

DETECCIÓN DE ZONAS CON RIESGO EPIDEMIOLÓGICO ELEVADO EN ÁREAS PEQUEÑAS

V. Gómez-Rubio y A. López-Quílez

Departament d'Estadística i Investigació Operativa. Universitat de València

Palabras clave: clusters de enfermedades; epidemiología espacial; estadística espacial; R.

Introducción

La detección de zonas de riesgo epidemiológico constituye uno de los principales problemas en Salud Pública. A lo largo de los últimos años han aparecido una serie de técnicas para dar soluciones a este tipo de problemas y son numerosos los artículos y libros en los que aparecen recogidas (Elliott et al., 1992; Elliot et al., 2000).

Con el objetivo de aplicar algunos de estos métodos para la detección de zonas de riesgo elevado en la Comunidad Valenciana, hemos seleccionado aquellos más relevantes y los hemos implementado como un paquete para el programa estadístico R (Ihaka y Gentleman, 1996) llamado `DCluster` (Gómez-Rubio et al., 2003) (disponible en *CRAN*, el repositorio principal de paquetes de R).

Como la distribución de muchos de los estadísticos involucrados no es conocida, ni siquiera asintóticamente, hemos utilizado técnicas *bootstrap* (Efron y Tibshirani, 1993) para estimar la distribución en el muestreo de dichos estadísticos y la significatividad de los valores observados.

Métodos

Podemos distinguir tres categorías en los métodos que hemos considerado:

- Métodos globales

Este tipo de métodos tratan de dar una medida de la presencia de algún foco de riesgo en toda la región de estudio. Estos métodos recogen distintas medidas de homogeneidad (Potthoff y Whittinghill, 1966), autocorrelación espacial (Cliff y Ord, 1981) y estadísticos de agrupamiento global (Whittermore et al., 1987; Tango, 1995).

- Métodos de ventana

Recorren toda la zona de estudio buscando localmente focos de riesgo, lo que permite detectarlos individualmente. De entre los métodos implementados cabría destacar los siguientes:

- Geographic Analysis Machine (Openshaw et al., 1987)

Este método crea una malla y en cada uno de sus puntos coloca una bola de un determinado radio en la que se compara el número observado de casos con el esperado para determinar si es significativamente alto o no de acuerdo con la distribución esperada de los datos.

Sus autores mencionan la importancia de utilizar este método varias veces sobre la zona de estudio variando el tamaño de la malla y el radio de las bolas para permitir la detección del riesgo a distintas escalas geográficas.

- Método de Besag y Newell (1991)

Considera cada región en la que ha aparecido un caso como el centro de una posible zona de riesgo y toma el número de regiones alrededor de ésta hasta contar tantos casos como tamaño del cluster que se haya definido previamente. El número de regiones en el cluster es el estadístico de contraste. Valores muy pequeños de este estadístico implicarán la presencia de un cluster en la zona.

Como en el caso anterior, puesto que el tamaño está fijado a priori, es importante probar con distintos valores.

- Estadístico de Kulldorff y Nagarwalla (1995)

Con este método todas las regiones son candidatas a ser el centro de un cluster, cuyo tamaño puede ser, como mucho, tal que incluya un porcentaje de la población total que es fijado de antemano. Todas las bolas son consideradas y, para cada una de ellas, se contrasta la probabilidad de ser un caso dentro y fuera de ella. Si el riesgo dentro de la bola es más alto que en la región fuera de ella, esta bola es considerada un cluster. Un cociente de verosimilitudes se utiliza para resolver este contraste y obtener el tamaño más significativo del cluster.

- Métodos alrededor de localizaciones

Estos métodos se centran en comprobar si existe riesgo añadido alrededor de una localización preestablecida. Por ejemplo, se podría utilizar este tipo de métodos para estudiar si existe un riesgo excesivo de padecer cáncer alrededor de una central nuclear.

Hemos implementado el *Test de Stone* (Stone, 1988) que contrasta si el riesgo disminuye a medida que la distancia al posible foco de riesgo aumenta.

