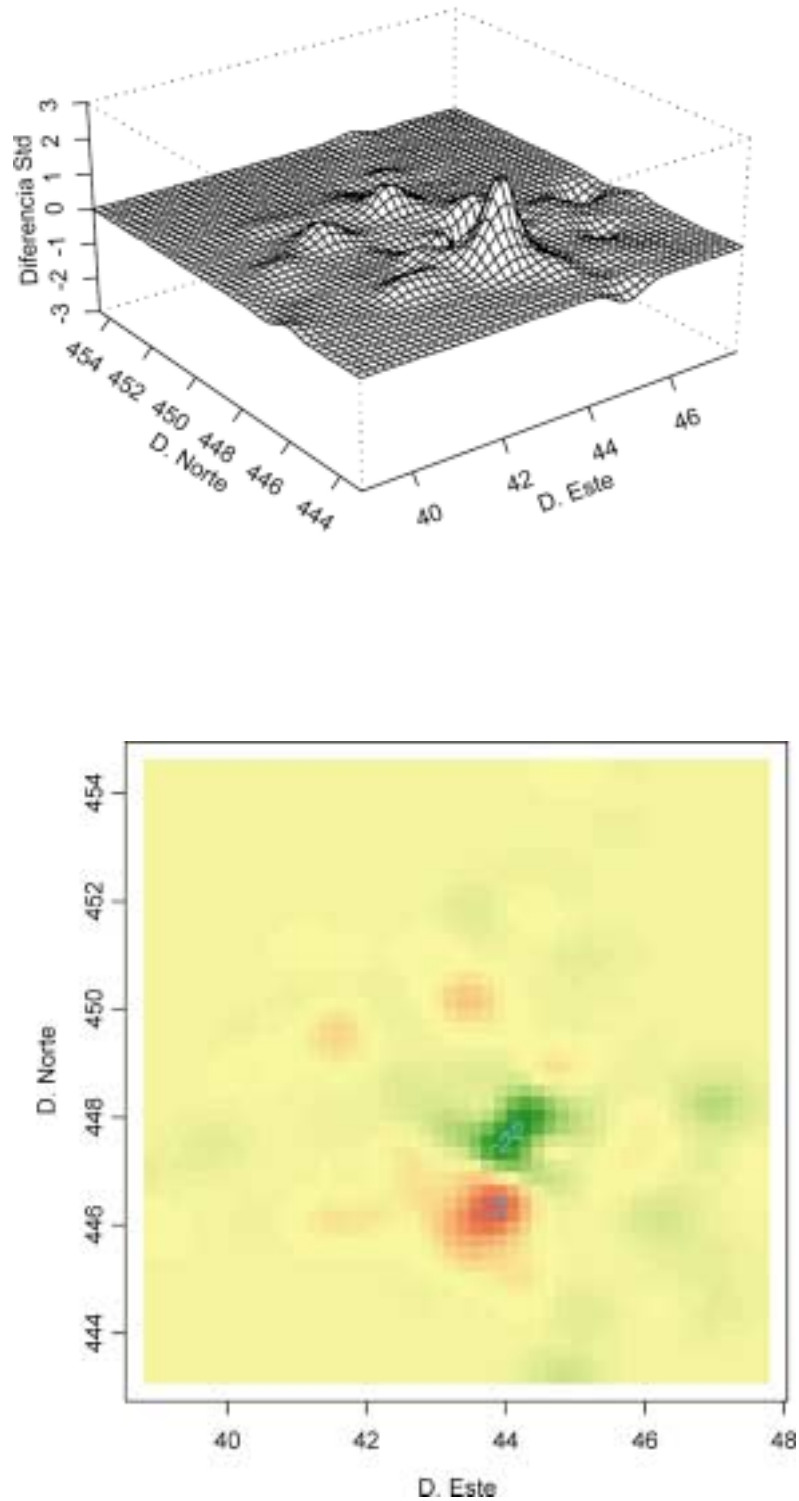


Figura 22. Mortalidad por cáncer de pleura y peritoneo en la Comunidad de Madrid, 1991-1997. Representación del logaritmo del riesgo relativo estimado mediante suavización kernel.

