

Modelos anisótropos para el estudio de la mortalidad por cáncer en el entorno de focos contaminantes

Enrique Vidal Ocabó

Tesis Doctoral
Madrid, Julio 2011

Dirigida por: Gonzalo López-Abente y Roberto Pastor-Barriuso

Estructura

1 Introducción

2 Método

3 Resultados

4 Conclusiones

Estructura

1 Introducción

- Cáncer
- Contaminación Industrial
- Antecedentes
- Objetivos

Variables Clásicas en Epidemiología

Tiempo

Lugar

Persona



Epidemiología
Espacial

Epidemiología del Cáncer

- Enfermedad multifactorial
- Componentes: Intrínseca y externa
- Diversidad en localizaciones y morfologías
- Mortalidad como indicador

Carga de Enfermedad 2008

Tasas ajustadas por edad (población europea) por cada 100 000 habitantes

Tumor	Europa		España	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad
Estómago	7,9	5,6	9,2	12,5
Colorrectal	31,7	12,6	21,0	45,7
Páncreas	6,6	6,5	8,1	8,0
Pulmón	30,2	25,2	41,4	34,8
Mama	77,1	16,6	81,1	18,4
Próstata	69,5	12,1	88,9	18,5
Vejiga	10,0	3,0	21,4	6,9
Leucemias	7,1	3,8	8,6	5,0
Tumores Malignos	264,3	114,7	339,9	164,3

Industria

Emisión constante de sustancias ⇒ Exposición ambiental

Asociaciones Estudiadas

Metalúrgicas

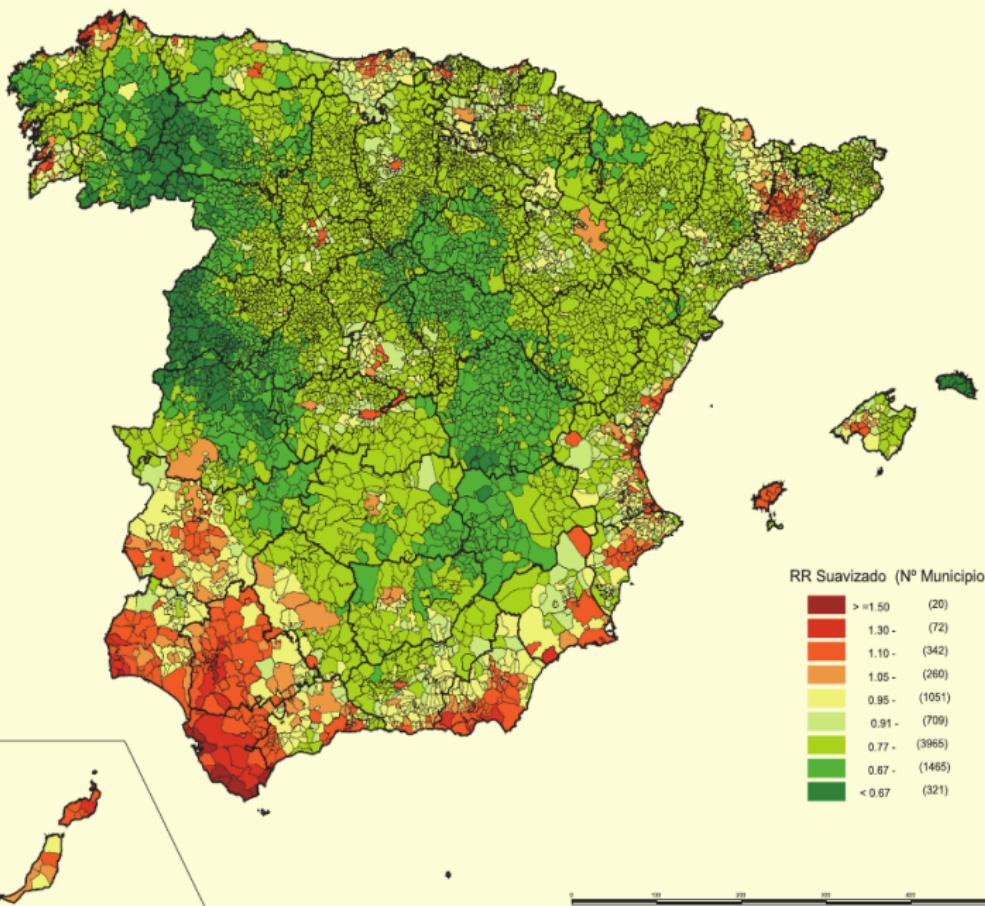
Industria nuclear

Coquerías

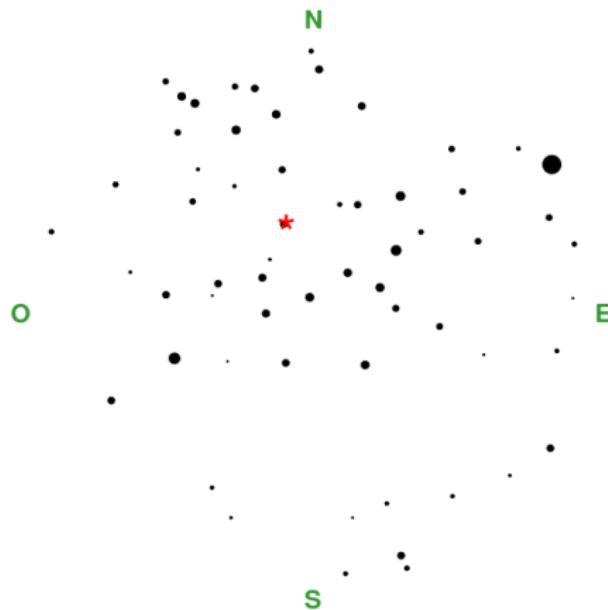
Plantas electroquímicas

Incineradoras

Asbestos



Situación



Asunción
Exposición ~ Distancia

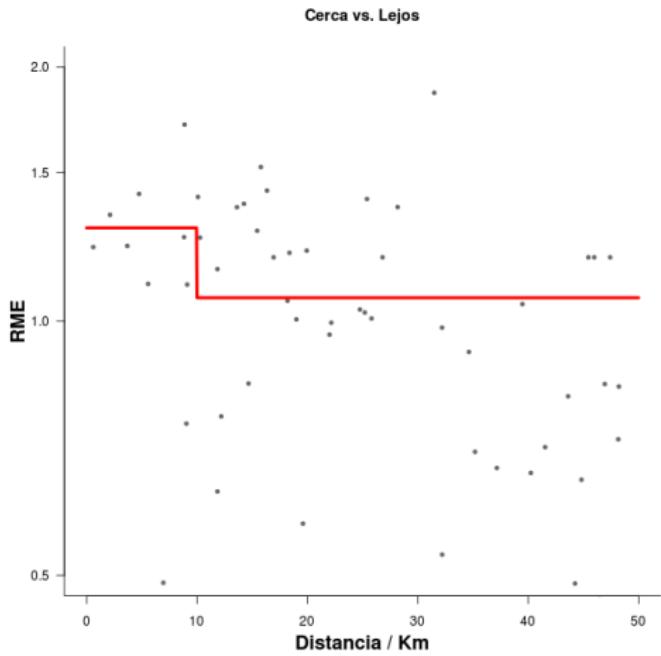
Pruebas No Paramétricas

Basadas en una partición de la zona de estudio (Besag y Newell,
Linear Risk Scores)