A la hora de simular mediante *bootstrap* hemos considerado 3 modelos paramétricos para los datos (Multinomial, Poisson y Binomial Negativa) y otro basado en permutaciones de residuos o estimaciones del riesgo (Razón de Mortalidad Estandarizada). A partir del que se considere más apropiado de estos modelos se realizan un número de simulaciones en toda la zona de estudio y para cada una de ella se calcula

el estadístico que estemos utilizando. Esto permite dar una medida de la significatividad del valor observado del estadístico comparándolo con los valores obtenidos en las simulaciones y viendo cuántos quedan por debajo de él.

Resultados

Hemos aplicado estos métodos para buscar zonas de riesgo elevado de enfermedades cerebrovasculares en Valencia e isquémicas en Alicante entre los años 1990 y 1992. Los resultados obtenidos para los distintos métodos son desiguales, puesto que cada uno de ellos se centra en una serie de características y depende de un número determinado de parámetros. La distribución elegida para los datos ha sido la Binomial Negativa (Clayton y Kaldor, 1987) puesto que los datos exhibían sobredispersión (Dean, 1992).

En concreto, para la GAM se han utilizado tres mallas uniformes cuyos pasos fueron 1, 5 y 15 km, mientras que los radios de las bolas fueron 15, 25 y 50 km. Para el método de *Besag y Newell* se emplearon 3 tamaños: 11, 26 y 51. De forma similar, los porcentajes de la población utilizados con el estadístico de *Kulldorff y Nagarwalla* fueron 25 %, 50 % y 75 %. El nivel de significatividad se marcó en 0'002 para la GAM y en 0'05 para los otros dos métodos, como sugieren los propios autores de estos métodos.

En Alicante, el método GAM no da resultados concluyentes acerca de la presencia de zonas de riesgo elevado puesto que marca muchas zonas dispersas a lo largo de toda la región de estudio.

El método de *Besag y Newell* detecta un cluster de tamaño 11 y varias regiones en la parte noroeste de la provincia de Alicante que forman otro cluster de mayor tamaño.

El método de *Kulldorff y Nagarwalla* considera en los tres casos la parte norte de esta provincia como un cluster al que pertenecen alrededor de 70 municipios, dependiendo del valor del parámetro utilizado.

Con respecto a la provincia de Valencia, el método GAM tampoco ofrece resultados demasiado concretos sino más bien pequeñas agrupaciones de puntos.

El método de *Besag y Newell* detecta diferentes clusters. De tamaño 11 aparecen dos regiones alejadas entre sí, al sur. Al sur de la provincia, aparecen varios municipios en lo que puede considerarse un único cluster alargado. Por último, un cluster de tamaño 51 aparece en la parte norte de la provincia.

El método de *Kulldorff y Nagarwalla* no detecta ningún cluster cuando se utiliza el 25 % de la población, mientras que cuando el 50 % y el 75 % de la población es utilizada sí que aparece un cluster bastante extenso de alrededor de 70 municipios en la parte sur de la provincia.

Las diferencias entre los tres métodos se deben básicamente a que cada uno de ellos tiene una forma distinta de agrupar regiones (en función de la distancia geográfica,

número de casos o la población) y evaluar el exceso de riesgo de forma distinta de acuerdo a los estadísticos propuestos.

Por tanto, el tamaño y la forma del cluster van a ser cruciales, sobre todo porque los tres métodos descritos suponen una forma circular de la zona de riesgo. Zonas urbanas y rurales también van a presentar problemas a la hora de detectar los clusters, puesto que las zonas muy pobladas tendrán mucho peso en la estimación del riesgo y pueden esconder diferencias en municipios próximos mucho menos poblados. En las zonas con baja población, pequeñas variaciones pueden dar la impresión de un riesgo excesivo.

Otro problema que no debemos olvidar es que estamos realizando muchísimos contrastes múltiples y esto se debería tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados (Besag y Newell, 1991). Hacer una corrección sobre el nivel de significatividad a considerar (Openshaw et al., 1987) o tomar el cluster más significativo (Kulldorff, 2001) son dos buenas opciones.

