

Comparación de dos métodos en el análisis del efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica en la salud

C. Iñiguez^a / S. Pérez-Hoyos^a / F. Ballester^a / M. Sáez^b

^aEscuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES). Valencia. ^bGrup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut (GRECS). Departament d'Economia. Universitat de Girona. Girona. España.

Correspondencia: F. Ballester. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Joan de Garay, 21. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: ballester_fer@gva.es

Recibido: 27 de junio de 2002.
Aceptado: 17 de febrero de 2003.

(Comparison of two methods in the analysis of the short-term effect of air pollution on health)

Resumen

Objetivo: Se comparan dos metodologías para el análisis de la relación entre contaminación atmosférica y salud. Una de las metodologías (ME) está basada en el modelo lineal generalizado, mientras que la otra (MN) incorpora el modelo aditivo generalizado (GAM). Aparte del modelo estadístico utilizado, las dos metodologías presentan discrepancias adicionales en cuanto al tipo y número de variables empleadas en el control de la confusión.

Método: Se realizó un análisis para cada retardo de humos negros (de 0 a 5) y diversos indicadores de salud con datos relativos a la ciudad de Valencia y siguiendo ambas metodologías. Los resultados obtenidos se compararon mediante el examen de la secuencia y retardo de mayor efecto, el cálculo de la razón de las amplitudes de los intervalos de confianza y el cálculo de la diferencia porcentual en las estimaciones.

Resultados: El cambio en los resultados según la metodología fue pequeño. La forma de la secuencia y, en general, el retardo de mayor efecto permanecieron invariables. Los coeficientes se mantuvieron estables (la diferencia porcentual de MN metodológicas con respecto a ME no superó el 10%) y los intervalos de confianza resultaron más precisos con MN, aunque la disminución de la amplitud de los intervalos de confianza no fue drástica (la razón de amplitudes se situó en torno al 90%).

Conclusiones: La escasa variación de los resultados ofrece garantías en cuanto a la aplicabilidad de ambas metodologías, MN y ME, si bien la reducción sistemática del error estándar con MN apoya el uso de este último método como el procedimiento más eficiente en el control de la confusión.

Palabras clave: Series temporales. Modelo aditivo generalizado. Modelo lineal generalizado. Contaminación atmosférica.

Abstract

Objective: We compare two methods to analyse the relationship between air pollution and health. One of them (ME) is based on a generalized linear model, while the other one (MN) incorporates a generalized additive model (GAM). Besides the statistical model used, both methods show additional discrepancies for the type and number of variables used in the control of confounding.

Method: An analysis was carried out for each lag of black smoke (0 to 5) and several health indicators from the city of Valencia (Spain) following both methods. Results were compared examining the sequence and the lag of the higher coefficient. The ratio between confidence intervals width and the percent difference in the estimates were also obtained.

Results: The discrepancies in results according to the methodology were small. The sequence shaped and the lag of higher coefficient generally remained invariant. Coefficients were similar (percent difference of MN over ME was not greater than 10%). Confidence intervals were more precise for MN, although the reduction was not very strong (the width ratio was around 90%).

Conclusions: The short variation of the results guarantees the applicability of both MN and ME methods, although the systematic reduction of the standard error of MN supports its use as a more efficient procedure to control for confounding.

Key words: Time series. Generalized linear model. Generalized additive model. Air pollution.

Introducción

Desde 1990 se ha efectuado un número importante de estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la contaminación atmosférica y la salud en diversas ciudades de todo el mundo. La mayoría ha sido diseños ecológicos en los que las series del número diario de diferentes indicadores de salud (defunciones, ingresos hospitalarios, urgencias) se relacionaban con las variaciones de los niveles de los contaminantes atmosféricos (recogidos por las redes de vigilancia) y se controlaban por los principales factores de confusión.

La metodología utilizada en este tipo de estudios ha ido evolucionando conforme se ha conocido mejor la relación entre las variables de estudio¹⁻⁸, simultáneamente han avanzado las técnicas de análisis estadístico y se ha dispuesto de *software* más potente para llevarlo a cabo.