- ✓ Evalúan existencia de asociación
- ✓ No asumen forma Riesgo \sim Distancia
- ✗ No facilitan medidas de asociación
- ✗ Ajuste por covariables limitado

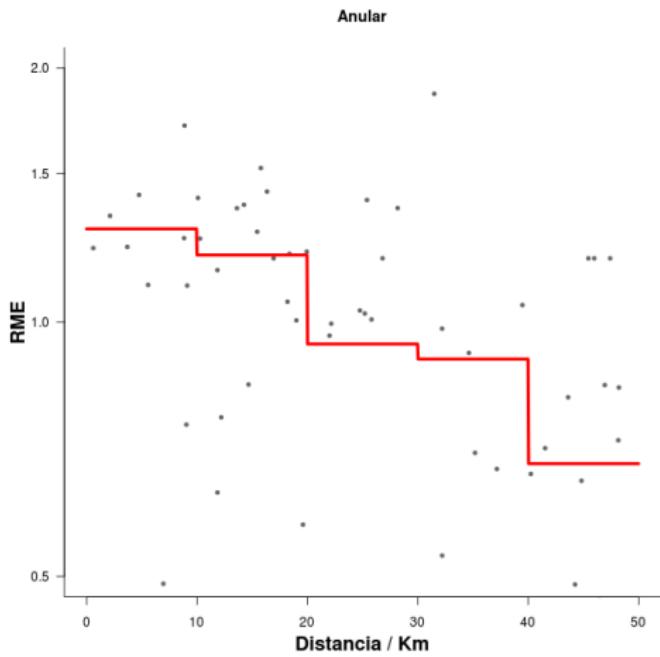
Modelos de Regresión

- Categóricos



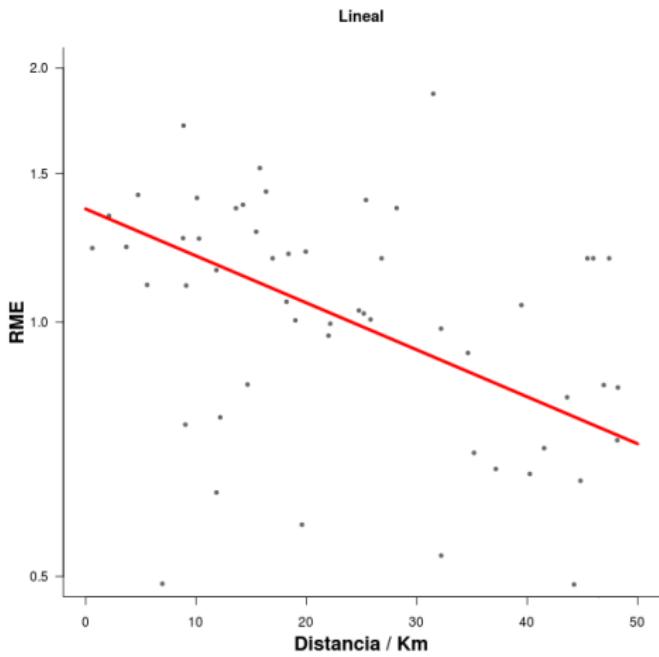
Modelos de Regresión

- Categóricos



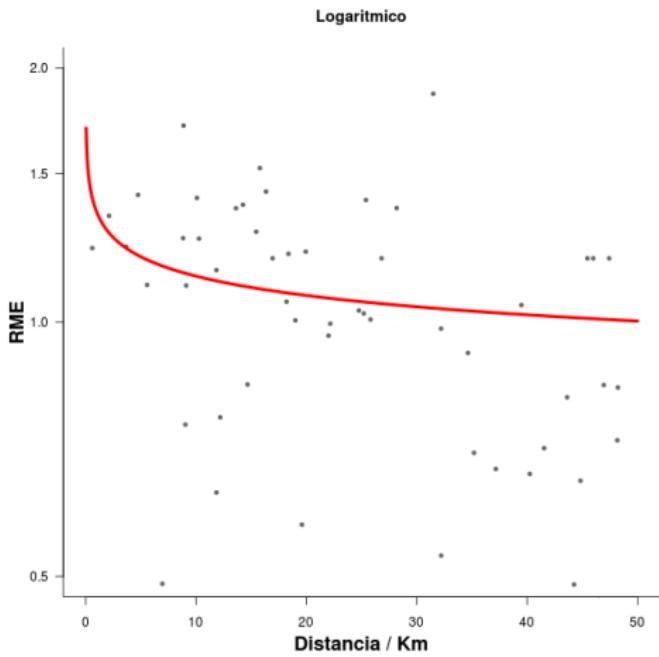
Modelos de Regresión

- Categóricos
- Lineales, logarítmicos y polinomiales



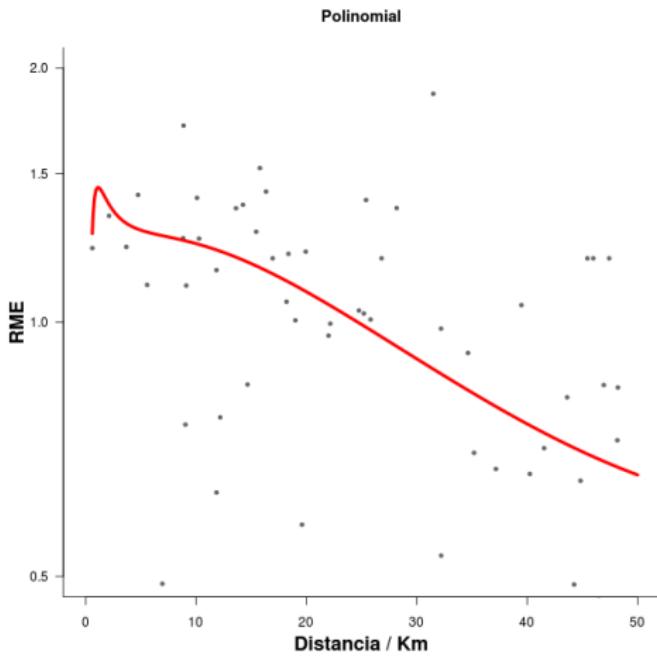
Modelos de Regresión

- Categóricos
- Lineales, logarítmicos y polinomiales



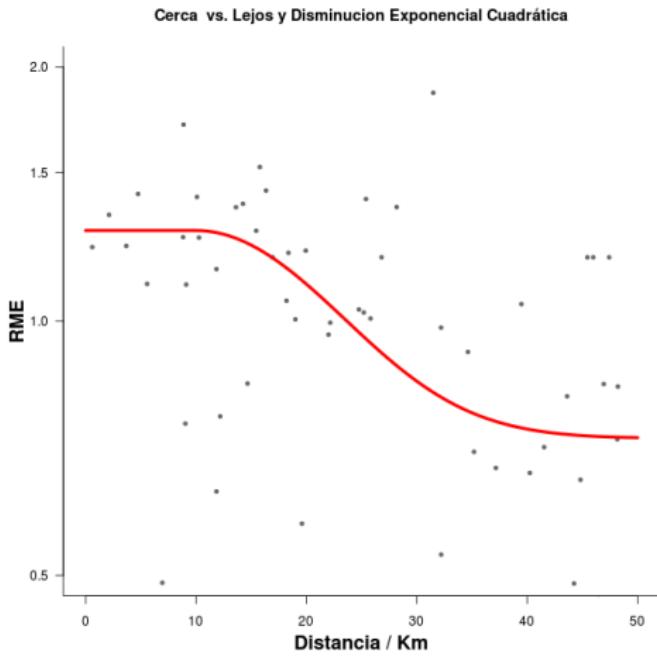
Modelos de Regresión

- Categóricos
- Lineales, logarítmicos y polinomiales



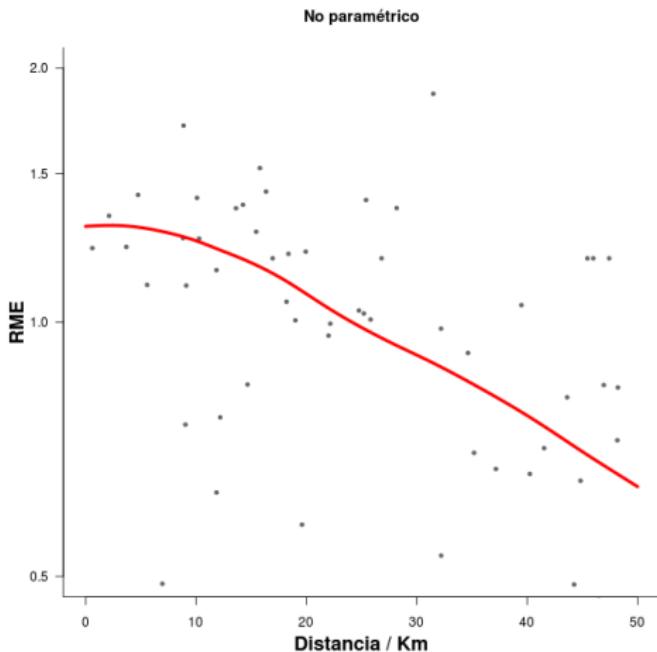
Modelos de Regresión

- Categóricos
- Lineales, logarítmicos y polinomiales
- No lineales



Modelos de Regresión

