



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Iztapalapa**

Posgrado en Ingeniería Biomédica

**Caracterización de la mortalidad por enfermedades  
respiratorias con base en factores ambientales,  
geográficos y socioeconómicos**

Tesis que presenta

**IB. Karen Jacqueline Chávez Martínez**

Para obtener el grado de

**Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica**

Asesores:

Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González

Dr. Ramón González Camarena

Sinodales:

Dra. Hortensia Moreno Macías

Dr. José Rogelio Pérez Padilla

Dra. Gloria Ruíz Guzmán.

Ciudad de México a 10 de Agosto 2020



Casa abierta al tiempo  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

## ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00132

Matrícula: 2172801546

Caracterización de la mortalidad por enfermedades respiratorias con base en factores ambientales, geográficos y socioeconómicos.



Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 11:00 horas del día 27 del mes de octubre del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado:

DR. JOSE ROGELIO PEREZ PADILLA  
MTRA. GLORIA RUIZ GUZMAN  
DRA. HORTENSIA MORENO MACIAS

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaría la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: KAREN JACQUELINE CHAVEZ MARTINEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

**Aprobada**

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ  
  
MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. JOSE ROGELIO PEREZ PADILLA

VOGAL

MTRA. GLORIA RUIZ GUZMAN

SECRETARIA

DRA. HORTENSIA MORENO MACIAS

El presente documento cuenta con la firma –auténtica, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella

# Índice General

<b>1. Agradecimientos</b>	<b>3</b>
<b>2. Resumen</b>	<b>4</b>
<b>3. Lista de abreviaturas</b>	<b>5</b>
<b>4. Introducción</b>	<b>6</b>
<b>5. Marco Teórico</b>	<b>7</b>
5.1. Infecciones en vías respiratorias inferiores . . . . .	7
5.1.1. Neumonía . . . . .	7
5.1.2. Influenza . . . . .	8
5.2. EPOC . . . . .	9
5.3. Diabetes Mellitus . . . . .	10
5.4. Enfermedades isquémicas del corazón . . . . .	11
5.5. Modelos estadísticos de regresión . . . . .	12
5.5.1. Modelos lineales generalizados . . . . .	13
5.5.2. Ecuaciones de Estimación Generalizadas . . . . .	15
5.5.2.1. Cuasi-verosimilitud . . . . .	15
5.5.2.2. Especificaciones para datos longitudinales . . . . .	16
5.5.2.3. Evaluación del modelo de regresión . . . . .	17
5.5.2.4. Compensación (offset) . . . . .	18
<b>6. Antecedentes</b>	<b>19</b>
6.1. Estudio de la mortalidad respiratoria . . . . .	19
6.2. Fuentes de datos . . . . .	20
6.3. Planteamiento del problema . . . . .	21
<b>7. Justificación, hipótesis y objetivos</b>	<b>23</b>
<b>8. Metodología</b>	<b>24</b>
8.1. Recolección de la información . . . . .	24
8.1.1. Mortalidad . . . . .	24
8.1.2. Temperatura y altitud . . . . .	25
8.1.3. Marginación . . . . .	25
8.1.4. Otras consideraciones . . . . .	26
8.2. Caracterización de la información . . . . .	27
8.3. Estacionalidad . . . . .	27
8.4. Análisis exploratorio . . . . .	27
8.5. Modelo de regresión de Poisson . . . . .	27

---

<b>9. Resultados</b>	<b>29</b>
9.1. Caracterización de la información . . . . .	29
9.2. Estacionalidad . . . . .	31
9.3. Análisis exploratorio . . . . .	35
9.3.1. Altitud . . . . .	35
9.3.2. Marginación . . . . .	36
9.3.3. Exploratorio de la interacción Altitud - Marginación . . . . .	37
9.3.4. Estaciones de monitoreo meteorológico . . . . .	37
9.3.5. Temperatura . . . . .	38
9.4. Modelo de regresión . . . . .	39
9.4.1. Selección de variables . . . . .	40
9.4.2. Desarrollo del modelo . . . . .	41
9.4.3. Resultado del modelo . . . . .	41
<b>10. Discusión</b>	<b>46</b>
10.1. Riesgo relativo de las variables de los modelos de regresión . . . . .	46
10.2. Significancia de las variables de los modelos de regresión . . . . .	47
10.3. Estacionalidad . . . . .	50
10.4. Mortalidad en función de la altitud por nivel de marginación. . . . .	51
10.5. Mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de altitud. . . . .	54
10.6. Mortalidad en función del cambio de temperatura mínima por nivel de marginación. . . . .	57
<b>11. Conclusiones</b>	<b>60</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>62</b>
<b>Apéndices</b>	<b>67</b>
<b>A. Modelos de regresión</b>	<b>68</b>

# Agradecimientos

Esta tesis fue desarrollada en el programa de Posgrado de Ingeniería Biomédica de la UAM-I con objeto de la obtención del grado de Maestra en Ciencias, el cual fue financiado por la beca otorgada por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Agradezco a todos los profesionales del ámbito académico que me brindaron su apoyo:

A la Dra. Jatziri por el tiempo, el apoyo, la disposición, tolerancia y, sobre todo, por su gran calidad humana.

Al Dr. Ramón por el tiempo, el empeño y enseñanzas.

Al Dr. Rogelio Pérez Padilla y al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC por brindarme un espacio de trabajo y su entera confianza.

Así mismo a las personas que también son parte de este logro:

A mi hermosa y tenaz madre. Ma gracias por hacerme una mujer trabajadora, responsable, independiente y madura. Todo lo que soy tiene que ver contigo y estoy orgullosa de serlo.

A la jefa de jefas, mi mamá Jose. Gracias por hacerme fuerte en todos los sentidos, por ti sé que nada puede derribarme y que nada es lo suficientemente duro como para no seguir adelante. No terminaría nunca de decirte todo lo que admiro de ti. Perdóname por titularme después de que ya te has ido, te extraño tanto pero siempre ten en cuenta que este logro es tuyo y que por ti decidí estudiar esta hermosa carrera.

A José Alfredo. Llegaste dándole un giro total a mi vida y aprendí lo que significa tener y dar apoyo incondicional. Gracias por sacarme una sonrisa siempre y recordarme lo bueno de la vida.

A Sergio. Gracias por tolerar y soportar este camino. Gracias por siempre decirme las palabras adecuadas. Sé que hay situaciones muy difíciles pero siempre haces tu más grande esfuerzo por cuidarnos. Gracias por darme lo más bello que tengo en la vida, a nuestro hijo Maxi. Ahora tú y él me inspiran a seguir cumpliendo mis sueños.

A mis suegros Carmen y Victor. Gracias por brindarme su enorme apoyo, su tolerancia, su confianza, abrireme las puertas de su hogar. Este objetivo hubiera sido mucho más difícil de lograr sin su ayuda.

# Resumen

En este trabajo se presenta un modelo de regresión de la mortalidad por enfermedades respiratorias contrastada con la de enfermedades no respiratorias en función de la interacción de 4 factores: altitud, nivel socio-económico, temperatura y estacionalidad. Las enfermedades respiratorias consideradas fueron Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y de Neumonía-Influenza (NI), y las enfermedades no respiratorias consideradas fueron Diabetes Mellitus (DM) y Cardiopatía Isquémica del corazón (CI).

Utilizamos información pública de 1173 municipios de México del periodo 2000 - 2014 disponible en diversas plataformas digitales y recolectamos datos de altitud, 9 variables porcentuales relativas a marginación quinquenal (como porcentaje de viviendas con piso de tierra, porcentaje de viviendas con drenaje, etc.) y temperatura mínima diaria. No consideramos todos los municipios del país porque no todos contaban con información completa o disponible del periodo analizado. La altitud fue categorizada en 6 niveles de 500 en 500 msnm. La marginación fue calculada a partir del promedio de las 9 variables y calculada para los 15 años por medio de interpolación lineal. La temperatura mínima diaria fue transformada, primero se calculó el promedio mensual y posteriormente se restó la media por municipio para obtener el cambio respecto a la temperatura mínima media. El componente estacional se estimó con la función coseno en un periodo de 12 meses. La mortalidad se contó para cada una de las enfermedades antes mencionadas. Todas las variables están a nivel municipio de forma mensual.

Las variables descritas las utilizamos para estimar tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes en un modelo de regresión de Ecuaciones de Estimación Generalizadas en el que la variable dependiente (mortalidad) tiene distribución Poisson. Calculamos los coeficientes  $\beta$  y su significancia para las 4 enfermedades antes mencionadas por separado.

Los resultados obtenidos describen que un aumento de 1°C en el *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* sugiere una disminución en la mortalidad por enfermedades respiratorias de 0.04 para NI, 0.14 para EPOC y 0.02 para CI y DM. Por lo que podemos decir que el aumento del *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* es un factor protector contra la mortalidad estudiada en el presente estudio. La marginación por sí sola también es un factor de protección, dado que el aumento en un nivel de marginación reduce la probabilidad de muerte en 4.67 % en promedio para NI, 10.33 % en promedio para EPOC y CI, y 10 % para DM. La altitud, por el contrario, genera un marcado aumento del riesgo siendo en promedio 12.75 % para NI, 4.5 % para EPOC, 8.63 % para CI y 5.25 % para DM. Al interactuar las variables Altitud y Marginación se observa un marcado aumento del riesgo, para el aumento de 1°C y un nivel de marginación, éste aumenta en promedio 9.79 % para NI, 3.89 % para EPOC, 6.84 % para CI y 2.68 % para DM.

La principal aportación de nuestro trabajo es que el modelo desarrollado considera interacciones entre más de dos variables en una misma regresión. Los resultados obtenidos son relativos a la población mexicana, por lo que las características conductuales, el estilo de vida, los niveles socio-culturales, la migración, la etnia, la edad y otros factores no considerados en este trabajo podrían explicar las asociaciones aquí descritas.

# Lista de abreviaturas

**AIC** Criterio de Información de Akaike (por sus siglas en inglés)

**CI** cardiopatía isquémica

**CIE - 10** Décima Clasificación Internacional de Enfermedades

**CONAGUA** Comisión Nacional del Agua

**CONAPO** Consejo Nacional de Población

**DM** diabetes mellitus

**ECV** enfermedad cardiovascular

**EPOC** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ER** enfermedades respiratorias

**GEE** ecuaciones de estimación generalizadas (por sus siglas en inglés)

**GLM** modelos lineales generalizados (por sus siglas en inglés)

**IM** índice de marginación

**IVRi** infecciones en vías respiratorias inferiores

**msnm** metros sobre nivel del mar

**NI** neumonía - influenza

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**QIC** Criterio de Quasi-Información (por sus siglas en inglés)

**RR** Riesgo Relativo

**SMN** Servicio Meteorológico Nacional

**SNIS** Sistema Nacional de Información en Salud

**SS** signos y síntomas

# Introducción

La mortalidad ha sido considerada como indicador del estado de salud de la población y de sus condiciones de vida. En la actualidad, los registros de mortalidad permiten la realización de estadísticas nacionales, lo que ha facilitado la comparación entre comunidades y países, el análisis de los cambios en los patrones de mortalidad junto con su incidencia geográfica, y el estudio de enfermedades de baja prevalencia.

Sobre las enfermedades respiratorias (ER) se han realizado estudios de caracterización, encontrando que las enfermedades respiratorias que más muertes producen en México son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y algunas infecciones en vías respiratorias inferiores (IVRi) como son la neumonía y la influenza. Aunque las ER crónicas suelen estar subdiagnosticadas y subtratadas, los factores asociados a su incidencia y prevalencia han incrementado su presencia a lo largo de los años, como son tabaquismo, contaminación, sobrepoblación, envejecimiento de la población, pobreza y el limitado acceso a servicios de salud. A pesar de estos incrementos en la ocurrencia, las ER tienen baja visibilidad y prioridad en nuestro sistema de salud [1].

Se sabe que las ER antes mencionadas tienen variaciones circadianas y presentan estacionalidad. De acuerdo con Pérez-Padilla y colaboradores [2], existe un incremento en la mortalidad por ER durante el invierno, así como en horas específicas del día. Este comportamiento puede deberse a que la temporada invernal se caracteriza por tener bajas temperaturas y escasez de lluvias. Otras investigaciones apuntan a que la estacionalidad cambia en diferentes zonas del país debido a la diversidad de climas y a sus disimilitudes en temperatura. Ayora-Talavera y colaboradores [3] encontraron que en tres estados del sur, Campeche, Quintana Roo y Yucatán, la incidencia de influenza tiene su pico estacional en Septiembre, lo que se ha atribuido a que dichos estados tienen un comportamiento climatológico similar a los países del hemisferio sur.

Además de la época del año y los factores ambientales, la relación de factores geográficos y socioeconómicos con la mortalidad respiratoria se ha estudiado de forma uni y bivariada. El factor geográfico más representativo es la altitud, que se ha asociado a la morbi-mortalidad por neumonía e influenza dadas las condiciones de hipoxemia que impactan negativamente en la mortalidad de estas enfermedades. Se ha encontrado que a mayor altitud, la mortalidad de ambas enfermedades aumenta, y este comportamiento se atribuye a la existencia de condiciones ambientales y sociales específicas que pueden ser favorables para el desarrollo de ambas enfermedades, tanto los niveles de humedad, temperatura, radiación ultravioleta y, la más importante, los niveles de oxigenación en sangre, así como la poca ventilación dentro del hogar, el hacinamiento y la contaminación de interiores. Es posible percibir que existe una relación de estos factores con los socioeconómicos, y respecto a estos se ha reportado que la mortalidad respiratoria es mayor en municipios con índices de marginación altos [4, 5].

En consideración a lo anterior, se realizó un análisis multivariado de los factores que han sido asociados a la mortalidad respiratoria, considerando altitud, temperatura y nivel de marginación de 1173 municipios del país y desarrollando un modelo de regresión para identificar el impacto de la interacción entre estos factores. El objetivo ha sido caracterizar el efecto de algunos factores geográficos y socio-económicos asociados a la mortalidad por enfermedades respiratorias (IVRi y EPOC), en contraste con la mortalidad de enfermedades no respiratorias (Diabetes Mellitus y Enfermedades Isquémicas del Corazón), que muestran un comportamiento estacional de mortalidad similar.

# Marco Teórico

En este capítulo se describen los padecimientos analizados en este trabajo. Se consideraron neumonía e influenza (NI) como enfermedades representativas de las IVR y las EPOC como enfermedad respiratoria no infecciosa; así como la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica como padecimientos no respiratorios con alta mortalidad.

## 5.1. Infecciones en vías respiratorias inferiores

Las IVRi son un complejo sindromático de entidades clínicas con diversidad epidemiológica y causal que dificulta su control y vigilancia. Suelen aparecer particularmente entre los sectores más desprotegidos y representan una sucesión de infecciones influenciadas por la edad, la maduración del sistema inmunitario, el medio ambiente y en algunos casos, como primeras manifestaciones de carácter hereditario. Los principales factores de riesgo asociados son: bajo peso al nacer, desnutrición, lactancia materna inadecuada, antecedentes alérgicos personales o familiares, exposición al humo de tabaco, pertenecer a una familiar de escasos recursos económicos y enfrentarse a cambios ambientales extremos [6, 7].

### 5.1.1. Neumonía

La neumonía es una enfermedad caracterizada por el crecimiento de microorganismos que generan una inflamación de la parénquima pulmonar. Inicia generalmente con una colonización de la mucosa de la nasofaringe seguida de una infección en las vías respiratorias inferiores. Se estima que el 40 % de los casos de neumonía se deben a virus, el 47 % a la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y el resto a otras bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* [8]. Existen dos clasificaciones de neumonía dependiendo de su forma de contagio. Cuando se contrae dentro de los hospitales se denomina *neumonía nosocomial*. Cuando la infección se adquiere fuera de las instituciones de salud se denomina *neumonía adquirida en la comunidad* [8].

Dado que existe exudado inflamatorio, las zonas pulmonares no se ventilan adecuadamente, lo que causa hipoxemia y alcalosis respiratoria. Los niños particularmente, suelen presentar polipnea. La polipnea se considera un signo predictor de neumonía en los casos en los que no se dispone con una radiografía de tórax [8]. Además de la polipnea, en todos los grupos de edad se consideran otros signos y síntomas (SS) representativos de este tipo de IVR aguda, los cuales suelen tener una notable evolución en menos de 15 días; estos SS son: tos, rinorrea, otalgia, otorrea, odinofagia, exudado purulento en faringe, disfonía, fiebre e hiporexia [7]. Además, se piensa que la enfermedad es más común en hombres que en mujeres [9].

En neonatos, es complicado diagnosticar la enfermedad. Los problemas respiratorios pueden tener distinto grado de manifestación. Es posible que estos pacientes presenten crisis de apnea, rechazo al alimento, letargia, hipotonía, vómitos, distensión abdominal, palidez, cianosis, hipotermia o fiebre [8].

En ancianos, este padecimiento continua siendo causa frecuente de consulta ambulatoria, hospitalización y muerte. Algunos factores de riesgo que afectan específicamente a los mayores de 50 años son el padecer comorbilidades múltiples, tener malnutrición y presentar cuadros clínicos oligosintomáticos, esto dificulta

el diagnóstico e inicio del tratamiento antimicrobiano. El residir en asilos o unidades de cuidados crónicos también aumenta la probabilidad de contraer la enfermedad [10].

También suelen presentarse casos de neumonía en mujeres embarazadas. Las madres con esta enfermedad suelen tener partos pretérmino y niños con bajo peso al nacer, lo que puede atribuirse a la producción de prostaglandinas o a la respuesta inflamatoria del huésped a la infección [11].

### **Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo asociados a la neumonía en diferentes grupos etarios son:

- Bajo peso al nacer (< 2500 g).
- Tener menos de un año de edad o ser mayor a 50 años.
- Lactancia materna ineficaz e insuficiente (< 6 meses).
- Asistencia a guarderías, estancias infantiles, escuelas, etc.
- Padres analfabetas o con escasa escolaridad.
- Esquema de vacunación incompleto.
- Deficiencia de vitamina A y Zinc.
- Estar embarazada.
- Inmunodeficiencias.
- Desnutrición.
- Alergias.
- Asma.
- Malas condiciones de vivienda (hacinamiento, ventilación deficiente, exposición a humos).
- Tabaquismo activo o pasivo.
- Alcoholismo.
- Búsqueda de atención médica tardía y evaluación médica inadecuada.

### **5.1.2. Influenza**

La influenza es una enfermedad causada por el virus del mismo nombre; este patógeno pertenece a la familia Orthomixoviridae y se clasifica de acuerdo con las características de sus proteínas de superficie conocidas como hemaglutinina *H* y neuroaminidasa *N*, que se dividen en tres tipos A, B y C, de tal forma que existen cepas, por ejemplo, A(H7N9), B(H2N1), etcétera [12]. A intervalos impredecibles, los virus de la influenza modifican su antígeno de superficie, lo que quiere decir que surgen subtipos diferentes de cepas. A este fenómeno se le denomina cambio antigénico, y suele manifestarse epidemiológicamente cada año [13]. Se ha identificado que el virus de influenza tipo A es el responsable de los brotes epidemiológicos invernales, que el virus de influenza tipo B suele presentarse en brotes epidémicos bien localizados y que el virus de influenza tipo C se relaciona con la aparición de casos esporádicos. Después de cierto tiempo, puede darse un reordenamiento genético total, este fenómeno es la pauta de las pandemias globales, las cuáles han aparecido en periodos regulares de 10 a 20 años [14].

Los SS identificados en esta enfermedad son: fiebre, mialgia, dolor de garganta, cefalea, astenia, tos, fa-

ringitis y rinitis. En niños, también puede desencadenar convulsiones febriles, así como generar síntomas gastrointestinales como son vómitos, dolor abdominal y diarrea [15]. En pacientes menores a 5 años, mayores a 65 años, embarazadas o con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse o conducir a la neumonía. Durante las epidemias estacionales esta enfermedad se transmite con rapidez y puede llegar a afectar de 10 a 20 % de la población.

### **Factores de riesgo**

Aún no se conocen en su totalidad los factores de riesgo asociados a la morbilidad y mortalidad por influenza estacional; sin embargo, algunos posiblemente identificados son los siguientes:

- Padecer enfermedades pulmonares y cardiovasculares.
- Padecer enfermedades metabólicas.
- Padecer algún tipo de enfermedad inmunosupresora.
- Estar bajo tratamientos inmunodepresores.
- Estar embarazada.
- Obesidad.

## **5.2. EPOC**

Está ampliamente definido que la bronquitis crónica, la bronquiolitis obstructiva y el enfisema son parte del diagnóstico de EPOC, en este trabajo se considerará de la misma forma. Si la enfermedad afecta a la vía aérea pequeña (bronquiolos) se denomina bronquiolitis obstructiva, si afecta a los bronquios se denomina bronquitis obstructiva, y cuando existe una destrucción total del parénquima pulmonar, evoluciona a enfisema pulmonar [16].

La EPOC se caracteriza por una inflamación anormal de los bronquios y pulmones, que a su vez desarrolla una limitación del flujo aéreo y una disminución en la retracción elástica del pulmón. Estos efectos no son reversibles y son progresivos. Los cambios producidos en el sistema respiratorio por esta enfermedad determinan una disminución significativa de la capacidad de la vía aérea para permanecer abierta durante la espiración, siendo este efecto el principal causante de los síntomas característicos de la enfermedad, que son la tos, la expectoración y la disnea, a éstos en conjunto se les conoce como exacerbaciones [17].

Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado e identifica el comienzo de los SS a partir de los 40 años. El 90 % de los casos de EPOC se asocia al tabaquismo; sin embargo, solamente entre 15 y 20 % de los fumadores desarrolla la enfermedad. En México, existen causas adicionales que aumentan la incidencia de EPOC, la exposición crónica al humo de leña y la exposición laboral a polvos, humos, gases y sustancias químicas. La exposición al humo de leña suele ocurrir en los hogares del medio rural donde la leña es utilizada como combustible para cocinar o para calentar una habitación. Los estados de Chiapas, Oaxaca y Guerrero son estados en las que más del 50 % de la población realiza estas actividades [16, 17].

La mayor parte de los fumadores o los expuestos al humo de leña consideran la tos como un síntoma banal

y le restan importancia; por otra parte, la disnea es un síntoma progresivo que aparece desde las etapas tempranas de la enfermedad y puede llegar a pasar desapercibido, dado que cuando la enfermedad comienza, puede existir falta de aire solo al realizar actividad física intensa o subir escaleras, pero a medida que la enfermedad progresa, la falta de aire puede presentarse al comer, vestirse o bañarse, limitando en su totalidad las actividades físicas cotidianas de quien la padece [17].

### Factores de riesgo

En suma, los principales factores de riesgo ligados al desarrollo de EPOC son:

- Contaminación del aire exterior y en interiores.
- Exposición laboral a polvos y productos químicos.
- Consumo de tabaco (Cigarros al día y años de fumar).
- Infecciones repetidas de las vías respiratorias inferiores durante la infancia.
- Susceptibilidad genética.

## 5.3. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) se define como un trastorno crónico del metabolismo debido al aprovechamiento ineficaz o a la insuficiencia absoluta o relativa de insulina dependiendo del tipo de diabetes que se padezca [18]. La insulina es una hormona que se genera en el páncreas, es la responsable del transporte de glucosa desde la corriente sanguínea hacia las células del organismo, en donde éstas tienen la capacidad de convertir la glucosa en energía. Dado que en la DM este mecanismo se ve afectado, se produce hiperglucemia, la cual puede provocar daños y disfunción de múltiples órganos y sistemas a largo plazo, que conllevan al desarrollo de complicaciones sanitarias discapacitantes y peligrosas para la supervivencia. Tanto la enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía) como la macrovascular (coronarias, arterias periféricas) contribuyen a la alta mortalidad y morbilidad asociada con la DM. La neuropatía también ocasiona alta morbilidad debido fundamentalmente a su papel en la patogenia del pie diabético [19].

Los SS de esta enfermedad son excreción excesiva de orina (poliuria), sed y hambre constantes (polidipsia y polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio; así como hiperglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar e hipoglucemia. El diagnóstico de DM se determina a partir de las mediciones de glucosa no normales: glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75 g; glucemia plasmática ocasional  $\geq 200$  mg/dL o hemoglobina glucosilada fracción A 1 c (HbA1c)  $\geq 6.5$  %, obtenidas en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta; y glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 h [20].

Se han clasificado tres tipos de DM: tipo 1, tipo 2 y gestacional. La DM tipo 1 se debe a una producción deficiente de insulina, quien la padece debe administrarse diariamente dosis específicas de esta hormona. La DM tipo 2 se caracteriza por la utilización ineficaz de la insulina por parte del organismo; este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a inactividad física, este tipo de DM suele diagnosticarse cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido com-

plicaciones. La DM gestacional se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con DM gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer DM tipo 2 en el futuro [21]. Actualmente una persona diagnosticada con DM en la infancia o en la edad adulta, puede extender su esperanza de vida hasta llegar a la tercera edad [22].

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de DM son:

- Etnia. Los hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos tienen mayor probabilidad de desarrollar DM.
- Antecedentes familiares de DM.
- Antecedentes de DM gestacional.
- Padecer síndrome del ovario poliquístico.
- Tener sobrepeso u obesidad.
- Sedentarismo.
- Tabaquismo.

## **5.4. Enfermedades isquémicas del corazón**

Las enfermedades isquémicas del corazón, también conocidas como cardiopatía isquémica (CI), engloban una diversidad de cuadros clínicos en los que se desarrollan trombos o estenosis, afectando la funcionalidad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco. Las enfermedades clasificadas como CI son: angina estable, síndrome coronario agudo, angina vasoespástica y angina microvascular [23–25].

Específicamente, las manifestaciones de la enfermedad en el adulto mayor suelen ser atípicas y considerarse como propios de la edad, además de que es complicado realizar las pruebas diagnósticas, dado que muchos de los pacientes de este grupo etario no pueden realizar pruebas que requieren cierto nivel de esfuerzo, por ejemplo, una ergometría valorable, la cual es la prueba inicial ante la sospecha de padecer CI [23].

Los SS por padecer algún tipo de CI son disnea, dolor lumbar, de espaldas o de hombros, fatiga, sudoración, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, mareos y dolor de localización centrotorácica o precordial, continuo y con irradiación a otras partes del cuerpo cercanas al pecho [26].

Los efectos de los factores de riesgo asociados a las CI suelen manifestarse en forma de otras enfermedades como son hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad. Estos factores de riesgo intermediarios son indicativos de un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones [27].

### **Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CI son:

- Dieta no balanceada.
- Inactividad física.
- Sobrepeso y obesidad.
- Alto consumo de sal.
- Consumo de tabaco y consumo nocivo de alcohol.

Una forma de estudiar el efecto de algunos factores de riesgo es implementar modelos de regresión. En la siguiente sección se profundizará en este tipo de metodologías.