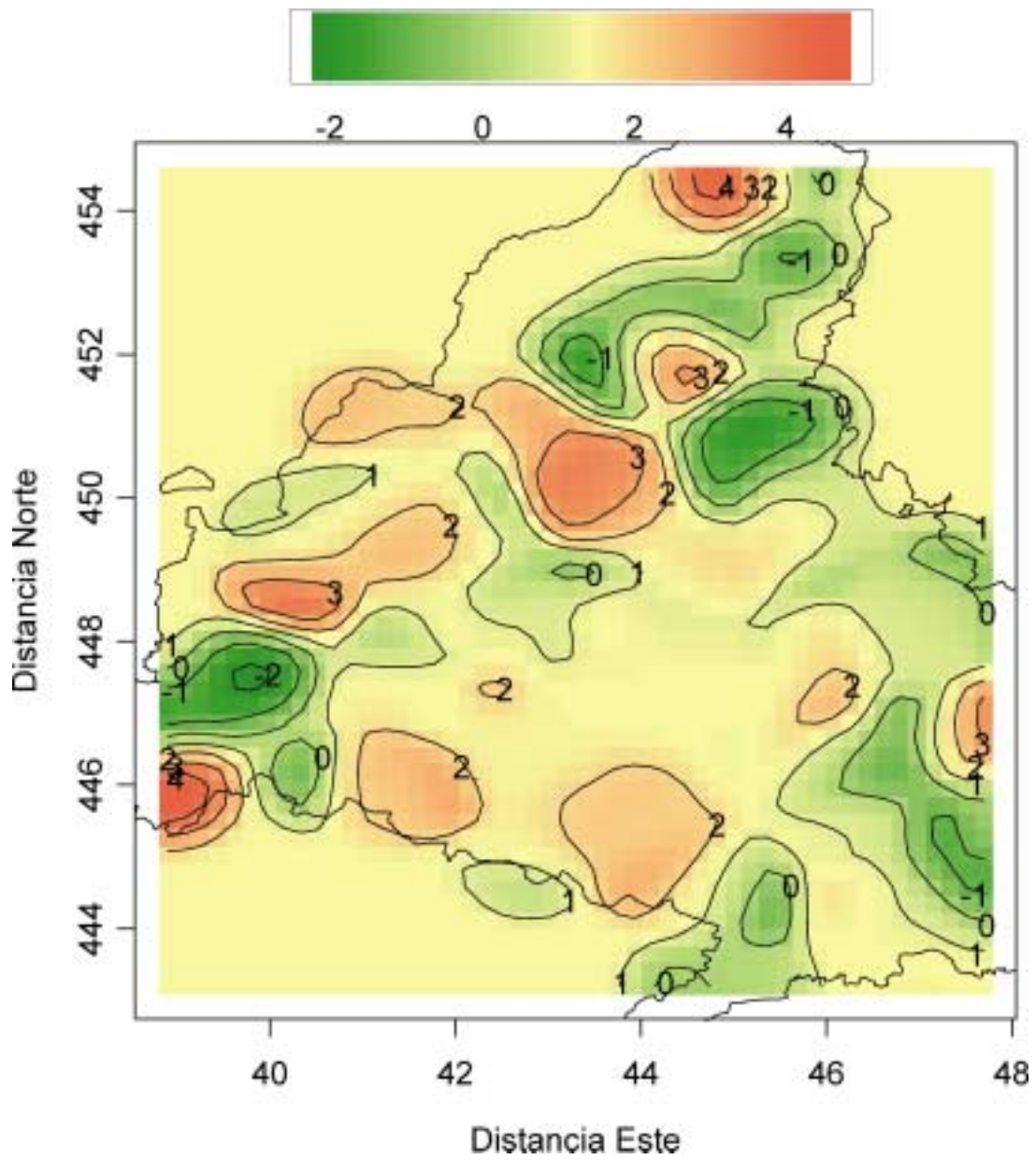


Figura 23. Estimación del logaritmo de la odds ratio de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura en el municipio de Madrid, 1991-1997. Estimación obtenida mediante un modelo GAM de regresión logística que incluye la posición (x,y) (gráfico de arriba) y la posición y la edad (abajo). La imagen ha sido rotada 180° para permitir apreciar el patrón norte-sur.