- Categóricos
- Lineales, logarítmicos y polinomiales
- No lineales
- No paramétricos



Posición

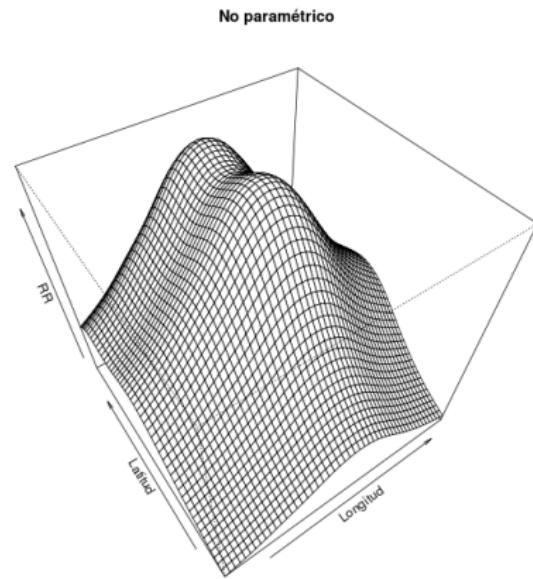
Exposición $\sim ?$ Dirección y
Distancia

Para tener en cuenta la
posición:

Suavizado no-paramétrico

Modelos de dispersión
atmosférica

Lawson 1995



Desarrollo Metodológico

Alcance o Umbral

Dirección

Comparación

Coste computacional

Aplicación

Comprobar

Comparar

Aplicación escenarios reales

Estructura

1 Introducción

2 Método

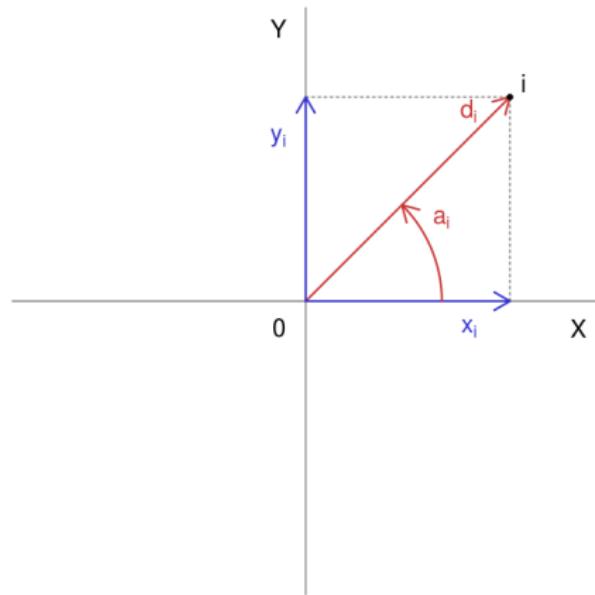
- Consideraciones Generales
- Parametrización
- Estimación

Asunciones y Notación

$$O_i \sim \text{Poisson}(E_i \lambda_i)$$

$$\log \lambda_i = \sum_{j=1}^J \delta_j z_{ij} + f(X_i | \theta)$$

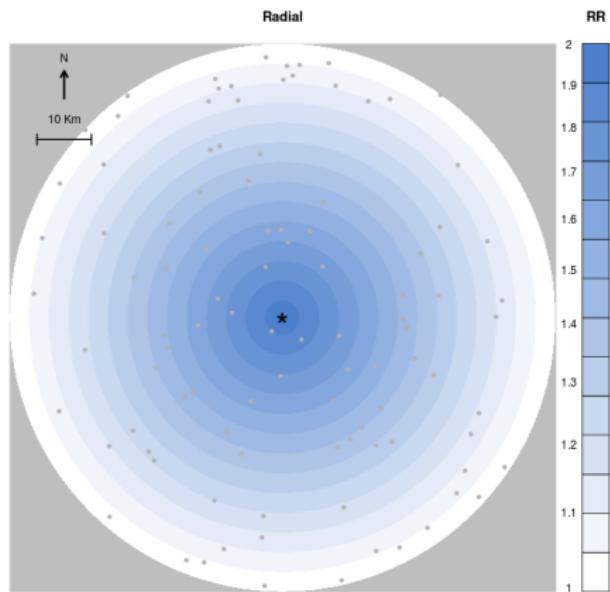
factores confusión componente espacial del riesgo



