

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**EFFECTO DE LAS TERMOELÉCTRICAS SOBRE LA
INCIDENCIA DE ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES EN CHILE 2001 - 2010:
UN ENFOQUE BAYESIANO DE ESTIMACIÓN**

CLAUDIO GALLEGUILLOS CRUZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN BIOESTADÍSTICA**

Director de Tesis: Dr. Luis Gutiérrez I.

2017

Santiago, Marzo 2017

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**EFFECTO DE LAS TERMOELÉCTRICAS SOBRE LA
INCIDENCIA DE ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES EN CHILE 2001 - 2010:
UN ENFOQUE BAYESIANO DE ESTIMACIÓN**

CLAUDIO GALLEGUILLOS CRUZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN BIOESTADÍSTICA**

Director de Tesis: Dr. Luis Gutiérrez I.

Santiago, Marzo 2017

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA**

**INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE
MAGISTER EN BIOESTADÍSTICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster en Bioestadística presentada por el candidato

CLAUDIO GALLEGUILLOS C.

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **MAGISTER EN BIOESTADÍSTICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día **23 de Marzo del 2017**

Dr. Luis Gutiérrez I.

Director de Tesis

Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Sr. Pablo Ruiz R.

Dr. Dante Cáceres L.

**Dr. Sergio Alvarado O.
Presidente Comisión de Examen**

Índice

1- Resumen	5
2- Introducción	6
3-Marco teórico	9
3.1- Contexto energético de Chile	9
3.2- Producción de energía y contaminación	10
3.3- Efectos de la contaminación en la salud pública	11
3.4- Estudios de correlación ecológica	15
3.5- Regresión de Poisson	18
3.6- Estadística Bayesiana	21
3.6.1- Teorema de Bayes	21
3.6.2- Modelos jerárquicos Bayesianos	24
3.6.3- Distribución a posteriori e inferencia	25
3.6.4- Métodos de simulación y muestreo	25
3.6.5- Métodos de diagnóstico de la simulación	27
3.7- Estadística Bayesiana y Epidemiología espacial	29
4- Objetivos	32
5- Hipótesis	32
6- Material y Métodos	33
6.1- Diseño del estudio	33
6.2- Universo y muestra	33
6.3- Actividades principales del trabajo en terreno	33
6.3.1- Procedimientos de recolección de la información e instrumentos que se utilizaron	33
6.4- Técnicas de procesamiento de la información	34
6.4.1- Limpieza y generación de la base maestra	35
6.4.2- Generación del modelo	40
6.5- Tipos de resultados	42
6.6- Análisis e interpretación posible	42
6.7- Limitaciones	42
6.8- Aspectos éticos	43
7- Resultados	45
8- Discusión	65
9- Conclusiones	71
10- Bibliografía	72
11- Anexos	81

1- Resumen

La presente tesis tuvo como objetivo la búsqueda de asociaciones entre la presencia de termoeléctricas y el aumento de enfermedad cardiovascular. Pese a ser conocido el efecto que los contaminantes producidos por las centrales termoeléctricas producen en la salud de las personas, no existía a nivel nacional una medición de los efectos que pudieran tener sobre la población.

Mediante un enfoque bayesiano de inferencia y utilizando un modelo estadístico que permite relacionar los riesgos relativos en áreas geográficas específicas tomando en cuenta las variabilidades estructuradas y no estructuradas de las zonas a estudiar, se cuantificó el efecto de las Termoeléctricas sobre la enfermedad cardiovascular en las comunas de Chile continental.

Se encontró que la presencia de termoeléctricas genera un aumento de un 30% en el riesgo relativo para hombres y de un 35% de aumento para mujeres.

Los resultados concuerdan con múltiples estudios realizados en búsqueda del efecto de diferentes tipos de polución en la enfermedad de las poblaciones, teniendo en cuenta las limitaciones de la utilización de datos secundarios para la realización de este tipo de medición, y la falta de datos agregados a nivel de comuna en Chile.

Se observó que la presencia de Termoeléctricas genera un aumento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, requiriéndose más estudios que puedan comprobar estos efectos en forma más directa. El presente estudio se realizó en el marco del proyecto FONIS SA12I2046 que buscaba medir la asociación entre la presencia de Mega-Fuentes contaminantes con diferentes desenlaces de salud, asociados tanto a mortalidad como a morbilidad.

2- Introducción

Después de muchos años de avance de la medicina en el estudio de los factores de riesgo de enfermedades infecciosas, comienza a tener cada vez mayor importancia el estudio de los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles. Dentro de las enfermedades no transmisibles de alta prevalencia en la población tenemos las enfermedades cardiovasculares.

Estudios realizados tanto a nivel nacional ((Jadue, Vega, Escobar, Delgado, Garrido, & Lastra, 1999), (Palomo, Torres, Alarcón, Maragaño, Leiva, & Mujica, 2006), (Navarrete & Cartes-Velásquez, 2014)) como internacional ((IOM (Institute of Medicine), 2010), (Castellano J. , Narula, Castillo, & Fuster, 2014)) han demostrado que los cambios en el estilo de vida de las personas y en los hábitos alimenticios, así como el nivel de estrés, entre otros factores, han gatillado un aumento de las enfermedades que afectan al aparato circulatorio.

Por otro lado, el estilo de vida moderno y la producción de ciertos bienes o servicios han aumentado la demanda de energía eléctrica, la cual en los países en desarrollo como el nuestro han sido y continúa siendo generada mediante la combustión de combustibles fósiles, por ser económicamente accesibles y generar un suministro continuo sin incertidumbres para los consumidores. Este tipo de energía que se ha considerado como contaminante, genera aumento en la concentración de variados subproductos y tóxicos ambientales reconocidos. En este contexto, nace la importancia de realizar estudios de cómo algunos efectos ambientales producidos por las plantas termoeléctricas inciden en las enfermedades del aparato circulatorio.

Sobre la base de un estudio anterior realizado en Chile (Pardo, 2014), se ha demostrado que algunos tipos de megafuentes contaminantes como son las plantas termoeléctricas, tienen una asociación estadísticamente significativa con mortalidad por enfermedad

cardiovascular. El presente estudio buscó una posible asociación entre la presencia de megafuentes contaminantes y el aumento de egresos hospitalarios (morbilidad) de enfermedades cardiovasculares en las comunas de Chile continental y lograr estimar la variación de la morbilidad en las comunas que presentan estas megafuentes contaminantes.

Para alcanzar este objetivo, se realizó un estudio de tipo ecológico, retrospectivo, empleando información de acceso público, proveniente de diferentes fuentes. La variable principal a medir fue la cantidad de personas, por cada comuna de Chile que es diagnosticada con enfermedad cardiovascular. Como esta variable toma la forma de conteo, se estimó pertinente estudiar algunos modelos de probabilidades que se asocian a este tipo de datos, como lo es, el modelo de regresión de Poisson.

La unidad de observación para efectos de este estudio es la comuna, delimitación político-administrativa, sin límites naturales que signifiquen una separación física real. Respecto a los antecedentes atinentes a la enfermedad cardiovascular, se constata que cada comuna posee observaciones que corresponden al número de personas con este diagnóstico confirmado.

Dado que las comunas no son unidades aisladas, existe una correlación espacial de los eventos en salud y ambientales entre comunas circundantes. Ello implica que para realizar un análisis completo, es necesario tomar en cuenta que, lo que sucede a nivel ambiental en una comuna, puede afectar a sus comunas vecinas. Para considerar dicha correlación, se deben emplear modelos estadísticos espaciales. Uno de los modelos más utilizados es el planteado por Besag, York y Mollie el año 1991 (Besag, York, & Mollie, 1991), que añade a la regresión de Poisson dos tipos de variabilidad, una estructurada en el espacio, que genera una variación correlacionada entre vecinos, y una no estructurada o aleatoria.

Con el tipo de información que se utilizó, y el modelo que se plantea la modalidad más sencilla y natural para realizar la inferencia es mediante un enfoque Bayesiano, donde a cada uno de los parámetros se le asigna una distribución a priori.

3- Marco Teórico

3.1- Contexto energético de Chile

Chile es un país que ha mantenido un desarrollo económico y tecnológico sostenido durante los últimos años, llevándolo a formar parte de los países de la OCDE desde el año 2007 (DIRECON, 2015). Para poder mantener este desarrollo económico se debe incrementar sostenidamente el consumo energético el cual va aumentando de la mano del aumento del producto interno bruto (IEA, 2011). Dentro de este contexto es que en Chile se ha necesitado un aumento en la generación interna de energía, para lo cual en la actualidad se ha optado por una mezcla entre energías renovables y no renovables. Sin embargo, tanto por un factor económico por el nivel de producción y por la garantía de un suministro continuo, las energías contaminantes aún tienen un importante porcentaje entre las energías utilizadas a nivel nacional (Figura 1) (CNE, 2016).

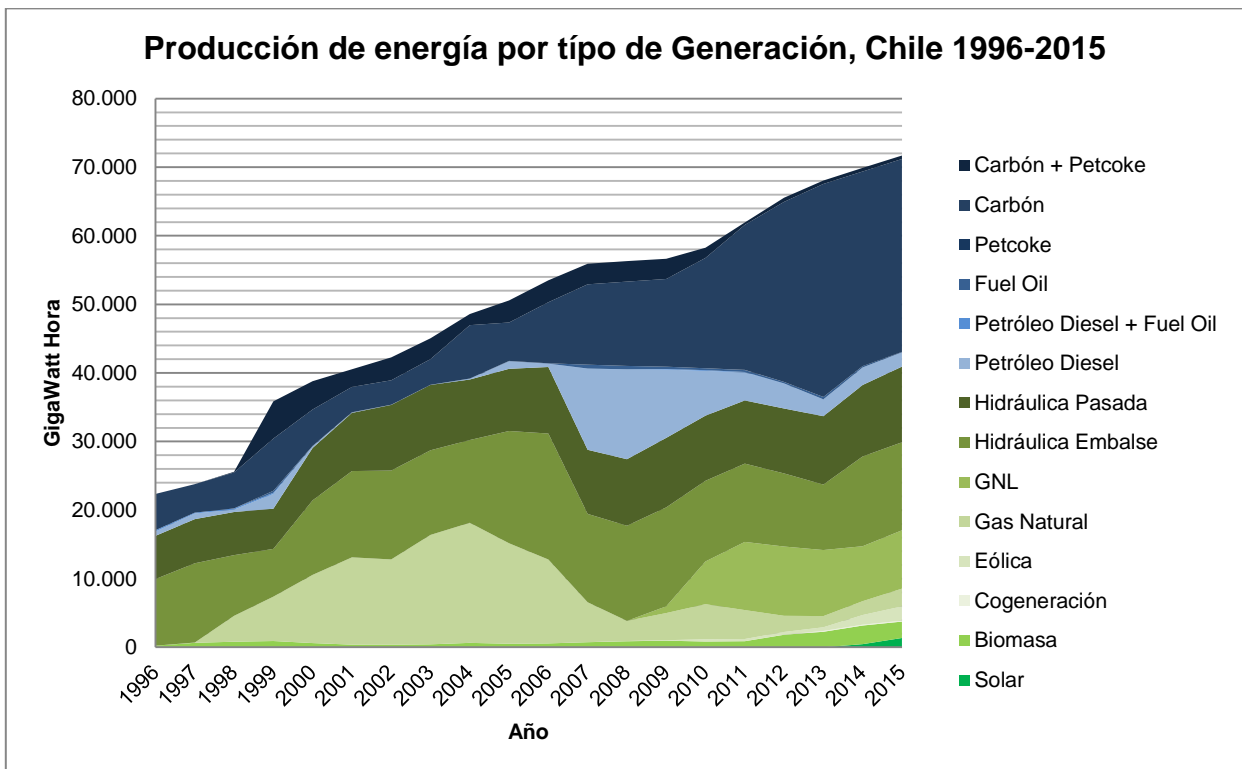


Figura 1. Producción de energía según forma de generación. Fuente: CNE, 2016.