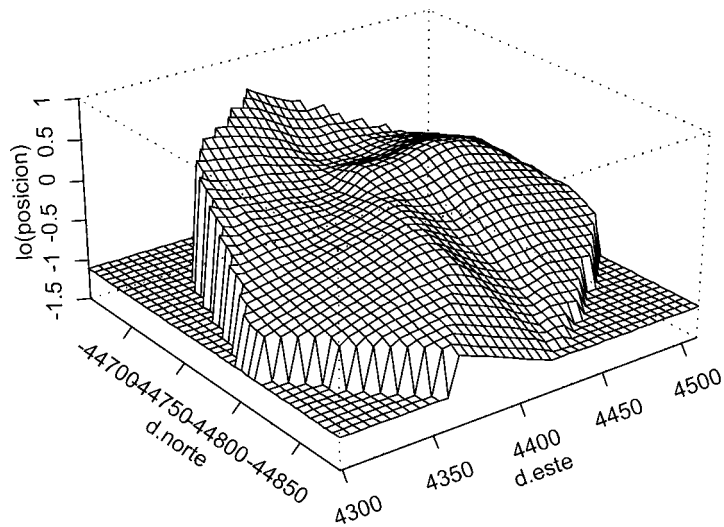
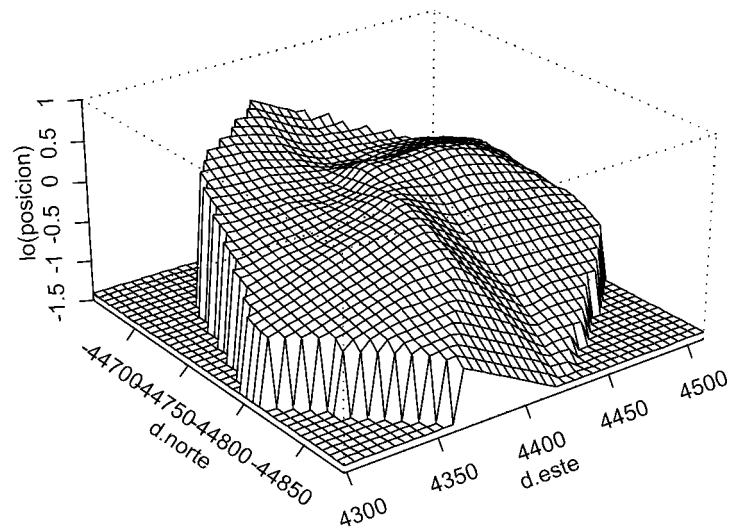
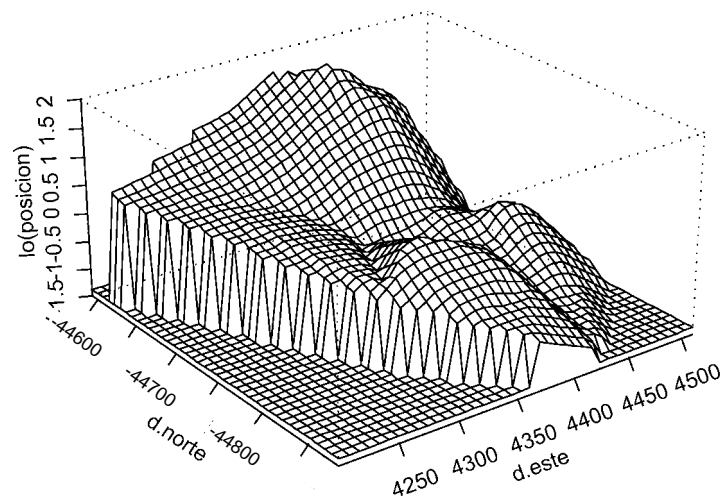
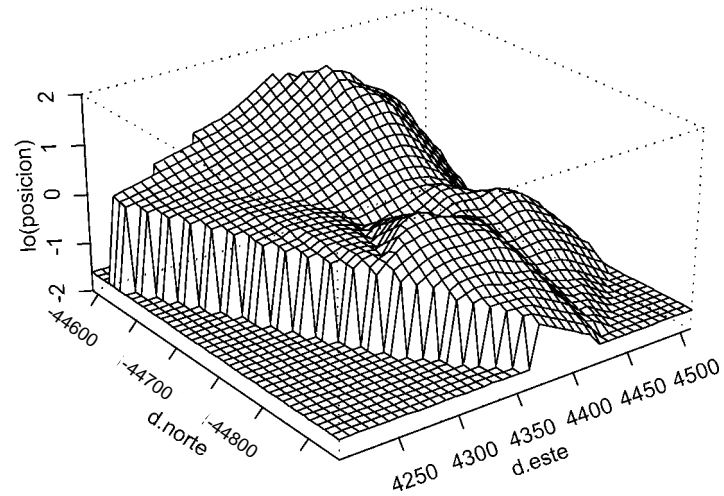