En la ciudad de Valencia, nuestro equipo está estudiando el impacto a corto plazo de la contaminación sobre los indicadores de mortalidad y morbilidad desde hace más de 8 años. Durante este tiempo hemos ido actualizando nuestros métodos de acuerdo con las técnicas empleadas en la literatura científica.

En los primeros estudios en Valencia⁹, la estacionalidad y la tendencia se controlaron mediante el uso de las variables indicador y temperatura con variables frío-calor. Posteriormente, siguiendo la metodología del estudio APHEA⁵, utilizamos funciones trigonométricas y polinomios para el ajuste de la estacionalidad y de las variables de temperatura y humedad, respectivamente¹⁰. Una adaptación de este método fue la aplicada en el proyecto multicéntrico EMECAM¹¹⁻¹³. Los estudios más recientes de la bibliografía utilizan modelos aditivos generalizados (GAM) con funciones de suavizado no paramétricas, de manera que puede controlarse el efecto de las variables sin prefiar de antemano la forma de su relación con la variable respuesta¹⁴. Esta flexibilidad es muy cómoda si tenemos en cuenta el diferente comportamiento retardado de algunas variables, como la temperatura. Así, estudios previos realizados en Valencia¹⁵ y en otros lugares¹⁶ indican que la temperatura tiene una relación dinámica con los indicadores de salud (las temperaturas altas presentan un impacto casi inmediato en la salud, mientras que el efecto de las temperaturas bajas se produce a más largo plazo).

El uso de diferentes técnicas de análisis estadístico plantea la cuestión de la sensibilidad de las estimaciones al método utilizado¹⁷⁻¹⁸. ¿Es posible que el modelo estadístico determine los resultados obtenidos, de modo que las conclusiones extraídas puedan cambiar? En este sentido, el reanálisis de los datos originales del estudio APHEA ha mostrado que parte de la heterogeneidad en las estimaciones de los efectos de la con-

taminación atmosférica sobre la mortalidad entre las ciudades de Europa central y las de Europa occidental podía deberse a la aproximación estadística utilizada¹⁹. Nuestro objetivo es comparar dos métodos distintos para analizar la asociación entre contaminación atmosférica e indicadores de mortalidad y morbilidad. El primero de ellos, ME, ajusta un modelo lineal generalizado siguiendo la metodología del proyecto EMECAM, mientras que el segundo, MN, utiliza la aproximación no paramétrica (GAM) e incluye algunas variaciones referentes a la forma y selección de variables.

Material y método

Se ha analizado con ambas metodologías, ME y MN, la relación diaria entre humos negros (retardos 0 a 5) y los siguientes indicadores de salud: mortalidad por todas las causas excluidas las causas externas, mortalidad por causas respiratorias y por causas circulatorias, ingresos hospitalarios urgentes por el total de causas del aparato circulatorio, por causas cardíacas y por causas cerebrovasculares. Los datos utilizados se refieren a la ciudad de Valencia y abarcan el período de 3 años comprendido entre 1994 y 1996.

ME utiliza como modelo estadístico la regresión de Poisson, mientras que MN usa el modelo aditivo generalizado (GAM), también en la familia de regresión de Poisson. En ambas metodologías se ha seguido un proceso que consta de tres pasos. En el primero se construye un modelo que incluye variables de tendencia, de calendario, meteorológicas y de gripe. El segundo paso consiste en añadir la variable de contaminación a este modelo y, por último, se controla la posible autocorrelación seriada. Aparte del modelo empleado, las principales diferencias entre ME y MN tienen lugar en la construcción del modelo, concretamente en el tipo y número de las variables elegidas para controlar los factores de confusión.

Con la metodología ME, la construcción del modelo basal se realiza «hacia delante», es decir, a partir de un modelo inicial, sólo con la constante, que se actualiza mediante la incorporación de nuevos términos. Las variables candidatas a ser introducidas son: 6 parejas de términos sinusoidales para captar estacionalidad con período comprendido entre 2 meses y un año; una variable que refleja el tiempo transcurrido desde el principio del estudio para captar la tendencia a largo plazo; 16 términos dedicados a la temperatura (retardos 0 a 7 de las variables temperatura media diaria y el cuadrado de la misma); 16 términos análogos a los anteriores para humedad; variables indicadoras de año del estudio, días festivos y día de la semana, y 16 términos más para captar el efecto de la variable gripe (retardos 0 a 15 de la variable número diario de casos de

gripe). Con anterioridad se ha publicado una descripción más detallada de la metodología EMECAM¹¹⁻¹².