Elaboración: propia.

En La figura 1 se puede observar que la producción de energía ha aumentado desde 1996 desde los 22359 GigaWatt hora (GWh) hasta los 71699 GWh, con un importante incremento de la producción de energía con Carbón, que aumentó su producción desde los 5279 GWh hasta 28114 GWh, pasando de producir el 23,6% de la energía nacional, a el 39,2% (CNE, 2016).

3.2- Producción de energía y contaminación

Así como se observa en Chile un aumento en la producción de energía, hay que tener en cuenta que cerca del 60% de esta es producida mediante el funcionamiento de plantas termoeléctricas en general (Diésel, Petróleo, Carbón, Petcoke). Este fenómeno se debe entre otras cosas al relativo bajo costo inicial de inversión que tiene respecto a otros tipos de energía, en desmedro del impacto negativo que pueden tener (Pasten, 2012).

Es así como la generación de este tipo de energías trae como consecuencia la producción de diversos tipos de desechos, dentro de los que podemos encontrar:

- Emisiones atmosféricas como dióxido de azufre (SO₂), óxidos de nitrógeno (NO_x), material particulado (MP), monóxido de carbono (CO) y gases de efecto invernadero, como el dióxido de carbono (CO₂).
- Consumo de agua y alteración del hábitat acuático en Termoeléctricas con sistemas de refrigeración abiertos, que son captadas desde cuerpos de aguas marinos y devueltas a temperaturas mayores a una zona marítima distinta de donde fue extraída.
- Residuos líquidos como las descargas térmicas y las aguas residuales.

- Residuos sólidos en formas de cenizas como resultado de los procesos de generación de calor
- Sustancias y residuos peligrosos como aceites, grasas, solventes, baterías y distintos insumos que puedan generar riesgos a la salud.
- Ruido asociado al funcionamiento de los distintos equipos (SMA, 2014).

La emisión de desechos que se generan durante la producción de energía en Termoeléctricas, principalmente en plantas a petróleo diésel y a carbón es entre 10 a 20 veces mayor que la generada en las plantas Hidroeléctricas (Pasten, 2012). Este impacto negativo se ve reflejado en el aumento de emisiones al medio ambiente, entre las que se cuentan los gases de efecto invernadero y el material particulado de 10 y 2.5 micras (Pope, Brook, Brunett, & Dockery, 2011) (Pasten, 2012).

3.3- Efectos de la contaminación en la Salud Pública

Entre los efectos que se encuentran comúnmente en la literatura, los efectos del material particulado de pequeño tamaño ($PM_{(2,5)}$) es uno de los más estudiados, al cual se le asocian múltiples efectos y múltiples vías de acción, entre las que se puede contar:

- Activación de mecanismos autonómicos tanto parasimpáticos como simpáticos.
- La liberación de sustancias pro-oxidativas y/o mediadores pro-inflamatorios desde los pulmones (citoquinas y células inmunes) a la circulación sistémica, posterior a la inhalación de PM.
- Translocación de nanopartículas o componentes solubles del material particulado a la circulación sistémica después de la inhalación, para luego interactuar directamente con el sistema cardiovascular (Brook, 2008) (Pope II & Dockery, 2012).

Es por estas vías generales, que distintas patologías se ven incrementadas en las poblaciones donde se han estudiado los efectos del $PM_{(2,5)}$, entre las patologías más representativas se pueden nombrar arritmias y muerte súbita, las cuales se han asociado principalmente a la activación de mecanismos autonómicos (Brook, 2008), aceleración en la progresión y exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por sustancias pro-oxidativas o pro-inflamatorias a nivel del árbol pulmonar (Pope II & Dockery, 2012), arterioesclerosis y eventos isquémicos, para los cuales se propone el $PM_{(2,5)}$ como una causa central mediante la inducción de vasoconstricción y disfunción vascular. Otros gases involucrados en la polución como es el dióxido de azufre (SO_2) también pueden estar involucrados en la disfunción vascular (Brook, 2008) (Pope II & Dockery, 2012). Se ha descrito un aumento en el riesgo de trombosis, para la cual aún no se conoce el mecanismo exacto, dado que no solo se aumenta este riesgo en pacientes con arterioesclerosis, si no que en todos los pacientes, y se sugiere que puede ser por un aumento en el fibrinógeno, en la viscosidad sanguínea, en proteínas de fase aguda, aumento en la reactividad de las plaquetas, alteración de los factores de la coagulación, histamina e incremento en la Interleuquina-6 (Brook, 2008). Junto con esto, se ha descrito efectos en la modulación de la respuesta inmune y celular a nivel pulmonar, lo que genera aumento en los episodios de neumonía y bronquitis, generando aumento en los casos de enfermedad Cardio-pulmonar e hipoxemia generada por disminución de la función pulmonar. Estos casos son asociados a los efectos pro-inflamatorios del $PM_{(2,5)}$ (Pope II & Dockery, 2012). Tanto por las patologías previamente nombradas, como por los factores descritos anteriormente, se han encontrado incrementos en los episodios de falla cardíaca, que generan aumento en los episodios de hospitalización por enfermedad cardiovascular (Brook, 2008).

Debido a estos efectos es que desde principios de los años 90 se comenzaron a generar múltiples estudios en los cuales se ha buscado asociación entre las distintas emisiones contaminantes y mortalidad o morbilidad, entre los que destacan:

- Asociación entre la mortalidad y el aumento en la polución diaria (Dockery, y otros, 1993).
- Asociación entre el aumento de enfermedades respiratorias en niños y mortalidad cardiovascular en adultos con el aumento de la polución (Dockery, Speizer, Stram, Ware, & Spengler, 1989).
- Asociación entre el aumento de partículas contaminantes y múltiples desenlaces de salud, entre los que se pueden contar hospitalizaciones por causas respiratorias, fallas respiratorias de distinta índole, ausencia escolar y mortalidad (Pope II & Dockery, 2012).
- El proyecto EMECAM realizado en las ciudades de Sevilla, Madrid y Barcelona entre los años 1991-1996, buscando las asociaciones entre los efectos a corto plazo de la contaminación y la mortalidad (Ocaña, y otros, 1999) (Saurina, Barcelo, Sáez, & Tobias, 1999) (Galan, Aranguéz, Gandarillas, Ordoñez, & Aragonés, 1999).
- El estudio realizado en China, en que evaluaron la asociación entre la mortalidad diaria y el nivel de contaminación en 16 ciudades entre los años 1996 y 2008 (Chen, y otros, 2012).
- El estudio de asociación entre polución ambiental por particulado fino y la presencia de desórdenes Cardio-metabólicos o mortalidad cardiovascular realizado en los Estados Unidos de América entre los años 1982 y 2004 en una cohorte de 70.000 personas (Pope III, y otros, 2015).
- El estudio de salud y contaminación del aire en Latinoamérica (proyecto ESCALA) realizado en ciudades de Latinoamérica el año 2005 en ciudades de México, Brasil

y Chile, buscando asociación entre los niveles de contaminación por $PM_{(10)}$ y Ozono con la mortalidad diaria (Romieu, y otros, 2012).

Estos estudios buscan la asociación entre la contaminación ambiental y la presencia de enfermedad cardiovascular, eventos hospitalarios o mortalidad en distintas ciudades y países, siendo los más representados los estudios realizados en los Estados Unidos de América, y los proyectos realizados en España. En Chile se encuentra la información del proyecto ESCALA, realizado solo en la ciudad de Santiago, y el estudio realizado en Concepción el año 2006, asociando la concentración de $PM_{(10)}$ con el aumento de hospitalizaciones y mortalidad (Mardones, Saavedra, & Jimenez, 2015).

En base a las fuentes de emisión, se han realizado múltiples estudios, que buscan asociación ya sea de morbilidad como de mortalidad, con distintos tipos de fuentes fijas, como incineradores, plantas generadoras de energía termoeléctrica e industrias acereras, entre los que destacan el estudio realizado en Washington, DC donde se buscó la asociación entre la distancia a cinco antiguas plantas generadoras de energía y su efecto sobre la mortalidad y morbilidad de algunas patologías, entre ellas la enfermedad cardiovascular, encontrando una asociación entre la distancia a la planta y la disminución de estas (Levy, Greco, & Spengler, 2002), el estudio realizado en Alemania sobre la cohorte de estudio Heinz Nixford Recall, donde se asoció la presencia de material particulado generado por zonas industriales, material particulado generado por el tráfico automotriz y la gente expuesta a estas con cambios en la presión arterial y la presencia de episodios de hipertensión, encontrando asociación con el material particulado 2,5 generado por las industrias (Fuks, y otros, 2016), el estudio en trabajadores de la industria del acero en Irán, donde se encontró que los trabajadores de esta planta, producto de la exposición al material particulado generado, presentaban disfunción sistólica cardiaca izquierda, en comparación con controles no expuestos (Golshahi, Sadeghi, Saqira, Zavar, Sadeghifar, & Roohafza, 2016). Con respecto a las emisiones desde fuentes fijas, en el

año 2007 señalaron que las industrias y otras fuentes fijas generan un importante efecto en la comunidad aledaña, por la generación de grandes cantidades de compuestos nocivos y tóxicos para la salud humana, en el caso de las plantas de generación eléctrica por combustión por ejemplo genera Dióxido de carbono, Dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, dioxinas, furanos, Arsénico, Cadmio, Nickel, cloro, flúor y otros compuestos inorgánicos junto con la generación de material particulado 10 (García-Perez, y otros, 2007)

Los tipos de diseños de estudios que se utilizan en estos trabajos son principalmente estudios ecológicos y de cohortes, teniendo preferencia por los estudios ecológicos principalmente por el tipo de información que se puede obtener a niveles regionales y por el tipo de información que se obtiene de ellos. Este tipo de estudio se utiliza cuando se tiene información de salud, enfermedad y factores ambientales de grandes áreas geográficas. Se utiliza para buscar grandes tendencias y para realizarlos se utiliza datos secundarios. Entre sus desventajas este tipo de información no siempre está disponible en la misma área en estudio y los datos recopilados pueden no tener igual origen (Cuzick & Elliot, 1996).

Varios autores describen a los estudios ecológicos como generadores de hipótesis, sin embargo, es el investigador y no el estudio quien genera la hipótesis, y cualquier tipo de datos pueden ser utilizados para validar esta hipótesis. Es por esto que es preferible llamarlos estudios exploratorios o preliminares (Rothman, Greenland, & Lash, 2008).

3.4- Estudios de correlación ecológica

Como se nombra anteriormente, este tipo de estudios se realiza sobre conglomerados de individuos, ya sea en base a vecindarios, comunas, regiones o países, dependiendo del tipo de información con la que se cuente, tanto del hecho en estudio (datos de salud,

morbilidad o mortalidad en la población) como de los posibles factores de exposición, utilizándose para buscar tendencias y dar paso a estudios más detallados en las áreas más afectadas (Rothman, Greenland, & Lash, 2008) (Cuzick & Elliot, 1996) (Hernandez, Garrido, & López, 2000) (Borja, 2000).

En los estudios de correlación ecológica se describe el uso principal de tres tipos de variables (Morguensten, 2008) (Szklo & Nieto, 2014):

Mediciones agregadas: son medidas promedio en la población de un área en estudio, como el consumo de tabaco, consumo de grasas o la prevalencia de enfermedades.