Figura 24. Estimación del logaritmo de la odds ratio de mortalidad por cáncer de peritoneo y pleura en los municipios de Madrid, Getafe, Móstoles, Alcorcón, Fuenlabrada y Leganés, 1991-1997. Estimación obtenida mediante un modelo GAM de regresión logística que incluye la posición (x,y) (gráfico de arriba) y la posición y la edad y sexo (abajo). La imagen ha sido rotada 180° para permitir apreciar el patrón norte-sur.



CONCLUSIONES

Resumiendo, este informe muestra:

1. La existencia de una agregación de casos de pleura-peritoneo y posiblemente mesoteliomas en el municipio de Getafe, detectado empleando datos del Registro de Mortalidad, apoyaría la realización de las siguientes acciones: 1) una confirmación caso a caso de la precisión de los BED con este diagnóstico y 2) en caso de que el resultado fuese positivo, la realización de un estudio de casos y controles para conocer el origen de este resultado.
2. Una posible agregación de casos de linfomas no hodgkinianos en el área metropolitana que merecería un estudio específico.
3. Una aproximación al análisis de la mortalidad empleando la información espacial registrada. Las ventajas de este enfoque son:
Su flexibilidad.
Utilidad como herramienta exploratoria.
Su bajo coste (eficiencia).
La integración de dos áreas ya presentes en el Instituto de Estadística (SIG y registro de mortalidad) que puede añadir una nueva rentabilización científica a su uso.

Posibles inconvenientes son:
La posibilidad de detectar problemas donde no los haya.
Problemas relacionados con la confidencialidad de los registros.
4. Una nueva línea de trabajo para la cuál el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid ya tiene montada la infraestructura necesaria.
5. En los estudios espaciales, al menos en las causas consideradas, parece indiferente analizar menciones o causa básica de defunción.
6. Por último, insistir una vez más en la necesidad de contar con registros de cáncer poblacionales que permitan conocer la incidencia de la enfermedad y que sirvan de soporte a la investigación. La ampliación de las explotaciones de la información de los registros a terrenos como la vigilancia ambiental les confiere un nuevo interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas, R.W. *Spatial epidemiology*. London: Pion, 1990.

2. Bailey, T.C. and Gatrell, A.C. *Interactive spatial data analysis*. Essex: Longman Scientific & Technical, 1995.

3. Kaluzny, S.P., Vega, S.C., Cardoso, T.P. and Shelly, A.A. *S+SpatialStats*. New York: Mathsoft, 1998.

4. Oliver, M.A., Muir, K.R., Parkes, S.E. and Webster, R. *Methods for investigating localized clustering of disease. Geostatistics for determining the risk of rare disease*. IARC.Sci.Publ. 135:227-247, 1996.

5. Abellán, J. J. Evolución espacial de la gripe en la temporada 1998-99. 2000. <http://dgsp.san.gva.es/SSCC/Epidemiologia/Centinelas/gripe/evol9899.htm>

6. Kelsall, J.E. and Diggle, P.J. Spatial variation in risk of disease - a nonparametric binary regression approach. *Appl. Statist.* 47:559-573, 1998.

7. Gatrell, A.C., Bailey, T.C., Diggle, P.J. and Rowlingson, B.S. Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology. *Transactions of the Institute of British Geographers* 21: 256-274, 1996.

8. Gilks, W.R., Richardson, S. and Spiegelhalter, D.J. *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. London: Chapman Hall, 1996.