Modelo Radial

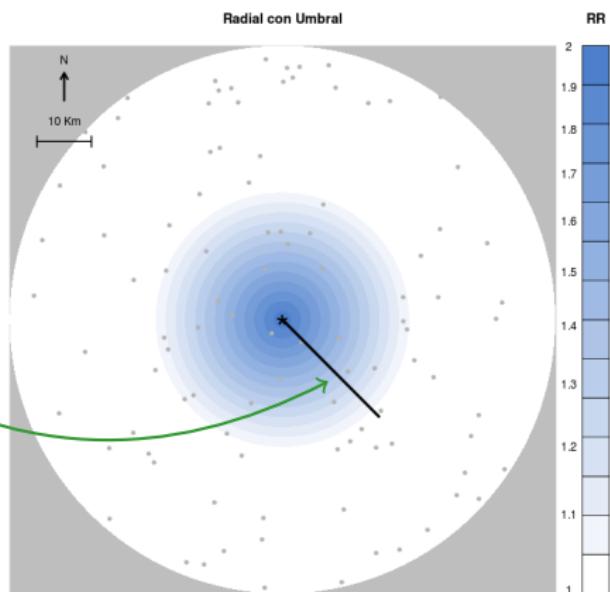
$$\begin{aligned}f(X_i|\theta) &= \\&= f_{radial}(d_i|\beta_0, \beta_1) \\&= \underbrace{\beta_0}_{e^{\beta_0}=RME_{ref}} + \underbrace{\beta_1}_{e^{\beta_1}=RR_{foco}} \left(1 - \frac{d_i}{d_{ref}}\right)\end{aligned}$$

$d_{ref} \equiv$ distancia máxima



Modelo Radial con Umbral

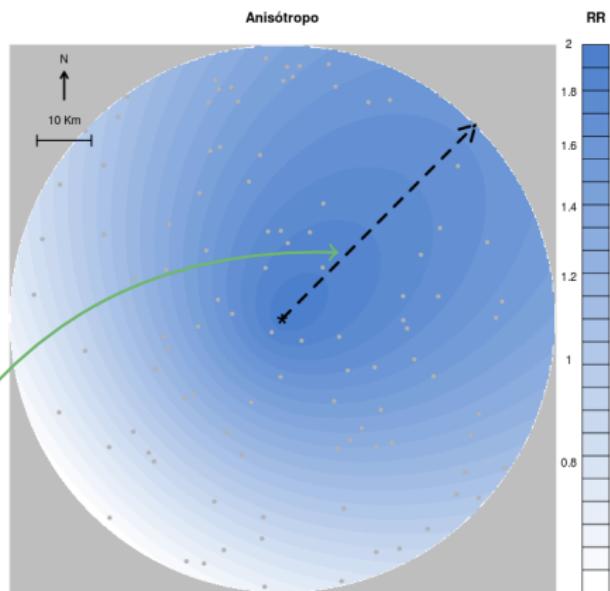
$$\begin{aligned} f(X_i|\theta) &= \\ &= f_{radial+umbral}(d_i|\beta_0, \beta_1, \lambda) \\ &= \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{\lambda} \right)^+ \end{aligned}$$



$$x^+ = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ x & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

Modelo Anisótropo

$$\begin{aligned}f(X_i|\theta) &= \\&= f_{anisótropo}(d_i, a_i|\beta_0, \beta_1, \epsilon, \omega) \\&= \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{u(a_i|\epsilon, \omega)}\right) \\u(a_i|\epsilon, \omega) &= \frac{d_{ref}}{1 - \epsilon \cos(a_i - \omega)}\end{aligned}$$



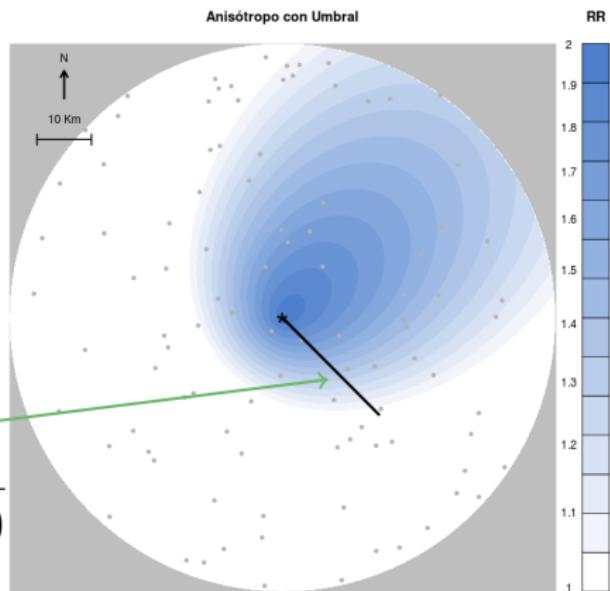
Modelo Anisótropo con Umbral

$$f(X_i|\theta) =$$

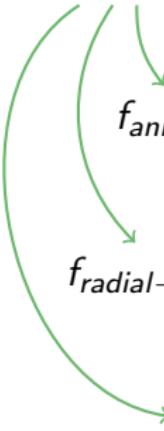
$$= f_{anis.+umbral}(d_i, a_i|\beta_0, \beta_1, \lambda, \epsilon, \omega)$$

$$= \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{u(a_i|\epsilon, \omega)}\right)^+$$

$$u(a_i|\lambda, \epsilon, \omega) = \frac{\lambda}{1 - \epsilon \cos(a_i - \omega)}$$



Estructura Anidada

$$f_{anisótropo+umbral} = \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{\lambda} \left[1 - \epsilon \cos(a_i - \omega) \right] \right)^+$$
$$f_{anisótropo} = \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{d_{ref}} \left[1 - \epsilon \cos(a_i - \omega) \right] \right)$$
$$f_{radial+umbral} = \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{\lambda} \right)^+$$
$$f_{radial} = \beta_0 + \beta_1 \left(1 - \frac{d_i}{d_{ref}} \right)$$


Distintos Abordajes

Optimización máximo verosímil

Variabilidad (IC)

Wald

Perfil de verosimilitud

Montecarlo

Comparación entre modelos

Asintótico (LRT)

Bootstrap

Estructura

1 Introducción

2 Método

3 Resultados

- Estudio de Simulación
- Aplicación Sistemática
- Casos Particulares

Planteamiento

Variabilidad

3 escenarios: Nulo, radial y anisótropo

$N = 200$ municipios y $\lambda = 25Km$

Potencia contrastes

Cobertura IC

Comparación

Efecto de $\omega, \epsilon, \lambda, \beta_1, N$ y t

Modelos: Nulo, radial, radial con umbral, anisótropo y anisótropo con umbral

Comparaciones 2 a 2

Resultados

	Potencia		Cobertura		
	Asint.	Boot.	Wald	Veros.	MC
<i>Umbral</i>	96 %	97 %	65 %	80 %	83 %
<i>Anisótropo</i>	98 %	98 %	52 %	79 %	78 %
<i>Tiempo</i>	$\sim 0,1s$	$\sim 1min$	$\sim 0,1s$	$\sim 0,1s$	$\sim 1min$