Por el contrario, MN sigue una estrategia «hacia atrás» para la obtención del modelo basal: todos los términos a considerar están en el modelo de partida y sus parámetros (grados de libertad) se van eliminando o modificando progresivamente. La aportación del GAM es que permite la incorporación de términos no paramétricos en el modelo, lo que hace posible una mejor exploración de la forma de las relaciones y evita tener que presuponerla. Con ello se elimina la necesidad de crear las variables precisas para reproducir la forma de la relación de modo paramétrico. En nuestro caso, quedaron reducidas a una suavización mediante una regresión no paramétrica localmente ponderada (*loess*) de la variable que recoge el tiempo transcurrido desde el principio del estudio; dos términos de suavizado no paramétrico (*splines*) de promedios de retardos de la temperatura media diaria (uno para captar el efecto inmediato [retardos 0 y 1] y el otro para captar el efecto retardado [retardos 2 a 4]), dos términos análogos para humedad, los indicadores de días festivos, acontecimientos especiales y día de la semana, y un *spline* del promedio de los primeros retardos de la variable suavizada mediante *loess* del número diario de casos de gripe²⁰.

Tras la construcción del modelo basal con las dos metodologías, siguiendo las guías antes descritas, se introdujeron sucesivamente la variable humos negros y sus retardos. El contaminante se incorporó de manera lineal en ambos casos, ME y MN, en favor de la comparabilidad de los resultados, si bien hay que decir que una de las ventajas de la nueva metodología es la posibilidad de explorar la no linealidad de la relación.

Para la comparación de los resultados se examinó la secuencia de los coeficientes para los retardos (0 a 5) del contaminante y el retardo de mayor efecto. Asimismo, se analizó el cambio porcentual del riesgo relativo (RR) (1) y el cambio en la amplitud de los intervalos de confianza (IC) para dicho RR (2).

$$(1) \frac{RR_{MN} - RR_{ME}}{RR_{ME}} \times 100$$

$$(2) \frac{\text{Amplitud (RR}_{MN})}{\text{Amplitud (RR}_{ME})}$$

Resultados

En la tabla 1 se recogen los descriptivos básicos de los indicadores de salud considerados y la variable humos negros. La figura 1 muestra los RR para un incremento de 1 µg/m³ y sus IC, obtenidos con las dos metodologías para cada indicador de salud y cada retardo de humos negros. La línea que une los RR trata de representar la secuencia de la relación retardada entre humos negros y los indicadores de salud. En el gráfico se aprecia claramente que la secuencia durante los retardos no ha sufrido cambios importantes en función de la metodología empleada. Tampoco los RR han experimentado grandes cambios en términos absolutos salvo, tal vez, en el caso de la morbilidad por causas cerebrovasculares (indicador que recoge un número muy reducido de casos). En cuanto al retardo de mayor efecto, es el mismo con ambas metodologías, a excepción de la mortalidad por causas respiratorias, donde el desacuerdo entre el retardo 0 y retardo 1 de ambos métodos no es importante (ambos estimadores son prácticamente el mismo) y, nuevamente, de la morbilidad por causas cerebrovasculares.

En la figura 2 se representan las medidas resumen obtenidas para todos los indicadores de salud. Se observa que la amplitud de los intervalos es sistemáticamente menor con la nueva metodología, aunque no muy diferente (la razón es superior al 85%). En cuanto a los RR, la diferencia porcentual no supera el 10%, excepto para el retardo tercero en el indicador de morbilidad por causas cerebrovasculares.