9. Jacquez, G. GIS as an enabling technology. In: A. Gatrell and M. Löytönen (eds.), *GIS and health*, pp. 17-28. London: Taylor & Francis Ltd. 1998.

10. Gatrell, A.C. and Löytönen, M. *GIS and health*. London: Taylor & Francis Ltd. 1998.

11. Rushton, G. Improving the geographic basis of health surveillance using GIS. In: A. Gatrell and M. Löytönen (eds.), *GIS and health*, pp. 63-79, London: Taylor & Francis Ltd. 1998.

12. Jacquez, G.M. Disease cluster statistics for imprecise space-time locations. *Stat. Med.*, 15:873-885, 1996.

13. Comunidad de Madrid. *Manual de tratamiento de los Boletines Estadísticos de Defunción*. Madrid: Comunidad de Madrid, 1986.

14. Blot, W.J., and Fraumeni-JF, J. Cancers of the lung and pleura. In: D. Schottenfeld and J. Fraumeni-JF (eds.), *Cancer epidemiology and prevention*, pp. 637-665, New York: Oxford. 1996.

15. Magnani, C., Ivaldi, C., Botta, M., and Terracini, B. Pleural malignant mesothelioma and environmental asbestos exposure in Casale Monferrato, Piedmont. Preliminary analysis of a case-control study. *Med. Lav.*, 88:302-309, 1997.

16. Magnani, C., Terracini, B., Ivaldi, C., Botta, M., Mancini, A., and Andron, A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Moferrato, Italy. *Occup. Environ. Med.*, 52:362-367, 1995.

17. Browne, K. and Goffe, T. Mesothelioma due to domestic exposure to asbestos [letter]. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.*, 289:110-111, 1984.

18. Peto, J., Decarli, A., La-Vecchia, C., Levi, F., and Negri, E., The European mesothelioma epidemic. *Br. J. Cancer*, 79:666-672, 1999.

19. INHST. *Estudio de la incidencia y evaluación de la población laboral expuesta a amianto en la industria española*. Madrid: Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo, 1992.

20. Diggle, P.J. and Chetwynd, A.G. Second-order analysis of spatial clustering for inhomogeneous populations. *Biometrics.*, 47:1155-1163, 1991.

21. Kelsall, J.E. and Diggle, P.J. Non-parametric estimation of spatial variation in relative risk. *Statistics in Medicine*, 14:2335-2342, 1995.

22. Rowlingson, B.S. and Diggle, P.J. Splanco-spatial point pattern analysis code in S-plus. *Computers & Geosciences*, 19:627-655, 1993.

23. Bowman, A. and Azzalini, A. *Applied smoothing techniques for data analysis*. The kernel approach with S-Plus illustrations. Oxford: Oxford University Press, 1997.
24. Diggle, P.J. Point process modelling in environmental epidemiology. In: V. Barret and K.F. Turkman (eds.), *Statistics for the environment*, New York: John Wiley & Sons Ltd. 1993.