## 5.5. Modelos estadísticos de regresión

Sea  $Y$  una variable aleatoria con distribución normal y sea  $\mathbf{X}$  un vector de variables independientes:

$$Y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} \quad \mathbf{X} = \begin{pmatrix} X_1^T \\ X_2^T \\ \vdots \\ X_p^T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1p} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{n1} & \dots & x_{np} \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

En un modelo lineal, el  $i$ -ésimo valor observado de la variable dependiente  $Y$  con  $i = 1, 2, \dots, n$  se modela como una función lineal de las  $k = 1, 2, \dots, p$  observaciones de las variables independientes  $X_1, X_2, \dots, X_p$  de la forma

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i \quad (5.2)$$

donde  $\beta$  son los coeficientes asociados a cada covariable y  $\epsilon$  con observaciones  $\varepsilon_i$  son las perturbaciones no observables pero que también afectan a la variable dependiente  $Y$ :

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{pmatrix} \quad \epsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{pmatrix} \quad (5.3)$$

La Ecuación 5.2 recibe el nombre de hiperplano, dado que cada variable explicativa representa una recta. Los coeficientes son elegidos de forma que la suma de cuadrados entre los valores observados  $Y$  y los pronosticados  $\hat{Y}$  sea mínima (método de mínimos cuadrados) [28]. Para realizar un análisis de regresión lineal se hacen las siguientes consideraciones:

- Linealidad: las covariables y las variables respuesta están relacionadas de la forma  $Y = \mathbf{X}\beta + \epsilon$ .
- Homocedasticidad: todas las perturbaciones tienen la misma varianza  $V(\varepsilon_i) = \sigma^2$ .
- Independencia: la esperanza entre perturbaciones aleatorias son independientes  $E(\varepsilon_i \cdot \varepsilon_j) = 0, \forall i \neq j$ .
- Normalidad:  $\epsilon$  tiene distribución normal  $\epsilon \approx N(0, \sigma^2)$ .
- Las variables explicativas se obtienen sin errores de medida.

Si los datos cumplen con las consideraciones anteriores, el método de mínimos cuadrados producirá coeficientes centrados y con mínima varianza, tal como establece el teorema de Gauss-Markov [28]. En los casos

en los que la variable respuesta tiene algún tipo de distribución discreta, algunas de las consideraciones anteriores pueden no cumplirse, por lo que la regresión producirá estimadores  $\beta$  sesgados. Este inconveniente se afrontó con el desarrollo de los Modelos Lineales Generalizados (GLM por sus siglas en inglés).

### 5.5.1. Modelos lineales generalizados

Son modelos de regresión desarrollados por Nelder y Wedderburn [29] en los que se estiman coeficientes para modelar una variable respuesta con distribución distinta a la normal. La relación entre la variable respuesta y las variables explicativas se modela en función de la esperanza  $E(Y) = \mu$  de la forma  $g(\mu)$ . Los GLM constan de tres componentes:

- **Componente aleatorio:** consiste en una variable respuesta  $Y = (y_1, \dots, y_n)$  con observaciones independientes  $i = 1, 2, \dots, n$  que tienen una distribución de probabilidad que pertenece a la llamada *familia exponencial* de distribuciones.
- **Componente sistemático:** las observaciones del vector de variables explicativas  $\mathbf{X} = X_1, X_2, \dots, X_p$  con  $k = 1, 2, \dots, p$  son parte del predictor lineal  $\eta_i = \sum_k \beta_k x_{ik}$ .
- **Función liga:** la esperanza  $E(Y) = \mu$  es una combinación lineal de las variables independientes. Es formulada como una función  $g(\mu) = \eta = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_1 x_{ip} + \dots + \beta_1 x_{n1} + \dots + \beta_p x_{np}$ . Esta función es monótona y diferenciable, por lo que existe una función inversa  $h = g(\cdot)^{-1}$ .

Sea  $Y$  una variable aleatoria cuya distribución de probabilidad depende de un solo parámetro  $\theta$ . La distribución de la variable  $Y$  pertenece a la familia exponencial si puede expresarse de la forma

$$f(Y; \theta, \phi) = \exp\left[\frac{\theta Y - b(\theta)}{a(\phi)} + c(Y; \phi)\right] \quad (5.4)$$

para funciones específicas  $a(\cdot)$ ,  $b(\cdot)$  y  $c(\cdot)$ . Si el parámetro de escala  $\phi > 0$  es conocido, entonces la Ecuación 5.4 es un caso especial de la llamada *familia exponencial* con parámetro canónico  $\theta$  [30].

De la Ecuación 5.4 obtenemos que la función de log-verosimilitud es

$$l(Y; \theta, \phi) = \log[f(Y; \theta, \phi)] \quad (5.5)$$

de donde se obtiene

$$\frac{\partial l}{\partial \theta} = \frac{Y - b'(\theta)}{a(\phi)} \quad \text{y} \quad \frac{\partial^2 l}{\partial \theta^2} = -\frac{b''(\theta)}{a(\phi)} \quad (5.6)$$

entonces

$$\frac{E(Y) - b'(\theta)}{a(\phi)} = 0 \quad \text{y} \quad \frac{E[Y - b'(\theta)]^2}{a^2(\phi)} = \frac{b''(\theta)}{a(\phi)} \quad (5.7)$$

o bien

$$\mu = E(Y) = b'(\theta) \quad \text{y} \quad \text{Var}(Y) = E(Y - \mu)^2 = a(\phi)b''(\theta) \quad (5.8)$$

Es común expresar  $\text{Var}(y) = a(\phi)V(\mu)$ , donde  $V(\mu)$  es la llamada *función de varianza*. Si  $g(\mu)$  es la función liga canónica se cumple que  $V(\mu) = [g'(\mu)]^{-1}$ .

Por otro lado, la estimación de los parámetros de regresión  $\beta$  se realiza derivando la función de log-verosimilitud respecto de  $\beta$ . Al aplicar el método de máxima verosimilitud se tiene que

$$\frac{\partial l}{\partial \beta} = \frac{\partial l}{\partial \theta} \frac{\partial \theta}{\partial \eta} \frac{\partial \eta}{\partial \beta} \quad (5.9)$$

donde

$$\frac{\partial l}{\partial \theta} = \frac{1}{a(\phi)} (Y - \mu) \frac{\partial \theta}{\partial \eta} \mathbf{X} \quad (5.10)$$

de forma matricial

$$\mathbf{X}^T \Delta (Y - \mu) = 0 \quad (5.11)$$

donde  $\Delta = \text{diag}\left(\frac{\partial \theta}{\partial \eta}\right)$ . Generalmente estas ecuaciones son no lineales en  $\beta$  por lo que se requiere utilizar el procedimiento de Newton-Raphson para su solución [31].

Particularmente, la distribución Poisson se define como

$$f(Y; \mu) = \frac{\mu^Y e^{-\mu}}{Y!} = \exp(Y \log \mu - \mu - \log Y!) \quad (5.12)$$

donde  $\theta = \log \mu$ ,  $a(\phi) = 1$ ,  $b(\theta) = \mu = e^\theta$  y  $c(Y; \phi) = -\log Y!$ . Este tipo de distribución representa conteos, por lo que necesariamente la media será mayor a cero  $E(Y) = \mu > 0$ . La función liga que cumple esta relación es  $g(\mu) = \log \mu$  dada la restricción  $\mu = \exp(\eta)$ . Ahora bien, cuando una función de enlace es igual al parámetro canónico, se dice que es *canónica*. Entonces, la liga canónica para la distribución Poisson es la logarítmica ya que  $g(\mu) = \theta = \log \mu$ , ésta y las demás características de esta distribución se muestran en la Tabla 5.1.

**Tabla 5.1.** Características de la distribución de Poisson.

Notación	$P(\mu)$
Rango de $y$	$\{0, 1, 2, \dots\}$
Enlace canónico $\theta$	$\log \mu$
Parámetro de dispersión $a(\phi)$	1
Función acumulativa $b(\theta)$	$e^\theta$
$c(y; \phi)$	$-\log y!$
$\mu(\theta) = b'(\theta)$	$e^\theta = \mu$
$V(\mu) = [g'(\mu)]^{-1}$	$\mu$
Función de varianza $Var(y) = aV$	$\mu$

Para implementar este tipo de modelos, las variables explicativas deben ser independientes entre sí, y no debe haber correlación entre las observaciones  $Y$ . Para variables explicativas que impliquen correlación existe una extensión de estos modelos llamada Ecuaciones de Estimación Generalizadas (GEE por sus siglas en inglés).

### 5.5.2. Ecuaciones de Estimación Generalizadas

Los datos longitudinales surgen de estudios observacionales en los que se investiga al mismo grupo de sujetos de manera repetida a lo largo de un periodo de tiempo. La información de un sujeto es independiente a la de todos los demás, pero la información intra-sujeto suele estar correlacionada. Además, la información puede tener sobre-dispersión (lo que significa que la varianza es mayor a la media) o infra-dispersión (varianza menor a la media, para el caso específico de la distribución Poisson). Los modelos de regresión antes revisados no son robustos a datos correlacionados, se ha encontrado que la eficiencia de  $\beta$  decae al tener un aumento en la correlación de las observaciones de la variable respuesta [32].

Para sobrellevar esta problemática Liang y Zeger [33] desarrollaron las GEE como extensión de los GLM. En contraste con los GLM, los coeficientes  $\beta$  se estiman por el método de cuasi-verosimilitud, el cual fue inicialmente planteado por Wedderburn [34] y posteriormente desarrollado por McCullagh [35], y es una consideración elemental cuando se trata con datos que tienen infra o sobre-dispersión. Para utilizar las GEE es necesario especificar tres elementos: la relación de variables explicativas - variable respuesta, la relación media - varianza (basada en la distribución estadística de los datos), y la estructura de correlación que tienen las variables explicativas. Es posible implementar regresiones con este método con una amplia variedad de tipos de variables independientes siempre que su distribución pertenezca a la familia exponencial.

#### 5.5.2.1. Cuasi-verosimilitud

Este término fue introducido para describir una función con propiedades similares a la función de verosimilitud. No es necesario especificar la distribución de probabilidad de la variable respuesta, mas se define la media en función de la varianza. Esta función permite incluir un factor multiplicativo, conocido como *parámetro de dispersión o parámetro de escala*, el cual se calcula a partir de los datos, y es de utilidad en distribuciones discretas cuando la media de los datos es menor o mayor que la varianza [34, 35].

Sea  $\mathbf{Y}$  una matriz de datos de forma que la variable respuesta del  $i$ -ésimo sujeto es  $Y_i = (y_{i1}, \dots, y_{it_i})$  con  $i = 1, 2, \dots, n$  y  $j = 1, 2, \dots, t_i$  ( $t$  tiene subíndice dado que es posible que la cantidad de observaciones de la variable sea distinta sujeto a sujeto). Sea  $\mathbf{X}^+$  una matriz de matrices con  $k = 1, 2, \dots, p$  variables explicativas de forma que para el  $i$ -ésimo sujeto se tiene  $\mathbf{X}_i = (x_{i11}, \dots, x_{it_i1}, \dots; x_{i1k}, \dots, x_{it_i k})$ .

$$\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_{11} & y_{12} & \cdots & y_{1t_1} \\ y_{21} & y_{22} & \cdots & y_{2t_2} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ y_{n1} & y_{n2} & \cdots & y_{nt_n} \end{pmatrix} \quad (5.13)$$

$$\mathbf{X}^+ = \begin{pmatrix} \mathbf{X}_1 \\ \mathbf{X}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{X}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{111} & x_{121} & \cdots & x_{1t_11} \\ x_{112} & x_{122} & \cdots & x_{1t_12} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ x_{11p} & x_{12p} & \cdots & x_{1t_1p} \end{pmatrix}; \begin{pmatrix} x_{211} & x_{221} & \cdots & x_{2t_11} \\ x_{212} & x_{222} & \cdots & x_{2t_12} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ x_{21p} & x_{22p} & \cdots & x_{2t_1p} \end{pmatrix}; \dots; \begin{pmatrix} x_{n11} & x_{n21} & \cdots & x_{nt_11} \\ x_{n12} & x_{n22} & \cdots & x_{nt_12} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ x_{n1p} & x_{n2p} & \cdots & x_{nt_1p} \end{pmatrix} \quad (5.14)$$

Con  $t_i = 1$  para todos los sujetos,  $\mathbf{Y}$  y  $\mathbf{X}^+$  se convertirían en  $Y$  y  $\mathbf{X}$  respectivamente. Para el  $i$ -ésimo sujeto, la media de  $Y_i$  se estimaría de la forma

$$\mu_i = h(X_i\beta) \quad (5.15)$$

donde  $\beta$  es de dimensión  $p \times 1$ . En cuasi-verosimilitud la varianza  $v_i$  de  $Y_i$  es expresada considerando la función liga

$$v_i = \frac{g(\mu_i)}{\phi} \quad (5.16)$$

donde  $g(\mu_i)$  es la varianza de los datos del sujeto  $i$  y  $\phi$  es el parámetro de escala. Con estas consideraciones podemos definir el sistema de ecuaciones a resolver para obtener los coeficientes  $\beta$  de cuasi-verosimilitud

$$S_k(\beta) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta_k} v_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0, \quad k = 1, 2, \dots, p \quad (5.17)$$

La solución a este sistema de ecuaciones se obtiene por medio de la metodología de mínimos cuadrados ponderados o algún método recursivo.

### 5.5.2.2. Especificaciones para datos longitudinales

Para datos longitudinales, es decir, cuando ( $t_i > 1$ ), además de la media debe considerarse el comportamiento de la covarianza de los datos en cada respuesta  $Y_i$ . Para esta consideración definimos la *matriz de trabajo*  $\mathbf{R}_i(\alpha)$  de dimensión  $t_i \times t_i$ . Cabe destacar que la cantidad de observaciones y la matriz de correlación puede diferir sujeto a sujeto; sin embargo,  $\mathbf{R}_i(\alpha)$  está definida por el parámetro  $\alpha$  de dimensión  $s \times 1$ , el cual es el mismo para todos los sujetos. La matriz de trabajo de covarianza para  $Y_i$  estará dada por

$$\mathbf{V}_i = \frac{\mathbf{A}_i^{1/2} \mathbf{R}_i(\alpha) \mathbf{A}_i^{1/2}}{\phi} \quad (5.18)$$

donde  $\mathbf{A}_i$  es la matriz diagonal de  $t_i \times t_i$  que tiene los valores  $g(\mu_{ij})$  en su diagonal. Ahora, extendiendo la Ecuación 5.17 al caso longitudinal en el que se considera la matriz de trabajo, obtenemos que el sistema de ecuaciones de cuasi-verosimilitud a resolver será

$$U_i(\beta, \alpha) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} \mathbf{V}_i^{-1} (Y_i - \mu_i) \quad (5.19)$$

Donde ahora se considera el vector de medias  $\mu_i = (\mu_{i1}, \dots, \mu_{it})$ . Esta ecuación está diseñada para garantizar la consistencia de los coeficientes de regresión cuando la función de enlace está especificada correctamente y se considera dependencia en el tiempo de la variable respuesta. Dado que las derivadas parciales y la matriz de covarianza no depende de  $\mathbf{Y}$ , la función converge a 0 [36].

De acuerdo a las características de los datos a caracterizar, existen varias formas de considerar la estructura de una matriz de trabajo [37]:

- Estructura independiente: se utiliza en los casos en los que las muestras de un mismo sujeto no están

correlacionadas, se asume una matriz de trabajo con estructura independiente (matriz identidad).

- Estructura cambiante (*exchangeable*): asume que la correlación entre muestras de un mismo sujeto es la misma y no cambia a lo largo del tiempo.
- Estructura autoregresiva de orden 1: asume que la correlación entre muestras de un mismo sujeto decae a lo largo del tiempo.
- Matriz de trabajo sin estructura: la correlación entre las muestras de un mismo sujeto no tiene un patrón observable y es diferente para cada par de observaciones continuas.

### 5.5.2.3. Evaluación del modelo de regresión

Sea  $M_1$  un modelo de regresión propuesto y sea  $M_*$  un modelo de regresión de referencia (o “verdadero”), ambos con funciones de log-verosimilitud  $L(\beta; D)$  y  $L(\beta_*; D)$  respectivamente. Una medida no simétrica de la similitud o diferencia entre ambos modelos es la Información de Kullback-Leibler [38], también conocida como *Entropía Cruzada*, la cual está definida como

$$\Delta_0(\beta, \beta_*) = E_{M_*}[-2L(\beta; D)] \quad (5.20)$$

donde  $D = \{(Y_1, \mathbf{X}_1), \dots, (Y_i, \mathbf{X}_i)\}$  es el conjunto de datos disponible y  $E_{M_*}$  es la esperanza de la distribución de  $D$  bajo el modelo de referencia. Sea  $\mathbf{M}$  el conjunto de modelos de regresión propuestos. El modelo más adecuado sería aquel con el valor de Entropía Cruzada más pequeño, pero considerando que  $\beta$  y  $\beta_*$  son desconocidos y deben estimarse, Akaike [39] propone resolver la Ecuación 5.20 considerando los coeficientes estimados  $\hat{\beta}$  obteniendo el *Criterio de Información de Akaike (AIC por sus siglas en inglés)* utilizado como criterio de selección de modelos. Definimos el AIC como

$$AIC = -2L(\hat{\beta}; D) + 2p \quad (5.21)$$

donde  $p$  es la dimensión de  $\beta$  siendo un criterio de penalización, y  $\hat{\beta}$  es la estimación de los parámetros  $\beta$ . Dado que las GEE no están basadas en máxima verosimilitud, Pan [40] propuso un criterio similar al AIC, pero basado en cuasi-verosimilitud. Haciendo las siguientes consideraciones:

- Sustituyendo el concepto de verosimilitud  $L$  por el de cuasi-verosimilitud  $Q$ .
- Bajo el supuesto de que existe cualquier estructura de correlación entre las muestras de un mismo sujeto  $\hat{\beta} = \beta(R)$ .
- Tomando en cuenta que la matriz de trabajo tiene la estructura independiente  $I$ .

El criterio de selección basado en la función de cuasi-verosimilitud considerando la Ecuación 5.20 será

$$E_{M_*}[\Delta(\hat{\beta}, \beta_*, I)] \approx -2 E_{M_*}[Q(\hat{\beta}; I, D)] + 2 E_{M_*}[(\hat{\beta} - \beta_*)' S(\hat{\beta}; I, D)] + 2 \text{tr}(\Omega_I J) \quad (5.22)$$

donde  $J = cov(\hat{\beta}) = \hat{V}_r$  es el estimador de la varianza, y  $\hat{\Omega}$  está definido como [33]

$$\hat{\Omega}_I = E_{M_*} \left( - \frac{\partial^2 Q(\beta; I, D)}{\partial \beta \beta'} \bigg|_{\beta = \beta_*} \right) \quad (5.23)$$

Por lo tanto, el *Criterio de Cuasi-Información* se define como

$$QIC(R) = -2Q(\hat{\beta}(R); I, D) + 2tr(\hat{\Omega}_I \hat{V}_r) \quad (5.24)$$

donde  $\hat{\beta}(R)$  es la solución a las GEE definidas en la Ecuación 5.19 bajo el supuesto de una estructura de correlación  $R_i(\alpha)$ . El estimador QIC es de utilidad para seleccionar las covariables que mejor aproximan el modelo o para seleccionar la estructura de correlación más adecuada. La utilización de QIC es válida sólo si el componente aleatorio, el componente sistemático y la función liga del modelo están correctamente especificados.

#### 5.5.2.4. Compensación (offset)

En casos en los que se estudian situaciones ligadas al tamaño de población, tamaños de área, o similares, es posible que se generen modelos de regresión engañosos, especialmente cuando la variable dependiente tiene distribución Poisson, y cada sujeto tiene distinta exposición a la variable dependiente. Por esta razón debe considerarse en el modelo un *desplazamiento*, también conocido como *offset*. Este término es un predictor estructural, su coeficiente no es estimado por la regresión, sino que su valor siempre se asume constante, por lo tanto, los valores de *offset* simplemente se agregan al predictor lineal

$$\log(E(Y_{it})) = f(X_{it}\beta) + \log(v_o) \quad \Rightarrow \quad E(Y_{it}) = \exp f(X_{it}\beta) \times v_o \quad (5.25)$$

donde  $v_o$  es la variable offset [41, 42].

# Antecedentes

En esta sección se profundizará sobre los tipos de datos, las metodologías y resultados obtenidos por otros autores en cuanto a análisis de datos de mortalidad y sus asociaciones con factores ambientales, geográficos y demográficos de forma independiente.

## 6.1. Estudio de la mortalidad respiratoria

Es conocido que existen diversas enfermedades que ocasionan fallecimientos de forma estacional y pueden tener cierta periodicidad circadiana. Pérez-Padilla y colaboradores [2] analizaron las periodicidades de 6 grupos de mortalidad en México: EPOC, NI, insuficiencia cardíaca, CI, neoplasias malignas, DM, y las causas restantes de muerte. Seleccionaron grupos de padecimientos de acuerdo con la Décima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) [43] y generaron series temporales con el conteo de su incidencia por hora, por mes y por año. Implementaron modelos de regresión de Poisson y modelos autorregresivos considerando las variables temporales como variables *dummy* y finalmente se reportó el cociente de tasa de incidencia (*incidence ratio IRR*). Se observó un patrón estacional - invernol para EPOC, NI, insuficiencia cardíaca, CI y DM, no así para la mortalidad neonatal. También se observó un patrón circadiano estadísticamente significativo del número de fallecimientos, en el que el máximo de muertes se encontró entre las 7 y las 11 horas, y el mínimo se encontró cerca de las 20 horas en todas las enfermedades estudiadas, salvo las perinatales.

Por otro lado, Ayola-Talavera y colaboradores [3], estudiaron la estacionalidad de la influenza en México mediante el modelado de datos virológicos y datos de mortalidad. Realizaron los conteos mensuales de ambos datos considerando a los 32 estados que conforman a la República Mexicana y los códigos correspondientes a varios tipos de virus de influenza de acuerdo con la CIE-10. Las series temporales de cada estado se analizaron mediante descomposición de Fourier para describir su amplitud y frecuencia y encontrar los picos máximos de éstas. Encontraron que, para la mayoría de los estados mexicanos, los picos más altos de los datos virológicos y de mortalidad coinciden con el invierno del hemisferio norte y el calendario de vacunación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, la gripe alcanza su punto máximo en septiembre en los tres estados de la Península de Yucatán. La mortalidad relacionada con la influenza también aumenta en septiembre en los estados de Quintana Roo y Yucatán, mientras que en mayo alcanza su máximo en Campeche.

También se ha estudiado el impacto de la altitud y la marginación en la hospitalización y mortalidad por enfermedades respiratorias, como son la NI y la tuberculosis. Pérez-Padilla y colaboradores [4, 5] analizaron los datos de mortalidad del periodo 1993 - 1997, y los casos notificados de mortalidad hospitalaria del periodo Junio - Octubre del 2009 en la República Mexicana; es decir, de los primeros meses de la pandemia de influenza A H1N1. Contabilizaron los datos de mortalidad por grupo de edad, género y municipio de residencia, y formaron grupos de población según la altitud y el nivel de pobreza (de acuerdo con el municipio de residencia). El efecto de la altitud en la mortalidad se estimó mediante modelos de regresión de Poisson, con ajuste por edad, género y estado socioeconómico. En ambos casos se reportó que las tasas de mortalidad hospitalaria y mortalidad general para NI se incrementaron con la altitud. Este efecto se atribuye a la baja concentración de oxígeno en localidades con mayor altitud, dado que esta característica ambiental

promueve la mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad por hipoxemia. Para tuberculosis se obtuvo lo contrario, lo que puede ser debido a que con la altitud, las condiciones de propagación en infectividad del *Micobacterium* son impropicias, probablemente por la hipoxemia, ya que la bacteria es aeróbica obligada. Para las dos enfermedades, la mortalidad aumenta cuando el nivel de marginación es mayor.

Por otro lado, Schwartz analizó el expediente y las muertes del condado de Wayne, Michigan, de personas de 65 años de edad o mayores que previamente habían ingresado a algún hospital por razones cardíacas o pulmonares. Utilizando el número único de identificación, se rastrearon las muertes a través de los registros de admisión hospitalaria para identificar diagnósticos primarios y secundarios para todos los ingresos antes de la muerte. Se investigó la asociación entre las temperaturas extremas con la mortalidad por varias causas: diabetes, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía. Los días calurosos se definieron como aquellos en los que la temperatura máxima sobrepasara el valor del percentil 99 de todos los días y los días fríos como aquellos en los que la temperatura más baja estuviera por debajo del percentil 1. Se ajustó por género, edad (85 años de edad y mayores) y etnia. Se encontró que los pacientes con diabetes tenían un mayor riesgo de morir en días calurosos que personas con otras enfermedades; las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tenían un riesgo elevado de morir en días fríos; las personas no caucásicas tuvieron mayor riesgo de morir en cualquier tipo de día; y las mujeres tuvieron riesgos elevados de morir en días fríos. Se concluyó que las características sociodemográficas y las condiciones médicas pueden aumentar la probabilidad de muerte asociada con temperaturas extremas [44].

## 6.2. Fuentes de datos

Los datos utilizados en los trabajos mencionados anteriormente son obtenidos de repositorios de información de uso libre y de tipo nacional.

Respecto a la información de mortalidad, los sistemas de registro de defunciones son fuentes exhaustivas de datos, representativas tanto a nivel nacional como internacional, y son recopiladas durante largos periodos de tiempo [45–47]. Estos sistemas de registro deben recoger todas las muertes ocurridas en cierta zona o país, con información personal (fecha de nacimiento, edad de defunción, lugar de residencia), día de defunción, lugar de defunción, causa de defunción, enfermedades asociadas, entre otras.

Respecto a los datos geográficos, existen registros de las condiciones climatológicas y demográficas a nivel nacional, esto es, temperatura y altitud, así como nivel de marginación respectivamente. Esta información se registra o calcula para los 2457 municipios del país desde 1951, aunque no necesariamente se tienen los datos completos [48, 49].

Estos conjuntos de datos pueden ser procesados mediante técnicas surgidas de la estadística [50], que permiten identificar asociaciones o patrones de comportamiento con un alto porcentaje de certeza.

Por otro lado, la información de repositorios distintos pueden conectarse mediante uno o varios campos llave. Un campo llave es aquel que nos permite identificar un registro determinado dentro de un archivo. En

ocasiones es necesario utilizar más de un campo llave para identificar un registro de manera unívoca.

### 6.3. Planteamiento del problema

Desde hace más de 20 años, la neumonía, la influenza y la EPOC han sido parte de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial y actualmente son parte de las 10 primeras causas de muerte en nuestro país [51]. Se estima que cada año mueren alrededor de 3 millones de personas por neumonía e influenza a nivel mundial, y que 1 millón de éstas son de menores de 5 años. Por otro lado, se estima que cada año mueren 3 millones de personas por EPOC a nivel mundial. [52].

La neumonía y la influenza son enfermedades infecciosas que cada año producen una elevada carga de enfermedad y constituyen una de las principales causas de mortalidad en virtud de las epidemias que ocasionan en todo el mundo. De acuerdo con informes de la OMS, desde el año 2012 se identificaron como una de las tres primeras causas de muerte a nivel global, junto con las enfermedades isquémicas y los accidentes cerebro-vasculares [53]. Durante 2016 ocasionaron la muerte de 3 millones de personas a nivel mundial, lo que corresponde al 6% del total de muertes para ese año [52]. En México, la población general tiene una alta probabilidad de contraer alguna de estas enfermedades; sin embargo, los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65 años son la población con más riesgo, dado que en estos grupos etarios la enfermedad puede evolucionar hasta provocar la muerte [54]. En población infantil estos tipos de IVRi son la principal causa de morbilidad en niños de 0 a 4 años, constituyen la primera causa de consulta y hospitalización en los servicios de salud y se encuentran dentro de las 5 primeras causas de muerte a nivel nacional [54, 55], y a nivel mundial son la segunda causa de muerte de acuerdo con datos de la OMS [56].

**Neumonía.** La tasa mundial de morbilidad por neumonía adquirida en la comunidad varía de 8 a 15 por cada 1,000 personas cada año. En nuestro país, este dato tiene un comportamiento ascendente anual significativo en niños menores de 4 años y en adultos mayores de 65 [9]. En algunos países industrializados se ha argumentado que este comportamiento ascendente se debe a cambios demográficos y al incremento en la frecuencia de comorbilidades asociadas, como son: enfermedades cardiovasculares, la EPOC y la DM [57].