El método de *Besag y Newell* es el que produce resultados más localizados puesto que está limitado de forma importante por el tamaño del cluster, mientras que los otros dos métodos marcan zonas más amplias al no existir esta restricción. GAM se muestra mucho más sensible al efecto de zonas muy pobladas sobre sus vecinos y por eso da pocos resultados sobre la presencia de clusters.

Conclusiones

La implementación de los métodos descritos como un paquete para el programa estadístico R supone una herramienta para detección de focos de riesgo epidemiológico. Distintos métodos usados habitualmente han sido implementados y el problema de la detección de focos de riesgo puede ser abordado con comodidad. Además, el uso de técnicas *bootstrap* permite dar estimaciones de la significatividad de los focos detectados, como muestran los ejemplos presentados. Debido a que se producen múltiples contrastes, la significatividad de los resultados debería ser corregida de alguna forma.

La detección de zonas de riesgo elevado debe tener en cuenta una serie de puntos importantes. La forma del cluster puede ser importante puesto que todos los métodos mencionados buscan zonas redondeadas. Excesos de riesgo muy pequeños también pueden pasar desapercibidos en municipios muy poblados, al contrario de lo que ocurre en los poco poblados, donde pequeñas variaciones pueden dar la impresión de la riesgo elevado.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana mediante un acuerdo de colaboración con la

Universitat de València, y por la Comisión Europea a través del Proyecto EUROHEIS SI2.329122 (2001CVG2-604).

Referencias

- Besag, J. y Newell, J. (1991). The detection of clusters in rare diseases. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 154:143–155.
- Clayton, D. y Kaldor, J. (1987). Empirical bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 43:671–681.
- Cliff, A. y Ord, J. K. (1981). *Spatial Processes: Models and Applications*. Pion.
- Dean, C. B. (1992). Testing for overdispersion in poisson and binomial regression models. *Journal of the American Statistical Association* 87(418):451–457.
- Efron, B. y Tibshirani, R. (1993). *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall.
- Elliot, P., Wakefield, J. C., Best, N. G. y Briggs, D. J. (2000). *Spatial Epidemiology: Methods and Applications*. Oxford University Press.
- Elliott, P., Cuzick, J., English, D. y Stern, R. (eds.) (1992). *Geographical and Environmental Epidemiology: Methods for Small-Area Studies*. Oxford University Press. 382 pp.
- Gómez-Rubio, V., Ferrándiz, J. y López, A. (2003). DCluster: Detecting clusters of disease with R. K. Hornik, F. Leisch y A. Zeileis (eds.), *Proceedings of the 3rd International Workshop on Distributed Statistical Computing, March 20-22, 2003, Technische Universität Wien, Vienna, Austria*. ISSN 1609-395X.
URL <http://www.ci.tuwien.ac.at/Conferences/DSC-2003/Proceedings/>
- Ihaka, R. y Gentleman, R. (1996). R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 5(3):299–314.
- Kulldorff, M. (2001). Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society, A* 164:61–72.
- Kulldorff, M. y Nagarwalla, N. (1995). Spatial disease clusters: Detection and inference. *Statistics in Medicine* 14:799–810.
- Openshaw, S., Charlton, M., Wymer, C. y Craft, A. W. (1987). A Mark I geographical analysis machine for the automated analysis of point data sets. *International Journal of Geographical Information Systems* 1:335–358.
- Potthoff, R. F. y Whittinghill, M. (1966). Testing for homogeneity: II. The Poisson distribution. *Biometrika* 53:183–190.

- Stone, R. A. (1988). Investigating of excess environmental risks around putative sources: Statistical problems and a proposed test. *Statistics in Medicine* 7:649–660.
- Tango, T. (1995). A class of tests for detecting 'general' and 'focused' clustering of rare diseases. *Statistics in Medicine* 14:2323–2334.
- Whittemore, A. S., Friend, N., Byron, W., Brown, J. R. y Holly, E. A. (1987). A test to detect clusters of disease. *Biometrika* 74:631–635.