- 1 Guía para el diagnóstico y manejo del Asma.
- 2 Sida y Escuela.
- 3 La Salud Bucodental de la población infantil en la Comunidad de Madrid.
- 4 El discurso de las personas ex fumadoras en torno al consumo de tabaco.
- 5 Alcohol y Salud.
- 6 Actualizaciones sobre Tabaco y Salud.
- 7 Protocolo de actuación en brotes causados por la ingesta de alimentos.
- 8 Mortalidad por cáncer en la Comunidad de Madrid, 1986-1989. Análisis geográfico.
- 9 La cultura del alcohol entre los jóvenes de la Comunidad de Madrid.
- 10 Estudio de las actitudes, opiniones y comportamientos sexuales de los jóvenes de la Comunidad de Madrid.
- 11 Discurso del personal sanitario de la Comunidad de Madrid en torno a la infección por el VIH/SIDA.
- 12 Protocolo de actuación ante una meningitis de cualquier etiología.
- 13 Residuos de plaguicidas organoclorados en alimentos de origen animal consumidos en la Comunidad de Madrid
- 14 Manual de inmunizaciones.
- 15 Recomendaciones para el control de emergencias epidemiológicas en centros escolares.
- 16 La Cultura del tabaco entre los jóvenes de la Comunidad de Madrid.
- 17 Actitudes ante el Asma. Los asmáticos y profesionales opinan.
- 18 Encuesta de nutrición en la Comunidad de Madrid.
- 19 La Cultura del alcohol de los adultos en la Comunidad de Madrid.
- 20 Encuesta de prevalencia de asma de la Comunidad de Madrid.
- 21 Protocolo de actuación ante la fiebre tifoidea.
- 22 Maltrato infantil: Prevención, diagnóstico e intervención desde el ámbito sanitario.
- 23 Factores determinantes de los hábitos y preferencias alimenticias en la población adulta de la Comunidad de Madrid.
- 24 Guía para realizar un análisis de riesgos en la industria.
- 25 Guía para la realización de Auditorías medioambientales en las empresas.
- 26 Guía de actuación frente a la zoonosis en la Comunidad de Madrid.
- 27 La influencia de los adultos en los comportamientos de los adolescentes de 14 a 16 años escolarizados en la Comunidad de Madrid.
- 28 Encuesta tuberculina. Comunidad de Madrid. Curso 1993 -94.
- 29 II Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid.
- 30 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la Comunidad de Madrid.
- 31 Manual de buenas prácticas higiénico-sanitarias en Comedores Colectivos.
- 32 Informe sobre la Salud y la mujer en la Comunidad de Madrid.
- 33 El VIH en las relaciones heterosexuales de alto riesgo.
- 34 La actividad física en la población adulta de Madrid.
- 35 Los accidentes infantiles en la Comunidad de Madrid.
- 36 Factores que determinan el comportamiento alimentario de la población escolar en la Comunidad de Madrid.
- 37 La diabetes de adulto en la Comunidad de Madrid.
- 38 Diagnóstico Microbiológico de tuberculosis en laboratorios de primer orden.
- 39 La salud bucodental en la población anciana institucionalizada de la Comunidad de Madrid.
- 40 Fauna tóxica en la Comunidad de Madrid.
- 41 La Menopausia en la Comunidad de Madrid. Aspectos sociosanitarios.
- 42 Dietas mágicas.
- 43 Guía de aplicación del sistema A.R.I.C.P.C. en establecimientos de producción y almacenamiento de carnes frescas.
- 44 Guía para la prevención y control de infecciones que causan Meningitis.
- 45 Las representaciones sociales sobre la salud de los jóvenes madrileños.
- 46 Programa regional de prevención y control de la tuberculosis en la Comunidad de Madrid.
- 47 Las representaciones sociales sobre la salud de la población activa masculina de la Comunidad de Madrid.
- 48 Las representaciones sociales sobre la salud de los niños de 6 a 12 años de la Comunidad de Madrid.
- 49 Manual de buenas prácticas para el control de vectores y plagas.
- 50 Las representaciones sociales sobre la salud de los mayores madrileños.
- 51 Actitudes y creencias frente al cáncer de mama de las mujeres de 50 a 65 años de la Comunidad de Madrid (en elaboración).
- 52 La infestación por piojos.
- 53 Manual de mantenimiento para abastecimientos de agua de consumo público.
- 54 Ideas actuales sobre el papel del Desayuno en la alimentación.
- 55 La Tuberculosis: Un problema de Salud Pública. Material Docente de apoyo para profesionales sanitarios.
- 56 Guía de autocontrol en obradores de pastelería.
- 57 La mortalidad de la infancia en Madrid. Cambios demográfico-sanitarios en los siglos XIX y XX.
- 58 Guía para la prevención de la Legionelosis en algunas instalaciones de riesgo.
- 59 Sociedad madrileña de microbiología clínica. Anuario 1999.
- 60 Actualizaciones sobre el tratamiento del tabaquismo.
- 61 La enfermedad celiaca.
- 62 Programas de Salud Pública 2000.
- 63 Memoria 1999. Programas de Salud Pública.
- 64 Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Período 2000-2003.
- 65 Memoria 1996-1999 del Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid.
- 66 Aplicación de Técnicas de Análisis Espacial a la Mortalidad por Cáncer en Madrid.

Aplicación de técnicas de análisis espacial a la mortalidad por cáncer en Madrid