Mediciones ambientales: son factores pueden afectar a la población en su conjunto, sin diferencias sociales o económicas, como son la polución del aire, el nivel de cloración del agua o la cantidad de horas luz/día.

Medidas globales: son factores que afectan más a la población general de un área, que a cada individuo en particular, como son las políticas de salud, regulaciones, leyes o presencia de factores que generen inequidad en un sector de la población.

De esta forma, dependiendo del tipo de datos con que se cuenta y las áreas investigadas, se pueden dividir en:

- Estudios ecológicos exploratorios: donde se comparan tasas de enfermedad entre regiones durante un período de tiempo, o sobre la una sola región a través del tiempo.
- Estudios ecológicos de grupos múltiples: es un tipo de estudio analítico, donde se compara la exposición promedio y frecuencia de enfermedades en varios grupos (generalmente se utilizan grupos geopolíticos). La fuente de datos de este tipo de estudio es secundaria, utilizando datos de morbilidad y mortalidad recogidos de forma rutinaria por los servicios de salud, y del nivel de exposición al efecto al que está sometido cada grupo.

- Series de tiempo: las series de tiempo como estudio analítico comparan los niveles de exposición (ya sean por uso, consumo, conductas o concentraciones promedio de contaminantes) con otra serie de tiempo que refleja los cambios en la frecuencia de enfermedad en la población de un área.
- Estudios ecológicos mixtos: se utiliza estudios de grupos múltiples y series de tiempo en conjunto (Borja, 2000).

Los estudios ecológicos son resistidos por parte de los investigadores por el posible sesgo de medir exposiciones promedio en la población y la posibilidad de caer en *falacia ecológica* (Morguensten, 2008) (Borja, 2000), la cual está definida como “el sesgo que puede ocurrir debido a que una asociación entre variables que se dé en conjuntos agregados, no necesariamente va a representar la asociación existente a un nivel individual” (Szklo & Nieto, 2014).

Sin embargo, estos estudios tienen la ventaja de poder buscar asociaciones que a nivel individual no sería posible, ya sea por la poca variabilidad de la exposición en la población, por enfermedades con periodos de latencia muy largos o enfermedades infecciosas que presenten transmisiones complejas, no lineales. Un ejemplo de esto es la asociación entre el consumo de sal, que tiende a tener poca variabilidad dentro de una población, pero alta entre poblaciones, y la presentación de enfermedades hipertensivas, que a nivel individual, dada la poca diferencia de la exposición en la población no es posible encontrar diferencias, pero al comparar poblaciones con consumos de sal distintos, se revela su efecto (Hernandez, Garrido, & López, 2000) (Borja, 2000) (Szklo & Nieto, 2014) (Morguensten, 2008).

En el análisis estadístico, los estudios de grupos múltiples pueden utilizar tanto modelos lineales de regresión para evaluar la asociación entre variables, o dependiendo de la distribución de los datos se pueden utilizar modelos no lineales o no aditivos (Borja, 2000) (Szklo & Nieto, 2014).

En el caso de los modelos lineales, se puede obtener vía mínimos cuadrados la ecuación de predicción:

$$(Y = \beta_0 + \beta_1 X_1) \text{ (Ecuación 1)}$$

Donde β_0 es el intercepto y β_1 es la pendiente estimada o la razón de cambio en la frecuencia de la enfermedad por unidad de cambio de la exposición (Borja, 2000).

Como la aparición de enfermedades se da en forma de conteo, estos semejan una distribución de Poisson; en estos casos se puede utilizar la regresión de Poisson para hacer la comparación entre grupos y poder incluir variables potencialmente confusoras en modelos de regresión múltiples. En este caso el modelo utilizado se puede expresar de la siguiente manera:

$$\text{Log}(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 Z_1 \text{ (Ecuación 2) (Borja, 2000).}$$

3.5- Regresión de Poisson

Esta regresión está basada en la distribución discreta de probabilidades descrita en 1837 por Simeón Denis Poisson (1781-1840), la cual había sido descrita inicialmente en 1718 por Abraham De Moivre (1667-1754) como una forma límite de la distribución binomial que surge cuando se observa un evento raro después de un gran número de repeticiones (Figuroa, 2005) (Hervada, y otros, 2012) (Canavos, 1988).

Esta distribución representa el número de eventos independientes que ocurren a una velocidad constante y solo cuenta con un parámetro que la representa, λ , que es el número promedio de ocurrencia del evento aleatorio, por unidad de tiempo (Canavos, 1988) (Long & Freese, 2001).

Si tenemos una variable aleatoria x que distribuye Poisson, entonces su función de masa queda dada por:

$$P(x|\lambda) = \begin{cases} \frac{e^{-\lambda}\lambda^x}{x!} & \text{con } x = 0, 1, 2, 3, \dots; \lambda \geq 0 \\ 0 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \text{ (Ecuación 3)}$$

En esta distribución λ es el parámetro que representa la media y la varianza, siendo una distribución equidispersa. A su vez, se suele hablar de este parámetro como la tasa de ocurrencia de un fenómeno que se observa, o en el caso de enfermedades, como la incidencia, es decir, el número de personas que se enferman en una población en un periodo determinado (Hervada, y otros, 2012) (Canavos, 1988) (Long & Freese, 2001).

La regresión de Poisson pertenece a la familia de modelos lineales generalizados, la que se caracteriza porque la variable respuesta sigue una distribución de la familia exponencial. Estos modelos presentan tres componentes principales:

- Componente sistemático: que es el predictor lineal $n_i = x_i^t \beta$ que es la combinación lineal de las variables explicativas y proporciona el valor predicho.
- Componente aleatorio: que recoge la variabilidad de y no explicada por el predictor lineal y sigue una distribución de Poisson.
- Función de enlace: que enlaza el componente sistemático con el valor esperado, siendo en este caso la función logarítmica (Arango, Ortega, & Olaya, 2009) (Cavada, 2011).

Junto con esto, su función de densidad se debe poder expresar como:

$$f(y; \theta; \phi) = e^{\left\{ \frac{[y\theta - b(\theta)]}{a(\phi)} \right\} + c(y; \phi)} \text{ (Ecuación 4)}$$

Donde ϕ es un parámetro conocido y θ es el parámetro desconocido de la familia exponencial, también llamado parámetro canónico de la función, el cual sirve en los modelos lineales generalizados como función de enlace η . Para el caso de la distribución de Poisson, se puede escribir (Arango, Ortega, & Olaya, 2009):

$$P(y; \mu) = e^{[y(\ln(\mu)) - \mu] - [\ln(y!)]} \text{ (Ecuación 5)}$$

Ahora si se reemplaza $\ln(\mu) = \theta$ se obtiene:

$$e^{[y\theta - e^\theta] - [\ln(y!)]} \text{ (Ecuación 6),}$$

donde se puede observar que la distribución de Poisson pertenece a la familia exponencial, con $a(\phi) = 1$, $b(\theta) = e^\theta$ y $c(y; \phi) = -\ln(y!)$.

De esta forma, $E(y) = e^\theta = \mu$ y $V(y) = e^\theta = \mu$

Aplicando el logaritmo natural a la expresión, se obtiene que el parámetro canónico de $\theta = \ln(\mu)$.

El modelo de regresión de Poisson expresa la media de la variable como una función de las variables explicativas $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$

$$E(y_i) = N_i \lambda(x_i) = N_i e^{\beta_0 + \sum_{j=1}^p x_{ij} \beta_j} \text{ (Ecuación 7)}$$

Donde N_i es el índice relacionado con el tamaño de la unidad i -ésima, para $i=1,2,\dots,n$; y_i es el número de casos en la unidad i -ésima para $i=1,2,\dots,n$; β_j son los coeficientes de regresión asociados a la j -ésima variable; $\lambda(x_i)$ es el promedio (tasa) de ocurrencia del evento x_i . Es equivalente al modelo:

$$\ln\left(\frac{\mu_i}{N_i}\right) = \beta_0 + x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ip}\beta_p \text{ (Ecuación 8)}$$

$$\ln(\mu_i) = \ln(N_i) + \beta_0 + \sum_{j=1}^p x_{ij}\beta_j \text{ (Ecuación 9),}$$

donde a $\ln(N_i)$ se le denomina “*offset*”, es decir, una variable cuantitativa, cuyo coeficiente de regresión es 1.

El modelo de Poisson al ser parte de la familia de los modelos lineales generalizados, asume que el logaritmo del cambio en la tasa enfermedad cambia linealmente con el incremento de la variable de exposición, que los cambios en la razón de efectos combinados de diferentes exposiciones o factores de riesgo son multiplicativos, asume que en cada nivel de las covariables, el número de casos tiene una varianza igual a la

media, y que las observaciones son independientes (Simkiss, Edmond, Bose, Troy, & Bassat, 2004).

Una de las características importantes que tiene el modelo de regresión de Poisson es que permite que individuos que están en la misma categoría de exposición tengan diferentes rangos de morbilidad en distintos estratos (Dupont, 2009).

De igual forma que en la regresión logística, e^{β_j} se utiliza para calcular:

- Riesgo relativo asociado a una exposición, si x_i es una variable dicotómica.
- El riesgo relativo por el incremento de una unidad si x_i es continuo.

3.6- Estadística Bayesiana

3.7- Teorema de Bayes

El teorema de Bayes es una fórmula matemática para el cálculo de probabilidades condicionales (Joyce, 2008), publicada póstumamente en el artículo "*Ensayo hacia la solución de un problema en la doctrina del azar*" en 1764 (Bayes, 1764). En esta se dan las reglas básicas con que la estadística bayesiana se ha desarrollado, pero solo a inicios de los años 90 comenzó un avance mayor de la mano de estrategias computacionales y nuevos algoritmos que permitieron solucionar problemas analíticos presentes en problemas complejos de estimación (Torres, 2014), y solo últimamente se han utilizado en la investigación biomédica, ayudando a salir de los paradigmas del tamaño muestral y la significancia estadística clásica (Hervada, y otros, 2012).

La estadística bayesiana se basa en tres conceptos principales: la información previamente recolectada, opiniones de expertos o conocimiento previo, es decir, la información a priori; la información obtenida desde la muestra estudiada desde la función

de verosimilitud, realizando desde estas fuentes de información la inferencia en base a la distribución a posteriori de el o los parámetros de interés (Torres, 2014) (Edgar, 2013).

El teorema de Bayes es el puente utilizado para pasar de una probabilidad a priori o inicial $P(H)$ de una hipótesis H, a una probabilidad a posteriori o actualizada en base a los datos (D), obteniendo $P(H|D)$ (léase probabilidad de H “dado” D). Con esto se produce una probabilidad conformada por dos factores, uno que ocasionalmente se delimita de forma subjetiva, llamada “probabilidad a priori” y otra basada exclusivamente en los datos, llamada Verosimilitud. Esta probabilidad a priori, una vez conjugada con la evidencia obtenida, pasa a llamarse probabilidad a posteriori (Hervada, y otros, 2012).