- Potencia: **Asintótico** \sim Bootstrap
- Cobertura: Wald < Montecarlo \sim **Verosimilitud**
- Remuestreo computacionalmente intensivo
- N , t y β_1 actúan como tamaño muestral e intensidad de señal
- ϵ favorece parametrizaciones anisótropas
- λ limita información

Aplicación Práctica

Datos Municipales

Mortalidad 1996-2005

- Mujeres y hombres
- 5 causas más frecuentes

Covariables

- Analfabetismo
- Desempleo

Datos Industriales

Registro E-PRTR 2007

- Grupos actividad industrial
- Entorno 50 Km
- Exclusión (focos múltiples)

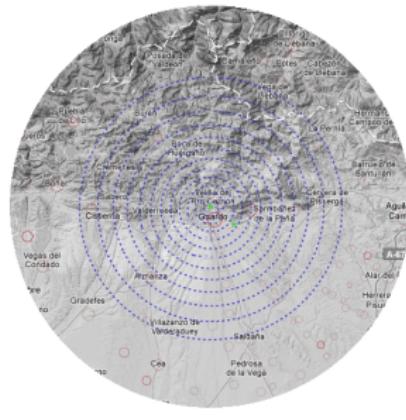
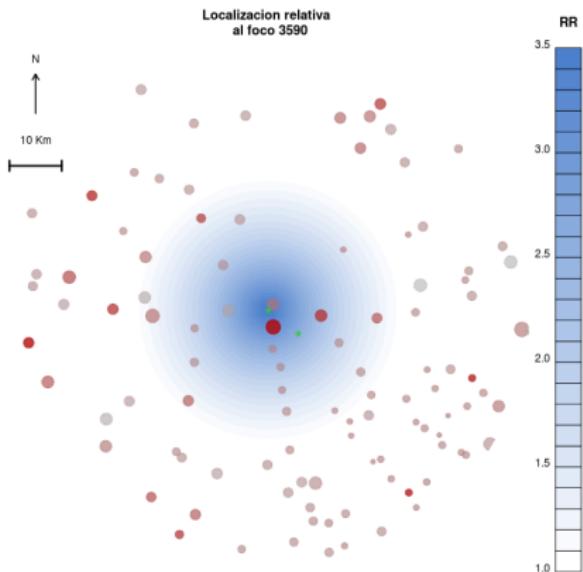
Aplicación Sistemática

Escenarios con algún efecto espacial (% sobre 447)

	Hombres			Mujeres			
	Espacial	Radial	No-Radial	Espacial	Radial	No-Radial	
Pulmón	69	37	32	Mama	11	3	8
Colorrectal	31	15	16	Colorrectal	18	8	9
Próstata	9	3	6	Estómago	18	5	13
Estómago	19	7	12	Pulmón	16	10	6
Vejiga	19	8	11	Páncreas	6	2	4

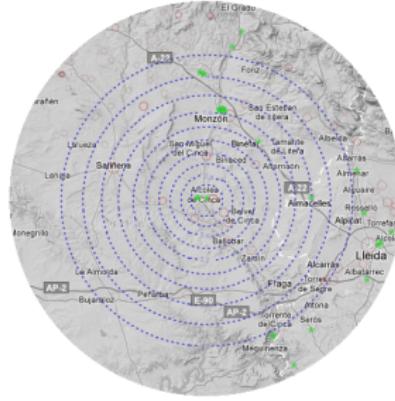
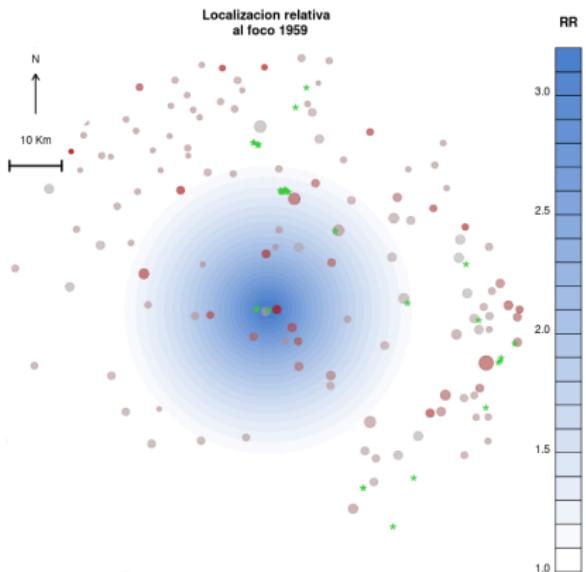
- Mejora clasificación de la exposición

Pulmón Mujeres Palencia (térmica)



As, Cd, Cr, CO₂, HAP, CH₄, CO, Ni, N₂O, SO_x, NO_x, PCDD, Pb

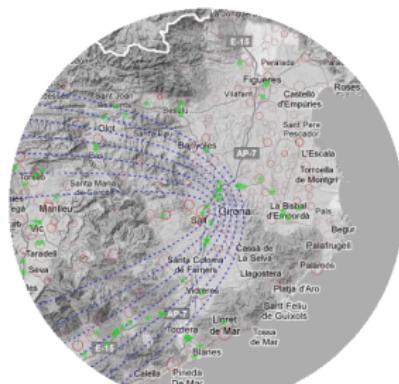
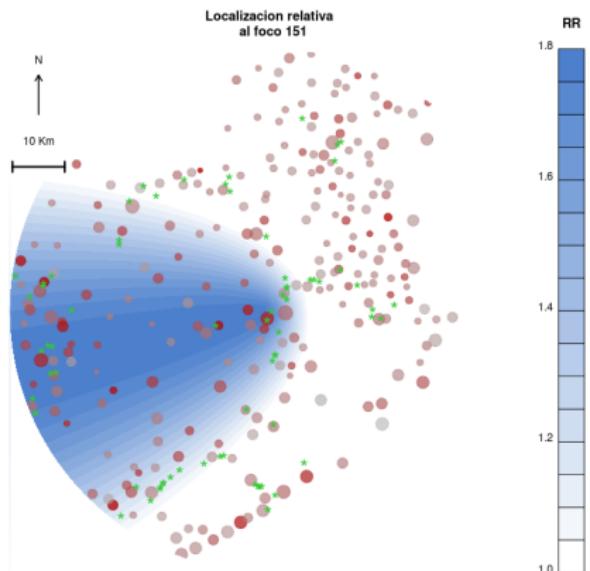
Pulmón Mujeres Huesca (papelera)



RR foco (IC 95%): 3.4 (1.3, 7.4)
Umbral (IC 95%): 30 (13, 38) Km
Excentricidad : 0