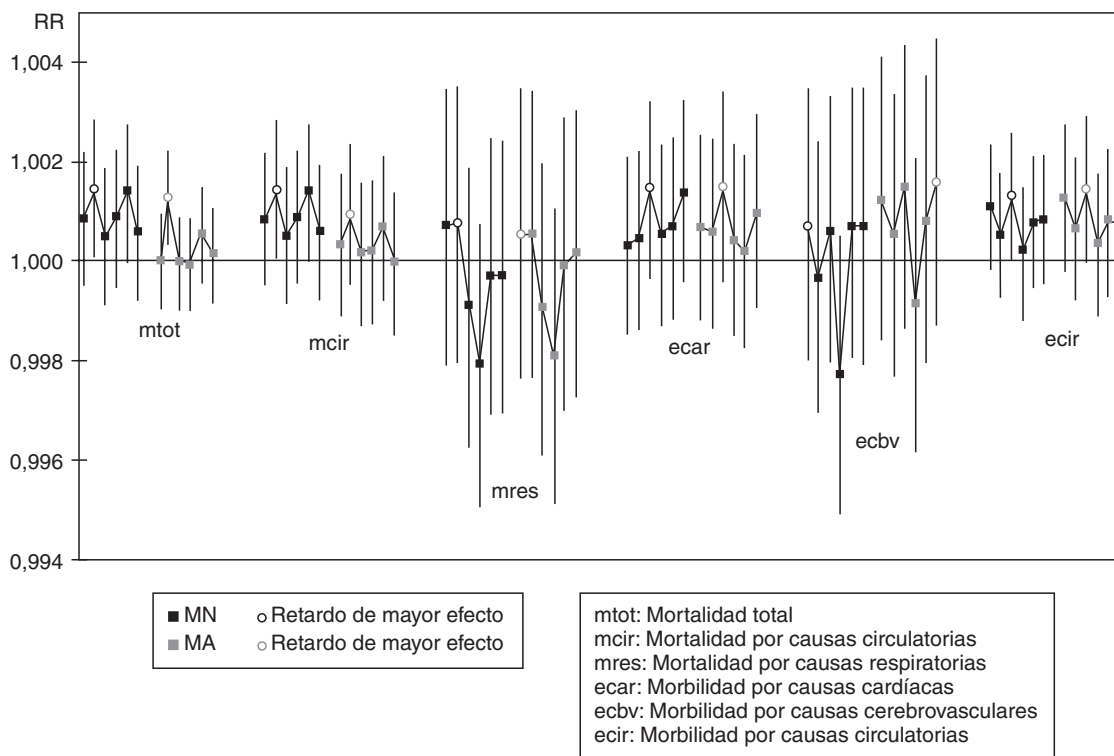
Tabla 1. Descriptivos diarios para todos los indicadores de salud^a y humos negros^b

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Mediana	Valores perdidos
Mortalidad por todas las causas	16,09	4,58	5	34	16	0
Mortalidad por causas circulatorias	6,23	2,69	0	18	6	0
Mortalidad por causas respiratorias	1,50	1,29	0	7	1	0
Ingresos por causas circulatorias	7,04	2,85	0	20	7	0
Ingresos por causas cardíacas	3,94	2,10	0	13	4	0
Ingresos por causas cerebrovasculares	1,54	1,23	0	7	1	0
Humos negros	44,18	20,44	8	136	40,6	1

^aNúmero diario de casos.

^bµg/m³.

Figura 1. Riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza del 95% para un incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en ME y MN para los retardos de 0 a 5 de humos negros y cada indicador de salud. Para cada método y causa se han trazado líneas entre los RR de cada retardo para poder apreciar y comparar (con el otro método) la forma de la secuencia.