**Influenza.** En México, algunos estudios estiman que las tasas de morbilidad y mortalidad por esta patología han disminuido desde el año 2009 dado que hay mayor cobertura de vacunación. Sin embargo, está bien identificado que la modificación genética del virus puede generar pandemias en intervalos de 10 a 20 años [14]. Usualmente la población mexicana afectada por esta enfermedad se divide en tres grupos de edad: 0 a 18, 19 a 64 y  $\geq 65$  años. Los individuos clasificados con alto riesgo son aquellos que suelen presentar padecimientos crónicos que incrementan su vulnerabilidad a desarrollar complicaciones de la influenza, las comorbilidades asociadas son: asma, EPOC, enfermedades isquémicas del corazón, diabetes mellitus, insuficiencia renal y Virus de la Inmunodeficiencia Humana. De acuerdo con Kuri-Morales, en 2005 el porcentaje de población con alto riesgo de contraer influenza fue de 13.3 %, 17.3 % y 41.6 %, respectivamente para los tres grupos de edad; estas cifras se estimaron de acuerdo con la prevalencia de las comorbilidades asociadas mencionadas. Cabe mencionar que estas cifras representaron el 17 % del total de la población nacional en ese año [58]. Entre las mujeres en edad reproductiva en nuestro país, durante el año 2002 se registraron 27,828 defunciones y ocuparon la decimocuarta causa de muerte para este grupo [11].

**EPOC.** De acuerdo con el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, la prevalencia de EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos. Se estima que en 2015 murieron por esta causa cerca de 3,17 millones de personas en todo el mundo, lo cual representa un 6 % de todas las muertes registradas ese año. Se sabe que más del 90 % de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos, donde las estrategias eficaces de prevención y tratamiento no siempre se aplican, o no son accesibles para todos los enfermos, de hecho más del 50 % de las personas que la padecen no lo saben [59]. Es importante mencionar el impacto económico de la prevalencia de EPOC en el sistema de salud mexicano, este sector destina alrededor de 20,000 millones de pesos anuales para atender los problemas ocasionados por el tabaco, lo cual representa el 0.3 % del producto interno bruto. En el 2004, los costos directos de la atención a los pacientes con EPOC representaron, sólo para el Instituto Mexicano del Seguro Social, un gasto de 1,469 millones de pesos [60]. Además de las razones ya expresadas por las que es complicado prevenir y tratar esta enfermedad, y a pesar de que en nuestro país se han implementado medidas sociales y económicas para disminuir la prevalencia de EPOC, aún hay deficiencias para diagnosticar adecuadamente esta enfermedad, incluso se ha estimado que la mitad de los sujetos que tienen un diagnóstico de EPOC, en realidad no tienen ningún tipo de obstrucción pulmonar [61]. Se estima que la incidencia de EPOC puede aumentar en los próximos años a causa de dos factores: el aumento de la prevalencia de tabaquismo y el envejecimiento de la población mundial. Durante la próxima década, esta enfermedad se situará entre las 5 primeras causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados [62, 63]. En la actualidad esta enfermedad afecta a mujeres y hombres por igual, dado que el índice de tabaquismo en los países de ingresos altos es similar en toda la población y a que, en los países de ingresos bajos las mujeres suelen estar más expuestas al aire contaminado de interiores [59].

A lo largo de varias décadas las enfermedades respiratorias, especialmente las crónicas, han sido subdiagnosticadas y subtratadas, mientras que ha existido un creciente incremento en los factores causales de las mismas como son: el tabaquismo, la exposición al aire contaminado, el hacinamiento, la supervivencia de niños prematuros y con displasia broncopulmonar, el envejecimiento poblacional y la persistencia de otros factores como la pobreza, el uso de combustibles sólidos y el limitado acceso a servicios de salud; además, se le ha dado más énfasis a enfermedades de otro tipo, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer en general y los trastornos metabólicos como la DM [64].

En este trabajo se propone implementar modelos de regresión considerando la interacción de variables representativas de los factores geográficos, ambientales y socioeconómicos, con el fin de conocer el impacto y significancia de cada factor en la mortalidad respiratoria, en contraste con los estudios mencionados en donde los análisis son de forma univariada. Los coeficientes asociados al comportamiento de la mortalidad fueron contrastados con los obtenidos en los modelos de otras enfermedades, como son la DM y la CI, enfermedades consideradas como referencia dadas sus altas tasas de incidencia.

# Justificación, hipótesis y objetivos

## Justificación

No existe un estudio a nivel nacional o mundial en el que se haya estudiado la mortalidad respiratoria en función de las variables aquí presentadas considerando interacciones. En este estudio nos enfocamos en la población mexicana.

## Hipótesis

Con base en que:

- A mayor altitud, existen condiciones favorables para el desarrollo de algunas enfermedades respiratorias dadas las condiciones climatológicas.
- A mayor altitud, los niveles de temperatura son más bajos.
- A mayor marginación, existen condiciones favorables para el desarrollo de algunas enfermedades respiratorias dados algunos factores de riesgo.

Nuestras hipótesis son:

- La interacción estadística entre estos factores genera un aumento en la mortalidad por neumonía-influenza cuando la altitud y la marginación son altos, y cuando los niveles de temperatura son bajos.
- La interacción estadística entre estos factores genera un aumento en la mortalidad por EPOC, con menor impacto conocido de los niveles de temperatura.
- En ambos casos mencionados, el comportamiento estacional de las enfermedades resulta significativo para la caracterización de la mortalidad, la cual aumenta en el periodo invernal.
- La interacción estadística entre los factores es más relevante en enfermedades respiratorias que en enfermedades no respiratorias como son la diabetes mellitus y las cardiopatías isquémicas.

## Objetivo general

Caracterizar la relación del comportamiento de la mortalidad respiratoria de la población mexicana durante 15 años con la interacción entre factores geográficos, climatológicos y socioeconómicos en conjunto.

## Objetivos específicos

- De los factores mencionados, considerando altitud, temperatura y marginación, explorar e identificar las variables que mejor caractericen la mortalidad respiratoria a nivel municipio.
- Contrastar modelos de enfermedades respiratorias con no respiratorias de alta incidencia.

# Metodología

## 8.1. Recolección de la información

Se trabajó con repositorios de información de uso libre y de tipo nacional. Se unieron los datos de distintas fuentes obteniendo información de tipo longitudinal. Por disponibilidad de la información el estudio se desarrolló considerando un muestreo mensual del periodo 2000 - 2014, obteniendo 180 datos para cada variable independiente y dependiente recopilada (12 meses por 15 años), las variables son *Mortalidad* (variable dependiente), *Temperatura*, *Altitud* y *Marginación*.

### 8.1.1. Mortalidad

Se utilizó el repositorio con el que cuenta el Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS) mediante la aplicación tecnológica denominada *Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones*. Los datos se encuentran en archivos con formato *.xls* o *.dbf* en los que se recopilan de forma anual los registros de defunciones. No todas las defunciones son registradas el año en el que suceden, por lo que para efectos del presente estudio la mortalidad se contabilizó para el año de incidencia y no para el año de registro [65].

Se identificaron diferencias de encabezados y de contenido entre los archivos de años distintos, por lo que las variables de cada archivo fueron homologadas considerando la siguiente información:

- Municipio de residencia.
- Entidad de residencia.
- Causa de defunción (CIE-10).
- Género.
- Fecha de defunción (día, mes y año).
- Fecha de nacimiento (día, mes y año).

La organización y limpieza de los datos se llevó a cabo utilizando el Software Estadístico R. Se realizó el conteo mensual de muertes ocurridas en cada municipio de residencia considerando como registros válidos aquellos que cumplieran las siguientes características:

- Causa de defunción. Se identifica como la variable *Causa* con base en los 3 primeros dígitos de la misma y de acuerdo con la CIE-10: J10-J18 (NI), J40-J44 (EPOC), E10-E14 (DM) e I20-I25 (CI).
- Edad válida por enfermedad. Los archivos cuentan con la variable *EDAD* que es una categorización de edad establecida por rangos de tiempo de vida en minutos, horas, días o años, es definida por el SNIS y la definición de la categorización puede diferir entre archivos de distinto año. Con esta variable no es posible conocer la edad de los individuos, por lo tanto fue calculada con base en la diferencia entre el año de defunción y el año de nacimiento. Existen registros en los que la edad calculada tenía valores negativos o no correspondientes a la literatura existente, por lo que se descartaron aquellos registros que no se encontraran en los siguientes rangos para cada enfermedad: 0-110 años (NI), 40 - 110 años (EPOC), 10 - 110 años (DM), 20 - 110 años (CI) [6, 16, 19, 27].
- Entidad y municipio de residencia. Se considera que el lugar identificado como vivienda habitual de un individuo está estrechamente ligado a sus condiciones socio-económicas, así como a las enfermedades que pudiera desarrollar.

### 8.1.2. Temperatura y altitud

Se utilizó el repositorio de datos de la Comisión Nacional del Agua (CONAGUA), que en colaboración con el Servicio Meteorológico Nacional (SMN) y mediante una aplicación de uso libre desarrollada en Google Earth, ha compartido los datos de altitud y climatología diaria desde 1900 en formato *.txt* [48]. Los datos contenidos pueden desplegarse desde cualquier navegador, por lo que la información disponible fue descargada por localidad en formato texto utilizando el explorador Google Chrome y posteriormente procesada con Microsoft VBA en Excel para procesar el encabezado, obtener las variables (*fecha, temperatura máxima y temperatura mínima*), identificar datos faltantes, ordenar los datos del periodo de interés desde la fecha más antigua hasta la más reciente, y convertir el archivo a formato CSV para que pudiera ser cargado en cualquier software de procesamiento de información. Cada archivo CSV se nombró por el nivel de altitud a la que se encuentra cada estación en *metros sobre nivel del mar* (msnm) y se guardó en una carpeta titulada de la forma *Estado-Municipio-Localidad*.

A nivel nacional existen 5,420 localidades que cuentan con una estación de monitoreo meteorológico, pero se descartaron aquellas que no contaran con al menos el 70 % de información completa por municipio durante el periodo estudiado. Con esta restricción finalmente se consideró la información de 2659 localidades distribuidas en 1173 municipios en todo el país. Posteriormente se calculó la temperatura mínima media mensual y la temperatura máxima media mensual del periodo analizado.

Se calculó la altitud media de las estaciones de un mismo municipio y los valores fueron estratificados por cada 500 msnm según lo descrito por Pérez-Padilla [4]. La variable fue nombrada como *clase altitud*.

### 8.1.3. Marginación

Se utilizó el repositorio de información del Consejo Nacional de Población (CONAPO) desde la instancia *Dirección General de Planeación en Población y Desarrollo* [49], que contiene la población total y el índice de marginación (IM) por municipio a nivel nacional. Ambos datos son publicados de forma quinquenal, por lo que los datos están disponibles para los años 2000, 2005, 2010 y 2015. A continuación se describen las características de cada una de las dos variables y el procesamiento que se les realizó para obtener los valores inter-periodo. Este procesamiento se llevo a cabo en el sistema de cómputo numérico Matlab v2015.

**Índice de marginación.** Medición directa o indirecta de las siguientes 9 variables porcentuales asociadas al nivel de pobreza de los municipios:

- Porcentaje de población analfabeta de 15 años y más.
- Porcentaje de población sin primaria completa de 15 años y más.
- Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares habitadas sin drenaje ni servicio sanitario.
- Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares habitadas sin energía eléctrica.
- Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares habitadas sin agua entubada.
- Porcentaje de viviendas particulares habitadas con algún nivel de hacinamiento.

- Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares habitadas con piso de tierra.
- Porcentaje de población en localidades con menos de 5000 habitantes.
- Porcentaje de población con ingresos de hasta dos salarios mínimos.

El IM que publica CONAPO es estimado a partir de la metodología de componentes principales y refleja la dinámica anual de una región en relación con otras, por lo que no es comparable a través de años distintos y no es de utilidad para efectos del presente trabajo. Dicho lo anterior, para obtener un IM comparable en el periodo estudiado, se estimó un nuevo IM mediante el cálculo de la media de las 9 variables antes mencionadas para los años 2000, 2005, 2010 y 2015. Para los datos inter-periodo, el IM se estimó mediante interpolación lineal bajo el supuesto de que el valor buscado estaba a la misma distancia que el punto anterior y el punto siguiente. Posteriormente se establecieron categorías con base en quintiles y la variable fue nombrada como *clase marginación*. Dado que este dato está calculado anualmente, el IM fue utilizado para los 12 meses de un mismo año para mantener el muestreo mensual respecto a los otros datos.

**Población total.** Se estimó la tasa de crecimiento anual para los datos inter-periodo (2000-2005, 2005-2010 y 2010-2015) de acuerdo con el método de crecimiento geométrico de Albino Bocaz [66], considerando los años como unidad de amplitud

$$r = \frac{2 p^{t+n} - p^t}{a p^{t+n} + p^t} \quad (8.1)$$

donde:

- $r$ : tasa de crecimiento anual.
- $p^{t+n}$ : cantidad de población en el momento final.
- $p^t$ : cantidad de población en el momento inicial.
- $a$ : amplitud, tiempo de diferencia entre el momento final y el momento inicial.

Se multiplicó la tasa de crecimiento por la población inicial respectivamente y el resultado se sumó iterativamente a partir del año 1 de cada periodo, por ejemplo, para el periodo 2000-2005, se multiplicó  $r1$  x  $Poblacion_{2000}$  y este resultado se sumó a la población total que había en el año 2000, obteniendo  $p2$  para el año 2001, luego a  $p2$  se le sumó el resultado de multiplicar  $r1$  x  $Poblacion_{2001}$  para obtener  $p3$  para el año 2002, y así sucesivamente hasta el año 4 de cada periodo.

#### 8.1.4. Otras consideraciones

Para el componente estacional se definió un coseno de la forma  $\cos(\frac{2\pi t}{12})$  con  $t = 0, 1, \dots, 11$  donde  $t$  es el mes. Esta definición se aplicó para todos los municipios considerados en el presente estudio. El componente estacional se denominó *Cos12*. Se utilizó esta función dado que el comportamiento estacional de la mortalidad suele aumentar en los primeros y últimos meses de cada año, y disminuye a mitad del año. Se buscó una función que describiera este comportamiento pero se sabe que no se ha modelado con exactitud.

Se consideraron como variables dependientes con distribución Poisson al conteo de las cuatro causas de mortalidad (NI, EPOC, CI y DM), y como variables independientes a los datos geográficos, climatológicos y socioeconómicos.

## 8.2. Caracterización de la información

Los archivos de datos fueron cargados en el Software Estadístico R, la información fue conjuntada utilizando como campo llave el nombre del municipio. Se caracterizó la información de mortalidad obteniendo para cada enfermedad el total de registros, la distribución, media, mediana y desviación estándar considerando la edad de fallecimiento. Se graficaron las pirámides poblacionales; se analizó si hay una diferencia significativa entre la cantidad de hombres y la cantidad de mujeres que mueren por alguna de las 4 causas por medio de una prueba de proporciones binomial. Además, se graficó de forma absoluta la cantidad de muertes de cada enfermedad en cada estado del país.

## 8.3. Estacionalidad

Los conteos de mortalidad de las 4 causas (NI, EPOC, CI y DM) se graficaron de forma mensual; se verificó el comportamiento periódico de estas series temporales por medio de la función de autocorrelación de los datos sin media. También se analizó la similitud entre pares de distintas enfermedades utilizando la función de correlación cruzada.

## 8.4. Análisis exploratorio

Como pre-exploración de los datos se contabilizó la población y los municipios pertenecientes a cada una de las 6 categorías de altitud. Se caracterizó la distribución de la marginación en los municipios y se realizó un resumen estadístico de los cuartiles de los índices de marginación dentro de cada una de las 5 categorías definidas. Se caracterizaron los cambios de nivel de marginación durante el periodo de tiempo estudiado. Se caracterizaron los municipios en las 30 combinaciones de altitud-marginación. Por último se caracterizó la distribución geográfica de las estaciones de monitoreo de las que se obtuvo la información meteorológica.

## 8.5. Modelo de regresión de Poisson

Se analizó la correlación entre variables independientes utilizando la prueba de Spearman y se propusieron variables alternativas a las obtenidas de los datos en crudo para reducir el efecto de multicolinealidad:

- Clase altitud: altitud categorizada en niveles.
- Clase marginación: índice de marginación categorizado en niveles.
- Temperatura máxima: promedio mensual de temperatura máxima diaria.
- Temperatura mínima: promedio mensual de temperatura mínima diaria.
- Temperatura diferencia: diferencia entre Temperatura máxima y Temperatura mínima.
- Cambio respecto a la temperatura máxima media: se obtuvo segmentando por municipio y restando la media a la variable *Temperatura máxima*.
- Cambio respecto a la temperatura mínima media: se obtuvo segmentando por municipio y restando la media a la variable *Temperatura mínima*.

- *Cos12*: componente periódico anual.

Se propusieron diversas ecuaciones de regresión con interacciones y en todas ellas se consideró a la variable *Población total* de cada municipio como offset. Los modelos propuestos y su evaluación utilizando *QIC* se implementaron utilizando el lenguaje de programación Python v3.7 mediante la aplicación Spyder v3.3.3. Se seleccionó el modelo con el valor más pequeño de *QIC*. Los modelos propuestos se plantearon con la data procesada y ajustada de acuerdo con la función de enlace de un modelo Poisson:

$$\log E(Y_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 M_{ij} + \beta_2 AM_{ij} + \beta_3 \text{Cos12}_{ij} + \beta_{a1} It_{ij} + \dots + \beta_{ak} It_{ij} + \log(Pob_{tot_{ij}}) \quad (8.2)$$

donde:

- $E(Y_{ij})$ : valor esperado de mortalidad.
- $i$ : sujeto  $i$  (sujeto de estudio: municipio).
- $j$ : tiempo  $j$  (en meses).
- $M$ : marginación.
- $AM$ : interacción entre altitud y marginación.
- *Cos12*: componente periódico.
- $It$ : indicadores de temperatura.
- $Pob_{tot}$ : población total por municipio.

Se graficaron tres conjuntos de datos, los cuales son resultado del modelo con interacciones:

- Mortalidad en función de altitud para cada causa de mortalidad. 5 curvas correspondientes a 5 niveles de marginación.
- Mortalidad en función del cambio respecto a temperatura mínima media para cada causa de mortalidad. 6 curvas correspondientes a 6 niveles de altitud.
- Mortalidad en función del cambio respecto a temperatura mínima media para cada causa de mortalidad. 5 curvas correspondientes a cada nivel de marginación.

Se contrastaron los modelos de enfermedades respiratorias con los de no respiratorias analizando los coeficientes asociados a cada variable y su significancia. Así mismo se desarrolló el modelo sin interacciones dado por la siguiente función de enlace

$$\log E(Y_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 M_{ij} + \beta_2 A_{ij} + \beta_3 \text{Cos12}_{ij} + \beta_{a1} It_{ij} + \dots + \beta_{ak} It_{ij} + \log(Pob_{tot_{ij}}) \quad (8.3)$$

donde:

- $M$ : marginación.
- $A$ : altitud.
- *Cos12*: componente periódico.
- $It$ : indicadores de temperatura.
- $Pob_{tot}$ : población total por municipio.

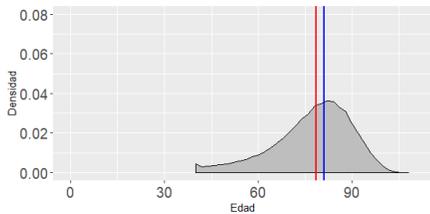
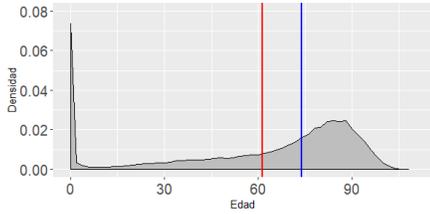
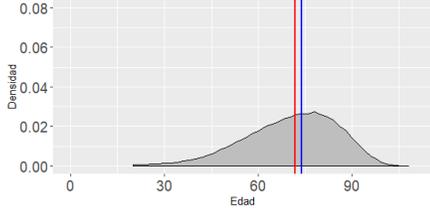
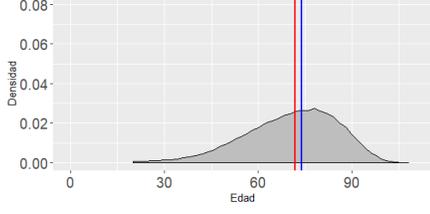
Se contrastaron los modelos con interacciones y sin interacciones para hacer un análisis más profundo del impacto de las variables en la mortalidad respiratoria y no respiratoria.

# Resultados

## 9.1. Caracterización de la información

La caracterización por edad de los datos de mortalidad de los 15 años en conjunto se encuentra en la Tabla 9.1. La enfermedad respiratoria con mayor cantidad de muertes identificadas es la EPOC; en general la enfermedad con mayor cantidad de muertes es la cardiopatía isquémica. La edad media de muerte más alta pertenece a EPOC, mientras que la más baja pertenece a la Neumonía-Influenza dado que se consideraron registros con edades desde los 0 años, por esta misma razón esta misma enfermedad es la que tiene la desviación estándar más alta. Ninguna enfermedad tiene distribución normal.

**Tabla 9.1.** Descripción de la información de mortalidad a lo largo de 15 años de estudio.

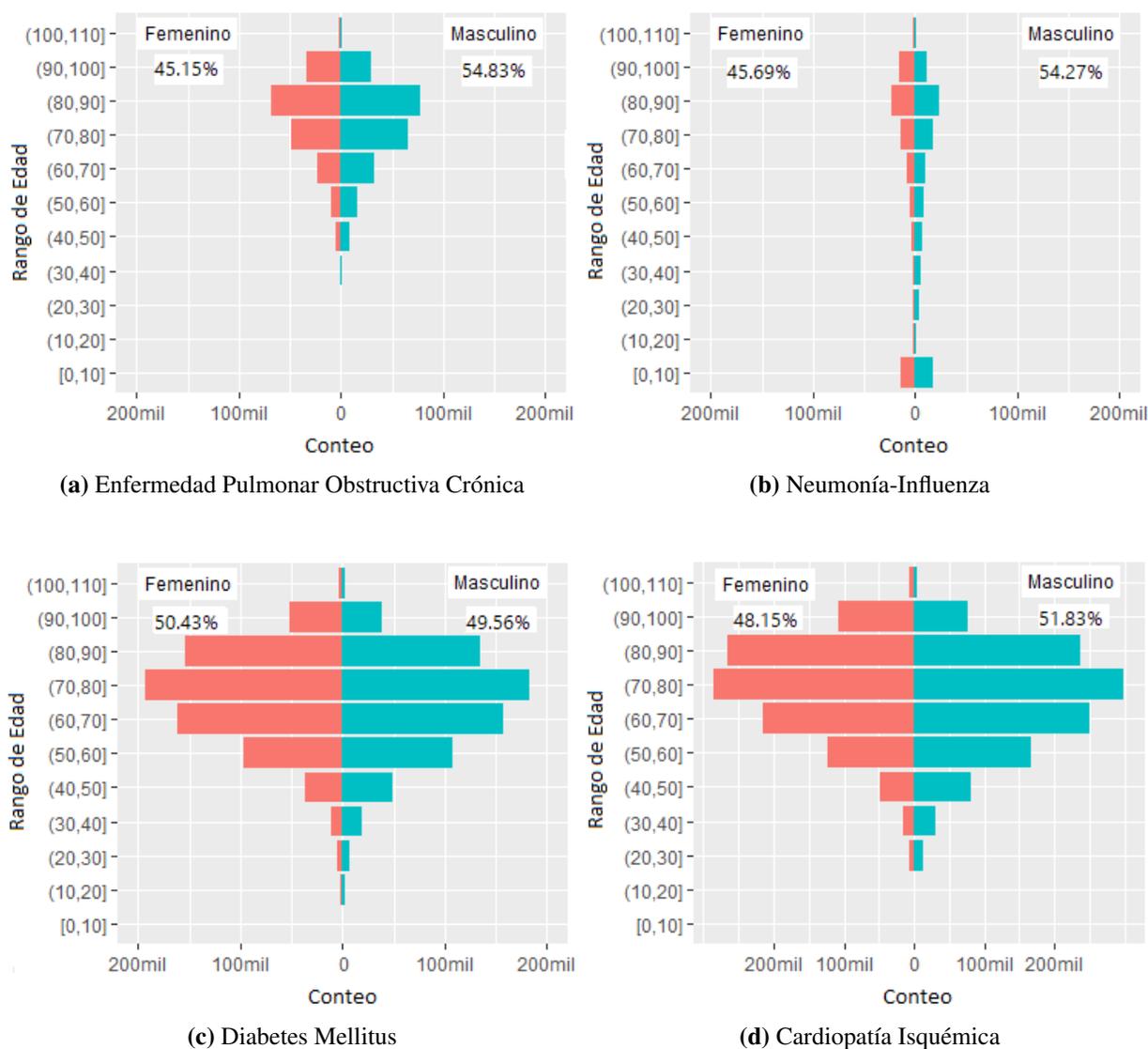
	Total de registros	Edad Media $\pm$ Desviación Estándar (años)	Mediana de Edad (años)	Densidad de probabilidad
<b>EPOC</b>	310 462	78.63 $\pm$ 12.58	81	
<b>Neumonía-Influenza</b>	140 672	61.25 $\pm$ 32.37	74	
<b>Diabetes Mellitus</b>	1 028 256	70.48 $\pm$ 14.81	72	
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	1 614 234	71.86 $\pm$ 14.86	74	

— Mediana.  
— Media.

En la Figura 9.1 se muestran las pirámides poblacionales para los 4 tipos de mortalidad estudiados junto con el porcentaje de género en cada enfermedad; no todos los registros de mortalidad tienen identificado

el género del sujeto y estos registros no fueron considerados para la prueba de proporciones. En todas las enfermedades, excepto en DM, muere mayor cantidad de hombres que de mujeres, esta diferencia no es significativa ( $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ). En la Tabla 9.2 se muestra la probabilidad de mujeres y los intervalos de confianza resultantes de la prueba de proporciones. La cantidad de personas por género difiere significativamente para todas las enfermedades; para EPOC, NI, y CI la cantidad de mujeres es significativamente menor que la de hombres, mientras que para DM la cantidad de mujeres es significativamente mayor que la de los hombres.

**Figura 9.1.** Pirámides poblacionales de mortalidad de las 4 enfermedades estudiadas obtenidas a partir de la información de mortalidad del periodo 2000 - 2014. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tiene mayor cantidad de muertes en el rango de 80 a 90 años. La Neumonía - Influenza tiene casos de mortalidad en todos los rangos de edades, es notorio que la cantidad de mortalidad infantil (0-10 años) es similar a la cantidad de mortalidad en el rango de 80 a 90 años. Para las enfermedades no respiratorias hay mayor cantidad de muertes que en las enfermedades respiratorias y en ambas la mortalidad es mayor en el rango de 70 a 80 años. Cabe mencionar que la muestra analizada contenía entre 0.2 y 4.5 % de datos del grupo etario mayor a 99 años.