El teorema de Bayes es simple y se deriva de la definición de probabilidad condicional, esto es:

Si se tienen dos sucesos A y B, donde ambos son sucesos posibles con probabilidad no nula, entonces, la probabilidad condicional de A dado B se define del siguiente modo:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \text{ (Ecuación 10)}$$

Análogamente,

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \text{ (Ecuación 11)}$$

De modo que sustituyendo en (Ecuación 10) la expresión $P(A \cap B) = P(B|A)P(A)$ obtenida desde (Ecuación 11), se llega a la forma más simple del Teorema de Bayes:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \text{ (Ecuación 12)}$$

Ahora bien, supóngase que $A_1, A_2, A_3, \dots, A_k$ son sucesos mutuamente excluyentes, uno de los cuales ha de ocurrir necesariamente, entonces la ley de probabilidad total establece que:

$$P(B) = \sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i) \text{ (Ecuación 13)}$$

De modo que tomando el suceso A_i en vez de A en (Ecuación 12) y aplicando al denominador la ley de probabilidad total tenemos que:

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{\sum_{i=1}^k P(B|A_i)P(A_i)} \text{ (Ecuación 14)}$$

Que es otra forma que tiene de expresarse el teorema de Bayes.

Para el caso particular de k=2 se tiene:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B|A)P(A)+P(B|\bar{A})P(\bar{A})} \text{ (Ecuación15)}$$

Donde \bar{A} representa el complemento de A, para dar lugar a la forma más conocida del Teorema (Bayes, 1764) (Hervada, y otros, 2012) (Torres, 2014) (Lopez de Castilla, 2011).

Las expresiones anteriores del teorema de Bayes aplican al caso discreto; al pasar al caso continuo, si tenemos un parámetro θ que se puede ubicar en cualquier punto del intervalo $[\Omega]$ las probabilidades a priori no se podrían enumerar, pues serían infinitas. El modo en que se pueden representar es a través de funciones de densidad correspondientes a una distribución de probabilidad continua. Cualquier función de densidad continua definida en el intervalo $[x, y]$ puede ser útil, mientras refleje el punto de vista del investigador respecto al parámetro.

En este nuevo caso la probabilidad total para el intervalo pasa de ser una sumatoria a una integral, definida como:

$$P(B) = \int_{\Omega} P(B|x)f(x)dx \text{ (Ecuación 16)}$$

Donde $f(x)$ es la función de densidad de una variable aleatoria X evaluada en x, $P(B|x)$ es la probabilidad de B supuesto que $X=x$ y Ω es el recorrido continuo de posibles valores para X.

Definiremos la distribución a priori como $\pi(\theta)$, es decir la función de distribución para el parámetro buscado, en este caso denominado θ .

Definiremos la Verosimilitud de los datos como $L(\underline{X}|\theta)$, es decir la función de los datos para describir el parámetro buscado.

Entonces el Teorema de Bayes queda:

$$\pi(\theta|\underline{X}) = \frac{L(\underline{X}|\theta)\pi(\theta)}{\int L(\underline{X}|\theta)\pi(\theta)d\theta} \text{ (Ecuación 17),}$$

donde $\int L(\underline{X}|\theta)\pi(\theta)d\theta$ se desprende del teorema de probabilidad total para el caso continuo y se le denomina la distribución “predictiva”.

Teniendo los valores de la distribución predictiva, podemos decir que la distribución a posteriori es proporcional a la información que dan la Verosimilitud y la priori:

Distribución a posteriori \propto Verosimilitud \times Distribución a priori (Torres, 2014) (Hervada, y otros, 2012) (Lopez de Castilla, 2011).

3.8- Modelos jerárquicos bayesianos

Parte importante del enfoque bayesiano de inferencia se ha desarrollado en base a la posibilidad de que el conocimiento a priori sea modelado en niveles que forman una jerarquía. Por ejemplo, si tenemos un parámetro, y una distribución que lo gobierna, los parámetros de esta pueden a su vez tener distribuciones que los gobiernan.

Estas jerarquías podrían ser infinitas y hay que decidir dónde terminarlas, lo cual es descrito como el punto en que la distribución de los parámetros no genera diferencias en los otros niveles del modelo (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

En los modelos jerárquicos, los parámetros estimados tendrán una distribución de probabilidad a posteriori, con la cual no solo obtendremos la estimación puntual, la cual habitualmente se reduce a la media a posteriori o estimador de Bayes, sino que también podremos obtener intervalos de credibilidad o intervalos de máxima probabilidad a posteriori, basados en esta misma distribución. Con esto tendremos una estimación puntual y una medida de incertidumbre, que nos indicará entre que valores es más probable encontrar el parámetro (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

3.9- Distribución posterior e inferencia

A diferencia de cuando se utilizan modelos solo basados en la verosimilitud de los datos, en la estadística bayesiana no se presenta un valor único, o una estimación puntual para la obtención de un parámetro. Esto es porque se asume que el parámetro estudiado se origina desde una distribución. En este caso, pertenecerá a los valores de la distribución a posteriori, y para eso, esta distribución debe ser encontrada y estudiada (Lawson, Browne, & Vidal, 2003) (Torres, 2014). Lo más común es utilizar la esperanza de la distribución a posteriori como valor puntual del parámetro, y esta es conocida como media a posteriori o estimador de Bayes (Edgar, 2013) (Torres, 2014).

En algunos casos encontrar la forma exacta de la distribución a posteriori es simple, pero en otros casos de debe recurrir a algoritmos que mediante la simulación, generan valores de esta distribución (posteriori), desde donde podemos obtener muestras y estimadores de los valores de los parámetros (Torres, 2014) (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

3.10- Métodos de simulación y muestreo

Para la simulación de los valores que buscamos, se utilizan principalmente dos algoritmos: el muestreador de Gibbs y el algoritmo Metropolis-Hasting, ambos utilizando las cadenas de Markov para poder, en base a valores iniciales, generalmente elegidos al azar, y luego operando iterativamente basándose en los valores de la iteración anterior de tal manera de construir una cadena de Markov, la cual converge a la distribución estacionaria que estamos buscando (Bermudes & Beamonte, 1993) (Caro, 2004).

Muestreador de Gibbs: se utiliza cuando tenemos que muestrear varios parámetros asociados a una distribución a posteriori. Entonces, se utilizan valores iniciales para comenzar a ejecutar el algoritmo (Torres, 2014) (Bermudes & Beamonte, 1993). Así, supongamos que deseamos muestrear una distribución a posteriori $\pi(\theta|X)$, donde $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k)$, es decir, se quiere hacer inferencia sobre k parámetros.

Los pasos a seguir en este muestreo son:

- 1.- generamos valores iniciales para los distintos θ_k
- 2.- se debe disponer de las distribuciones condicionales para los parámetros, es decir:

$$\pi(\theta_1|\theta_2, \theta_3, \theta_4, \dots, \theta_k)$$

$$\pi(\theta_2|\theta_1, \theta_3, \theta_4, \dots, \theta_k)$$

$$\pi(\theta_3|\theta_1, \theta_2, \theta_4, \dots, \theta_k)$$

. . .
. . .
. . .

$$\pi(\theta_k|\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_{k-1})$$

- 3.- Una vez que se obtienen las k distribuciones, se aplica el siguiente algoritmo:

Generamos θ_1^t a partir de $\pi(\theta_1|\theta_2^{t-1}, \theta_3^{t-1}, \theta_4^{t-1}, \dots, \theta_k^{t-1})$

Generamos θ_2^t a partir de $\pi(\theta_2|\theta_1^t, \theta_3^{t-1}, \theta_4^{t-1}, \dots, \theta_k^{t-1})$

Generamos θ_3^t a partir de $\pi(\theta_3|\theta_1^t, \theta_2^t, \theta_4^{t-1}, \dots, \theta_k^{t-1})$

. . .
. . .
. . .

Generamos θ_k^t a partir de $\pi(\theta_k|\theta_1^t, \theta_2^t, \theta_3^t, \dots, \theta_{k-1}^t)$

Donde t corresponde al número de iteración correspondiente, partiendo desde valores iniciales que pueden ser aleatorios. De esta forma el ciclo se va repitiendo hasta que se logra la convergencia de los k parámetros (Torres, 2014) (Bermudes & Beamonte, 1993) (Caro, 2004).

Algoritmo de Metropolis-Hasting: Este algoritmo es utilizado cuando la distribución a posteriori ($P(\theta)$) no es conocida analíticamente. Para esto se utiliza una densidad propuesta Q la cual depende del estado actual θ^t ; la densidad $Q(\theta'; \theta^t)$ puede ser cualquier distribución simple de donde saquemos muestras, como por ejemplo una Gaussiana con centro en θ^t .

El algoritmo se realiza con los siguientes pasos:

- 1.- iniciamos con un valor θ_i^t
- 2.- generamos θ'_i a partir de $Q(\theta'; \theta^t)$
- 3.- calculamos $\alpha = \min\left\{1, \frac{P(\theta'_i)Q(\theta_i^t; \theta'_i)}{P(\theta_i^t)Q(\theta'_i; \theta_i^t)}\right\}$
- 4.- actualizamos $\theta_i^t = \theta'_i$ con probabilidad α , si no $\theta_i^t = \theta_i^{t-1}$

Donde t corresponde al número de iteración correspondiente, y nuevamente el ciclo se va repitiendo hasta lograr la convergencia de los parámetros de interés (Torres, 2014) (Caro, 2004).

3.11- Métodos de diagnóstico de la simulación

Diagnóstico de Gelman-Rubins

Este método se basa en la generación de múltiples cadenas con valores iniciales distintos, las cuales corren en paralelo, buscando entre los valores de cada cadena y los valores entre ellas para corroborar que sin importar el valor inicial la salida de las cadenas obtiene valores finales similares. Para esto, se calcula el índice R , desarrollado por

Gelman y Rubins, y modificado el año 1998 por Gelman y Brooks, que indica que siendo R una razón de varianzas dentro y entre las cadenas, su valor nos puede indicar la convergencia de las cadenas para cada una de las variables que están en estudio (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

El supuesto inicial es que si tenemos m cadenas distintas, podríamos tener m inferencias distintas para cada uno de los valores, para lo que deberíamos comparar las inferencias entre ellas para evaluar si los valores son lo suficientemente similares entre ellos para definir que las cadenas convergen hacia un punto específico sin importar el valor inicial que tomen (Brooks & Gelman, 1998).

Para esto nos enfocaremos en la variable aleatoria φ_i que tiene media μ y varianza σ^2 y presenta estimadores $\hat{\mu}$ y $\widehat{\sigma^2}$. Denotemos por φ_{jt} la t esima de n iteraciones de φ para la cadena j . Tomemos $\hat{\mu} = \bar{\varphi}_{..}$ y calculamos la varianza entre las secuencias $\frac{B}{n}$ y la varianza dentro de la secuencia W , definidas por:

$$\frac{B}{n} = \frac{1}{m-1} \sum_{j=1}^m (\bar{\varphi}_j - \bar{\varphi}_{..})^2 \text{ (Ecuación 18)}$$

$$W = \frac{1}{m(n-1)} \sum_{j=1}^m \sum_{t=1}^n (\varphi_{jt} - \bar{\varphi}_j)^2 \text{ (Ecuación 19)}$$

Teniendo estos estimadores se puede estimar σ^2 como un promedio ponderado de $\frac{B}{n}$ y W

$$\widehat{\sigma^2} = \frac{n-1}{n} W + \frac{B}{n} \text{ (Ecuación 20)}$$

Que será un estimador imparcial de σ^2 .

Para el caso de la variabilidad muestral del estimador, este tiene una varianza posterior estimada dentro de cada cadena definida por:

$$\hat{V} = \widehat{\sigma^2} + \frac{B}{mn} \text{ (Ecuación 21)}$$

Teniendo estos datos, se puede realizar la comparación de la varianza dentro y entre las cadenas, la cual se expresa como una razón de varianzas:

$$R = \frac{\hat{V}}{\sigma^2} \text{ (Ecuación 22)}$$

La cual es llamado el factor de reducción escalar (de su sigla en inglés SRF)

Como el denominador de R no es conocido se debe estimar desde los datos obtenidos.