Discusión

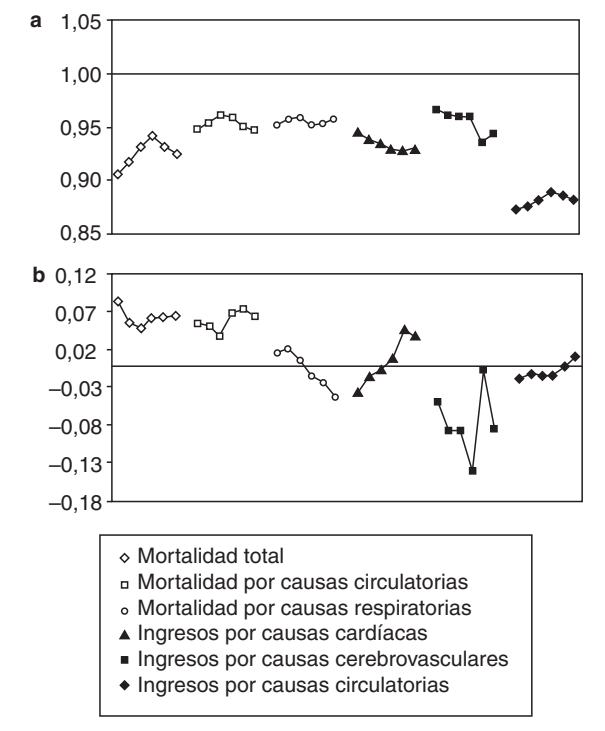
Hemos comparado los dos métodos en cuanto a los resultados obtenidos y la construcción del modelo. En lo relativo a los resultados, la forma de la secuencia a lo largo de los retardos del contaminante es la misma con ME y MN y, en general, ocurre igual con el retardo de mayor efecto. Los riesgos relativos se mantienen estables: el cambio porcentual en los RR de MN sobre los de ME es inferior al 10% prácticamente en todos los casos. Por otro lado, la amplitud de los IC es un 10% menor, aproximadamente, con la nueva metodología. La escasa variación en los resultados ofrece garantías con respecto a los dos métodos de análisis, aunque el hecho de haber obtenido sistemáticamente resultados más precisos con MN en principio apoyaría la teoría de que el modelo GAM posibilita un control de la confusión más adecuado y, por tanto, aboga por el uso de la nueva metodología. Un análisis de sensibilidad de la relación entre contaminación atmosférica y mortalidad realizado en Barcelona²¹ también comprobó la consistencia de las asociaciones mediante la utilización

de un modelo de Poisson autorregresivo y un modelo GAM.

Sin embargo, cabe reseñar que recientes investigaciones han sacado a la luz algunos problemas de la función GAM disponible en el programa SPLUS como, por ejemplo, el uso de parámetros de convergencia demasiado laxos. Una consecuencia de estos problemas (incluso usando parámetros más estrictos) es una subestimación sistemática del error estándar²². Sin embargo, se ha demostrado que la magnitud del sesgo es proporcional al tamaño de los errores estándar y no afectaría a los estimadores combinados²³. Por otro lado, la nueva versión del programa ya incorpora parámetros estrictos y es inminente la corrección de la función GAM para soslayar el problema de la subestimación del error estándar²³.

En lo relativo a la construcción del modelo, MN permite una exploración más exhaustiva de la forma de la relación, ya que no está sujeta a la idea preconcebida que tenga el investigador y son los propios datos los que la determinan. Se requiere un número de variables considerablemente menor al necesario en un modelo paramétrico y, por tanto, se trata de un método

Figura 2. Medidas resumen de comparación entre las metodologías ME y MN. a) Amplitud del intervalo de confianza obtenido con el método nuevo (MN) dividida por la amplitud obtenida con el antiguo (MA), para cada indicador de salud y cada retardo (0 a 5) de humos negros. b) Diferencia porcentual entre los riesgos relativos obtenidos con MN y MA, porcentaje sobre el riesgo relativo obtenido con MA, para cada indicador de salud y cada retardo (0 a 5) de humos negros.



más sencillo y rápido en su aplicación. Además, la estrategia «hacia atrás» de MN frente a la estrategia «hacia delante» de ME da lugar a una mayor estabilidad de los coeficientes lo que, unido a la reducción del número de variables, conduce a una menor oportunidad de error. Como contrapartida, MN supone una mayor complejidad conceptual al incorporar de forma suavizada (*loess, splines*) algunas variables. Sin embargo, puede resultar de más difícil interpretación, al no disponer de coeficientes que cuantifiquen el efecto de las variables introducidas de forma no paramétrica, y precisa la elección de los grados de libertad que determinan la flexibilidad tolerada en la forma de la relación. Por otra parte, el modelo GAM no está incorporado en paquetes habituales, como el SPSS, sino en programas de mayor dificultad de manejo, como el SPLUS, R, SAS o el GAIM (macro que utiliza el STATA), de modo que su accesibilidad es menor para el usuario estándar.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con una ayuda a la investigación de la Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana (020/2000) y otra del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 00/0010-01).