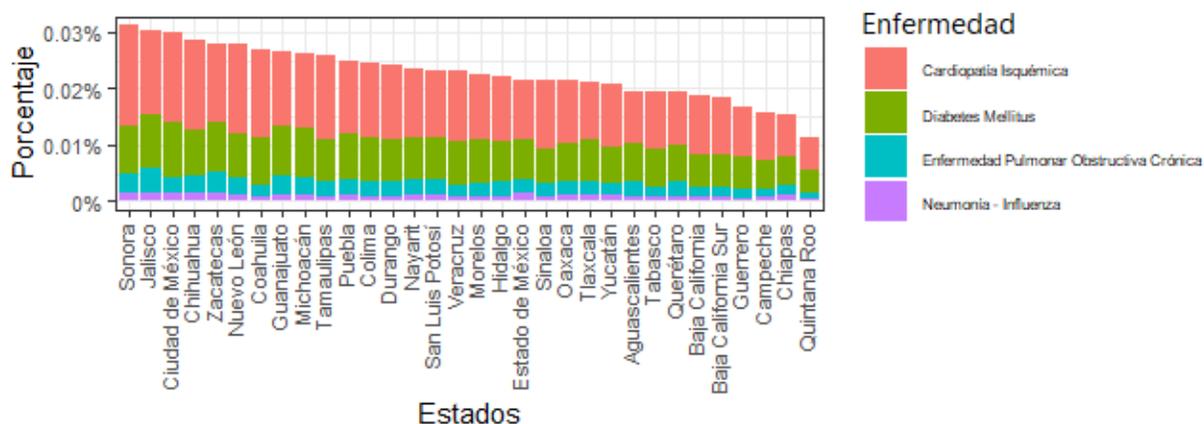
**Tabla 9.2.** Resultados de las pruebas para proporciones de género. La proporción de mujeres es significativa en todos los casos; la cantidad de mujeres presentes en los registros utilizados es significativamente menor que la de los hombres para Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Neumonía-Influenza y Cardiopatía Isquémica, mientras que la cantidad de mujeres es significativamente mayor que la de los hombres para Diabetes Mellitus.

Patología	Proporción de mujeres	Intervalo de confianza
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	0.451	0.450 - 0.453
Neumonía-Influenza	0.457	0.454 - 0.459
Diabetes Mellitus	0.504	0.503 - 0.505
Cardiopatía Isquémica	0.481	0.480 - 0.482

Intervalo de confianza al 95 %  
 $p < 0.001$

En la Figura 9.3 se muestra el porcentaje de mortalidad respecto al total de población por estado del país considerando la información de mortalidad por NI, EPOC, DM y CI del periodo 2000-2014. Estos valores se calcularon obteniendo la media de la división del total de muertes por enfermedad entre la población total. Sonora, Jalisco y Ciudad de México son los estados donde hay mayor mortalidad relativa a su población total.

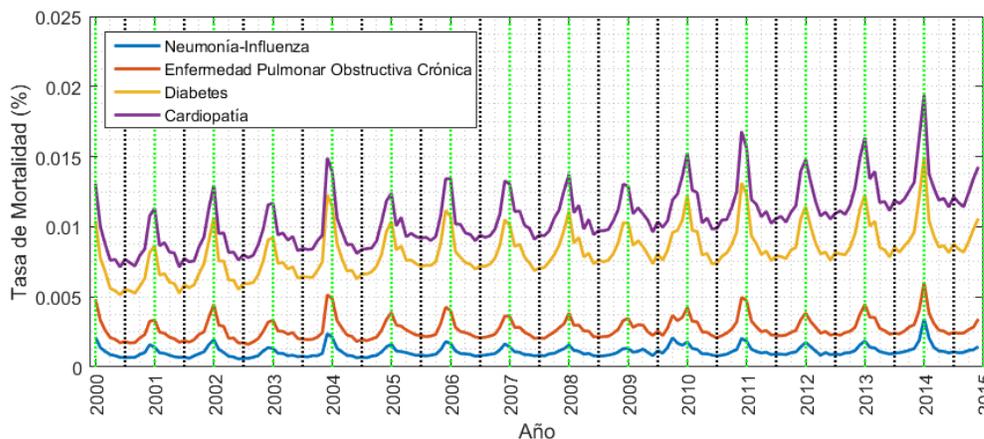
**Figura 9.3.** Mortalidad por estado relativa a su población total considerando información del periodo 2000 - 2014.



## 9.2. Estacionalidad

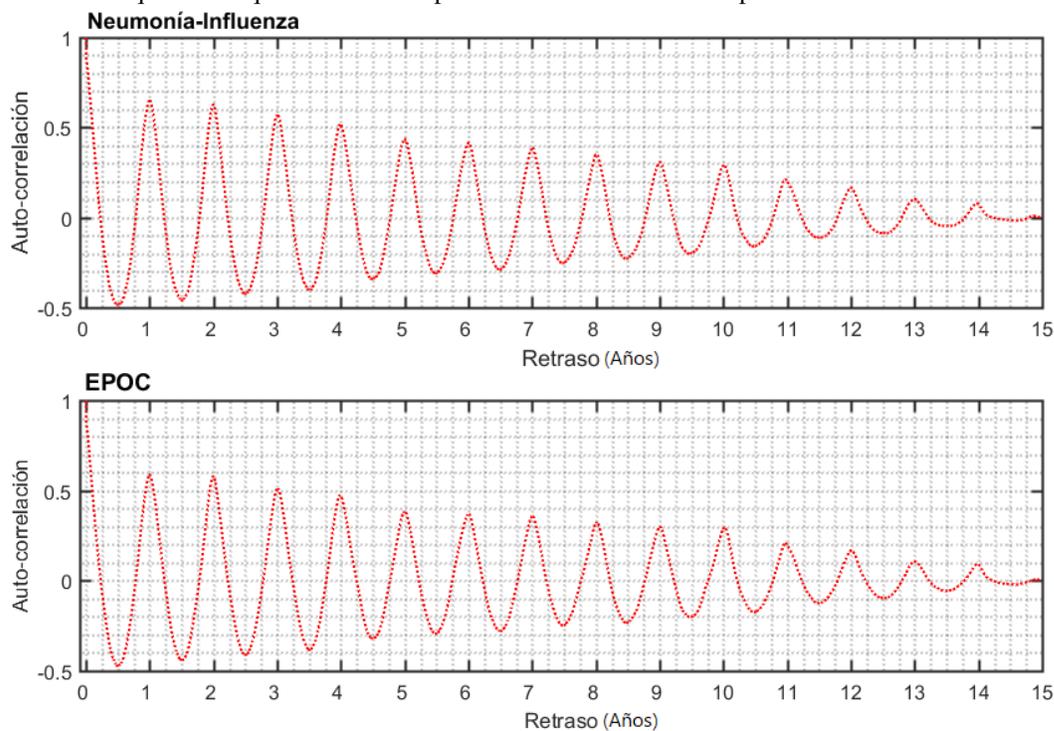
En la Figura 9.4 se observa la evolución de la tasa de mortalidad de las 4 causas de muerte respecto a la población total. Se graficaron líneas verticales punteadas negras para marcar el inicio de cada periodo anual, y líneas verticales punteadas verdes para marcar la mitad entre dos periodos. Se observa que series temporales tienen un comportamiento periódico con picos máximos locales al inicio de cada periodo anual. Así mismo, hay mínimos locales en las mitades entre dos periodos anuales consecutivos. Para EPOC y NI se observa un comportamiento con línea de base estable, al contrario de la DM y CI, en las que el comportamiento de la mortalidad es ascendente. Además, entre los años 2009 y 2010 se observa un comportamiento irregular en las 4 series temporales, mayormente marcado para EPOC y NI, el cual se estabiliza después del año 2010; este comportamiento puede deberse a la epidemia de influenza del año 2009.

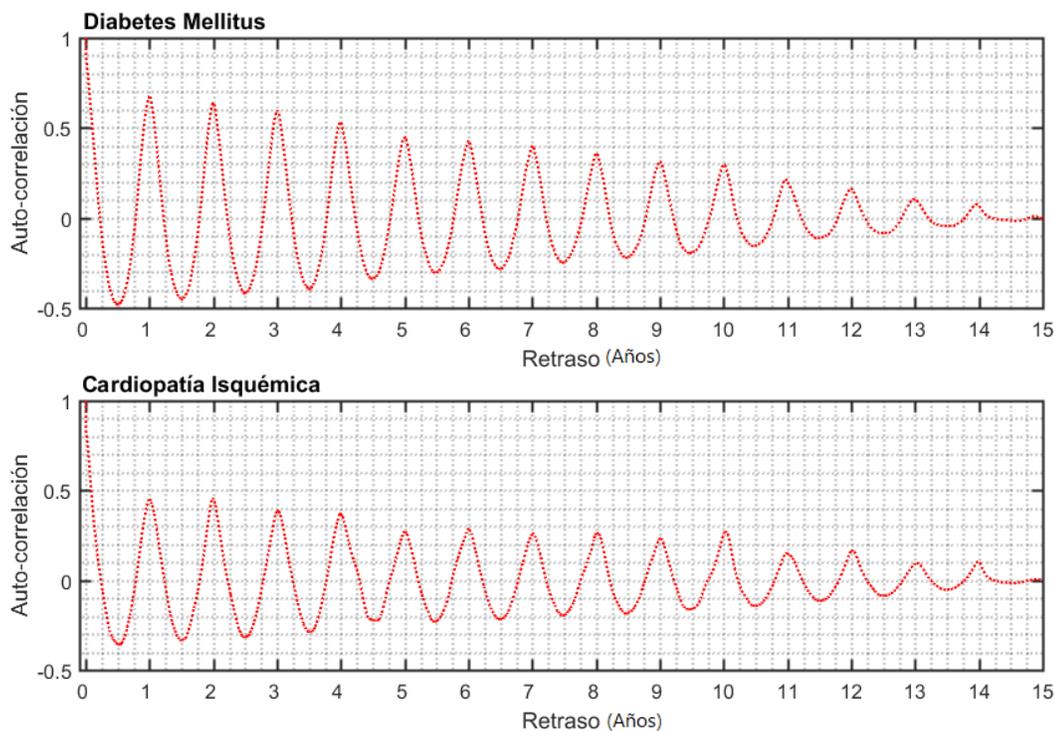
**Figura 9.4.** Series temporales de la tasa de mortalidad respecto a la población total durante el periodo 2000 - 2014. En todas las enfermedades se observa un comportamiento estacional, la cantidad de muertes aumenta en el periodo invernal (líneas punteadas en verde) y disminuye para los meses a mitad de cada año (líneas punteadas en negro).



En la Figura 9.5 se grafica la función de autocorrelación de las 4 series de tiempo. Existe marcada estacionalidad anual con picos máximos en corrimientos de números enteros. Se observan mínimos locales justo a la mitad de cada ciclo completo. La correlación es nula al situarnos en el 25 % y 75 % de todos los ciclos. En cada retraso subsiguiente la función se estima con menos cantidad de datos, por lo que la amplitud de cada retraso subsiguiente no necesariamente será menor que la amplitud de su retraso inmediato anterior.

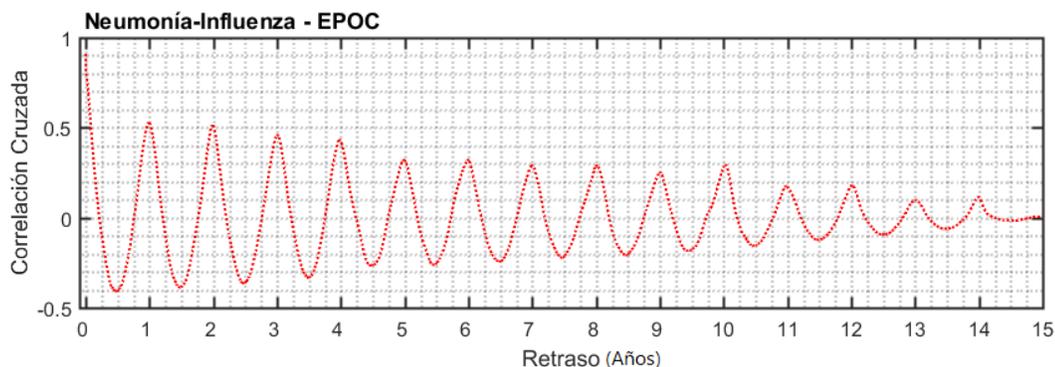
**Figura 9.5.** Función de autocorrelación de las series temporales de mortalidad por enfermedad. Se observa una marcada estacionalidad que indica que las series temporales son lo más similares posible en cada retraso anual.

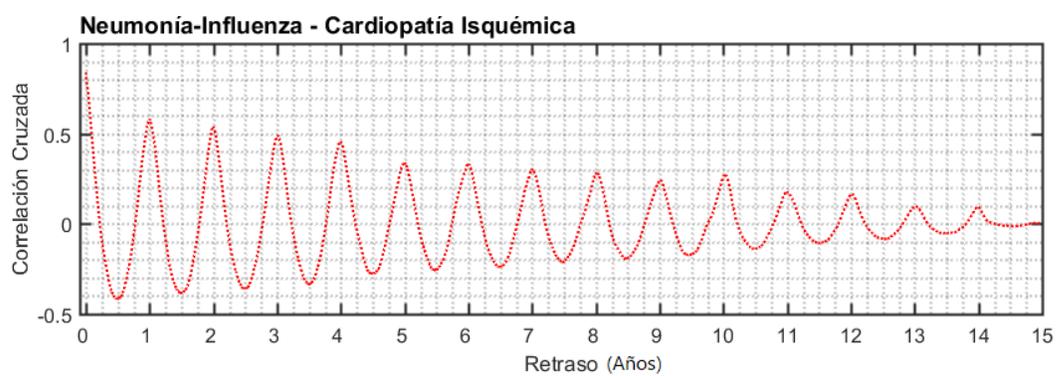
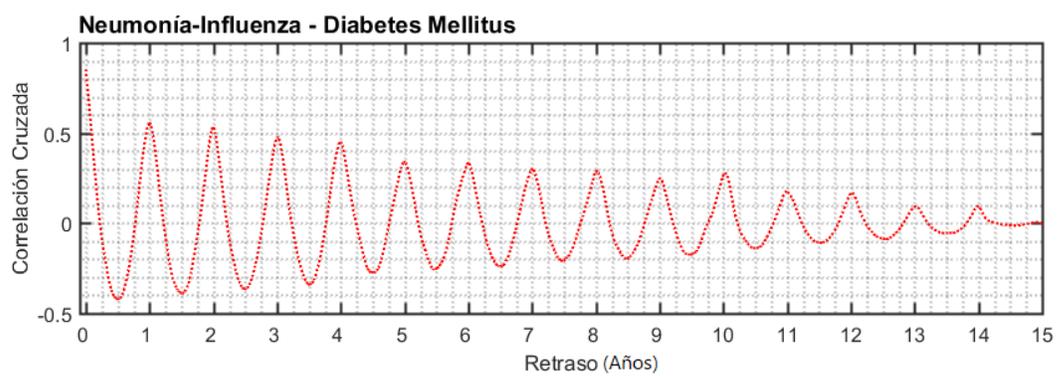
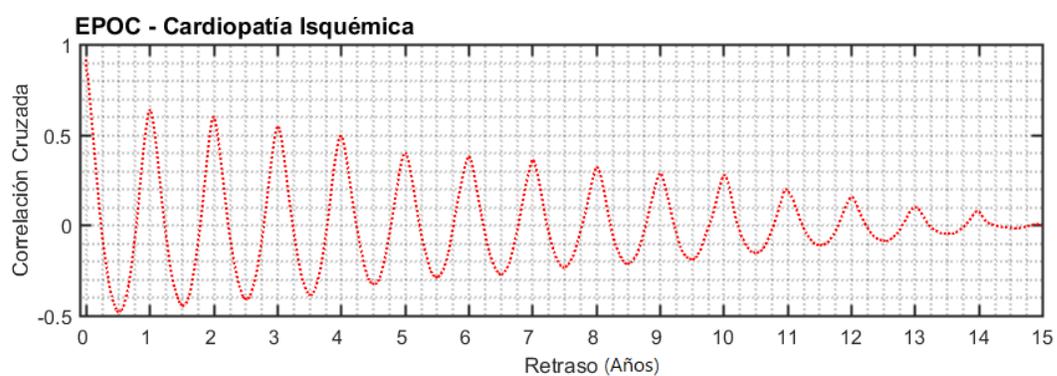
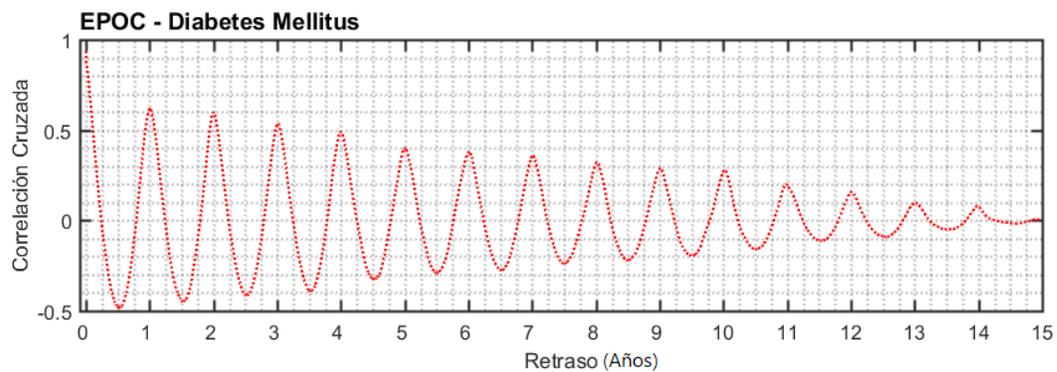


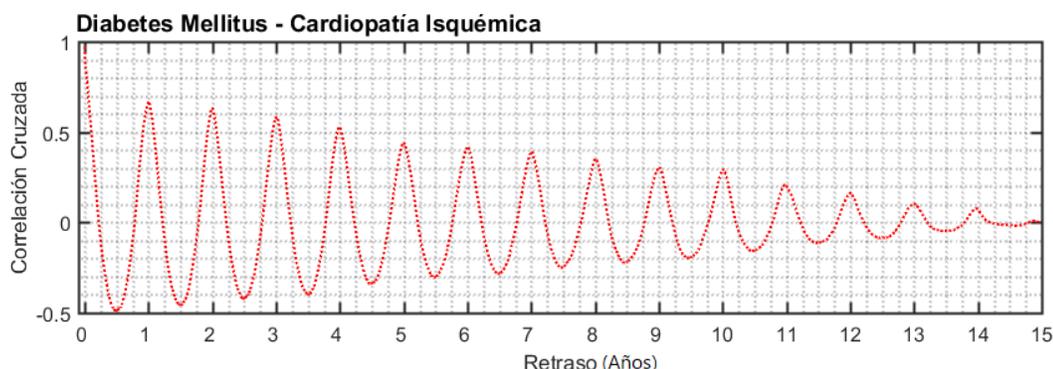


En la Figura 9.7 se muestra la función de correlación cruzada para cada par enfermedades. Ésta es máxima cuando las series están totalmente traslapadas, lo cual indica que la estacionalidad de las series es la misma y que están en fase. Recordemos que la prueba de correlación no prueba causalidad, pero resaltamos que se observa un comportamiento similar entre las enfermedades que puede estar determinado por un factor de asociación no analizado en el presente estudio.

**Figura 9.7.** Correlación cruzada de las series temporales de mortalidad. Cada par de series temporales contrastadas tienen marcada estacionalidad y son lo más similares en cada retraso anual. Este efecto puede estar dado por cambios en variables climatológicas asociadas a la mortalidad por estas enfermedades.







### 9.3. Análisis exploratorio

Por disponibilidad de información de temperatura solamente se consideraron 1,173 estaciones de monitoreo climatológico; esto representa el 40 % de estaciones que operaron en el periodo de estudio y al 48 % de municipios que existen a nivel nacional. Se tiene menos información de la región norte del país dado que había pocas estaciones de monitoreo instaladas y habilitadas en esa región.

#### 9.3.1. Altitud

La altitud se estratificó en 6 niveles como se indica en la Tabla 9.3 de acuerdo con lo reportado por Pérez-Padilla [4]; se muestra el porcentaje de municipios considerados y la cantidad de muertes registradas.

**Tabla 9.3.** Categorización de altitud. Las categorías se determinaron para que fueran consistentes con otros trabajos [4]. Cada renglón contiene cifras absolutas de todos los municipios que conforman cada categoría de altitud. Por columna: se muestra la categoría de altitud, el rango en metros sobre el nivel del mar que abarca cada categoría, la cantidad absoluta de muertes contabilizada durante el periodo 2000 - 2015 para cada enfermedad y la población totales. Las cantidades más grandes de cada renglón se resaltan en negritas.

Categoría	Altitud (msnm)	Porcentaje de municipios	Cantidad de muertes por NI	Cantidad de muertes por EPOC	Cantidad de muertes por DM	Cantidad de muertes por CI	Población total
1	0 - 499	31.29 %	34,387	79,209	274,273	<b>463,687</b>	<b>26,352,599</b>
2	500 - 999	10.23 %	10,700	22,569	72,156	122,330	6,554,993
3	1000 - 1499	13.30 %	12,155	28,408	93,652	154,704	7,828,919
4	1500 - 1999	20.46 %	35,069	<b>83,603</b>	252,566	380,332	20,296,374
5	2000 - 2499	18.75 %	<b>37,223</b>	78,008	<b>274,655</b>	405,147	21,562,414
6	2500 <	5.97 %	11,138	18,665	60,954	88,034	5,165,392

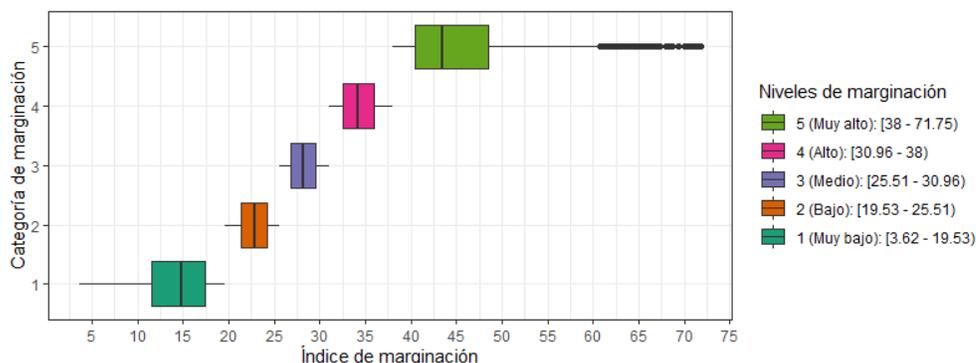
NI: Neumonía-Influenza  
 EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
 DM: Diabetes Mellitus  
 CI: Cardiopatía Isquémica

Se resalta en negritas el valor más alto de mortalidad por nivel de altitud

### 9.3.2. Marginación

La forma en la que se distribuyen los municipios en cada nivel de marginación se muestra en la Figura 9.9 donde se observa el rango que abarca cada nivel de marginación graficado contra la categoría de marginación correspondiente. Además se analizaron los quintiles de cada categoría como se muestra en la Tabla 9.4. No hay municipios con niveles de marginación menores a 3.62 % ni mayores a 71.75 %.

**Figura 9.9.** Distribución, rangos y categorías de la variable Marginación. En el eje x se muestra el rango completo de los valores de la variable, en el eje y se muestran las categorías de marginación. Cada caja muestra la dispersión de los datos, la mediana y los puntos fuera de comportamiento de cada categoría de marginación.

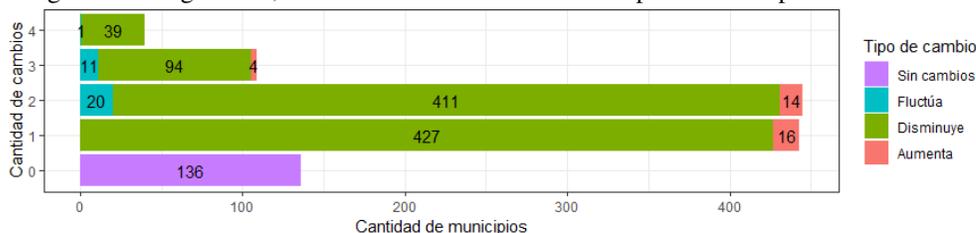


**Tabla 9.4.** Resumen estadístico de los quintiles de la variable Marginación. Cada columna muestra el valor hasta el cual se acumula un porcentaje de los valores de marginación. Por ejemplo, para la categoría 1 de marginación el 25 % de los datos se acumulan hasta el valor 11.7 de marginación, el 50 % de los datos (o mediana) se acumulan hasta el valor 14.8 de marginación, y así sucesivamente.

Nivel de marginación	25 %	Mediana	Media	75 %
1	11.577	14.753	14.277	17.330
2	21.38	22.88	22.75	24.18
3	26.84	28.23	28.21	29.55
4	32.49	34.16	34.26	35.93
5	40.41	43.38	45.23	48.49

Se identificó que algunos municipios cambiaron de nivel de marginación a lo largo del periodo analizado. En la Figura 9.10 se reportan los cambios observados. El 11.59 % de los municipios se mantienen en el mismo nivel de marginación, el 37.76 % tiene un cambio de nivel, el 37.93 % tiene dos cambios, el 9.29 %

**Figura 9.10.** Caracterización de los cambios de marginación identificados para los municipios analizados durante el periodo 2000 - 2014. El eje x representa la cantidad de municipios en cada barra, el eje y representa la cantidad de cambios de categoría de marginación, cada color de una misma barra representa un tipo de cambio.

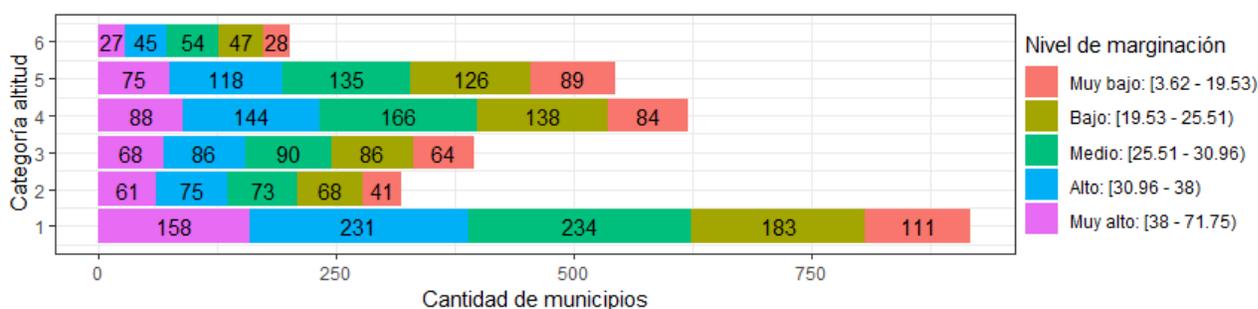


tiene tres cambios y el 3.41 % tiene 4 cambios. El nivel de marginación disminuyó en 82.77 % de los municipios, no hubo cambios en el 11.59 %, hubo fluctuaciones en el 2.64 % y aumentó en el 2.55 % de los casos.

### 9.3.3. Exploratorio de la interacción Altitud - Marginación

En la Figura 9.11 se muestra la forma en la que se distribuyen los municipios en las 30 combinaciones que se forman con los 6 niveles de altitud y los 5 niveles de marginación. El resultado de la suma de todas las cantidades de esta gráfica es mayor a 1173 dado que existen municipios que sufrieron cambios en su nivel de marginación tal como se describió en el párrafo anterior.

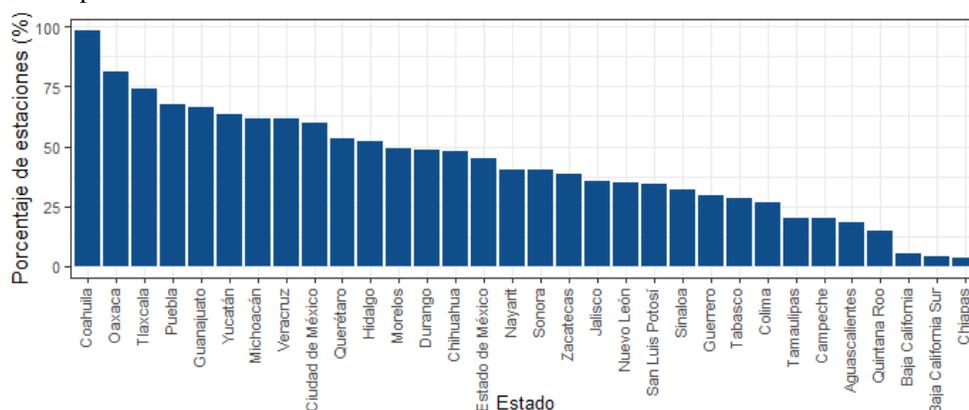
**Figura 9.11.** Caracterización de los municipios distribuidos en las 30 posibles combinaciones que se forman considerando 6 categorías de altitud y 5 categorías de marginación. El eje x representa la cantidad de municipios, el eje y representa la categoría de altitud y el color de cada barra representa la categoría de marginación.