Para esto se obtiene una sobreestimación de R , dado que subestimaremos σ^2 desde W .

Así podemos estimar R por:

$$\hat{R} = \frac{\hat{V}}{W} = \frac{m+1}{m} \frac{\hat{\sigma}^2}{W} - \frac{n-1}{mn} \text{ (Ecuación 23)}$$

Obteniendo así \hat{R} también llamado el factor de reducción escalar potencial (de su sigla en inglés PSRF) y se puede interpretar como diagnóstico de convergencia de la siguiente forma:

- Si \hat{R} es grande sugiere que cualquiera de las cadenas estimadas podría disminuir σ^2 al disminuir W , por lo que se concluye que no han llegado a la distribución objetivo.
- Si PSRF es cercano a 1, cualquiera de las m cadenas de n observaciones está cercana a la distribución objetivo (Brooks & Gelman, 1998).

3.12- Estadística Bayesiana y epidemiología espacial

La estadística Bayesiana permite un enfoque nuevo al análisis de datos epidemiológicos, desde un punto de vista más flexible que los enfoques clásicos. En la epidemiología espacial, uno de los aportes significativos que ha realizado la estadística bayesiana, es la posibilidad de generar puntos de unión entre las distintas áreas geográficas en estudio, es decir, correlacionar las estimaciones en un punto con las estimaciones de los puntos vecinos. Esto ha sido posible mediante la inclusión en los modelos de un coeficiente de

correlación espacial calculado para cada área. De esta forma, los efectos no explicados por el modelo se dividen en dos factores distintos, una parte estructurada (que es el factor de correlación espacial) y una parte no estructurada (efecto aleatorio espacial) (Pfeiffer, Robinson, Stevenson, Stevens, Roger, & Claments, 2008).

Al utilizar los coeficientes de correlación espacial en el modelo de regresión de Poisson, se obtiene:

$$\ln(E_i\theta_i) = \ln(E_i) + \alpha + X_i\beta + u_i + v_i \text{ (Ecuación 24)}$$

Donde u_i es el efecto estructurado (correlación) y v_i es el efecto aleatorio (Pfeiffer, Robinson, Stevenson, Stevens, Roger, & Claments, 2008).

El modelo de la ecuación 24 fue propuesto por Clayton y Kaldor en 1987 y desarrollado por Besag, York y Mollie en 1991 (Besag, York, & Mollie, 1991) (Pfeiffer, Robinson, Stevenson, Stevens, Roger, & Claments, 2008) (Lawson, Browne, & Vidal, 2003). En el modelo generado por estos autores para riesgos relativos en áreas específicas, se toma en cuenta la variabilidad generada en el vecindario, y de esta forma se descomponen los efectos aleatorios en dos partes, los que varían de forma estructurada en el espacio (heterogeneidad correlacionada) y un componente que varía de forma no estructurada con el área (Besag, York, & Mollie, 1991) (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

$$Y \sim \text{Poisson}(e_i\theta_i)$$

$$\text{Log}(\theta_i) = \alpha + u_i + v_i \text{ (Ecuación 25)}$$

Donde α es un nivel general del riesgo relativo (riesgo promedio para cada área en estudio), u_i es la heterogeneidad correlacionada y v_i la no correlacionada (Lawson, Browne, & Vidal, 2003). Bajo un enfoque Bayesiano de inferencia se requiere además, la especificación de una distribución a priori para los efectos aleatorios (v_i). En este caso se utiliza una distribución normal:

$$v_i \sim N(0, \tau_v^{-2})$$

En el caso de la heterogeneidad correlacionada, en que la estimación del riesgo de cada área depende de su vecindario, se utiliza el modelo condicional autorregresivo, o CAR por sus siglas en inglés, en que:

$$[u_i|u_j, i \neq j, \tau_u] \sim N(\bar{u}, \tau_i^2)$$

dónde:

$$\bar{u} = \frac{1}{\sum_j w_{ij}} \sum_j u_j w_{ij} \text{ (Ecuación 26)}$$

$$\tau_i^2 = \frac{\tau_u}{\sum_j w_{ij}} \text{ (Ecuación 27)}$$

$w_{ij} = 1$ si las áreas i y j son adyacentes, y 0 si no lo son (Besag, York, & Mollie, 1991) (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

Los parámetros τ_u^2 y τ_v^2 son los que controlan la variabilidad de u y v , y en un modelo bayesiano completo, deben tener distribuciones a priori que controlen su variabilidad. La recomendación de Bernardelli (1995) es utilizar distribuciones Gamma para ambos (Lawson, Browne, & Vidal, 2003).

4- Objetivos

Objetivo General

- Describir, estimar y construir mapas del efecto generado sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular por la presencia de plantas Termoeléctricas en Chile, en el período 2001- 2010

Objetivos específicos

- Buscar tendencias temporales en la incidencia de enfermedades cardiovasculares
- Describir la distribución geográfica de la enfermedad cardiovascular en Chile
- Construir mapas de riesgo asociado a la enfermedad cardiovascular en Chile

5- Hipótesis

La contaminación producida por las plantas Termoeléctricas aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular

6- Material y Métodos

6.1- Diseño del estudio

Se realizó un estudio de correlación ecológica, utilizando datos secundarios de altas hospitalarias en Chile continental durante los años 2001 a 2010, agregados a nivel de comunas

6.2- Universo y Muestra

El universo de este estudio fue la población de Chile continental. La muestra que se obtuvo corresponde a todos los casos de alta hospitalaria cardiovascular registradas en las bases de datos oficiales del Ministerio de Salud.

6.3- Actividades principales del trabajo de terreno

6.3.1- Procedimientos de recolección de la información e instrumentos que se utilizaron

La información que se utilizó es de acceso público a través de sitios web estatales, tales como el Instituto Nacional de Estadística (INE), el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud, la Comisión Nacional de Energía (CNE) del Ministerio de Energía, el Sistema Nacional de Información Ambiental (SINIA) del Ministerio del Medio Ambiente, los sitios web de las empresas y la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile (BCN), por lo que la recolección de información se realizó desde cada sitio web.

6.4- Técnicas de procesamiento de la información

Se obtuvo la información de población por comuna a partir del registro de proyección de población generado el año 2002 (disponible en la página web del INE) (Acuña, Perez, Villalon, & Villalos, 2002). Las comunas se clasificaron según su tamaño de población en tres categorías: pequeñas (menos de 10.000 habitantes), medianas (más de 10.000 y hasta 50.000 habitantes) y grandes (más de 50.000 habitantes) obteniendo con esto una medida de densidad poblacional, que según estudios realizados por la OMS es una de las causas de estrés psicosocial, y por ende, un factor importante de analizar.

Se obtuvieron las bases de datos de egresos hospitalarios públicos y privados, publicados por el DEIS (Ministerio de Salud, 2015), para obtener los casos observados por grupo quinquenales de edad, comuna y sexo para enfermedad cardiovascular. En este caso se incluyeron las enfermedades del sistema circulatorio CIE-10 I00-I99 para el período 2001-2010.

Por otro lado, a partir del Índice de Desarrollo Humano del 2003, disponible en el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) (Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo, 2013), se construyó un indicador social para cada comuna, usando la dimensión de ingresos y educación. La información de ruralidad fue obtenida desde la base de datos de proyección de población del INE, desde la cual se obtuvieron los porcentajes de población rural y urbana de cada comuna. La información de fuentes emisoras, potencia bruta, combustible generado y año de inicio de funcionamiento de las centrales termoeléctricas se obtuvo del Ministerio del Medio Ambiente, la Comisión Nacional de Energía (CNE), el Sistema Nacional de Información Ambiental (SINIA), los sitios web de las empresas y la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile (BCN).

6.4.1- Limpieza y generación de base maestra

A partir de las bases datos de egresos hospitalarios para cada año (2001 al 2010), obtenidas desde DEIS, se trabajó con cada base de datos por separado. Inicialmente se depuró cada una de ellas, eliminando todas las observaciones que no contaba con información de región, comuna, tipo de egreso, diagnóstico o sexo, o cuyos datos no se encontraran entre los valores permitidos por el instructivo de codificación de la institución. Junto con esto, se eliminaron todas las observaciones que se encontraran repetidas en todos sus campos, por la posibilidad de que fueran datos duplicados en su ingreso al sistema. De esta forma se eliminó el 0,65% de las observaciones.

Luego se procedió a unir las bases de datos en una sola base 2001-2010, y de esta se conservaron las observaciones que contaban con el desenlace de salud en estudio (numeral i00 a i99).

A partir de los años 2008-2010 se cambiaron algunas codificaciones de comunas, debido a que a partir de este momento se dividieron entre 15 regiones, para evitar confusiones, se utilizaron los códigos nuevos de comunas para todas las bases. También a partir del año 2004 se crearon 4 nuevas comunas en Chile, las cuales fueron generadas desde la división del territorio de comunas que eran más bien grandes y administrativamente diferentes. Con esto, las bases de datos del año 2001 al 2004 contaban con 339 comunas y las del 2005 al 2010 con 343, para poder consolidar la información se decidió utilizar las comunas antiguas, generando unión de los datos entre las comunas divididas. Para esto, tanto las comunas originales como las comunas divididas se dejaron bajo un solo código. Las comunas divididas fueron: Alto Hospicio + Iquique, Hualpen + Talcahuano, Alto Bio Bio + Santa Bárbara y Cholchol + Nueva Imperial.

Finalmente se procedió a eliminar de la base de datos las comunas de Isla de Pascua, Juan Fernández y Antártica Chilena, debido a que estas comunas al no tener límites directos con otras comunas, no es posible analizarlas en el modelo propuesto.

Utilizando la información de morbilidad y población por grupos quinquenales de edad, comuna, año y sexo, se estimaron las tasas nacionales y, a través del método de estandarización indirecta, se calcularon los casos esperados de morbilidad. La información se organizó en bases de datos separadas para cada sexo. La diferenciación por sexo se requiere debido a que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular para cada género son diferentes e importantes de analizar por separado. En cada base, tanto los casos observados como los esperados, en los distintos grupos de edad, fueron sumados, con el fin de obtener un total de casos para cada comuna. Con dicha información se obtuvo una Razón de Morbilidad Estandarizada (RME), calculando el cociente entre casos observados y esperados, sobre el cual se trabajó.

Selección de Termoeléctricas:

De la base que contiene todas las plantas generadoras de electricidad, se mantuvieron solamente las centrales termoeléctricas, las cuales fueron filtradas con el fin que cumplieran con un nivel de magnitud, tipos de procesos y años de funcionamiento que pudieran producir impactos en salud de mayor magnitud. Estos filtros se basaron principalmente en:

- i) Año de inicio de funcionamiento antes del año 2000, para asegurar que exista tiempo para la aparición de efectos crónicos.
- ii) Tipo de proceso, por ejemplo para las termoeléctricas se seleccionaron aquellas que utilizan como combustible Carbón, Petróleo Diésel, Petcoke y/o Fuel Oil N° 6 dado que se sabe que estas emiten mayor cantidad de compuestos tóxicos.

- iii) Tamaño de la instalación, esperando que aquellas plantas más grandes emitan mucho más contaminantes, por lo que se seleccionaron aquellas con más de 50 MegaWatts instalados.