COVNM, CO₂, CO, N₂O, SO_X

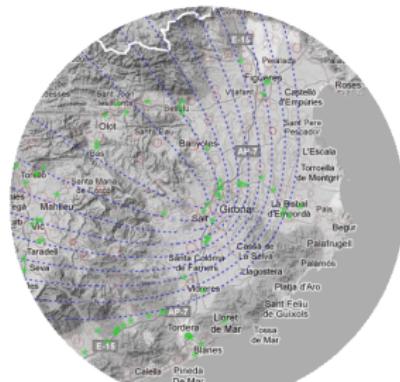
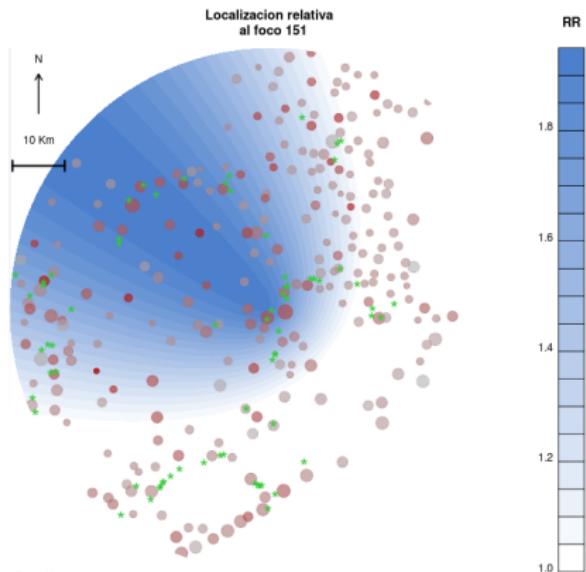
Estómago Hombres Girona (alimentación y residuos)



RR foco (IC 95%): 1.8 (1.4, 2.2)
Umbral, eje mayor: 8- ; Perpendicular: 15 Km
Excentricidad (IC 95%): 1 (0.87, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 194 (167, 217) \square

As, Cd, Cr, HFC, CO, N_2O , NO_x , PM_{10}

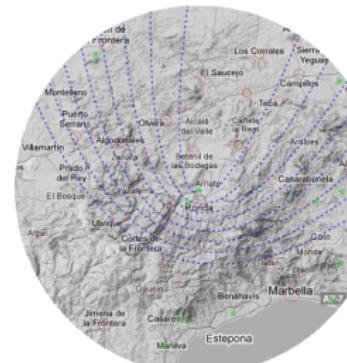
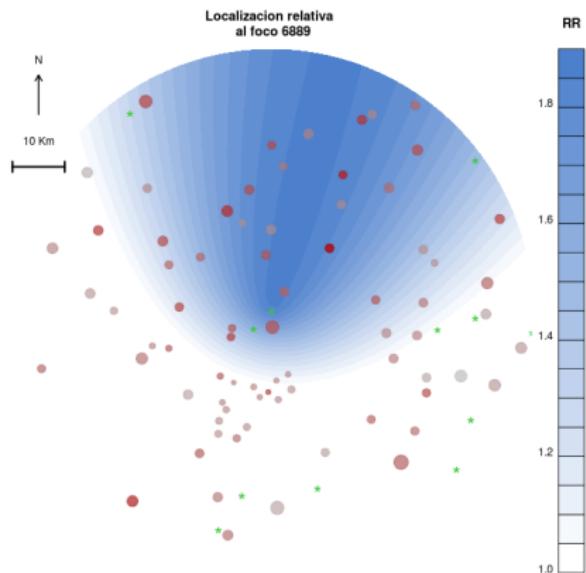
Estómago Mujeres Girona (alimentación y residuos)



RR foco (IC 95%): 1.9 (1.5, 2.4)
Umbral, eje mayor: 15- ; Perpendicular: 29 Km
Excentricidad (IC 95%): 1 (0.62, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 141 (120, 176) \circ

As, Cd, Cr, HFC, CO, N_2O , NO_x , PM_{10}

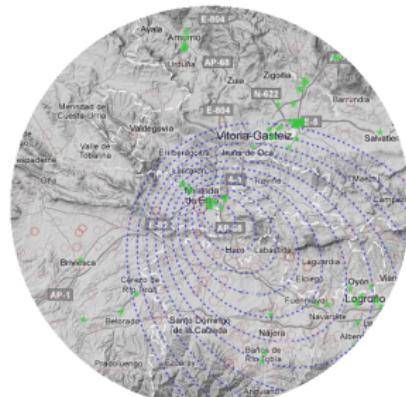
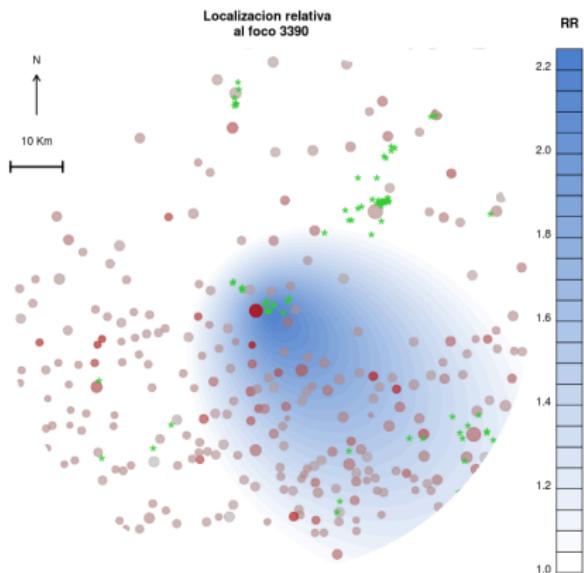
Vejiga Hombres Málaga (pirotécnica)



RR foco (IC 95%): 1.8 (1.2, 2.7)
Umbral, eje mayor: 15- ; Perpendicular: 29 Km
Excentricidad (IC 95%): 0.99 (0.26, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 75 (47, 135) \square

PM_{10} , Tricloroetileno

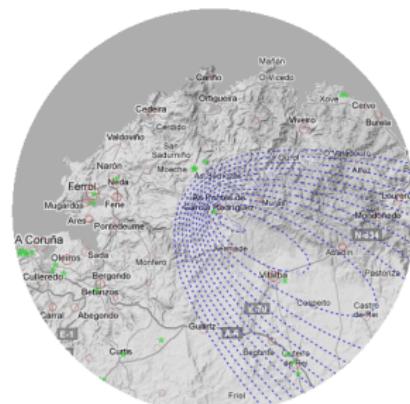
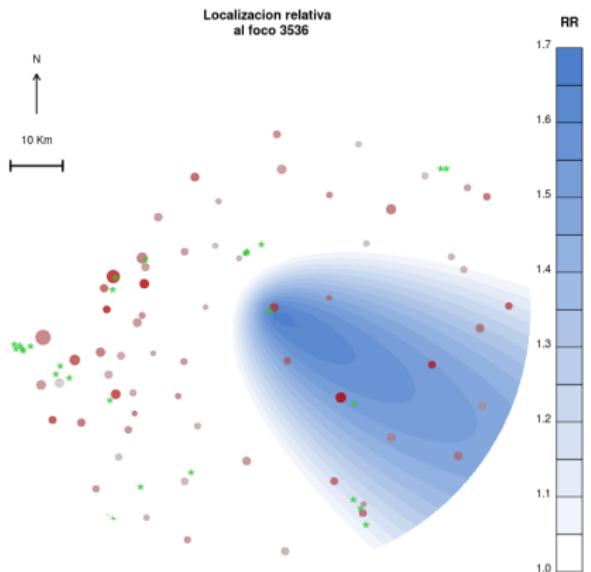
Vejiga Hombres Burgos (papelera)