### 9.3.4. Estaciones de monitoreo meteorológico

En la Figura 9.12 se muestra el porcentaje de estaciones de monitoreo por estado consideradas en el presente estudio.

**Figura 9.12.** Porcentaje de estaciones de monitoreo climatológico consideradas en cada estado con información disponible del periodo 2000 - 2014. Cada barra está calculada con la cantidad de estaciones utilizadas dividida entre el total de estaciones por estado.



En la Figura 9.13 se muestra la distribución geográfica de estaciones de monitoreo meteorológico consideradas para el presente estudio. Se observa una concentración de estaciones en el área centro del país.

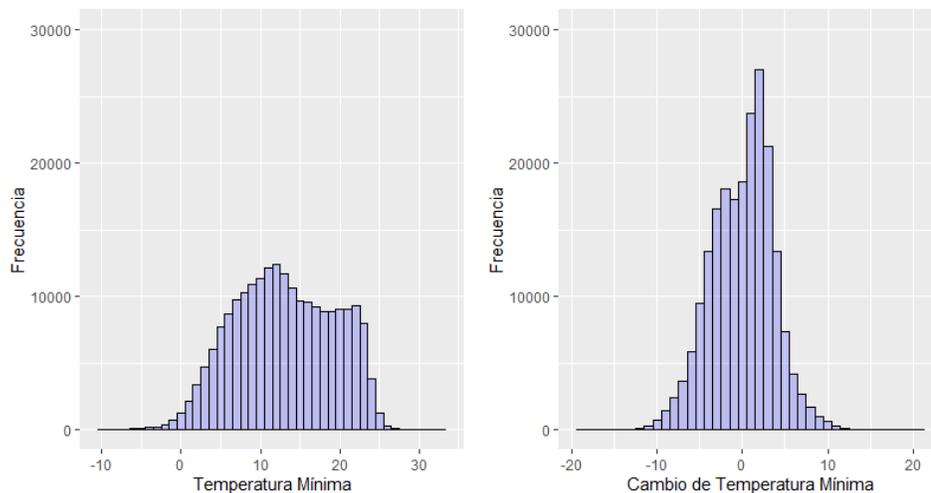
**Figura 9.13.** Distribución geográfica de estaciones meteorológicas. Imagen tomada con la información de la Comisión Nacional del Agua desde la aplicación Google Earth.

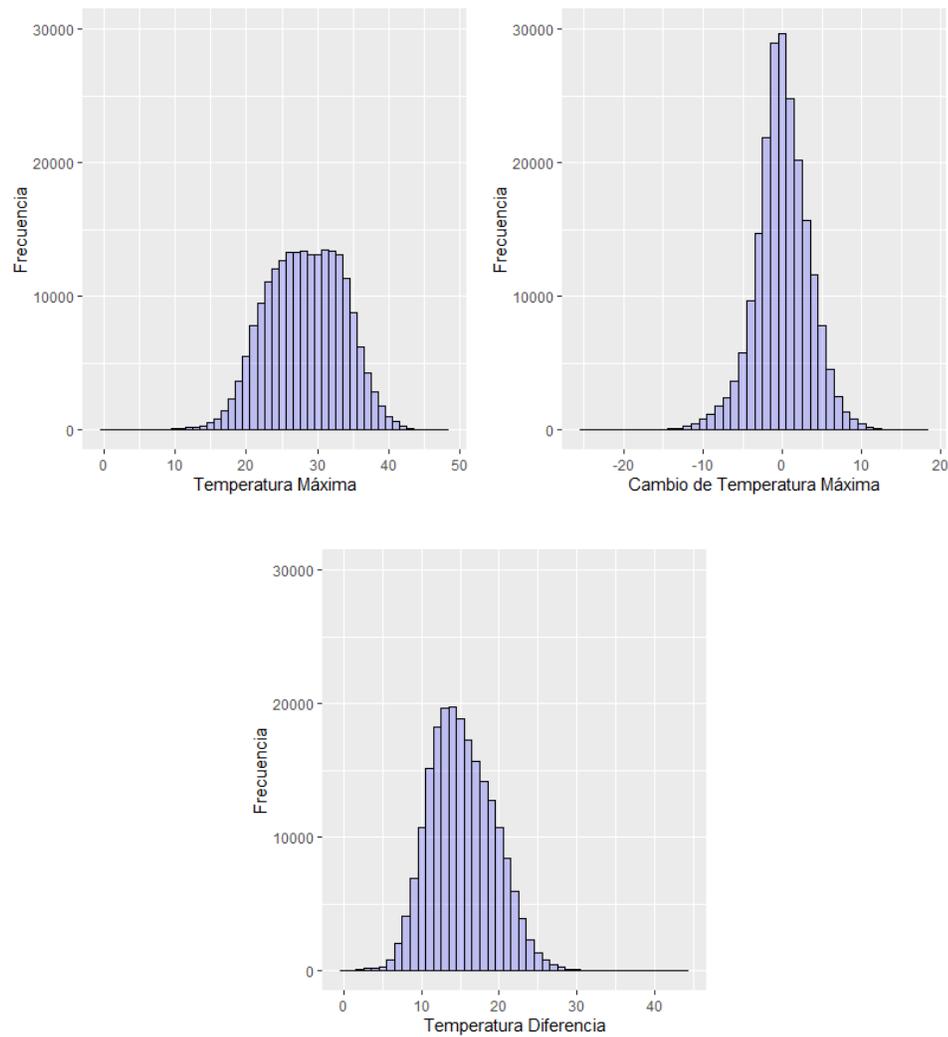


### 9.3.5. Temperatura

La Figura 9.14 contiene los histogramas de las variables de temperatura. Recordemos que aquellas que representan cambios de temperatura respecto a la media se obtuvieron segmentando por municipio y restando la media. Por ejemplo, el valor -10 de la variable *Cambio respecto a la temperatura mínima media*, indica un cambio negativo de 10 grados respecto a la temperatura media mensual en un municipio. En la Tabla 9.5 se encuentra el resumen estadístico de las variables de temperatura.

**Figura 9.14.** Histogramas de las variables de temperatura calculados con la información del periodo 2000 - 2014.





**Tabla 9.5.** Descripción de los quintiles de las variables de temperatura. Cada columna muestra el valor hasta el cual se acumula un porcentaje de los valores de temperatura. Por ejemplo, para *Temperatura mínima* el 25 % de los datos se acumulan hasta  $-8.26^{\circ}\text{C}$ , el 50 % de los datos (o mediana) se acumulan hasta  $12.8^{\circ}\text{C}$ , y así sucesivamente. Así mismo se muestran los valores máximo y mínimo de cada variable.

Variable	Mínimo	25 %	Mediana	75 %	Máximo
Temperatura mínima	-10.33	-8.26	12.80	18.11	33.30
Cambio respecto a la temperatura mínima media	-18.59	-2.56	0.39	2.49	21.43
Temperatura máxima	0	24.29	28.32	32.31	48.20
Cambio respecto a la temperatura máxima media	-24.73	-1.91	-0.05	2.07	18.30
Temperatura diferencia	0	12.20	14.90	18.10	44.39

## 9.4. Modelo de regresión

Cabe recordar las variables utilizadas en el presente estudio:

- Clase altitud: altitud categorizada en 6 niveles.

- Clase marginación: índice de marginación categorizado en 5 niveles.
- Temperatura máxima: promedio mensual de temperatura máxima diaria.
- Temperatura mínima: promedio mensual de temperatura mínima diaria.
- Temperatura diferencia: diferencia entre Temperatura máxima y Temperatura mínima.
- Cambio respecto a la temperatura mínima media.
- Cambio respecto a la temperatura máxima media.
- Cos12: componente periódico anual.

### 9.4.1. Selección de variables

En la Tabla 9.6 se muestran los resultados QIC de los modelos probados con distintas combinaciones de variables. El coeficiente más bajo es el del modelo que considera *Clase Altitud*, *Clase Marginación*, *Cambio respecto a la temperatura mínima media* y *Cos12*.

**Tabla 9.6.** Modelos propuestos y coeficiente de cuasi-verosimilitud. El modelo desarrollado es el del primer renglón dado que tuvo el coeficiente más bajo.

Ecuación del modelo	Coeficiente de cuasi-verosimilitud
$ClaseMarginación : ClaseAltitud + TemMin_c + Cos12$	304,237.06
$ClaseMarginación : ClaseAltitud + TemMax_c + Cos12$	305,666.39
$ClaseMarginación : ClaseAltitud + TemMin_c + TemMax_c + Cos12$	304,434.73
$ClaseMarginación : ClaseAltitud + TemMax_c + TemMin_c$	308,373.21
$ClaseMarginación : ClaseAltitud + TemDif + Cos12$	306,552.35

*TemMin<sub>c</sub>*: Cambio respecto a la temperatura mínima media

*TemMax<sub>c</sub>*: Cambio respecto a la temperatura máxima media

*TemDif*: temperatura diferencia entre temperatura máxima y temperatura mínima

*Cos12*: función coseno ó componente estacional

La matriz de correlación de las variables originales se muestra en la Tabla 9.7 junto con el coeficiente de correlación de Spearman con  $p < 0.05$ . El 80 % de los resultados fueron mayores a 0.5 y significativos. La correlación de las variables con las que se desarrolló el modelo se encuentra en la Tabla 9.8. Las variables de temperatura fueron reemplazadas por *TMinm*; ésta tiene una correlación nula con *Clase Altitud*. La correlación entre *TMinm* y *Cos12* es -0.82 y significativa, ninguna de estas dos variables se descartó del estudio porque se buscó considerar su efecto en el comportamiento de la mortalidad.

**Tabla 9.7.** Correlación entre variables en bruto propuestas para el desarrollo del modelo.

	Clase Altitud	Clase Marginación	Tmax	Tmin	Cos12
Clase Altitud	1	—	—	—	—
Clase Marginación	<b>-0.07</b>	1	—	—	—
Tmax	<b>-0.65</b>	<b>0.04</b>	1	—	—
Tmin	<b>-0.72</b>	<b>0.11</b>	<b>0.77</b>	1	—
Cos12	0	0	<b>-0.31</b>	<b>-0.45</b>	1

$p < 0.05$

Las letras en negritas indican que la correlación resultó significativa.

**Tabla 9.8.** Correlación entre variables seleccionadas para el desarrollo del modelo.

	Clase Altitud	Clase Marginación	TMinm	Cos12
Clase Altitud	1	—	—	—
Clase Marginación	<b>-0.07</b>	1	—	—
TMinm	0	<b>-0.01</b>	1	—
Cos12	0	0	<b>-0.82</b>	1

 $p < 0.05$ 

Las letras en negritas indican que la correlación resultó significativa.

### 9.4.2. Desarrollo del modelo

Las Ecuaciones 8.2 y 8.3 se despejaron para obtener  $E(Y_{ij})$  de los modelos multivariados y univariados, respectivamente

$$E(Y_{ij}) = \exp(\beta_0 + \beta_1 M_{ij} + \beta_2 AM_{ij} + \beta_3 TMinm_{ij} + \beta_4 Cos12_{ij}) \times P_{obtot_{ij}} \quad (9.1)$$

$$E(Y_{ij}) = \exp(\beta_0 + \beta_1 M_{ij} + \beta_2 A_{ij} + \beta_3 TMinm_{ij} + \beta_4 Cos12_{ij}) \times P_{obtot_{ij}} \quad (9.2)$$

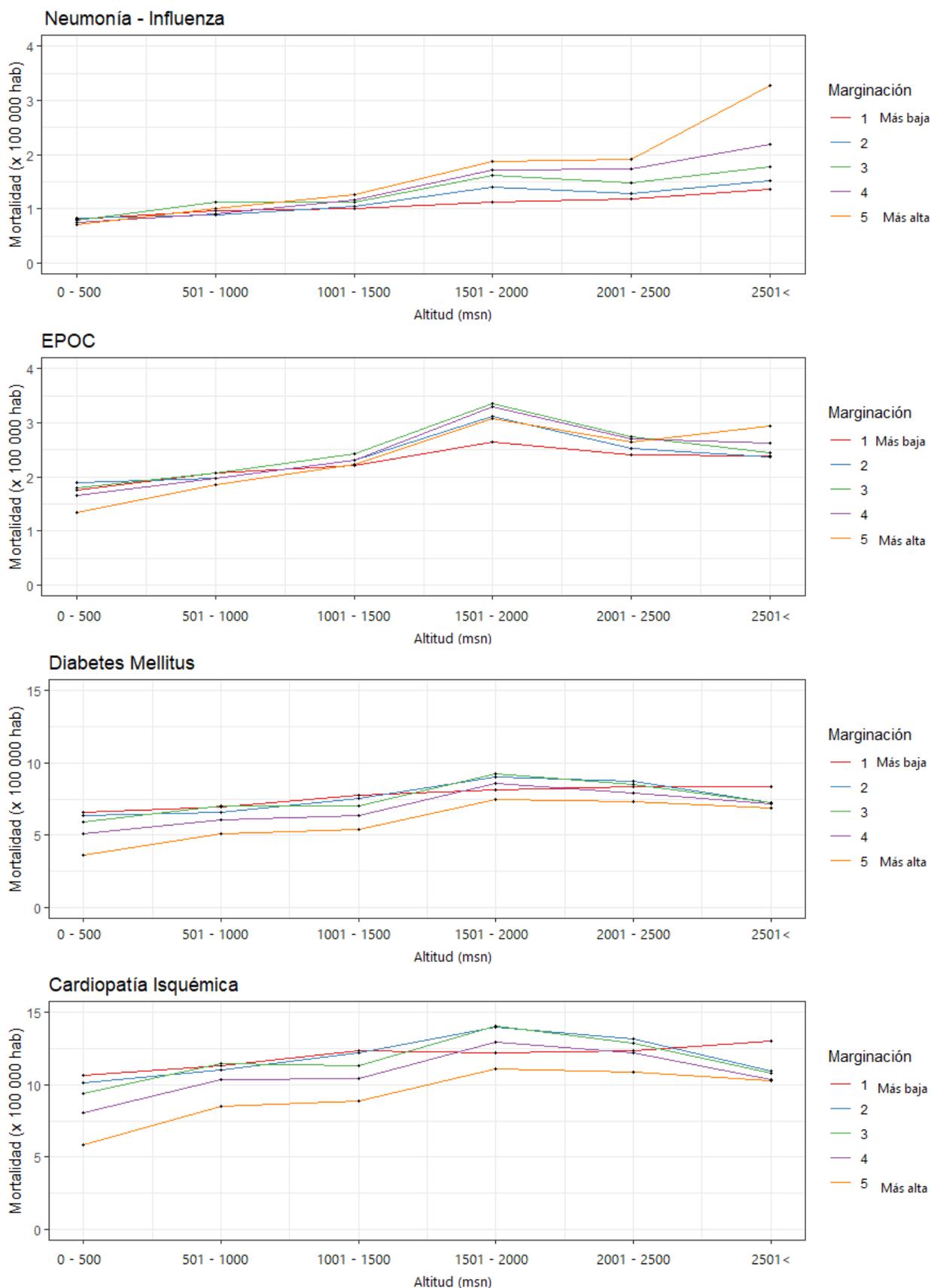
Éstas son las ecuaciones de los modelos multivariados y univariados desarrollados con los que se obtuvieron los coeficientes de regresión  $\beta$ , el error estándar  $z$ , la significancia  $P > |z|$  y el intervalo de confianza de la estimación de mortalidad. Estas ecuaciones se resolvieron por separado para las 4 enfermedades analizadas. La información estadística de los modelos finales se encuentra detallada en el Apéndice A .

### 9.4.3. Resultado del modelo

El modelo propuesto está ajustado con 4 variables, por lo que es complicado graficar todos los efectos en una misma imagen. Se desplegaron cuatro gráficas para las 4 causas de mortalidad estudiadas. En la Figura 9.16 se graficó la estimación de mortalidad en función de la altitud modificando el nivel de marginación y manteniendo constantes los valores de las variables Coseno = 1 y Cambio respecto a la temperatura mínima media = 0. En la Figura 9.18 se graficó la estimación de mortalidad en función del Cambio respecto a la temperatura mínima media modificando el nivel de altitud y manteniendo constantes los valores de las variables Coseno = 1 y Categoría de marginación = 3 (medio). En la Figura 9.20 se graficó la estimación de mortalidad en función de la temperatura mínima media modificando el nivel de marginación manteniendo constantes las variables Coseno = 1 y Categoría de altitud = 4. La tasa de mortalidad se lee por cada 100,000 habitantes (hab). En cada Figura cambia la resolución del eje  $y$ ; los ejes son equivalentes entre enfermedades respiratorias y entre no respiratorias.

En la Figura 9.16 se muestra la estimación de mortalidad en función de la altitud por nivel de marginación. Las curvas se estimaron considerando constantes las variables Cos12 = 1 y Cambio respecto a la temperatura mínima media = 0°C. Existen 4 gráficas, cada una contiene 5 curvas que representan un nivel de marginación distinto.

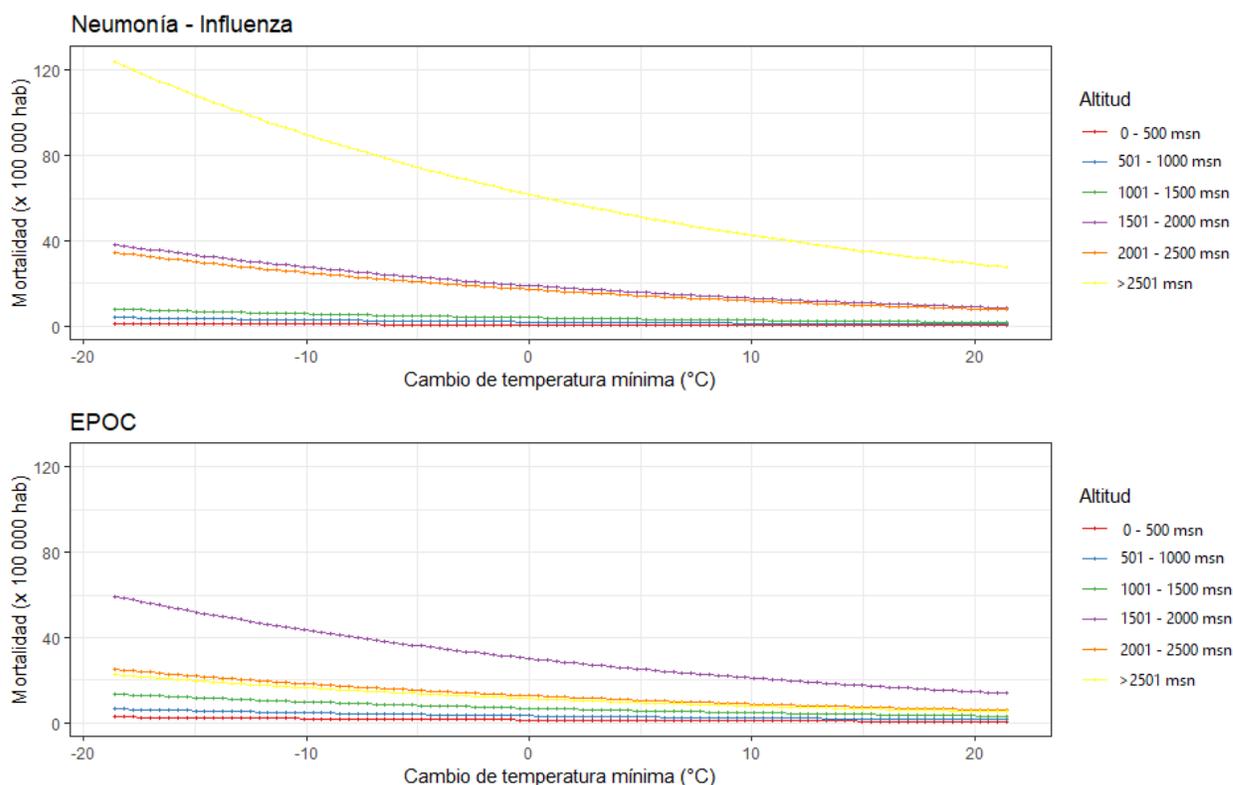
**Figura 9.16.** Estimación de mortalidad en función de la altitud por nivel de marginación para las 4 causas de muerte analizadas.

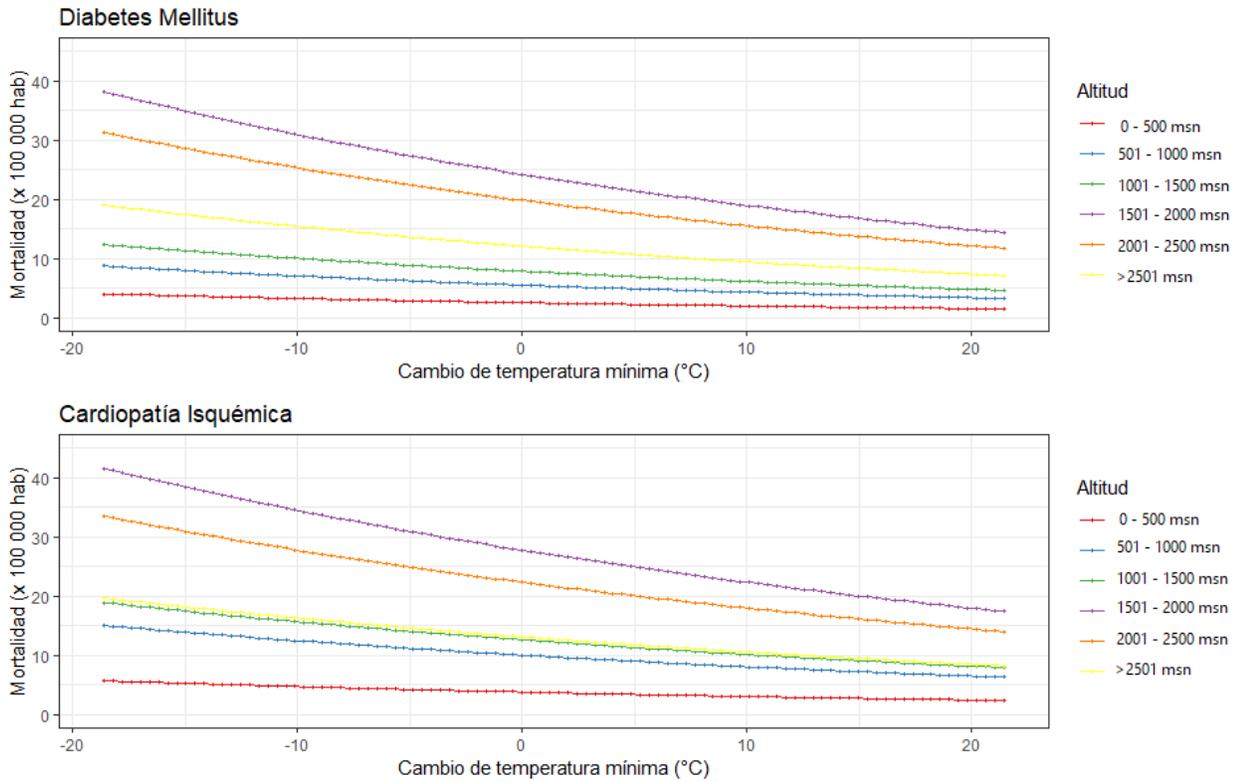


En la Figura 9.18 se muestra la estimación de mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de altitud. El eje x de esta gráfica indica qué tanto cambia la temperatura de un día respecto al promedio de temperatura mínima media mensual en los municipios; e.g. el valor -18 indica que la temperatura mínima disminuyó 18°C frente a la temperatura promedio que existe en la región. Recordemos que esta variable fue transformada de esta forma para disminuir el impacto de multicolinealidad en el modelo. El rango de *Cambio respecto a la temperatura mínima media* se encuentra entre -18 y 22 °C (ver Tabla 9.5), por lo que se tomaron 100 datos equidistantes dentro de este rango para graficar los resultados del modelo. Se definieron constantes las variables  $\text{Cos}12 = 1$  y Categoría de marginación = 3 (medio). Cada gráfica tiene 6 curvas, cada curva representa a un nivel de altitud.

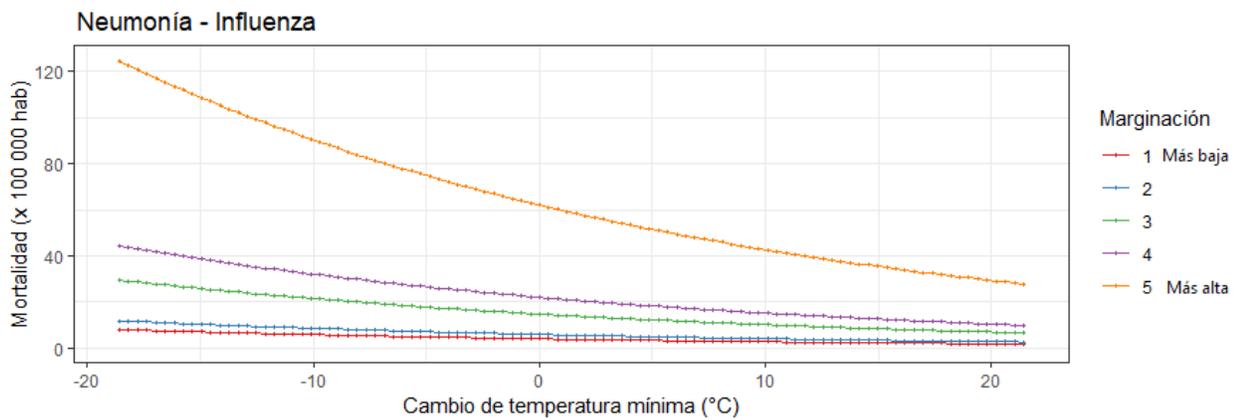
Finalmente, en la Figura 9.20 se muestra la estimación de mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de marginación; el rango de *Cambio respecto a la temperatura mínima media* se encuentra entre -18 y 22 °C (ver Tabla 9.5), por lo que se tomaron 100 datos equidistantes dentro de este rango para graficar los resultados del modelo, al igual que en las gráficas inmediatas anteriores. Se definieron constantes las variables  $\text{Cos}12 = 1$  y Categoría de altitud = 4. Cada gráfica tiene 5 curvas que representan los 5 niveles de marginación.