Selección de covariables

Las covariables que se utilizaron en el modelo son aquellas consideradas como confusores clásicos, y que presentaban datos agregados a nivel de comuna para todo Chile, como son:

- Educación: Se considera que el nivel de educación puede generar diferencias en la posibilidad de convertirse en un alta hospitalaria, dado el mayor acceso a la información y al cuidado de la salud.
- Ingresos: Este tipo de variable se asocia a la posibilidad de tener acceso a la salud, y al nivel de estrés que se puede observar en las poblaciones con mayores y menores ingresos.
- Tamaño de comuna: Este tipo de variable se asocia a estilos de vida de las personas, acceso a la salud y educación y nivel de estrés, las cuales se asocian a la posibilidad de convertirse en un alta hospitalaria de enfermedad cardiovascular
- Nivel de urbanización: Este tipo de variable está asociado principalmente al acceso a la salud de la población, teniendo en cuenta la posibilidad de acceder a ser un alta hospitalaria.

Las variables a utilizar se unieron generando una nueva base de datos de comunas con iguales códigos que la base anterior, quedando la base maestra final de la siguiente forma:

nombrecomuna	comuna	observados	esperados	RR	sexo	TE	PBTE	educacion	ingresos	urbanidad	tamcomuna
Pozo Almonte	1401	131	332,5	0,39	2	0	0	714	614	66,5	1
Pozo Almonte	1401	175	647,2	0,27	1	0	0	714	614	66,5	1
Camíña	1402	12	33,8	0,35	2	0	0	611	530	0,0	1

Donde, cada variable fue operacionalizada como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1. Variables y covariables consideradas en el estudio y en la generación de modelos.

Variable	Nombre de la variable	Definición	Nivel de medición	Unidad de Medida	Valores
nombrecomuna	Nombre de la comuna	Nombre actual de la comuna en estudio	Nominal		
comuna	Comuna	Código único territorial, asignado por el Ministerio del Interior de la República de Chile	Nominal		
observados	Casos observados	Cantidad de casos observados de enfermedad cardiovascular, por comuna y por año.	Discreta	Número de casos observados por comuna	valores desde 0 hasta 517
esperados	Casos esperados	Casos esperados calculados para cada año medido, por edad y sexo	Continua	Promedio nacional de casos, en base a la población por comuna	valores desde 0 a 277.874
RR	Razón de morbilidad estandarizada	Razón de casos observados versus casos esperados por grupo quinquenal, por comuna y por sexo	Continua	Razón de número de casos observados y promedios nacionales de casos	Valores desde 0 a 2,89
sexo	Sexo	Sexo de los casos observados	Dicotómica	Diferenciación por sexo de los individuos	1=Hombre 2=Mujer
TE	Planta Termoeléctrica	Presencia de Planta Termoeléctrica por comuna	Dicotómica	Presencia de Termoeléctrica en la comuna	0=Ausente, 1=Presente
PBTE	Potencia bruta de Planta Termoeléctrica	Potencia de funcionamiento de cada Planta Termoeléctrica medida	Continua	Potencia medida en KiloWatts/hora de cada termoeléctrica	Valores desde 0 a 1625.69

educacion	Indicador social educación	Nivel de alfabetización de la población, por comuna	Continua	Nivel de educación del índice de desarrollo humano	Valores desde 570 a 938
ingresos	Indicador social ingresos	Nivel de ingresos de la población, por comuna	Continua	Nivel de ingresos por comuna del índice de desarrollo humano	Valores desde 372 a 1000
urbanidad	Porcentaje de población Urbana	Porcentaje de población urbana por comuna	Porcentual	Porcentaje de población urbana por comuna	Valores desde 0 a 100
tamcomuna	Tamaño de comuna	Número de habitantes por comuna	categorica	Categorización del tamaño de cada comuna en función del tamaño poblacional de cada una	1= desde 318 a 10000 habitantes, 2=desde 10001 a 50000 habitantes, 3=más de 50000 habitantes

Finalmente se prepararon dos bases de datos para cada sexo para posterior análisis: una que representa a las termoeléctricas por comuna en forma dicotómica (presencia-ausencia) y la otra como variable continua (como capacidad instalada).

6.4.2- Generación del Modelo

El presente estudio se basó en la metodología utilizada para mortalidad utilizada en múltiples estudios realizados en Italia, España y Reino Unido, como los realizados por Michelozzi y otros (1998), Wilkinson y otros (1999), Fernandez-Navarro y otros (2012), Garcia-Perez y otros (2013), Lopez-Abente y otros (2012). Para esto se utilizó el modelo generado por Besag, York y Mollie (1991) y se realizó una estimación puntual y de intervalos de credibilidad Bayesianos (Besag, York, & Mollie, 1991) (Wilkinson, y otros, 1999), (Fernandez-Navarro, García-Perez, Ramis, Boldo, & Lopez-Abente, 2012), (García-Perez, y otros, 2013), (Lopez-Abente, Fernandez-Navarro, Boldo, Ramis, & García-Perez, 2012).

Matriz de Vecindad

Como se describe en la sección de estadística bayesiana y epidemiología espacial, es importante, sobre todo en regiones que los límites son divisiones político-administrativas, tener en cuenta que, lo que sucede en una de las comunas, afecta a sus comunas vecinas, es por esto que para realizar este análisis fue necesario investigar que comunas comparten fronteras. Para esto, y para poder generar un modelo que considere la estructura de vecindad como parte de la variabilidad, es que se generó una “matriz de vecindad”, que es, para cada comuna, la definición de cuáles son sus vecinos y definirla en R para la generación de los datos a utilizar en WinBugs.

La estructura de vecindad se definió en un vector al que llamamos W_i . Dicho vector señala cuales son las comunas vecinas de cada comuna de Chile utilizando el criterio de que comparten una frontera. Así por ejemplo la comuna de Santiago centro tiene como vecinos a Ñuñoa, Providencia, Recoleta, Independencia, Quinta Normal, Estación Central, Pedro Aguirre Cerda, San Miguel y San Joaquín. Para mayor detalle acerca de la matriz de vecindades ver Anexo n°2.

Distribuciones a priori

Como se dijo anteriormente, para la estimación bayesiana es necesario declarar una distribución a priori de los parámetros que queremos estimar, para este caso utilizamos lo que se llama una priori no informativa, es decir, con un rango amplio de resultados posibles en forma inicial, para buscar si estos valores convergen a puntos específicos.

En este caso se utilizó dos tipos de distribuciones para los parámetros:

Para el intercepto de la regresión al cual se le llamó alpha (α), se le atribuyó una distribución a priori uniforme. Los parámetros que representan el efecto de las covariables utilizadas en el modelo, a las cuales se les llamo beta ($\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$), donde β_1 es la variable asociada a la presencia de termoeléctrica en la comuna, como variable

categorica, o a la potencia bruta instalada como variable continua, β_2 representa el efecto de la urbanización, β_3 la variable asociada a los ingresos, β_4 es la variable asociada a la educación, y los valores de β_5 y β_6 son las variables asociadas al tamaño de comuna, y a cada una de ellas se les atribuyó una distribución normal, de media 1 y varianza 10.000. Para las distribuciones a priori de τ^2 y σ^2 (variabilidades estructuradas y no estructuradas del modelo de Besag, York y Mollie) como lo recomendó Cambra y otros (2010) se utilizaron distribuciones gammas inversas con hiper-parámetros a y b , los cuales fueron fijados en (0,5 y 0,005) y (0,1 y 0,001) respectivamente (Cambra, y otros, 2010).

El modelo fue ajustado con WinBugs®. Se corrieron 3 cadenas de largo 300.000, eliminando (quemando) las primeras 100.000 de cada una de ellas, y realizando muestreo sistemático de la posteriori cada 600 iteraciones, para totalizar 1000 muestras, desde las cuales se calcularon las cantidades de interés, en este caso, estimadores puntuales e intervalos de credibilidad de 95%. Al exponenciar los β así obtenidos se pueden estimar los riesgos relativos (RR) para los efectos fijos Termoeléctricas y variables confusoras.

Para verificar la convergencia de las cadenas se utilizó el diagnóstico de Gelman-Rubins. Los mapas de riesgo debido a la megafuente en estudio se obtuvieron para cada desenlace (presencia o ausencia de la megafuente o potencia bruta instalada) y sexo, mediante la siguiente ecuación:

$$RR = \exp^{TE_i\beta_1 + Urb_i\beta_2 + Ing_i\beta_3 + Edu_i\beta_4 + Tcom_2\beta_5 + Tcom_3\beta_6} \quad (\text{Ecuación 28})$$

Donde β_1 representa el estimador calculado para la presencia de Termoeléctricas, mientras que β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y β_6 representan a las variables confusoras utilizadas en este estudio.

Para la generación del mapa, dado el tipo de distribución de cada uno de los β , se utilizó su media como medida representativa.

Para buscar tendencias temporales en un marco amplio, se dividió la base de datos en dos partes iguales (2001-2005 y 2006-2010). Para cada parte se ajustó un modelo como el descrito anteriormente, buscando cambios en las tendencias.

6.5- Tipos de resultados

Los resultados se obtuvieron en forma de:

- Estimaciones puntuales de riesgos relativos y sus respectivos intervalos de credibilidad Bayesiana.
- Mapas de comunas de Chile con riesgos relativos de enfermedad cardiovascular

6.6- Análisis e interpretación posible

El análisis se centró en comprobar si los factores estudiados aumentan o disminuyen el riesgo relativo de altas hospitalarias cardiovasculares por comuna.

6.7- Limitaciones

Temporalidad: Solo se analizó un período de tiempo, con una ventana de exposición que es anterior al 2001. Muchas de las normativas ambientales vigentes se implementaron más recientemente después del 2000. Por tanto, estos resultados no pueden considerarse como una evaluación del impacto actual de las megafuentes sino del impacto por exposición en períodos anteriores según la latencia de los desenlaces estudiados.

Desenlaces: Dado el tipo de bases de datos, se puede considerar que las altas hospitalarias contienen algunos posibles errores o sesgos, esto porque las altas hospitalarias no implican necesariamente incidencia del desenlace sino que múltiples

eventos asociados a la misma causa. Por ejemplo, una persona con cáncer puede presentar múltiples hospitalizaciones en un año. Pese a estas falencias, no consideramos que esto represente un sesgo significativo en los resultados.

Covariables: Para un estudio de esta naturaleza es de interés incorporar covariables que sean los principales predictores de los efectos observados; así, se incorporaron variables asociadas a nivel socioeconómico como son educación e ingresos en conjunto con el nivel de urbanidad de la comuna y el tamaño de la comuna, medido en función de la población perteneciente a esa comuna. Estas variables fueron seleccionadas dado que se pueden asociar a formas de vida y acceso a la salud de las personas pertenecientes a cada comuna

Una variable que podría estar asociada a los desenlaces estudiados es el tabaquismo pero como no existen datos nacionales desagregados por comuna para esta exposición no fue tomada en cuenta.

Medición de exposiciones: El estudio utilizó variables sustitutas de exposición dada la poca información disponible sobre mediciones directas de contaminantes específicos asociados a megafuentes. Para esto se utilizó la presencia de megafuentes contaminantes y la potencia bruta de estas. Sería necesario desarrollar mejores mediciones de exposición como modelos de dispersión de contaminantes en la atmósfera, el agua y el suelo, o mediciones en microambientes específicos.

6.8- Aspectos éticos

La presente tesis se desarrolló en el contexto del proyecto FONIS código SA12I2046 “Análisis espacio-temporal de morbilidad/mortalidad en Chile: Efecto de megafuentes en áreas pequeñas”, que fue presentado ante el Comité de Ética de Investigación de la

Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, con el fin de que fuera evaluado y certificado por esta corporación en cuanto a la calidad ética del estudio. Este comité, certificó en su sesión del 28 de agosto del 2012 que el estudio “no tiene contemplado trabajar con seres humanos o muestras humanas”. Se adjunta documento extendido por el comité en el anexo 1.