Bibliografía

- Schwartz J, Marcus A. Mortality and air pollution in London: a time series analysis. *Am J Epidemiol* 1990;131:185-94.
- Schwartz J. Air pollution and daily mortality in Birmingham, Alabama. *Am J Epidemiol* 1993;137:1136-47.
- Thurston GD, Kinney L. Air pollution epidemiology: considerations in time-series modeling. *Inhalation Toxicology* 1995;7:71-83.
- Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumandzadeh T, Le Tertre A, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(Suppl 1): S3-11.
- Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Zmirou D, Zanobetti A, et al. Short term effects of air pollution on health: a european approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(Suppl 1):S12-8.
- Kelsall JE, Samet JM, Zeger S, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997;146:750-62.
- Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight US counties. *Epidemiology* 1999;10:17-22.
- Daniels MJ, Dominici F, Samet JM, Zeger S. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 largest us cities. *Am J Epidemiol* 2000;152:397-406.
- Ballester F. Contaminación atmosférica, la temperatura y mortalidad: estudio en la ciudad de Valencia [tesis doctoral]. Alicante: Universitat d'Alacant, 1995.
- Ballester F, Corella D, Pérez-Hoyos S, Hervás A. Air pollution and mortality in Valencia, Spain: a study using the APHEA methodology. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:527-33.
- Sáez M, Pérez-Hoyos S, Tobías A, Saurina C, Barceló MA, Ballester F. Métodos de series temporales en los estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:133-43.
- Pérez-Hoyos S, Sáez M, Barceló MA, Cambra K, Figueiras A, Ordóñez JM, et al. Protocolo EMECAM: Análisis del efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:177-85.
- Tenías JM, Pérez-Hoyos S, Molina R, González J, Ballester F. Efectos a corto plazo entre contaminación atmosférica y mortalidad. Resultados del Proyecto EMECAM en la ciudad de Valencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73: 267-74.
- Hastie TJ, Tibshirani RJ, editors. Generalized additive mo-

- dels. London: Chapman and Hall, 1990.
15. Ballester F, Corella D, Pérez-Hoyos S, Sáez M, Hervás A. Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991-1993. *Int J Epidemiol* 1997;26:551-61.
 16. Samet JM, Zeger S, Kelsall J, Xu J, Kalkstein LS. Does weather confound or modify the association of particulate air pollution with mortality? An analysis of the Philadelphia data, 1973-1980. *Environ Research* 1998;77:9-19.
 17. Kinney L, Ito K, Thurston GD. A sensitivity analysis of mortality/PM-10 associations in Los Angeles. *Inhal Toxic* 1995;7:59-69.
 18. Moolgavkar SH. Air pollution and daily mortality in three US counties. *Environ Health Perspect* 2000;108:777-84.
 19. Samoli E, Schwartz J, Wojtyniak B, Touloumi G, Spix C, Balducci F, et al. Investigating regional differences in short-term effects of air pollution on daily mortality in the APHEA project: a sensitivity analysis for controlling long-term trends and seasonality. *Environ Health Perspect* 2001;109:349-53.
 20. Iñíguez C, Ballester F, Pérez-Hoyos S, Sáez M. Estimación de los casos diarios de gripe a partir de los casos declarados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria: utilidad en estudios de series temporales [carta]. *Gac Sanit* 2001;15:273-5.
 21. Tobias A, Sunyer J, Samoli E, Katsouyanni K. Contaminación ambiental y mortalidad. Análisis de sensibilidad [carta]. *Gac Sanit* 1999;13:73.
 22. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health. *Am J Epidemiol* 2002;156:193-203.
 23. Samet JM, Dominici F, McDermott A, Zeger SL. New problems for an old design: time-series analyses of air pollution and health. *Epidemiology* 2003;14:11-2.
-