RR foco (IC 95%): 2.2 (1.6, 3.0)
Umbral, eje mayor: 14-70 ; Perpendicular: 23 Km
Excentricidad (IC 95%): .67 (0.53, 0.79)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): -44 (-75, -4) °

HFC , CO , SO_x , NO_x , PM_{10}

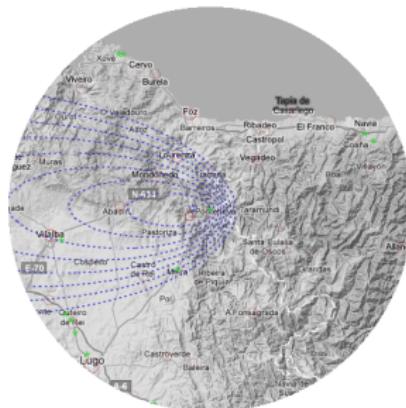
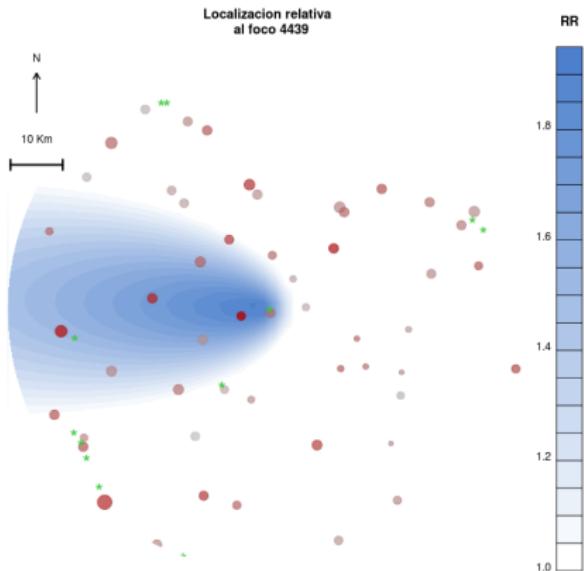
Colorrectal Mujeres A Coruña (térmica)



RR foco (IC 95%): 1.7 (1.0, 2.6)
Umbral, eje mayor: 7 - ; Perpendicular: 13 Km
Excentricidad (IC 95%): 0.94 (0, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): -31 (-111, 21) °

As, Cd, Cl, Cu, Cr, F, CO₂, Hg, CO, Ni, N₂O, SO_X, NO_X, Pb, Zn

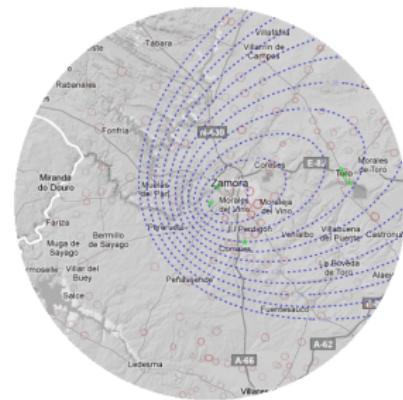
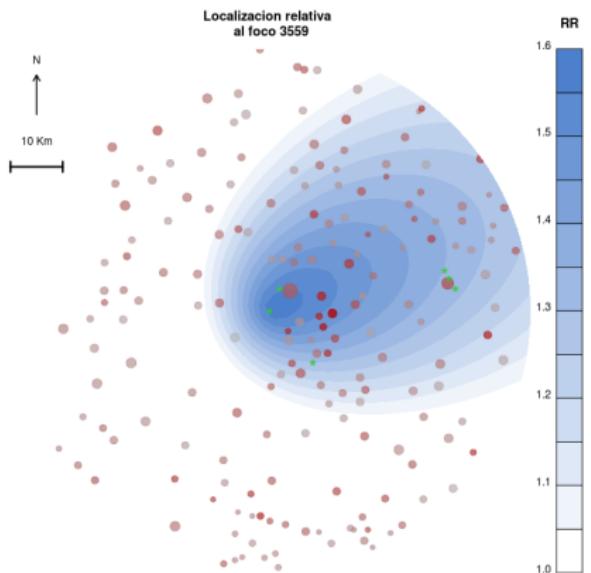
Colorrectal Mujeres Lugo (metalúrgica)



RR foco (IC 95%): 2.0 (1.0, 3.5)
Umbral, eje mayor: 5- ; Perpendicular: 9 Km
Excentricidad (IC 95%): 0.92 (0.05, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 178 (143, 217) °

HFC , CO , SO_x , NO_x

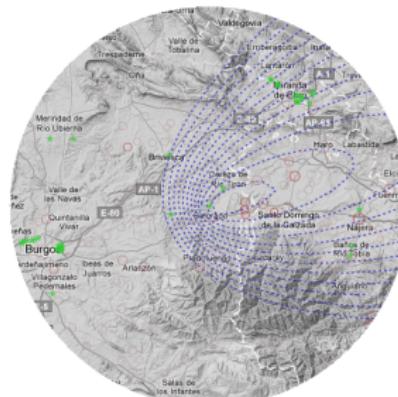
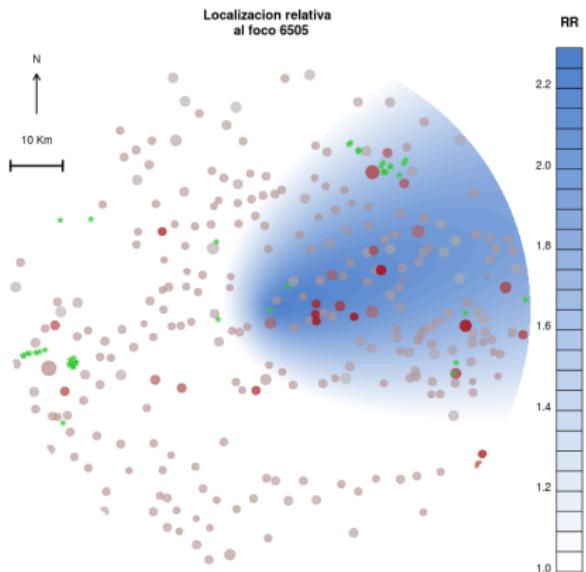
Próstata Hombres Zamora (vertedero)



RR foco (IC 95%): 1.6 (1.2, 2.1)
Umbral, eje mayor: 13- ; Perpendicular: 23 Km
Excentricidad (IC 95%): 0.77 (0.13, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 25 (-81, 75) \circ