El estudio no plantea la participación directa de individuos ni de comunidades para el levantamiento de información sobre exposiciones ambientales ni para desenlaces en salud, por lo que no requirió la aplicación de consentimientos informados.

Las fuentes de datos sobre desenlaces son de libre acceso al público a través del sitio web del Departamento de estadísticas e Información en Salud (DEIS). La información corresponde a datos agregados a nivel de comunas y regiones y no contiene información sensible que permita identificar sujetos.

La información sobre las fuentes de contaminación fue consultada ante el Ministerio del Medio Ambiente, siendo información pública. No se realizará ningún tipo de intervención sobre sujetos o comunidades que pudiese poner en riesgo la integridad de individuos, grupos o ecosistemas.

7- Resultados

Análisis descriptivo

Contamos para el análisis de cuatro bases principales, una para cada sexo con Termoeléctricas como variable continua, y una para cada sexo según presencia o ausencia de termoeléctricas con las características anteriormente mencionadas, donde cada una de ellas cuenta con 339 observaciones. En cada base de datos, los casos observados y esperados por año han sido sumados para poder tener el resultado del período completo dentro de un modelo final.

Las comunas que tienen una capacidad instalada en Termoeléctricas mayor a 50 MegaWatts son: Mejillones, Taltal, Tocopilla, Huasco, Valparaíso, Puchuncaví, Quillota, Coronel, Renca, Iquique y Talcahuano.

El riesgo relativo estandarizado para los 10 años en estudio para las comunas con presencia de termoeléctricas se presenta en la tabla 2:

Tabla 2. Riesgo Relativo estandarizado para ambos sexos, en comunas con presencia de Termoeléctricas con potencia bruta mayor a 50 MegaWatts.

Comuna	RRS Hombres	RRS Mujeres
Mejillones	0,86	1,12
Taltal	1,18	1,45
Tocopilla	2,06	2,38
Huasco	1,36	1,81
Valparaíso	1,87	2,06
Puchuncaví	0,75	0,74
Quillota	0,99	0,98
Coronel	0,95	1,12
Renca	0,69	0,68
Iquique	1,10	0,88
Talcahuano	1,08	1,19

Existen 23 comunas que tienen potencia bruta instalada las cuales se presentan en la tabla 3, con sus respectivos riesgos relativos estandarizados para cada sexo:

Tabla 3. Riesgo Relativo Estandarizado para ambos sexos, en comunas con potencia bruta instalada en MegaWatts.

Nombre comuna	RRS Hombres	RRS Mujeres	Potencia Bruta (MegaWatts)
Punta Arenas	1,61	1,27	7,2
Coronel	0,95	1,12	128
Licanten	1,16	1,22	13,5
Chile Chico	1,11	1,69	0,4
Iquique	1,1	0,88	244,36
Diego de Almagro	1,08	1,55	45,23
Arica	0,94	0,75	14,32
Antofagasta	1,18	1,14	28,64
Puerto Aisén	0,99	1,08	0,16
Renca	0,69	0,68	480
Mejillones	0,86	1,12	1625,59
Valparaíso	1,87	2,06	76,5
Huasco	1,36	1,82	384,5
Quillota	0,99	0,98	368
Natales	1,66	1,82	3,4
Taltal	1,18	1,45	244,41
Coihaique	0,98	0,99	6,89
Tocopilla	2,06	2,23	876,9
Porvenir	1,73	2,07	0,92
Talcahuano	1,08	1,19	76,6
Puchuncaví	0,75	0,74	340
Cochamó	0,47	0,68	1,66
Rio Negro	1,29	1,52	1,83

Las covariables a utilizar se detallan en la siguiente tabla, en la que se dividen en totales, haciendo la diferencia con las comunas que presentan Termoeléctricas y las comunas que tienen potencia bruta instalada.

Tabla 4. Variables utilizadas en la generación del modelo final, presentando valores medios, desviación estándar, máximos y mínimos para cada variable.

Variable	Observaciones	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Casos de enfermedad cardiovascular Observados Mujeres	339	1.516,89	2.453,75	0	17.903
Casos de enfermedad cardiovascular Esperados Mujeres	339	1.520,09	2.513,26	2,09	20.925,1
Casos de enfermedad cardiovascular Observados Hombres	339	1.739,01	2.810,89	1	18.652
Casos de enfermedad cardiovascular Esperados Hombres	339	1.742,43	2.817,69	13,19	23.335,31
Ingresos	339	606,65	80,65	372	1.000
Ingresos comunas con termoeléctricas	11	644,81	37,28	565	721
Ingresos comunas con potencia bruta instalada	23	661,91	51,28	553	770
Educación	339	695,48	63,98	570	938
Educación comunas con termoeléctricas	11	753,09	24,72	725	797
Educación comunas con potencia bruta instalada	23	741,69	44,04	639	815
Población urbana (%)	339	60,58	30,45	0	100
Población urbana comunas con termoeléctricas	11	92,78	6,65	81,12	100
Población urbana comunas con potencia bruta instalada	23	83,93	23	0	100

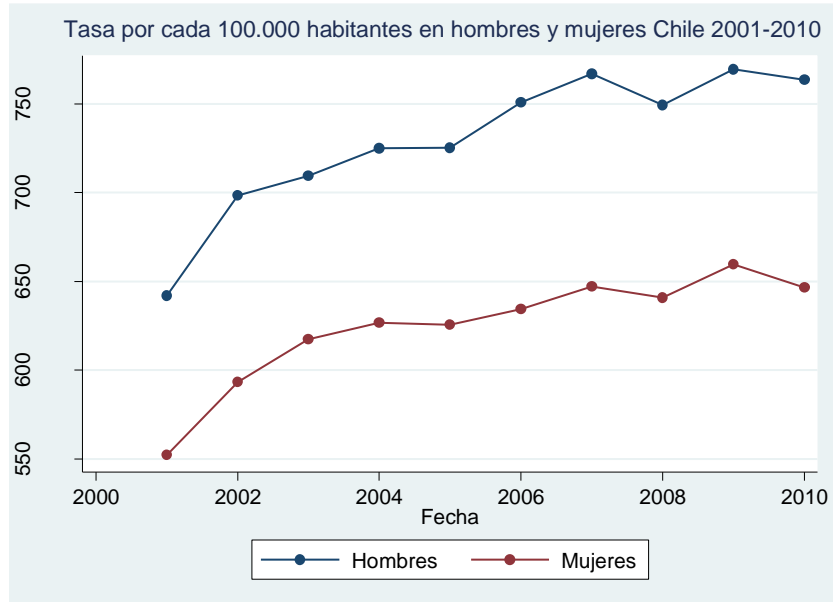


Figura 2. Tasa por cada 100.000 habitantes de enfermedades cardiovasculares según sexo, Chile 2001-2010.

Se observa que existe un aumento año a año, de magnitudes similares de la cantidad de casos de enfermedad cardiovascular. Esto puede deberse a la aparición de nuevos casos y a la cronicidad de atención que requieren los casos ya confirmados de este tipo de patologías.

Al hacer la diferenciación de enfermedad cardiovascular entre hombres y mujeres, según la presencia de termoeléctricas, podemos observar que la mediana del Riesgo Relativos, tanto para hombres como para mujeres es mayor en las comunas con termoeléctricas que en las comunas sin termoeléctricas.

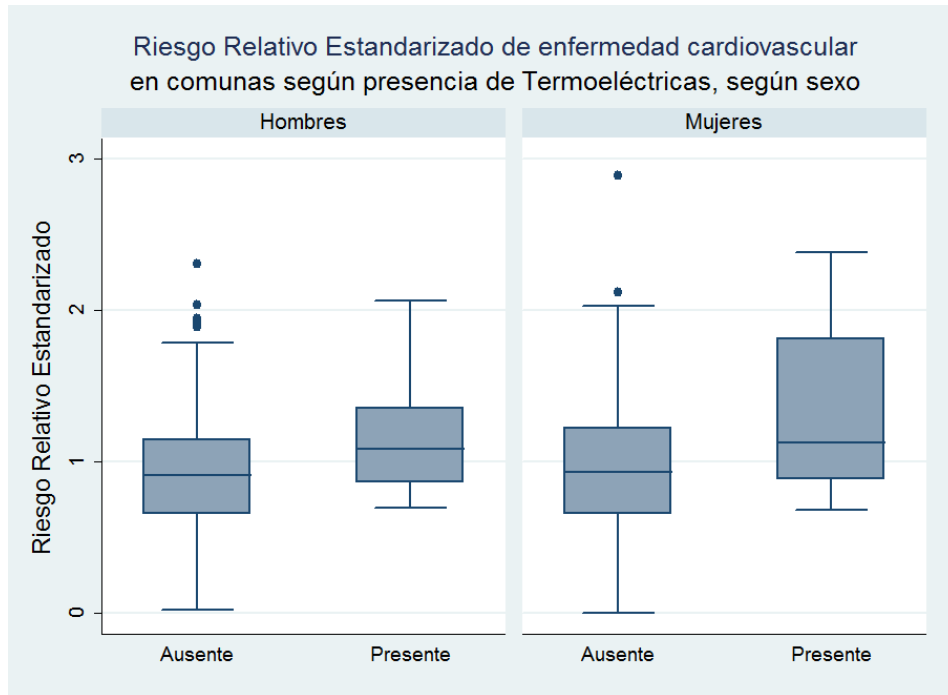


Figura 3. Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular según presencia de Termoeléctricas.

Cuando realizamos esto para las comunas que presentan potencia bruta de termoeléctrica instalada observamos que estas diferencias se mantienen con muy pocas variaciones, encontrando una Riesgo Relativo mediana mayor en las comunas con potencia bruta instalada

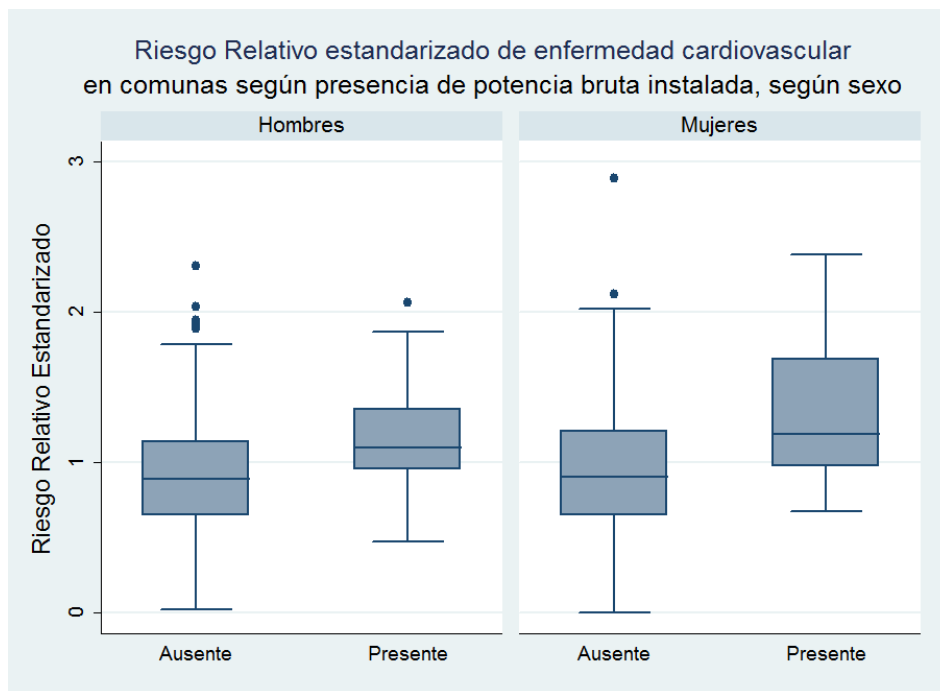


Figura 4. Riesgo Relativo Estandarizada de enfermedad cardiovascular en comunas con potencia bruta instalada, según sexo.