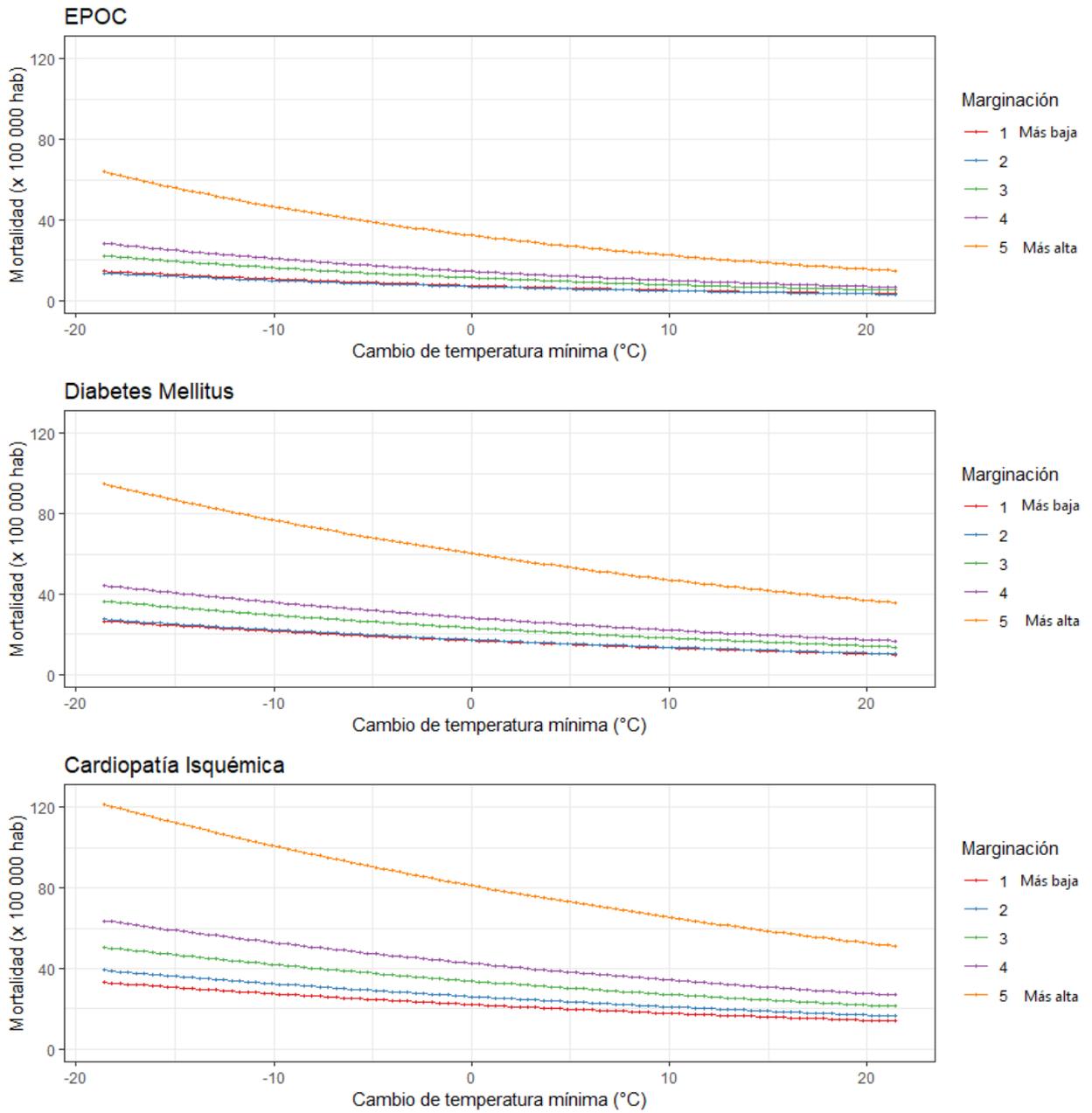
**Figura 9.18.** Estimación de mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de altitud para las 4 causas de muerte analizadas.





**Figura 9.20.** Estimación de mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de marginación para las 4 causas de muerte analizadas.





# Discusión

La principal aportación del presente estudio es el desarrollo de modelos multivariados considerando **interacciones entre variables independientes**, las cuales impactan de distinta forma en la variable dependiente que es la tasa de mortalidad por enfermedades respiratorias y no respiratorias. Se ha considerado la interacción entre las variables *Marginación* y *Altitud* dentro de un modelo con interacciones que también incluye *Cambio respecto a temperatura mínima media* y *Componente estacional*. Los resultados describen que:

- A mayor altitud hay mayor tasa de mortalidad.
- La interacción *Altitud:Marginación* tiene un impacto directo en la tasa de mortalidad por enfermedades respiratorias; en las enfermedades no respiratorias estudiadas sucede el efecto contrario, a menor marginación mayor impacto en la tasa de mortalidad.
- Si el cambio respecto a la temperatura mínima media aumenta (análogamente existe un aumento en la temperatura), la mortalidad disminuye en cualquier enfermedad analizada.

## 10.1. Riesgo relativo de las variables de los modelos de regresión

En la Tabla **10.1** tomando como referencia *Cambio de Temperatura Mínima = 0*, *Marginación muy baja* y *Altitud de 0 - 500 msnm*, se muestra el Riesgo Relativo (RR) de las variables del modelo sin interacciones del que se tienen los siguientes hallazgos. El aumento de *Cambio respecto a la temperatura mínima* disminuye la tasa de mortalidad por enfermedades respiratorias y no respiratorias; observamos una disminución promedio de 0.04 muertes y 0.03 muertes para enfermedades respiratorias y no respiratorias respectivamente si el cambio de temperatura mínima se incrementa 1°C.

La variable *Componente estacional* afecta en mayor medida a las enfermedades respiratorias que a las no respiratorias; observamos que conforme nos acercamos al invierno, hay 0.68 muertes más por enfermedad respiratoria y hay 0.08 muertes más por enfermedad no respiratoria. Evidentemente el RR mayor para enfermedades respiratorias que en no respiratorias. Este hallazgo es una aportación más para plantear la hipótesis de que existe una relación causal determinada por las enfermedades respiratorias hacia las no respiratorias, y es un fenómeno que debería estudiarse más profundamente en otra investigación.

Frente a *Marginación*, tomando como referencia *Marginación muy baja* existirían 0.1 muertes más por enfermedad respiratoria y 0.025 por no respiratoria si elevamos el nivel de marginación 1 nivel. Si elevamos el nivel de marginación 4 veces el riesgo de morir por enfermedad respiratoria es 0.21 veces más grande y por no respiratoria es 0.75 veces más grande. Es decir que a mayor marginación menor riesgo para enfermedad respiratoria que para no respiratoria.

Respecto a *Altitud*, para EPOC y NI aumenta 0.18 veces en promedio, mientras que en DM y CI aumenta 0.07 veces en promedio cuando la Altitud aumenta 500 msnm. Cuando la altitud aumenta 2500 msnm, el RR promedio es 0.75 veces más alto en NI y EPOC, y es 0.16 veces más alto en DM y CI; el riesgo de morir por EPOC o NI es 4.6 veces mayor que el morir por DM o CI cuando la altitud aumenta 2500 msnm.

En la Tabla **10.2** tomando como referencia *Cambio de Temperatura Mínima = 0*, *Marginación muy ba-*

*ja:Altitud de 0 - 500 msnm* se muestra el RR del modelo con interacciones. Con base en estos valores de referencia describimos que el aumento de *Cambio respecto a la temperatura mínima* disminuye la mortalidad por enfermedades respiratorias y no respiratorias. Observamos que en promedio hay 0.09 muertes menos por enfermedad respiratoria y 0.02 menos por no respiratorias por cada grado que aumenta esta variable.

El RR promedio de *Componente estacional* es 0.19 veces mayor por EPOC y NI, y 0.07 veces mayor por DM y CI. Lo que indica que conforme nos acercamos a la temporada invernal el RR es mayor para enfermedades respiratorias que para no respiratorias.

Para la interacción *Altitud: Marginación*, la aportación de *Altitud* es monotónicamente creciente, dado que conforme aumenta la altitud también aumenta RR en conjunto con la interacción que tiene con cualquier nivel de marginación. En *Marginación baja:Altitud 501-1000 msnm*, el RR promedio de muerte por enfermedad respiratoria es 0.91, mientras que por no respiratoria es 0.99. En *Marginación muy alta:Altitud >2500 msnm*, el RR promedio de muerte por EPOC y NI es 2.21 mientras que para DM y CI es 1.45, es decir que si aumentamos 4 niveles la marginación y la altitud el riesgo de morir por enfermedad respiratoria es casi 2 veces mayor que el morir por enfermedad no respiratoria. Cabe resaltar que en áreas geográficas con altitudes mayores a 1500 msnm podemos tener variables confusoras como son contaminación, estrés, hacinamiento, entre otras, que también pueden impactar en el aumento de la mortalidad.

Considerando que *Altitud* y *Marginación* se convirtieron a variables categóricas, se obtuvo un promedio de la variación del RR para describirlo de forma global en conjunto con las variables que no fueron discretizadas. Observamos que un aumento de 1°C en el *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* sugiere una disminución en la mortalidad por enfermedades respiratorias de 4 % para NI, 14 % para EPOC y 2 % para CI y DM. Por lo que podemos decir que el aumento del *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* es un factor protector contra la mortalidad estudiada en el presente estudio. La marginación por sí sola también es un factor de protección, dado que el aumento en un nivel de marginación reduce la probabilidad de muerte en 4.67 % en promedio para NI, 10.33 % en promedio para EPOC y CI, y 10 % para DM. La altitud, por el contrario, genera un marcado aumento del riesgo siendo en promedio 12.75 % para NI, 4.5 % para EPOC, 8.63 % para CI y 5.25 % para DM. Al interactuar las variables *Altitud* y *Marginación* se observa un marcado aumento del riesgo, para el aumento de 1°C y un nivel de marginación, éste aumenta en promedio 9.79 % para NI, 3.89 % para EPOC, 6.84 % para CI y 2.68 % para DM. La mortalidad por NI es la enfermedad más afectada por las variables analizadas en el presente estudio.

## 10.2. Significancia de las variables de los modelos de regresión

En la Tabla 10.1 se muestra el RR y significancia del modelo sin interacciones. Las variables que no resultaron significativas en la regresión de mortalidad de enfermedades respiratorias fueron:

- *Marginación muy alta* para EPOC.
- *Altitud 501-1000 msnm*.

*Marginación muy alta* no es significativa en el modelo sin interacciones para EPOC, en cambio para

el modelo con interacciones, la interacción de esta variable con cualquier nivel de altitud es significativa para ambas enfermedades respiratorias. Por otro lado *Altitud 501-1000 msnm* no es significativa para el modelo sin interacciones, este resultado es similar a lo que se describe más adelante respecto al modelo con interacciones, dado que en éste la interacción de la variable con *Marginación* no resultó significativa para enfermedades respiratorias. En ambos modelos las variables *Cambio respecto a la temperatura mínima media* y *Componente estacional*, tienen impacto significativo en todas ambas enfermedades respiratorias. Para enfermedades no respiratorias, las variables que no resultaron significativas fueron:

**Tabla 10.1.** Coeficientes y niveles de significancia de los modelos de regresión sin interacciones resueltos para las 4 enfermedades.

Variable	NI		EPOC		DM		CI	
	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p
Cambio respecto a la temperatura mínima media	<b>0.96 *</b>	0	<b>0.96 *</b>	0	<b>0.96 *</b>	0	<b>0.98 *</b>	0
Componente estacional	<b>1.22 *</b>	0	<b>1.147 *</b>	0	<b>1.09 *</b>	0	<b>2.08 *</b>	0
Marginación baja	<b>1.11 ***</b>	0.008	<b>1.09 ***</b>	0.004	1.02	0.384	1.03	0.293
Marginación media	<b>1.23 *</b>	0	<b>1.13 *</b>	0	1.007	0.831	1.004	0.897
Marginación alta	<b>1.30 *</b>	0	<b>1.91 ***</b>	0.005	<b>0.91 ***</b>	0.002	0.91	0.008
Marginación muy alta	<b>1.43 *</b>	0	1.005	0.881	<b>0.75 *</b>	0	<b>0.75 *</b>	0
Altitud 501 - 1000 msnm	1.20	0.27	1.16	0.248	1.07	0.528	1.08	0.567
Altitud 1001- 1500 msnm	<b>1.34 **</b>	0.001	<b>1.29 ***</b>	0.002	<b>1.18 **</b>	0.001	<b>1.16 ***</b>	0.005
Altitud 1501 - 2000 msnm	<b>1.68 *</b>	0	<b>1.63 *</b>	0	<b>1.31 *</b>	0	<b>1.21 ***</b>	0.003
Altitud 2001 - 2500 msnm	<b>1.68 *</b>	0	<b>1.42 *</b>	0	<b>1.30 *</b>	0	<b>1.18 **</b>	0.001
Altitud >2500 msnm	<b>2.14 *</b>	0	<b>1.37 *</b>	0	1.21 *	0	1.12	0.069

NI: Neumonía-Influenza

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

CI: Cardiopatía Isquémica

DM: Diabetes Mellitus

RR: Riesgo Relativo

p: significancia

Los coeficientes en negritas indican que la variable es significativa.

Niveles de significancia: \* :  $\leq 0.0001$ , \*\* :  $\leq 0.001$ , \*\*\* :  $\leq 0.01$ , \*\*\*\* :  $\leq 0.05$ ,

- Marginación baja.
- Marginación media.
- Marginación alta para CI.
- Altitud 501-1000 msnm.
- Altitud >2500 msnm.

Estos resultados tienen similitudes con los obtenidos para el modelo con interacciones. *Marginación baja* tampoco impacta significativamente para ninguna de ambas enfermedades no respiratorias. *Altitud 501-1000 msnm* tampoco es significativa para el modelo con interacciones cuando se combina con *Marginación media* en ambas enfermedades no respiratorias, y cuando se combina con *Marginación alta* y *Marginación muy alta* para DM. Y *Altitud >2500 msnm* tampoco es significativa en el modelo con interacciones cuando se combina con *Marginación baja* para DM y cuando se combina con *Marginación media* y *Marginación alta* para ambas enfermedades.

En la Tabla 10.2 se muestra el RR y significancia de las variables del modelo con interacciones. Las variables que no resultaron significativas para enfermedades respiratorias fueron:

- Marginación baja.
- Marginación media.

- Marginación alta.
- Marginación muy alta para NI.
- Altitud 501-1000 msnm.
- Marginación baja : Altitud 501-1000 msnm.
- Marginación media : Altitud 501-1000 msnm.
- Marginación alta : Altitud 501-1000 msnm.
- Marginación muy alta : Altitud 501-1000 msnm.
- Marginación baja : Altitud 1001-1500 msnm.
- Marginación alta : Altitud 1001-1500 msnm para EPOC.
- Marginación baja : Altitud 1501-2000 msnm para EPOC.
- Marginación baja : Altitud 2001-2500 msnm.
- Marginación media : Altitud 2001-2500 msnm para EPOC.
- Marginación baja : Altitud >2500 msnm.
- Marginación media : Altitud >2500 msnm para EPOC.

**Tabla 10.2.** Riesgo relativo y niveles de significancia de los modelos de regresión con interacciones resueltos para las 4 enfermedades.

Variable	NI		EPOC		DM		CI	
	RR	p	RR	p	RR	p	RR	p
Cambio respecto a la temperatura mínima media	<b>0.96</b>	0*	<b>0.86</b>	0*	<b>0.98</b>	0*	<b>0.98</b>	0*
Componente estacional	<b>1.22</b>	0*	<b>1.15</b>	0*	<b>1.09</b>	0*	<b>1.08</b>	0*
Marginación baja	1	0.987	1.07	0.083	0.97	0.393	0.95	0.107
Marginación media	0.96	0.556	1.02	0.695	<b>0.91</b>	0.009***	<b>0.88</b>	0*
Marginación alta	0.92	0.258	0.94	0.191	<b>0.78</b>	0*	<b>0.76</b>	0*
Marginación muy alta	0.86	0.057	<b>0.76</b>	0*	<b>0.66</b>	0*	<b>0.65</b>	0*
Altitud 501-1000 msnm	1.17	0.37	1.17	0.249	1.06	0.613	1.06	0.655
Altitud 1001-1500 msnm	<b>1.22</b>	0.031****	<b>1.26</b>	0.019****	<b>1.18</b>	0.003***	<b>1.16</b>	0.011****
Altitud 1501-2000 msnm	<b>1.36</b>	0.001**	<b>1.50</b>	0*	<b>1.25</b>	0*	<b>1.15</b>	0.024****
Altitud 2001-2500 msnm	<b>1.45</b>	0*	<b>1.36</b>	0*	<b>1.27</b>	0*	<b>1.17</b>	0.006***
Altitud >2500 msnm	<b>1.68</b>	0*	<b>1.35</b>	0*	<b>1.27</b>	0*	<b>1.22</b>	0*
Marginación baja : Altitud 501-1000 msnm	0.92	0.455	0.9	0.253	0.97	0.76	1.02	0.82
Marginación media : Altitud 501-1000 msnm	1.22	0.287	0.99	0.887	1.11	0.102	<b>1.15</b>	0.024****
Marginación alta : Altitud 501-1000 msnm	1.03	0.866	1.02	0.876	1.13	0.085	<b>1.20</b>	0.002***
Marginación muy alta: Altitud 501-1000 msnm	1.22	0.228	1.18	0.103	<b>1.33</b>	0*	<b>1.36</b>	0*
Marginación baja : Altitud 1001-1500 msnm	1.06	0.586	0.97	0.651	1	0.961	1.03	0.51
Marginación media : Altitud 1001-1500 msnm	1.17	0.186	1.08	0.325	1.01	0.938	1.04	0.559
Marginación alta : Altitud 1001-1500 msnm	<b>1.27</b>	0.041****	1.11	0.239	1.05	0.493	1.11	0.136
Marginación muy alta: Altitud 1001-1500 msnm	<b>1.46</b>	0.002***	<b>1.33</b>	0.002***	<b>1.25</b>	0.004***	<b>1.30</b>	0*
Marginación baja : Altitud 1501-2000 msnm	<b>1.26</b>	0.01***	1.10	0.156	<b>1.13</b>	0.036****	<b>1.20</b>	0.006***
Marginación media : Altitud 1501-2000 msnm	<b>1.52</b>	0*	<b>1.25</b>	0.004***	<b>1.25</b>	0.001**	<b>1.30</b>	0.001**
Marginación alta : Altitud 1501-2000 msnm	<b>1.67</b>	0*	<b>1.32</b>	0*	<b>1.35</b>	0*	<b>1.39</b>	0*
Marginación muy alta: Altitud 1501-2000 msnm	<b>1.95</b>	0*	<b>1.53</b>	0*	<b>1.64</b>	0*	<b>1.65</b>	0*
Marginación baja : Altitud 2001-2500 msnm	1.08	0.322	0.98	0.791	1.07	0.279	1.11	0.117
Marginación media : Altitud 2001-2500 msnm	<b>1.31</b>	0.006***	1.12	0.094	1.13	0.058	<b>1.18</b>	0.01***
Marginación alta : Altitud 2001-2500 msnm	<b>1.58</b>	0*	<b>1.19</b>	0.017****	<b>1.22</b>	0.003***	<b>1.30</b>	0*
Marginación muy alta: Altitud 2001-2500 msnm	<b>1.87</b>	0*	<b>1.45</b>	0*	<b>1.57</b>	0*	<b>1.59</b>	0*
Marginación baja : Altitud >2500 msnm	1.11	0.402	0.83	0.324	0.89	0.071	<b>0.88</b>	0.031****
Marginación media : Altitud >2500 msnm	<b>1.36</b>	0.005***	1.01	0.885	0.96	0.444	0.94	0.29
Marginación alta : Altitud >2500 msnm	<b>1.73</b>	0*	<b>1.17</b>	0.041****	1.10	0.148	1.05	0.449
Marginación muy alta: Altitud >2500 msnm	<b>2.78</b>	0*	<b>1.64</b>	0*	<b>1.48</b>	0*	<b>1.43</b>	0*

NI: Neumonía-Influenza

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

CI: Cardiopatía Isquémica

DM: Diabetes Mellitus

RR: Riesgo Relativo

p: significancia

Los valores en negritas indican que la variable es significativa.

Niveles de significancia: \* :  $\leq 0.0001$ , \*\* :  $\leq 0.001$ , \*\*\* :  $\leq 0.01$ , \*\*\*\* :  $\leq 0.05$ ,

Es decir, en municipios con altitud 501-1000 msnm no hay cambio significativo en la cantidad de muertes

por NI o EPOC, así mismo cuando está en interacción con cualquier nivel de marginación. En enfermedades no respiratorias las variables que no resultaron significativas fueron:

- Marginación baja.
- Altitud 501-1000 msnm.
- Altitud 501-1000 msnm : Marginación baja.
- Altitud 501-1000 msnm : Marginación media y Marginación alta para DM.
- Altitud 501-1000 msnm : Marginación alta para DM.
- Altitud 2001 - 2500 msnm : Marginación baja.
- Altitud 2001 - 2500 msnm : Marginación media para DM.
- Altitud 2500 msnm<: Marginación baja para DM.
- Altitud 2500 msnm<: Marginación media y Marginación alta.

Es decir, en municipios con altitud entre 501 y 1000 msnm no hay cambio significativo en la mortalidad por DM o CI en interacción con casi cualquier nivel de marginación; residir en este nivel de altitud en interacción con *Marginación alta* impacta significativamente en la mortalidad por DM y en interacción con *Marginación media*, *Marginación alta* o *Marginación muy alta* impacta significativamente en la mortalidad por CI; además residir en *Altitud >2500 msnm:Marginación muy alta* impacta significativamente en la cantidad de muertes de ambas enfermedades y *Altitud >2500 msnm:Marginación baja* impacta significativamente en la mortalidad por CI. Las variables *Cambio respecto a la temperatura mínima media* y *Componente estacional* impactan significativamente en ambos modelos y en las 4 enfermedades analizadas.

### 10.3. Estacionalidad

Como ya se mencionó, esta variable resultó significativa para todas las enfermedades analizadas. Cabe resaltar que podrían aproximarse otras funciones periódicas que modelen de forma más acertada la estacionalidad de las series temporales. Similar a lo descrito en el presente trabajo Herrera y colaboradores analizaron el aumento en la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad, así como los virus y bacterias involucrados a lo largo de un año de estudio. Describieron que la estación del año en la que se contagiaron mayor cantidad de pacientes fue en invierno; que la bacteria *S. pneumoniae* fue el microorganismo causal más frecuente en todas las estaciones del año a excepción del verano y que el 44.6 % de los enfermos en invierno contrayeron la enfermedad por esta bacteria; y que existe una correlación significativa de la temperatura media estacional sobre este microorganismo. Por lo tanto, concluyeron que las bajas temperaturas explican la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, principalmente durante el periodo invernal [67].

De la misma forma, Davie y colaboradores analizaron datos de mortalidad recolectados desde 1981 hasta 2001 en Nueva Zelanda; describieron que la tasa de mortalidad fue un 18 % más alta en invierno que en otras estaciones del año, y que el 31 % de las muertes sucedidas en ese periodo fueron algún tipo de enfermedad respiratoria [68]. El autor discute que este efecto podría estar asociado a los cambios en temperatura y humedad en las distintas estaciones del año.

## 10.4. Mortalidad en función de la altitud por nivel de marginación.

### Neumonía - Influenza.

De acuerdo con la Figura 9.16: Neumonía-Influenza, cada curva representa un nivel de marginación distinto y está dada por la función  $E(Y_{ij})$  que parece creciente. En los primeros 2 niveles de altitud (0-500 y 501-1000 msnm) la relación entre marginación, altitud y mortalidad no es clara, y a partir de la altitud 1001-1500 msnm el ordenamiento de las curvas se mantiene hasta el nivel más grande de altitud; observamos que a mayor altitud y mayor marginación existe mayor estimación de mortalidad, es decir, se observa una asociación directa y creciente entre la altitud, la marginación y la mortalidad estimada. Particularmente se observa que la marginación está asociada a la distancia entre las curvas, conforme la marginación aumenta hay mayor separación entre las curvas de distintos niveles de marginación. Cuando la altitud está entre 0-500 msnm y el nivel de marginación es igual a 5, el riesgo de mortalidad por NI es igual a 0.7 muertes por cada 100,000 habitantes siendo el menor de todos. Cuando la altitud es mayor a 2500 msnm y el nivel de marginación es igual a 5 (los niveles más altos de cada una de las dos variables), el riesgo de mortalidad por NI es igual a 3.3 muertes por cada 100,000 habitantes, siendo el mayor de todos.

Similar a lo obtenido, varios estudios realizados por grupos de investigación refieren la influencia de la altitud en la mortalidad por esta enfermedad [4, 69, 70]. Khan y colaboradores refieren que la mortalidad por neumonía en niños menores a 3 años es mayor cuando se reside a una altura mayor a 1980 msnm [70]. Chico reportó que la mortalidad infantil por neumonía es mayor en hombres que en mujeres. Se piensa que en esta enfermedad, la altitud está asociada a otros factores de riesgo como son: mayor contaminación del aire, menor temperatura, menor presión atmosférica y menor concentración de oxígeno [69]. Por otro lado, Pérez-Padilla y colaboradores describieron que la mortalidad por neumonía e influenza muestra una tendencia monótona creciente a medida de que aumenta la altitud; además, la tasa de mortalidad ajustada para neumonía e influenza de personas que viven a altitudes mayores o iguales a 2500 msm es tres veces la encontrada para personas que viven por debajo de 500 msm [4]. En el presente estudio no segmentamos la población por grupo etario ni por género, además de que no consideramos otros factores de riesgo como la contaminación del aire, presión atmosférica o concentración de oxígeno.

### EPOC.

De acuerdo con la Figura 9.16: EPOC, cada curva representa un nivel de marginación distinto. La evolución de las 5 curvas tiene un comportamiento en forma de "V" invertida: para los niveles de altitud desde 0 hasta 2000 msnm la evolución es monótona creciente, y para los niveles de 2000 a 2501<msnm la evolución es decreciente. Sólo para el nivel de marginación 5 (más alto) el comportamiento decreciente no es monótono; tomando como referencia la altitud 1501-2000 msnm, la estimación de mortalidad disminuye en la altitud 2001-2500 msnm y luego aumenta para el nivel 2501<, aunque este aumento al final de la curva no supera al pico máximo encontrado en la altitud 1501-2000 msnm. Particularmente en la altitud 501-1000 msnm, los niveles de marginación 1 (muy bajo) y 3 (medio) tienen la misma estimación de mortalidad siendo 2 muertes por cada 100,000 habitantes; así mismo los niveles de marginación 2 (bajo) y 4 (alto) tienen la misma estimación siendo 1.9 muertes por cada 100,000 habitantes. La altitud 1501-2000 msnm en interacción con el nivel de marginación 3 (medio) es el de mayor riesgo de mortalidad por EPOC, la tasa de mortalidad en este caso es 3.3 personas por cada 100,000 habitantes. La altitud 0-500 msnm en interacción con el nivel

de marginación 5 (muy alto) es el de menor riesgo de mortalidad por EPOC siendo 1.3 muertes por cada 100,000 habitantes, esto es menos de la mitad de lo estimado en el caso más grave. En esta enfermedad no se observa una relación específica entre la interacción de las variables, porque como se menciona al principio del documento, la EPOC tiene otros factores de riesgo no considerados en la función de regresión  $E(Y_{ij})$  aplicada en el presente estudio, estos son: contaminación del aire en exterior e interiores, exposición laboral a productos químicos, consumo de tabaco, infecciones respiratorias repetidas durante la infancia y susceptibilidad genética. Una variable confusora para esta enfermedad puede ser la aglomeración urbana, principalmente para niveles de altitud entre 1501 y 2000 msnm.

Las investigaciones en este tema no son concluyentes. Algunos autores refieren que a mayor altitud menor tasa de mortalidad por EPOC y otros reportan lo contrario [71, 72]. Similar a lo obtenido en el presente estudio, Ezzati y colaboradores desarrollaron un modelo multivariado de regresión considerando distintos niveles de altitud, distintas etnias y distintas enfermedades (cardiopatía isquémica, cáncer pulmonar, otros tipos de cáncer y EPOC), describieron que en condados de gran altitud (mayores a 900 msnm), la mortalidad por EPOC es 4 veces mayor que en aquellos en donde la altitud es menor (0 - 500 msnm). Otra similitud con el presente estudio es que los mismos niveles de altitud tienen coeficientes más altos en EPOC que en CI [71]. En el presente estudio no se utilizaron los mismos rangos de altitud.