HFC, SO_x, NO_x

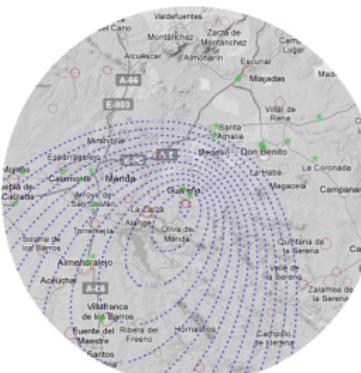
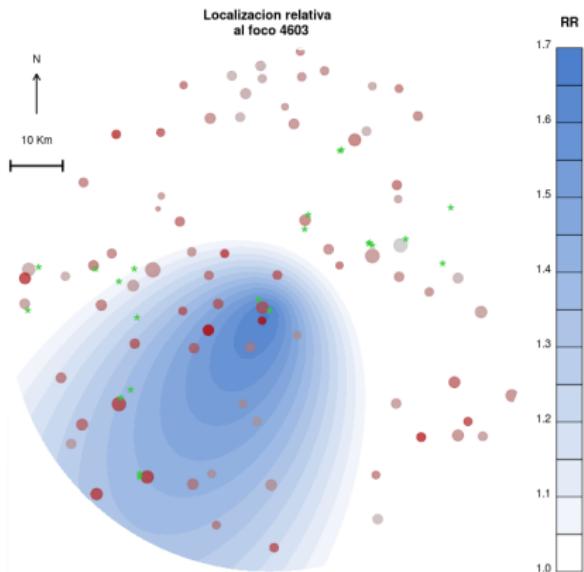
Páncreas Mujeres Burgos (mina cielo abierto)



RR foco (IC 95%): 1.6 (1.2, 2.1)
Umbral, eje mayor: 13 - ; Perpendicular: 23 Km
Excentricidad (IC 95%): 0.77 (0.13, 1)
Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 25 (-81, 75) °

HFC , CO , SO_x , NO_x

Mama Mujeres Badajoz (química)



RR foco (IC 95%): 1.7 (1.0, 2.7)
 Umbral, eje mayor: 13- ; Perpendicular: 23 Km
 Excentricidad (IC 95%): 0.8 (0, 1)
 Dirección semi-eje mayor (IC 95%): 239 (176, 313) \circ

As, Cd, Cu, Cr, Hg, CO, Ni, N₂O, SO_X, Pb, V, Zn

Limitaciones

- Estudio ecológico
- Plausibilidad biológica
- Focos múltiples y focos próximos
- Grandes núcleos de población
- Sobredispersión
- Mortalidad y supervivencia
- Errores localización focos
- Otros factores de confusión

Estructura

1 Introducción

2 Método

3 Resultados

4 Conclusiones

Conclusiones I

- ① En los entornos de focos contaminantes se pueden estimar características de una supuesta relación espacial del riesgo con el foco emisor. En concreto: detectar un umbral en el alcance de la asociación, modelizar una distribución angular alrededor de una dirección de máximo riesgo y combinar estos dos factores.
- ② La estructura anidada de las parametrizaciones espaciales propuestas (modelo nulo, radial, radial con umbral, anisótropo y anisótropo con umbral) permite el planteamiento de pruebas de existencia de las distintas componentes espaciales del riesgo.

Conclusiones II

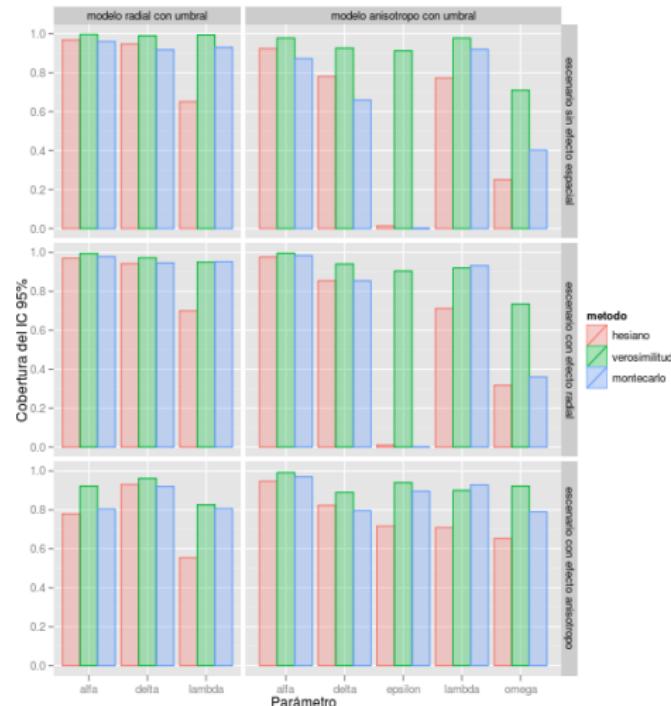
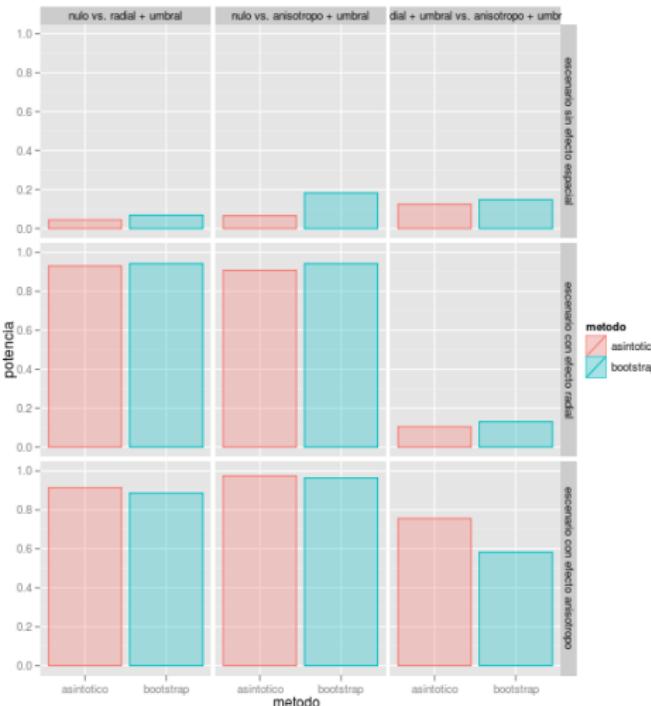
- ③ El rendimiento de los métodos asintóticos basados en la verosimilitud presentados es satisfactoria. Se pueden utilizar para estimar la variabilidad de los parámetros y realizar la comparación de modelos.
- ④ Los dos puntos anteriores permiten establecer unas reglas de decisión encadenadas que caractericen la asociación espacial presente en cada localización.
- ⑤ La eficacia y eficiencia de la metodología propuesta permite su uso de manera sistemática para realizar análisis exploratorios en busca de localizaciones susceptibles de presentar una dependencia de los indicadores de enfermedad con la presencia de focos contaminantes.

Conclusiones III

- ⑥ Las simplificaciones en la modelización y la presencia de múltiples focos contaminantes limitan en parte la generalización de los resultados.

- ⑦ Con respecto a la aplicación práctica estudiada, algunas de las industrias presentes en el registro E-PRTR presentan relación espacial con la mortalidad por diversas causas tumorales en sus entornos. Estos resultados están condicionados por las limitaciones expuestas y las propias de un estudio ecológico.

Variabilidad de Los Parámetros



Distribución Espacial del Riesgo y Comparaciones