Por otro lado y contrario a lo obtenido, McDaniel analizó datos de mortalidad por EPOC del período 2012-2014 y desarrolló un modelo de regresión lineal considerando etnia, contaminación, pobreza, altitud y nivel de consumo de tabaco; describe que en condados con altitud menor a 1500 msnm el incremento de la tasa de mortalidad por EPOC fue 9.9 % en contraste con condados con altitudes mayores en los que la tasa de mortalidad fue 8.5 %; además describió que la mortalidad por EPOC es mayor en zonas rurales que en urbanas, y se cree que es debido a la mayor prevalencia del tabaquismo en las zonas rurales [72]. En el presente estudio no se consideró el nivel de urbanización de los municipios.

Por su parte, Cumpstey y Grocott reportaron que la altitud empeora las condiciones de salud de pacientes con EPOC, dado que la hipoxemia arterial y la vasoconstricción pulmonar aumenta significativamente en personas que tienen la enfermedad; en su estudio la presión media de la arteria pulmonar fue significativamente mayor en pacientes con EPOC residentes a una altitud de 1768 m en comparación con los residentes a nivel del mar (36.05 mmHg frente a 26.78 mmHg,  $p < 0.001$ ), lo descrito anteriormente por Cumpstey y Grocott tiene efectos adversos en pacientes con EPOC que pueden llegar a desencadenar la muerte, sin embargo, en el presente estudio no se consideró morbilidad [73].

### **Diabetes Mellitus.**

De acuerdo con la Figura 9.16: Diabetes Mellitus, se observa un comportamiento creciente pero sin cambios bruscos de la estimación de la mortalidad conforme la altitud aumenta de 0 a 2000 msnm, posterior a este nivel, la amplitud de las curvas decrece suavemente para los niveles de marginación del 2 (bajo) al 5 (muy alto). Particularmente para el nivel de marginación 1 (muy bajo), el riesgo de mortalidad por DM es 8.3 muertes por cada 100,000 habitantes en los niveles de altitud mayores a 2001 msnm. En general, la altitud 0-500 msnm en combinación con el nivel de marginación 5 (muy alto) es el de menor riesgo de mortalidad por DM y es 3.6 muertes por cada 100,000 habitantes. El mayor riesgo se encuentra al combinar la altitud 1501-2000 msnm con la marginación nivel 3 (media), en donde se estimaron 9.2 muertes por cada 100,000

habitantes, siendo más del doble que en el riesgo menor.

Contrario a lo obtenido en el presente estudio, Wolcott y colaboradores reportaron que en el periodo 2004-2009 en Estados Unidos, observaron una asociación inversa entre la altitud y la DM. Encontraron que los adultos que viven en condados con altitudes elevadas (entre 1500 msnm y 3500 msnm) tienen una prevalencia de diabetes de 6.4 %, mientras que la de aquellos que viven en altitudes más bajas (menos de 500 metros) es 9.1 %. La altitud y la prevalencia de la enfermedad se correlacionaron negativamente ( $R = -0.45$  con  $p < 0.001$ ). Mencionan que estos efectos podrían asociarse a que las personas que residen en grandes altitudes mantienen una dieta balanceada [74].

Por su parte, Santos y colaboradores estudiaron la prevalencia de la DM en la población Aymara del norte de Chile, región que tiene una altitud mayor a 2000 msnm. Contrario a lo descrito en el presente estudio, describen que la prevalencia de la enfermedad fue 1.3 % en hombres y 1.6 % en mujeres, cifras que son muy similares a las de otros estudios que también han estudiado a la población Aymara a distintas altitudes [75]; estas cifras son bajas comparándolas con las de otros grupos indígenas de Arizona y Dakota en Estados Unidos que tienen prevalencias de 65 %, 38 % y 33 % en hombres y 72 %, 42 % y 40 % en mujeres en las regiones Oklahoma, Dakota sur y Dakota norte respectivamente. Los autores mencionan que esta diferencia en la prevalencia por género puede deberse a que la comunidad Aymara no ha modificado su estilo de vida ni sus hábitos alimenticios a pesar de la urbanización y la industrialización [76]. Se reitera que en el presente estudio no se analizaron datos de morbilidad, además de que las poblaciones analizadas tanto en el estudio de Wolcott como en el de Santos son totalmente distintas a la analizada en el presente estudio; puede que las diferencias contrastadas sean debido a los patrones conductuales de cada población, por ejemplo la dieta, el sedentarismo, el nivel de consumo de productos procesados o el nivel de urbanización de las regiones, los cuales no fueron considerados en ninguno de los tres estudios.

### **Cardiopatía Isquémica.**

De acuerdo con la Figura 9.16: Cardiopatía Isquémica, la estimación de mortalidad para esta enfermedad es mayor que la estimación de mortalidad de cualquiera de las otras 3 enfermedades antes graficadas. La evolución de la estimación de mortalidad para CI es similar a la de la DM con dos particularidades: la función  $E(Y_{ij})$  es creciente en todo el rango de altitud en el nivel de marginación 1 (muy bajo), y mantiene una evolución suave sin cambios bruscos. En esta gráfica se observa que el mayor riesgo de mortalidad por CI se encuentra cuando la altitud es 1501-2000 msnm y el nivel de marginación es 2 o 3 (bajo o medio), en ambos casos se estimó que hay 14 muertes por cada 100,000 habitantes. El menor riesgo se encuentra cuando la altitud es la más baja y el nivel de marginación es 5 (muy alto), siendo 5.8 muertes por cada 100,000 habitantes.

Contrario a lo obtenido en el presente estudio, Ezzati y colaboradores analizar todas las muertes por CI ocurridas en Estados Unidos en el periodo 2001 - 2005 y describieron que a mayor altitud hay mayor esperanza de vida, esta característica la consideraron como un efecto beneficioso de la altitud sobre la CI y fue más consistente para mujeres que para hombres; para los cuatro rangos de altitud que están por encima de 1000 msnm, hubo de 4 a 8 menos muertes por CI por cada 10,000 hombres adultos y de 10 a 14 menos muertes por CI por cada 10,000 mujeres adultas que las que residieron a menos de 100 m, sin embargo, atribuyen este efecto a las características conductuales de las poblaciones analizadas, dado que a mayor altitud suelen vivir personas con esperanza de vida mayor (asiáticos y caucásicos) que los que viven en altitudes

menores (negros o indígenas) [71]. En el presente estudio no se analizó etnia, género ni esperanza de vida.

## 10.5. Mortalidad en función del cambio respecto a la temperatura mínima media por nivel de altitud.

### Neumonía - Influenza.

De acuerdo con la Figura 9.18: Neumonía - Influenza, se identifican 3 grupos de curvas dada la separación que hay entre los distintos niveles de altitud. El primer grupo está conformado por los niveles de altitud 0-500 msnm, 501-1000 msnm y 1001-1500 msnm, dado que la estimación de la mortalidad está entre 1 y 8 personas por cada 100,000 habitantes considerando que el cambio respecto a la temperatura mínima media es  $-18^{\circ}\text{C}$ ; la estimación de la mortalidad va de 0.3 a 1.78 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media es  $22^{\circ}\text{C}$ . El segundo grupo está conformado por los niveles de altitud 1501-2000 msnm y 2001-2500 msnm, que tienen un máximo de 38 y 34.5 muertes respectivamente por cada 100,000 habitantes cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media es  $-18^{\circ}\text{C}$ , y cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media aumenta a  $22^{\circ}\text{C}$  la mortalidad decae a 8.54 y 7.7 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente. Para altitudes mayores a 2500 msnm se estimaron 124 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media es  $-18^{\circ}\text{C}$ , esta cantidad decrece a 28 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media llega a  $22^{\circ}\text{C}$ . En todos los casos conforme el cambio respecto a la temperatura mínima media es mayor, la mortalidad desciende. Altitudes mayores a 2500 msnm son las de mayor riesgo; esta curva está relevantemente separada de las demás en todo el rango del cambio respecto a la temperatura mínima media en el que se estimó la mortalidad.

Se han encontrado asociaciones entre las bajas temperaturas y la mortalidad o morbilidad por NI. Similar a lo descrito, Davis y colaboradores examinaron la relación entre la temperatura y el aire seco con la mortalidad diaria por NI en Nueva York durante la temporada invernal en el periodo 1975-2002; recabaron datos diarios de temperatura al punto de rocío del Aeropuerto La Guardia y aproximaron los horarios típicos de las horas más cálidas y frías del día (7 u 8 a.m. y 2 o 3 p.m. hora local); con base en la Climatología Sinóptica Espacial clasificaron la temperatura recabada en tipo de masa de aire diaria. Los datos de mortalidad fueron obtenidos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Con este conjunto de información identificaron días y períodos de alta mortalidad. Con una regresión lineal describen una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.003$ ) entre la mortalidad por influenza y temperatura baja del punto de rocío, describiendo atrasos de hasta 17 días después del registro de temperatura baja; la duración y la gravedad de los episodios de alta mortalidad se correlacionaron inversamente con la temperatura del punto de rocío de la mañana, es decir, a menor temperatura mayor mortalidad. Las semanas en las que las masas de aire polar húmedo eran comunes (masas de aire caracterizadas por temperaturas bajas en el punto de rocío) fueron seguidas de una mortalidad superior a la media durante los 17 días posteriores al registro ( $p = 0.019$ ) [77].

Por otra parte, Murtas y Russo analizaron la mortalidad en Milán en el invierno de 2016-2017 con el interés de estimar el exceso de mortalidad posiblemente causado por la epidemia de influenza considerando el efecto de la temperatura y la contaminación del aire. Se recogieron datos de mortalidad de todas las personas mayores de 65 años que fallecieron por causas naturales, por enfermedades respiratorias o cardiovasculares,

entre el 1 de diciembre de 2016 y el 15 de febrero de 2017. Los datos ambientales se extrajeron de la Agencia Regional de Protección Ambiental. La Red Nacional de Vigilancia proporcionó datos sobre la epidemia de influenza. Entre otros hallazgos, encontraron que la serie temporal de la temperatura media durante el periodo estudiado tiene forma de U (disminuyendo en los primeros días de Enero), la serie temporal de la mortalidad por influenza tenía forma de U invertida. En el presente trabajo no observamos este comportamiento tan común, y esto puede deberse a que solamente estamos utilizando datos de temperatura mínima, es decir, el modelo no está observando el espectro completo de temperatura; también puede deberse a que no se consideró utilizar orden superior en el modelo para la variable temperatura [78].

### **EPOC.**

De acuerdo con la Figura 9.18: EPOC, la altitud 1501 - 2000 msnm tiene el mayor riesgo de mortalidad en cualquier valor de cambio respecto a la temperatura mínima media; la estimación de mortalidad disminuye de 60 a 14 muertes por cada 100,000 habitantes en el rango  $-18^{\circ}\text{C} - 22^{\circ}$ . La altitud 0 - 500 msnm tiene el menor riesgo, cuando el cambio respecto a la temperatura mínima media es  $-18^{\circ}\text{C}$  se estima que hay 2.8 muertes por cada 100,000 habitantes, y cuando es  $22^{\circ}\text{C}$ , la mortalidad estimada es 0.6 muertes por cada 100,000 habitantes.

Diversos autores han reportado que las temperaturas muy bajas se han relacionado con aumentos en la mortalidad y la morbilidad entre las personas con EPOC. Similar a nuestro estudio, Shwartz analizó los datos de 160 062 muertes reportadas en el condado de Wayne, Michigan en Estados Unidos. Su población de estudio fueron adultos con edad mayor o igual a 65 años al momento de morir por cualquier causa de mortalidad. Los que murieron por EPOC tuvieron un riesgo 19 % mayor de morir en días fríos, y también se describió que morían 1.19 mujeres por cada hombre. Shwartz menciona que el clima frío puede inducir broncoespasmo, aumentar el recuento de plaquetas y glóbulos rojos, así como aumentar la viscosidad de la sangre, factores que pueden estar involucrados en sus resultados. Cabe resaltar que la mayoría de las personas que murieron por EPOC tenían comorbilidades cardiovasculares asociadas pero la población no fue segmentada por comorbilidad [44]. Resaltamos que en el presente estudio desconocemos las comorbilidades asociadas a la principal causa de muerte reportada.

Así mismo, Tseng y colaboradores analizaron 16 254 casos de exacerbación de EPOC en Taiwan ocurridos en el año 2000; recolectaron información de temperatura diaria promedio de 14 estaciones meteorológicas en Taiwan. Estimaron razón de momios por medio de regresiones logísticas considerando retrasos de 3, 7 14 y 28 días. Con esto describieron que la disminución de  $1^{\circ}\text{C}$  en la temperatura se asoció con un aumento del 0.8 % en la tasa de exacerbación. Además, reportaron mayor exacerbación de EPOC a largo plazo (28 días) en pacientes de edad avanzada (mayores a 60 años) y en pacientes que no recibieron medicación inhalada si la temperatura media disminuía  $5^{\circ}\text{C}$  [79]. Resaltamos que en el presente estudio no estudiamos morbilidad y no segmentamos la población por grupo etario.

### **Diabetes Mellitus.**

De acuerdo con la Figura 9.18: Diabetes Mellitus, en todos los niveles de altitud, la mortalidad desciende a medida de que el Cambio de Temperatura Mínima Media se incrementa; el cambio de la curva graficada es suave para los niveles de altitud 1, 2, 3 y 6, dado que la estimación de mortalidad es igual a 4, 9, 12 y 19 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente, cuando el cambio respecto a la temperatura mínima

media es igual a  $-18^{\circ}\text{C}$  y decae a 1.5, 3, 4.6 y 7 respectivamente, cuando la temperatura mínima media es igual a  $22^{\circ}\text{C}$ . En cambio, para los niveles de altitud 4 y 5, la estimación de mortalidad es más grande que en los niveles anteriores. En este caso la estimación de mortalidad cuando la temperatura mínima media es  $-18^{\circ}\text{C}$ , es igual a 38 y 31 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente; y decae a 14 y 12 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente, cuando la temperatura mínima media es igual a  $22^{\circ}\text{C}$ . Esto último se percibe desde el análisis de RR, a mayor altitud, mayor mortalidad por DM.

Similiar a lo descrito en el presente estudio, Yang y colaboradores analizaron la relación de la temperatura con la mortalidad por diabetes en 9 ciudades de China. Recolectaron información de mortalidad del Centro Nacional Chino para Enfermedades Crónicas y No Transmisibles e información de temperatura diaria del Sistema de Servicio Chino de Intercambio de Datos Meteorológicos. Utilizando un modelo no lineal rezagado distribuido (dlnm) combinado con una regresión cuasi-Poisson describieron que la temperatura extremadamente baja ( $< 0^{\circ}\text{C}$ ) esta asociada a un aumento en la mortalidad por DM, y que este efecto prevalece aún por dos semanas de que se registró la temperatura más baja. El riesgo asociado fue 1.44 veces más alto en ciudades con temperaturas extremadamente bajas comparadas con ciudades con temperaturas medias agrupando las 9 ciudades durante un retraso de 0 a 21 días [80].

Similiar a lo descrito en el presente estudio, Williams y colaboradores estudiaron ratones hembra de una colonia genética específica del Laboratorio Jackson en Estados Unidos, la línea de reproducción de esta colonia se caracteriza por el inicio de diabetes clínica desde aproximadamente 10 semanas de edad. Los ratones fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo de alta temperatura se colocó cerca de un radiador y con ropa de cama, el grupo de baja temperatura se colocó lejos del radiador y sin ropa de cama. Ambos grupos fueron alimentados con comida de laboratorio con 19 % de proteína y 3000 KCal/Kg; la temperatura ambiente de las jaulas donde fueron colocados los grupos fue monitorizada continuamente y se dividió en dos rangos de acuerdo con los dos grupos de ratones, la temperatura alta media fue  $23.7 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ , y la temperatura baja media fue  $21.0 \pm 1.8^{\circ}\text{C}$ . Los autores describieron una asociación entre temperatura y la incidencia de la enfermedad, reportan que a las 20 semanas de edad, 6 de 16 ratones (37.5 %) en el grupo de temperatura baja habían desarrollado diabetes en comparación con 1 de 17 ratones (5.88 %) en el grupo de temperatura alta. A las 30 semanas de edad, 10 de 16 ratones (62.5 %) en el grupo de temperatura baja y 5 de 17 ratones (29.41 %) en el grupo de temperatura alta habían desarrollado diabetes; esta diferencia resultó significativa con  $p < 0.05$ . Se identificó que los animales no diabéticos del grupo de temperatura baja comieron un promedio de 3.2 g/semana más que aquellos en el grupo de temperatura alta ( $28.0 \pm 1.2$  g/semana vs  $24.8 \pm 0.7$  g/semana) [81]. Resaltamos que en el presente estudio se desconocen los patrones conductuales de la población, como el tipo y la calidad de la dieta; y que no analizamos morbilidad.

### **Cardiopatía Isquémica.**

De acuerdo con la Figura 9.18: Cardiopatía Isquémica, las curvas graficadas podrían dividirse en tres grupos. El primer grupo incluye la curva perteneciente a la altitud 0-500 msnm en la que la estimación de mortalidad es 5.7 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$  y decae a 2.4 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ . El segundo grupo incluye las curvas de altitud 501-1000 msnm, 1001-1500 msnm y  $>2500$ msnm, la estimación de mortalidad es 15, 19 y 19.7 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ ; la estimación decae a 6.3, 8 y 8.2 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente

cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ . El último grupo incluye las curvas de altitud 1500-2000 msnm y 2001-2500 msnm, en este caso la estimación de mortalidad es 42 y 33.4 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$  y la estimación evoluciona a 17.4 y 33.4 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ .

Por su parte, Pan y colaboradores analizaron datos de mortalidad por CI del periodo 1981-1991 de Taiwan recabados a partir de lo almacenado en el Departamento de Saljud. También recabaron datos de temperatura media diaria desde el Buró Central de Temperatura de Taiwan. Desarrollaron dos regresiones logísticas considerando dos niveles de temperatura (baja y alta) para obtener la razón de momios para la variable de mortalidad. Describieron una relación entre la temperatura y la mortalidad en forma de U, es decir, a temperaturas bajas y a temperaturas altas, la mortalidad por CI aumenta. A temperaturas altas ( $32^{\circ}\text{C}$ ), el riesgo de mortalidad por CI es 22 % mayor que en lugares donde la temperatura es media ( $26\text{-}29^{\circ}\text{C}$ ); abajo de este rango el riesgo aumentaba 2.8 % por cada  $1^{\circ}\text{C}$  que la temperatura disminuía [82]. Resaltamos que en el presente estudio obtenemos una relación monótona decreciente entre la temperatura y la mortalidad por CI.

## 10.6. Mortalidad en función del cambio de temperatura mínima por nivel de marginación.

### Neumonía - Influenza.

De acuerdo con la Figura 9.18: Neumonía - Influenza, el nivel de marginación 5 (más alto) es el de mayor riesgo de mortalidad por NI. Con un cambio de temperatura mínima de  $-18^{\circ}$ , la estimación de mortalidad es 124 muertes por cada 100,000 habitantes; ésta decae a 28 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura aumenta a  $22^{\circ}$ . El nivel de marginación 1 (más bajo) tiene el menor riesgo de mortalidad. Cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ , la estimación de mortalidad es 8 muertes por cada 100,000 habitantes; ésta decae a 1.8 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima aumenta a  $22^{\circ}$ . En general, a mayor marginación y menor cambio de temperatura mínima, mayor estimación de la mortalidad.

Thorn y colaboradores analizaron 11 521 radiografías de torax de niños de 0 a 35 meses de edad obtenidas en el periodo Mayo 2007 a Mayo 2009 en hospitales de alta especialidad de Goiania, Brasil. Del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística recabaron 7 variables asociadas al nivel socioeconómico de los 63 municipios que conforman la región como por ejemplo, porcentaje de hogares con seis o más residentes, porcentaje de hogares sin baño y alcantarillado, etc.; calcularon y estratificaron el nivel de marginación en 4 categorías. Con estos datos desarrollaron un Modelo Lineal Generalizado considerando distribución de Poisson con el que estimaron que la incidencia de la enfermedad fue 4 825.2 casos por cada 100 000 habitantes en zonas de alta marginación, este valor fue significativamente mayor en comparación a lo obtenido para zonas de baja marginación, en las que se estimó que la incidencia de la enfermedad fue 1 637.3 por cada 100 000 habitantes [83]. Resaltamos que en el presente estudio no se consideró morbilidad y no se segmentó por grupo etario.

### EPOC.

De acuerdo con la Figura 9.18: EPOC, el nivel de marginación 5 (muy alto) es el de mayor riesgo de morta-

lidad por EPOC; la curva que representa a este nivel se mantiene por arriba de las curvas de los otros niveles de marginación durante todo el rango de cambio de temperatura y tiene su pico máximo cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ , en este punto la mortalidad estimada es 64 muertes por cada 100,000 habitantes, y decae a 14.8 por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ . Particularmente, las curvas de los niveles de marginación 1 (muy bajo) y 2 (bajo) se notan casi totalmente traslapadas. La mortalidad más grande estimada para estas dos es 14.6 y 13.7 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente, cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ ; en ambas la estimación de mortalidad decae a 3.4 y 3.1 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ .

Burney y colaboradores analizaron datos recabados para el estudio BOLD [84] relativos a la mortalidad por EPOC de 6000 adultos en regiones de distintos países: China, Cánada, Turquía, Austria, Sud-África, Islandia, Alemania, Polonia, Estados Unidos, Filipinas y Australia. También recabaron el promedio de cajetillas anuales que se consumen y el Producto Interno Bruto de cada país de acuerdo con datos del Banco Mundial. Los autores utilizaron una regresión de mínimos cuadrados ponderados para estimar el riesgo de mortalidad por esta enfermedad considerando grupos de edad. Describieron una asociación inversa entre el logaritmo del Producto Interno Bruto y la tasa de mortalidad de EPOC por cada 100 000 habitantes, los coeficientes del Producto Interno Bruto fueron  $-7.9$  y  $-329$  para los grupos de edad de 15-59 años y mayores de 60 años respectivamente, y los coeficientes de la prevalencia de tabaquismo fueron  $-0.52$  y  $-18.5$  respectivamente, pero en este caso la variable fue significativa solo para el grupo de mayores de 60; la asociación más fuerte la observaron en países donde el Producto Interno Bruto es inferior a 15 000 dólares anuales, cifra que está por debajo de la media que es 21 200 dólares [85].

### **Diabetes Mellitus.**

De acuerdo con la Figura 9.18: Diabetes Mellitus, el comportamiento de la estimación de la mortalidad es similar al de la EPOC, con la particularidad de que la DM tiene mayor tasa de mortalidad. El nivel de marginación 5 (muy alto) tiene como pico máximo 95 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ , esta decae a 35 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ . El menor riesgo también está en los niveles de marginación 1 (muy bajo) y 2 (bajo), que tienen una estimación de mortalidad de 26.6 y 27 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ ; ambas decaen a 10 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $22^{\circ}$ .

Similar a lo obtenido, Gaskin y colaboradores analizaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos en el periodo 1999 a 2004 y datos del Censo del año 2000 para describir el impacto de la pobreza y la pertenencia racial del lugar de residencia en la incidencia de la DM. La pobreza se consideró con base en el Indicador Federal de Pobreza. Utilizaron una regresión logística para evaluar la asociación entre la incidencia de diabetes con la composición racial del lugar de residencia y el nivel de pobreza. Describieron que la probabilidad de padecer DM es mayor para los negros (0.123) que para los blancos (0.084); la probabilidad de padecer DM si se residía en un lugar con nivel de pobreza alto fue 0.12, y si se residía en un lugar con baja marginación la probabilidad fue 0.087 [86]. Resaltamos que en el presente estudio no consideramos grupos raciales y la marginación fue obtenida con variables distintas; además no consideramos morbilidad.

**Cardiopatía Isquémica.**

De acuerdo con la Figura 9.18: Cardiopatía Isquémica, de igual forma que en los casos anteriores, el nivel de marginación 5 (muy alto) es el que mayor impacto recibe por el cambio de temperatura mínima. Se estimaron 121 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima es  $-18^{\circ}$ , la curva decae a 51 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima aumenta  $22^{\circ}$ . El otro conjunto de curvas pertenecientes a los niveles de marginación del 1 (muy bajo) al 4 (alto) tienen estimaciones de 33, 39, 50 y 63 muertes por cada 100,000 habitantes respectivamente, estos valores decaen a 14, 16, 21 y 27 muertes por cada 100,000 habitantes cuando el cambio de temperatura mínima aumenta  $22^{\circ}$ .

Similar a lo obtenido, Stewart y colaboradores analizaron los exámenes cardiovasculares de 616 individuos con diagnóstico de CI de edades comprendidas entre 45 y 64 años que residían en dos ciudades de Escocia entre 1972 y 1976. Recolectaron los datos socio-económicos de estos individuos durante 20 años y también almacenaron su historial de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Describieron que el riesgo de ser hospitalizado aumentaba cuando el nivel de pobreza también aumentaba. De los individuos más desfavorecidos, el 6.4 % fueron hospitalizados por CI en comparación con el 3.5 % del grupo en mejores condiciones socioeconómicas. Independientemente de la edad, el género y los factores de riesgo basales para el estado cardiorrespiratorio, una mayor privación socioeconómica aumentaba el riesgo de ingreso hospitalario por CI. El riesgo ajustado de ingreso por CI fue 39 % mayor en los sujetos con alta marginación en comparación con los de baja marginación [87]. Resaltamos que en el presente trabajo no analizamos datos de morbilidad.

En el presente trabajo analizamos solamente la causa principal de fallecimiento, es claro que la mortalidad es una forma importante y universal de cuantificar la carga de enfermedad, aunque sería conveniente valorar también morbilidades asociadas a la causa principal de muerte. Aunque el número de fallecimientos analizados es bastante grande, la calidad de los certificados de defunción tiene sesgos y limitaciones conocidas; muchas de las causas de muerte certificadas están sujetas a la capacitación o experiencia que tenga el certificador, así como a la ausencia de codificaciones o pruebas diagnósticas para determinarlas; incluso puede existir mayor error en donde hay poca concentración de población.

# Conclusiones

Existen pocos estudios en los que se estudie la interacción de los factores de riesgo asociados a las enfermedades estudiadas en el presente estudio, tal es el caso que fue difícil hacer un contraste de nuestra investigación con la literatura existente, y como se percibe, la mayoría de estos contrastes tuvieron que realizarse con estudios que no consideran interacciones. Dada la disponibilidad de los datos y la viabilidad del análisis, es factible continuar con investigaciones que consideren interacciones entre variables para llegar a una comprensión total de los factores de riesgo que impactan en la mortalidad por enfermedades respiratorias. Para tener un panorama más completo del impacto de los factores de riesgo en la mortalidad por estas enfermedades debe estudiarse el impacto de las variables aquí estudiadas en interacción con variables sociales, genéticas y ambientales. Las gráficas resultantes de la interacción de las variables del modelo describen cambios monotónicos entre la mortalidad y cualquier otra variable dependiente, llama la atención de que suceda específicamente para el Cambio de Temperatura Mínima sin Media, dado que generalmente se espera tener una relación en forma de U invertida. Este efecto se observa como lo descrito porque consideramos una parte del espectro completo de Temperatura y se sugiere probar con otra variable que contenga un mayor rango de valores de temperatura o con modelos de órdenes superiores (cuadráticos, cúbicos) y observar la relación entre las variables independientes y la mortalidad. Para continuar con el contraste entre enfermedades respiratorias y las que no lo son se debería analizar la existencia de la relación causal entre ambos tipos de enfermedades, esta es una hipótesis que ha surgido dados los resultados obtenidos de estacionalidad y de las funciones de correlación cruzada.

De forma general concluimos que la relación entre las variables utilizadas en el desarrollo del modelo y la mortalidad es: a mayor marginación, mayor altitud y cambio negativo de temperatura, la tasa de mortalidad aumenta para enfermedades respiratorias. A menor marginación, altitud media y menor cambio de temperatura, la tasa de mortalidad aumenta para enfermedades no respiratorias.

Observamos que un aumento de  $1^{\circ}\text{C}$  en el *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* sugiere una disminución en la mortalidad por enfermedades respiratorias de 0.04 para NI, 0.14 para EPOC y 0.02 para CI y DM. Por lo que podemos decir que el aumento del *Cambio respecto a Temperatura Mínima Media* es un factor protector contra la mortalidad estudiada en el presente estudio. La marginación por sí sola también es un factor de protección, dado que el aumento en un nivel de marginación reduce la probabilidad de muerte en 4.67 % en promedio para NI, 10.33 % en promedio para EPOC y CI, y 10 % para DM. La altitud, por el contrario, genera un marcado aumento del riesgo siendo en promedio 12.75 % para NI, 4.5 % para EPOC, 8.63 % para CI y 5.25 % para DM. Al interactuar las variables Altitud y Marginación se observa un marcado aumento del riesgo, para el aumento de  $1^{\circ}\text{C}$  y un nivel de marginación, éste aumenta en promedio 9.79 % para NI, 3.89 % para EPOC, 6.84 % para CI y 2.68 % para DM. La mortalidad por NI es la enfermedad más afectada por las variables analizadas en el presente estudio.

Resaltamos que los resultados obtenidos son relativos a la población mexicana y han sido contrastados con trabajos que han estudiado población de otras regiones del mundo. Las diferencias encontradas con la literatura existente no solo son producto de las interacciones consideradas en este estudio, sino que pudieron darse debido a que las características intrínsecas de las poblaciones contrastadas son relevantemente distintas, por lo que se propone como trabajo futuro estudiar el efecto de antecedentes genéticos, otros factores geográficos, patrones dietéticos, otras variables asociadas a los niveles socio-económicos o socio-culturales

y variables asociadas a patrones conductuales. También proponemos analizar a detalle las posibles variables confusoras asociadas como son las aglomeraciones urbanas que suelen tener mayor contaminación, niveles de estrés o hacinamiento; o el acceso a servicios de salud asociado a los niveles socio-económicos.

Varios de nuestros resultados fueron contrastados con estudios de Estados Unidos, país receptor de una gran variabilidad de etnias y nacionalidades; así mismo realizamos contrastes con estudios de China que es un país con tan solo 56 grupos étnicos identificados. Otra posible variable confusora es el factor de aclimatación que ningún estudio mencionado considera, dado que una persona que se desarrolla en su lugar de nacimiento y luego migra a otras regiones puede tener cambios fisiológicos que ocurrirían como consecuencia de la exposición prolongada a ciertas condiciones ambientales al cambiar su residencia (por ejemplo cambios de concentración de oxígeno, cambios de presión barométrica, etc.).

Recordemos que además de lo mencionado, también buscamos contrastar enfermedades respiratorias con no respiratorias. Nuestros resultados muestran impactos similares de algunas variables entre ambos tipos de enfermedades, efecto que podría atribuirse a que el estilo de vida de nuestra población promueve la incidencia de éstas; proponemos estudiar el efecto de otros factores como edad, género y etnia para continuar con el contraste entre enfermedades de distinto tipo.

# Bibliografía

- [1] Pérez-Padilla R, “Hidden respiratory disease-associated deaths,” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 12, no. 4, pp. 1–7, 2008.
- [2] Pérez-Padilla R, Martínez D, Fernández R, et.al., “Estacionalidad y variación circadiana del número de muertes en México,” *Neumología y Cirugía de Tórax*, vol. 76, no. 4, pp. 315–20, 2017.
- [3] Ayora G, Montalvo G, Gómez J, et.al., “Influenza seasonality goes south in the Yucatan Peninsula: The case for a different influenza vaccine calendar in this Mexican region,” *Vaccine*, vol. 35, no. 36, pp. 4738–44, 2017.
- [4] Pérez R, Franco F, “The impact of altitude on mortality from tuberculosis and pneumonia,” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 8, no. 11, pp. 1315–20, 2004.
- [5] Pérez R, García C, Fernández R, Franco F, López H, Bojórquez L, “The impact of altitude on hospitalization and hospital mortality from pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia in Mexico,” *Salud Pública de México*, vol. 55, no. 1, pp. 92–5, 2013.
- [6] Ciria A, Caravia F, Álvarez M, Insua C, Osmin T, Massip J, “Factores de riesgo de infecciones respiratorias altas recurrentes en niños preescolares,” *Revista Alergia de México*, vol. 59, no. 3, pp. 113–22, 2012.
- [7] Instituto Nacional de Salud Pública, “Efectividad clínica en las infecciones respiratorias agudas (IRAs). Menores de 5 años,” *Boletín de práctica médica efectiva*, 2006.
- [8] Secretaría de Salud, *Manual de Enfermedades Respiratorias 2012 Prevención, diagnóstico y tratamiento*, México 2012.
- [9] Escobar A, Castillo J, Cruz P, Báez R, “Tendencias de morbilidad y mortalidad por neumonía en adultos mexicanos,” *Neumología y Cirugía de Tórax*, vol. 74, no. 1, 2015.
- [10] Saldías F, Brien A, Gederlini A, Farías G, Díaz A, “Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano inmunocompetente que requiere hospitalización. cuadro clínico, factores pronósticos y tratamiento,” *Archivos de Bronconeumología*, vol. 39, no. 8, 2003.
- [11] Ramírez MA, Soto J, “Neumonía durante el embarazo,” *Revista de Perinatología y Reproducción Humana*, vol. 21, no. 3, 2007.
- [12] Organización Mundial de la Salud, *Plan de preparación para la pandemia de influenza*, Ginebra Suiza, 1999.
- [13] Fajardo G, Otorrin M, Hernández F, et.al., “Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A(H1N1) en México,” *Salud Pública de México*, vol. 51, no. 5, 2009.
- [14] Kuri P, Galván F, Cravioto P, Zárraga LA, Tapia R, “Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990 - 2005),” *Salud Pública de México*, vol. 59, no. 3, 2006.
- [15] Bennett J, Dolin R, Blaser M, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ch. Infectious Diseases and Their Etiologic Agents, pp. 2009–2010. Elsevier Health Sciences, 5 ed., 2000.
- [16] Acuña M, Bujanos R, Canizales M, Chanona O, et.al, “Segundo consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC,” *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, Edición Especial, Abril 2003.
- [17] Sansores R, Ramírez A, “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la celebración de su primer día mundial,” *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, vol. 15, no. 4, pp. 199–200, 2002.
- [18] DeFronzo R, Ferrannini E, Zimmet P, et al., *International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set*.

- Wiley-Blackwell, 4 ed., 2015.
- [19] Feinglod K, Funk J, *Pathophysiology of Disease. An introduction to Clinical Medicine*, ch. Disorders of the endocrine pancreas. McGraw Hill, 8 ed., 2019.
- [20] International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas de la FID*, disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> consultado el 8 de Enero de 2019.
- [21] Organización Mundial de la Salud, *Diabetes*, 2018.
- [22] Seuc AH, Domínguez E, Díaz O, “Esperanza de vida ajustada por diabetes,” *Revista Cubana de Endocrinología*, vol. 14, no. 3, 2003.
- [23] Martínez M, Gómez R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán M, “Cardiopatía isquémica crónica en el anciano,” *Medicina Clínica (English Edition)*, vol. 146, no. 8, p. 372, 2016.
- [24] Borrás X, “Diagnóstico y estratificación de la angina estable,” *Revista Española de Cardiología*, vol. 12, no. D, pp. 9–14, 2012.
- [25] Aomar I, Candel J, Ramírez J, Candel J, “Actualización del diagnóstico y tratamiento de la angina vasoespástica,” *Revista Clínica Española*, vol. 208, no. 2, pp. 94–6, 2008.
- [26] Vidán MT, *Tratado de Geriatria*, ch. Síndrome coronario agudo. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2006.
- [27] Organización Mundial de la Salud, *Enfermedades cardiovasculares*, disponible en [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) consultado el 10 de Enero de 2019.
- [28] Rojo JM, *Regresión lineal múltiple*, Instituto de Economía y Geografía, Madrid 2007.
- [29] Nelder JA, Wedderburn RWM, “Generalized Linear Models,” *Journal of the Royal Statistical Society. Series A*, vol. 135, no. 3, pp. 370–84, 1972.
- [30] Lindsey JK, “Regression with missing X’s: A review,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 87, no. 420, pp. 1227–37, 1992.
- [31] Ibrahim JG, “Incomplete data in generalized linear models,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 85, no. 411, pp. 765–69, 1990.
- [32] Fitzmaurice G, “A Caveat Concerning Independence Estimating Equations with Multivariate Binary Data,” *International Biometric Society*, vol. 51, no. 1, pp. 309–17, 1995.
- [33] Liang K, Zeger S, “Longitudinal data analysis using generalized linear models,” *Biometrika*, vol. 73, no. 1, pp. 13–22, 1986.
- [34] Wedderburn RWM, “Quasi-Likelihood Functions, Generalized Linear Models, and the Gauss-Newton Method,” *Biometrika*, vol. 61, no. 3, pp. 439–47, 1974.
- [35] McCullagh P, Nelder JA, *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall, 2 ed., 1983.
- [36] Zeger S, Liang K, “Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes,” *Biometrics*, vol. 42, no. 1, pp. 121–30, 1986.
- [37] Jang Mi Jin, *Working Correlation Selection in Generalized Estimating Equations*. PhD thesis, Universidad de Iowa, 2011.
- [38] Kullback S, Leibler RA, “On information and sufficiency,” *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 22, no. 1, pp. 79–86, 1951.
- [39] Akaike H, “Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle,” pp. 267–81, Akademiai Kiado.
- [40] Pan W, “Akaike’s Information Criterion in Generalized Estimating Equations,” *Biometrics*, vol. 57, no. 1, pp. 120–25, 2001.

- [41] IBM, *Generalized Estimating Equations Predictors*, disponible en [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/ru/SSLVMB\\_23.0.0/spss/advanced/idh\\_idd\\_gee\\_predictors.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/ru/SSLVMB_23.0.0/spss/advanced/idh_idd_gee_predictors.html) consultado el 9 de Abril de 2019.
- [42] Brewer C, *Using Generalized Estimating Equations with regression splines to improve analysis of butterfly transect data*. PhD thesis, Universidad de St. Andrews, 2007.
- [43] Organización Panamericana de la Salud, *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*, Décima Revisión, 2003.
- [44] Shwartz J, “Who is sensitive to extremes of temperature?,” *Epidemiología*, vol. 16, no. 1, 2005.
- [45] Organización Mundial de la Salud, *Mortalidad*, disponible en <https://www.who.int/topics/mortality/es/> consultado el 24 de Enero de 2019.
- [46] Instituto Nacional de Estadística y Geografía, *Mortalidad*, disponible en <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/> consultado el 24 de Enero de 2019.
- [47] Secretaría de Salud, *Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA3-2012*, disponible en [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5280848](http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5280848) consultado el 24 de Enero de 2019.
- [48] Servicio Meteorológico Nacional, *Información Climatológica*, disponible en <https://smn.conagua.gob.mx/es/climatologia/informacion-climatologica/informacion-estadistica-climatologica> consultado el 11 de Abril de 2019.
- [49] Consejo Nacional de Población, *Índices de marginación*, disponible en [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Direccion\\_General\\_de\\_Planeacion\\_en\\_Poblacion\\_y\\_Desarrollo](http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Direccion_General_de_Planeacion_en_Poblacion_y_Desarrollo) consultado el 19 de Abril de 2018.
- [50] Han J, Kamber M, Pei J, *Data Mining*. Morgan Kaufmann Publishers, 3 ed., 2012.
- [51] Secretaría de Salud, *Boletín de Información Estadística 2014 -2015*, disponible en [http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/Boletxn\\_InformacixnEstadxstica\\_14\\_15.pdf](http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/Boletxn_InformacixnEstadxstica_14_15.pdf) consultado el 10 de diciembre de 2018.
- [52] Organización Mundial de la Salud, *Las 10 principales causas de defunción*, disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> consultado el 10 de diciembre de 2018.
- [53] Organización Mundial de la Salud, *Estadísticas Sanitarias Mundiales*, 2014.
- [54] Gobierno Federal, “Morbilidad por grupo de edad,” disponible en [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad\\_grupo.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad_grupo.html) consultado el 1 Marzo de 2018.
- [55] Fernández S, Gutierrez G, Viguri R, “Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes,” *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, vol. 69, no. 2, pp. 144–48, 2012.
- [56] Organización Mundial de la Salud, *Estadísticas Sanitarias Mundiales*, 2018.
- [57] Trotter C, Stuart, George R, Miller E, “Increasing Hospital Admissions for Pneumonia, England,” *Emerging Infectious Diseases*, vol. 14, no. 5, 2008.
- [58] Kuri P, “Pandemia de influenza: posibles escenarios en México,” *Gaceta Médica de México*, vol. 144, no. 4, 2008.
- [59] Organización Mundial de la Salud, *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*, disponible en [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) consultado el 4 de Enero de 2019.
- [60] Reynales L, Rodríguez R, Jiménez J, Juárez S, Castro A, Hernández M, “Costos de la atención médica

- atribuibles al consumo de tabaco en el instituto mexicano del seguro social,” *Salud Pública de México*, vol. 48, no. 1, 2006.
- [61] Menezes A, Pérez R, Jardim J, et.al. , “Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO Study): a prevalence study,” *The Lancet*, vol. 366, 2005.
- [62] Murray C, Lopez A, “Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study,” *The Lancet*, vol. 349, 1997.
- [63] Mathers C, Loncar D, “Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030,” *PLoS Medicine*, vol. 3, no. 11, 2006.
- [64] Pérez-Padilla JR, “Muertes respiratorias en México, 2015,” *Neumología y Cirugía de Tórax*, vol. 77, no. 3, 2018.
- [65] Dirección General de Información en Salud, *Bases de datos sobre defunciones*, disponible en [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std\\_defunciones.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones.html) consultado el 20 de Marzo de 2018.
- [66] Bocaz A, “Cálculo aproximado de la tasa de incremento anual,” *Centro Latinoamericano de Demografía CELADE*, vol. B, no. 23, 1972.
- [67] Herrera S, Fernández E, Cervera A, Blanquer R , “¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad?,” *Archivos de Bronconeumología*, vol. 49, no. 4, 2013.
- [68] Davie G, Baker M, Hales S, Carlin J, “Trends and determinants of excess winter mortality in new zealand: 1980 to 2000,” *BMC Public Health*, vol. 7, no. 1, 2007.
- [69] Villacrés C, *Neumonía Grave*. PhD thesis, Universidad Técnica de Ambato, 2014.
- [70] Khan A, Hussain H, Omer S, et.al., “High incidence of childhood pneumonia at high altitudes in pakistan: a longitudinal cohort study,” *Bull World Health Organization*, vol. 87, no. 1, 2009.
- [71] Ezzati M, Horwitz M, Thomas D, Friedman A, Roach R, Clark T, Murray C, Honigman B, “Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, copd and cancers: national population-based analysis of us counties,” *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 66, no. 7, 2011.
- [72] McDaniel JT, “Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: county-level risk factors based on the Social Ecological Model,” *Perspectives in Public Health*, vol. 20, no. 10, 2018.
- [73] Cumpstey A, Grocott M, “High altitude respiratory physiology and pathophysiology,” *Shortness of Breath*, vol. 4, no. 3, 2015.
- [74] Cumpstey A, Grocott M, “Inverse association between diabetes and altitude: A cross-sectional study in the adult population of the united states,” *Obesity*, vol. 0, no. 0, 2014.
- [75] Díaz B, Gallegos D, Murillo F, et.al, “The multinational andean genetic and health program:ii disease and disability among the aymara,” *Obesity*, vol. 0, no. 0, 2014.
- [76] Santos JL Pérez F, Carrasco E, Calvillán M Albala C, “Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the aymara natives from chile,” *Nutrition*, vol. 17, no. 4, 2001.
- [77] Davis R, Rossier C, Enfield K, “The impact of weather on influenza and pneumonia mortality in new york city, 1975-2002: A retrospective study,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 3, 2012.
- [78] Murtas R, Russo AG, “Effects of pollution, low temperature and influenza syndrome on the excess mortality risk in winter 2016–2017,” *BMC Public Health*, vol. 19, no. 1445, 2019.
- [79] Tseng C, Chen Y, Ou S, Hsiao Y, et.al., “The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; a nationwide study,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 3, 2013.
- [80] Yang J, Yin P, Zhou M, et.al., “The effect of ambient temperature on diabetes mortality in china: A

- multi-city time series study,” *Science of the Total Environment*, vol. 543, no. A, 2016.
- [81] Williams A, Drug J, Lampeter E, Mansfield K, et.al., “Raised temperature reduces the incidence of diabetes in the nod mouse,” *Diabetología*, vol. 33, no. 3, 1990.
- [82] Pan WH, Li LA, Tsai MJ, “Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly chinese,” *The Lancet*, vol. 345, no. 8946, 1995.
- [83] Thorn L, Minamisava R, Nouer S, et.al., “Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in brazil,” *BMC Infectious Diseases*, vol. 11, no. 180, 2011.
- [84] Buist S, McBurnie M, Vollmer W, et.al., “International variation in the prevalence of copd (the bold study): a population-based prevalence study,” *The Lancet*, vol. 370, no. 9589, 2007.
- [85] Burney P, Jithoo A, Kato B, et.al., “Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty, a bold analysis,” *Thorax*, vol. 69, no. 5, 2014.
- [86] Gaskin D, Thorpe R, McGinty E, et.al., “Disparities in diabetes: The nexus of race, poverty, and place,” *American Journal of Public Health*, vol. 104, no. 11, 2014.
- [87] Stewart S, Murphy N, McMurray J, et.al., “Effect of socioeconomic deprivation on the population risk of incident heart failure hospitalisation: An analysis of the renfrew-paisley study,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 159, no. 7, 2004.

# Apéndices

# Modelos de regresión

Variable	$\beta$	Error Estándar	$z$	$P >  z $	[0.025	0.975]
Constante	-11.8814	0.073	-161.708	0	-12.025	-11.737
TMinm	-0.0374	0.003	-14.727	0	-0.042	-0.032
Cos12	0.2025	0.015	13.926	0	0.174	0.231
Clase Marginación 2	0.0009	0.056	0.016	0.987	-0.109	0.111
Clase Marginación 3	-0.0432	0.073	-0.588	0.556	-0.187	0.101
Clase Marginación 4	-0.0807	0.071	-1.132	0.258	-0.220	0.059
Clase Marginación 5	-0.1468	0.077	-1.906	0.057	-0.298	0.004
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 1	0.1609	0.180	0.896	0.370	-0.191	0.513
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 1	0.1973	0.092	2.155	0.031	0.018	0.377
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 1	0.3106	0.090	3.453	0.001	0.134	0.487
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 1	0.3709	0.084	4.390	0	0.205	0.536
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 1	0.5162	0.086	5.993	0	0.347	0.685
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 2	0.0803	0.156	0.515	0.606	-0.225	0.386
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 2	0.2516	0.098	2.578	0.010	0.060	0.443
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 2	0.5412	0.116	4.683	0	0.315	0.768
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 2	0.4488	0.082	5.472	0	0.288	0.609
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 2	0.6206	0.122	5.089	0	0.382	0.860
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 3	0.3561	0.163	2.184	0.029	0.037	0.676
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 3	0.3569	0.107	3.329	0.001	0.147	0.567
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 3	0.7286	0.122	5.980	0	0.490	0.967
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 3	0.6386	0.087	7.328	0	0.468	0.809
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 3	0.8249	0.101	80135	0	0.624	1.020
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 4	0.1881	0.131	1.434	0.152	-0.069	0.445
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 4	0.4363	0.100	4.363	0	0.240	0.632
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 4	0.8215	0.101	8.155	0	0.624	1.019
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 4	0.8307	0.091	9.112	0	0.652	1.009
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 4	1.0644	0.094	11.376	0	0.881	1.248
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 5	0.3557	0.122	2.926	0.003	0.117	0.594
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 5	0.5739	0.102	5.632	0	0.374	0.774
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 5	0.9808	0.108	9.070	0	0.769	1.193
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 5	0.9943	0.115	8.658	0	0.769	0.1.219
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 5	1.5370	0.113	13.641	0	-0.042	-0.032

Tabla A.1. Neumonía - Influenza.

Variable	$\beta$	Error Estándar	$z$	$P >  z $	[0.025	0.975]
Constante	-11.0489	0.046	-239.415	0	-11.139	-10.958
TMinm	-0.0364	0.002	-19.272	0	-0.040	-0.033
Cos12	0.1390	0.010	13.876	0	0.119	0.159
Clase Marginación 2	0.0674	0.039	1.736	0.083	-0.009	0.143
Clase Marginación 3	0.0187	0.048	0.393	0.695	-0.075	0.112
Clase Marginación 4	-0.0610	0.047	-1.307	0.191	-0.152	0.030
Clase Marginación 5	-0.2788	0.058	-4.835	0	-0.392	-0.166
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 1	0.1564	0.136	1.153	0.249	-0.110	0.422
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 1	0.2284	0.097	2.344	0.019	0.037	0.419
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 1	0.4075	0.069	5.870	0	0.271	0.544
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 1	0.3102	0.067	4.659	0	0.180	0.441
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 1	0.2993	0.064	4.694	0	0.174	0.424
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 2	0.0487	0.140	0.346	0.729	-0.227	0.324
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 2	0.1995	0.083	2.396	0.017	0.036	0.363
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 2	0.5026	0.094	5.324	0	0.318	0.688
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 2	0.2942	0.063	4.688	0	0.171	0.417
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 2	0.2262	0.085	2.655	0.008	0.059	0.393
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 3	0.1441	0.113	1.280	0.2	-0.076	0.365
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 3	0.3031	0.083	3.669	0	0.141	0.465
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 3	0.6271	0.101	6.238	0	0.430	0.824
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 3	0.4231	0.064	6.645	0	0.298	0.548
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 3	0.3100	0.069	4.505	0	0.175	0.445
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 4	0.1716	0.110	1.558	0.119	-0.044	0.387
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 4	0.3302	0.090	3.684	0	0.155	0.506
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 4	0.6862	0.089	7.680	0	0.511	0.861
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 4	0.4846	0.069	7.018	0	0.349	0.620
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 4	0.4578	0.075	6.068	0	0.310	0.606
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 5	0.3255	0.115	2.825	0.005	0.100	0.551
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 5	0.5168	0.093	5.561	0	0.335	0.699
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 5	0.8347	0.097	8.618	0	0.645	1.025
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 5	0.6844	0.086	7.969	0	0.516	0.853
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 5	0.7929	0.099	8.036	0	0.600	0.986

Tabla A.2. EPOC.

Variable	$\beta$	Error Estándar	$z$	$P >  z $	[0.025	0.975]
Constante	-9.6944	0.037	-259.272	0	-9.768	-9.621
TMinm	-0.0244	0.001	-17.041	0	-0.027	-0.022
Cos12	0.0842	0.007	12.335	0	0.071	0.098
Clase Marginación 2	-0.0260	0.030	-0.853	0.393	-0.086	0.034
Clase Marginación 3	-0.0974	0.037	-2.608	0.009	-0.171	-0.024
Clase Marginación 4	-0.2477	0.040	-6.234	0	-0.326	-0.170
Clase Marginación 5	-0.5837	0.047	-12.510	0	-0.675	-0.492
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 1	0.0568	0.112	0.505	0.613	-0.164	0.277
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 1	0.1669	0.057	2.927	0.003	0.055	0.279
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 1	0.2192	0.060	3.645	0	0.101	0.337
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 1	0.2404	0.052	4.635	0	0.139	0.342
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 1	0.2429	0.048	5.029	0	0.148	0.338
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 2	0.0294	0.127	0.231	0.817	-0.220	0.279
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 2	0.1694	0.063	2.698	0.007	0.046	0.292
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 2	0.3438	0.079	4.353	0	0.189	0.499
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 2	0.3113	0.064	4.833	0	0.185	0.438
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 2	0.1260	0.071	1.763	0.078	-0.014	0.266
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 3	0.1644	0.101	1.625	0.104	-0.034	0.363
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 3	0.1722	0.072	2.407	0.016	0.032	0.312
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 3	0.4428	0.092	4.806	0	0.262	0.623
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 3	0.3586	0.060	5.950	0	0.240	0.477
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 3	0.2023	0.058	3.493	0	0.089	0.316
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 4	0.1750	0.103	1.699	0.089	-0.027	0.377
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 4	0.2157	0.077	2.809	0.005	0.065	0.366
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 4	0.5184	0.087	5.946	0	0.348	0.689
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 4	0.4377	0.065	6.755	0	0.311	0.565
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 4	0.3372	0.075	4.524	0	0.191	0.483
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 5	0.3406	0.107	3.178	0.001	0.131	0.551
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 5	0.3918	0.083	4.748	0	0.230	0.554
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 5	0.7162	0.095	7.526	0	0.530	0.903
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 5	0.6931	0.073	9.434	0	0.549	0.837
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 5	0.6370	0.077	8.304	0	0.487	0.787

Tabla A.3. Diabetes Mellitus.

Variable	$\beta$	Error Estándar	z	$P >  z $	[0.025	0.975]
Constante	-9.2018	0.040	-228.910	0	-9.281	-9.123
TMinm	-0.0217	0.001	-15.447	0	-0.024	-0.019
Cos12	0.0730	0.007	10.943	0	0.060	0.086
Clase Marginación 2	-0.0472	0.029	-1.611	0.107	-0.105	0.010
Clase Marginación 3	-0.1266	0.035	-3.597	0	-0.196	-0.058
Clase Marginación 4	-0.2751	0.037	-7.468	0	-0.347	-0.203
Clase Marginación 5	-0.5955	0.048	-12.368	0	-0.690	-0.501
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 1	0.0628	0.141	0.446	0.655	-0.213	0.339
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 1	0.1525	0.060	2.556	0.011	0.036	0.270
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 1	0.1418	0.063	2.265	0.024	0.019	0.265
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 1	0.1532	0.055	2.768	0.006	0.045	0.262
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 1	0.2020	0.056	3.622	0	0.093	0.311
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 2	0.0812	0.147	0.552	0.581	-0.207	0.370
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 2	0.1849	0.066	2.810	0.005	0.056	0.314
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 2	0.3225	0.086	3.739	0	0.153	0.492
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 2	0.2616	0.072	3.647	0	0.121	0.402
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 2	0.0755	0.073	1.039	0.299	-0.067	0.218
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 3	0.2013	0.127	1.580	0.114	-0.048	0.451
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 3	0.1882	0.070	2.681	0.007	0.051	0.326
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 3	0.4063	0.102	3.990	0	0.207	0.606
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 3	0.3210	0.068	4.714	0	0.188	0.455
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 3	0.1453	0.072	2.032	0.042	0.005	0.258
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 4	0.2490	0.127	1.965	0.049	0.001	0.497
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 4	0.2552	0.079	3.211	0.001	0.099	0.411
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 4	0.4719	0.098	4.821	0	0.280	0.664
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 4	0.4135	0.073	5.676	0	0.271	0.556
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 4	0.2527	0.087	2.916	0.004	0.083	0.423
Clase Altitud 2 : Clase Marginación 5	0.3733	0.141	2.640	0.008	0.096	0.650
Clase Altitud 3 : Clase Marginación 5	0.4156	0.085	4.907	0	0.250	0.582
Clase Altitud 4 : Clase Marginación 5	0.6415	0.111	5.786	0	0.424	0.859
Clase Altitud 5 : Clase Marginación 5	0.6180	0.089	6.976	0	0.444	0.792
Clase Altitud 6 : Clase Marginación 5	0.5600	0.085	6.608	0	-0.024	-0.086

Tabla A.4. Cardiopatía Isquémica del corazón.