Resultados según sexo

Termoeléctricas como variable dicotómica

Los modelos generados para hombres y para mujeres, con termoeléctrica como dato categórico, y utilizando como covariables: urbanidad, ingresos, educación y tamaño de comuna se detallan a continuación. Para mayor facilidad de la lectura, se destacan en rojo los valores que están dentro del rango significativo del Riesgo Relativo (que el valor estimado en el intervalo de credibilidad no atravesase el cero)

Hombres y Termoeléctricas

Los resultados obtenidos en el modelo generado para hombres se detallan en la tabla 6:

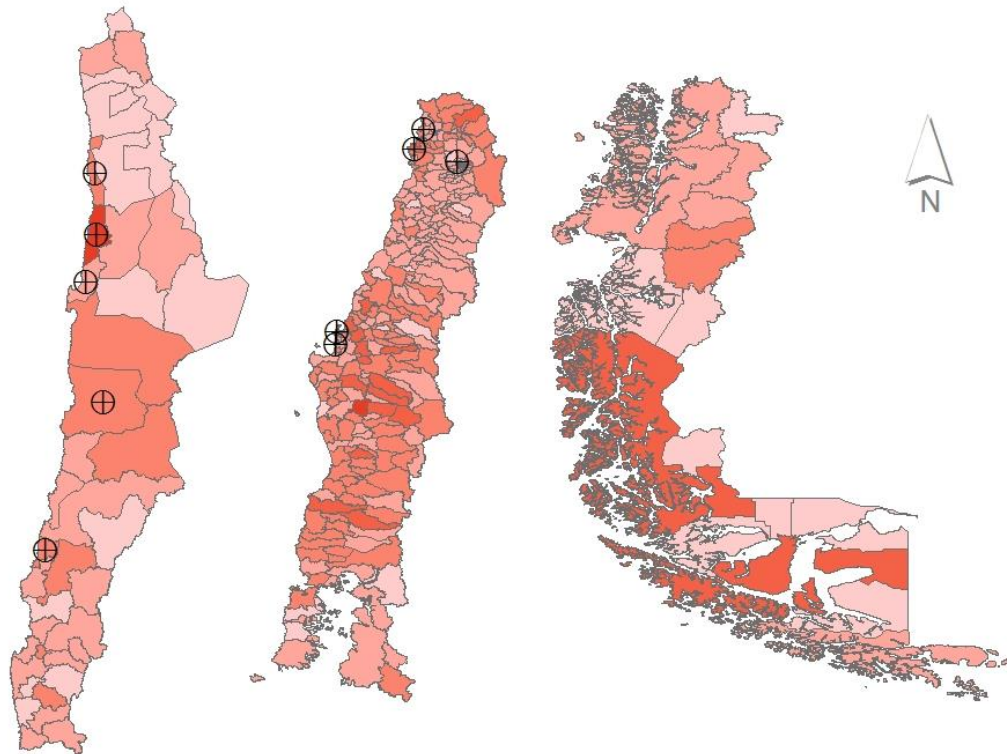
Tabla 5. Efecto de cada variable del modelo de Hombres con Termoeléctrica como variable categórica sobre el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular y efecto sobre el Riesgo Relativo al aumentar un 10% el valor de la variable en estudio.

Intervalo de credibilidad								
	Parámetro	Media	Desviación Estándar	2,5%	Mediana	97,5%	RR	RR aumento 10%
	alpha	-0,60	0,21	-1,19	-0,53	-0,38		
Termoeléctrica	beta1	0,26	0,12	0,05	0,26	0,49	1,30	-----
Urbanización	beta2	0,79	0,10	0,59	0,78	0,98	2,20	1,08
Ingresos	beta3	1,06	0,42	0,45	0,98	1,95	2,89	1,11
Educación	beta4	-1,02	0,38	-2,00	-0,91	-0,57	0,36	0,90
Tamaño de comuna 2	beta5	0,02	0,05	-0,08	0,02	0,12	1,02	1,00
Tamaño de comuna 3	beta6	0,00	0,08	-0,16	0,00	0,17	1,00	1,00
	sigmau	0,05	0,03	0,67	0,05	0,10		
	sigmav	0,32	0,12	0,13	0,30	0,59		

Para este caso se observa que la presencia de Termoeléctricas en una comuna, aumenta en un 30% el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. Junto con eso, se presenta el Riesgo Relativo de cada una de las covariables, como absoluto, es decir, el cambio que ocurre desde el mínimo al máximo valor encontrado, y cuál es el cambio en el Riesgo Relativo con un aumento del 10% del valor. Podemos ejemplificarlo con el caso del factor ingresos del índice de desarrollo humano, que tiene valores de 0 a 1000, en este caso, un aumento de 100 puntos de ingresos corresponde a un aumento de un 11% en el Riesgo Relativo.

Encontramos que el nivel de educación de la población tiene un efecto protector frente a la presentación de enfermedades cardiovasculares, disminuyendo estas en un 10% por cada 100 puntos que aumenta la educación en el índice de desarrollo humano.

Mapa de Riesgo Relativo en hombres según presencia de Termoeléctrica



Riesgo Relativo enfermedad cardiovascular Hombres



Termoelectrica



Figura 5. Mapa de Riesgos Relativos de enfermedad cardiovascular para hombres, según presencia de Termoeléctricas, por comuna, Chile 2001-2010.

En la figura 5 se observa el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular por comuna en Chile 2001-2010. Se puede observar que las comunas que tienen presencia de Termoeléctricas en su mayoría presentan riesgos relativos mayores a 1, teniendo 6 de estas con riesgos relativos mayores que 1, destacando comunas como Tocopilla, con riesgo relativo mayor a 2 y Valparaíso con un riesgo relativo de 1,85. Los valores de riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para hombres de cada comuna se encuentran en el Anexo 3.

Mujeres y Termoeléctricas

Los resultados obtenidos en el modelo generado para mujeres se detallan en la tabla 7:

Tabla 6. Efecto de cada variable del modelo de Mujeres con Termoeléctrica como variable categórica sobre el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular y efecto sobre el Riesgo Relativo al aumentar un 10% el valor de la variable en estudio.

Intervalo de credibilidad								
	Parámetro	Media	Desviación Estándar	2,5%	Mediana	97,5%	RR	RR aumento 10%
	alpha	-1,23	0,43	-2,05	-1,23	-0,52		
Termoeléctrica	beta1	0,30	0,11	0,08	0,30	0,53	1,35	-----
Urbanización	beta2	0,59	0,11	0,40	0,58	0,84	1,80	1,06
Ingresos	beta3	0,24	0,79	-1,04	0,28	1,63	1,27	1,02
Educación	beta4	0,87	0,28	0,12	0,90	1,28	2,40	1,09
Tamaño de comuna 2	beta5	0,00	0,05	-0,11	0,00	0,11	1,00	1,00
Tamaño de comuna 3	beta6	-0,10	0,08	-0,25	-0,10	0,04	0,90	0,99
	sigma _u	0,05	0,02	0,00	0,05	0,09		
	sigma _v	0,30	0,10	0,14	0,28	0,54		

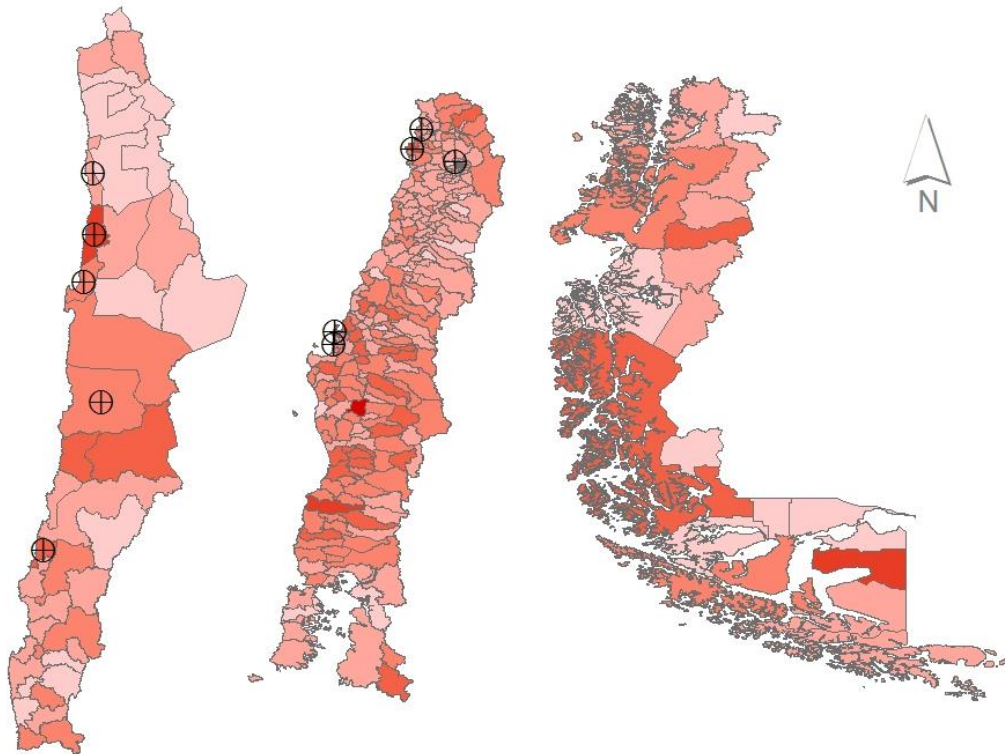
En el caso de las mujeres se observa que el efecto que genera la presencia de Termoeléctricas en la comuna, con las características ya mencionadas, aumenta en un 35% el Riesgo Relativo de presentar enfermedades cardiovasculares. En comparación con lo que ocurre en hombres, el nivel de urbanización tiene un menor impacto en el

Riesgo Relativo, generando un aumento de 6% por cada aumento de población urbana de un 10% en las comunas analizadas.

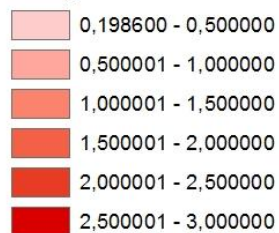
En el caso de las mujeres, el nivel de ingresos se presenta como un factor de riesgo, pero el intervalo de credibilidad bayesiana calculado para este, da un resultado que se considera no significativo, al igual como sucede con el tamaño de comuna.

En el caso de la educación, se presenta como un factor protector, con una disminución similar a la encontrada en hombres.

Mapa de Riesgo Relativo en mujeres Según presencia de Termoeléctricas



Riesgo Relativo enfermedad cardiovascular Mujeres



Termoelectrica

Presencia TE

Figura 6. Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular en Mujeres, según presencia de Termoeléctricas, por comuna, Chile 2001-2010.

En la figura 6 se puede observar El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para mujeres según la presencia de termoeléctricas. En este caso, siete de las comunas con presencia de termoeléctrica presentan riesgos relativos sobre 1, entre las que destacan nuevamente Tocopilla, con un riesgo Relativo de 2,37, seguida por Valparaíso con un riesgo relativo de 2,05. Los valores de riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para mujeres de cada comuna se encuentran en el Anexo 4.

Potencia bruta como variable continua

Los modelos generados para hombres y para mujeres, con Potencia Bruta como dato continuo, y utilizando como covariables: urbanidad, ingresos, educación y tamaño de comuna se detallan a continuación. Para mayor facilidad de la lectura, se destacan en rojo los valores que están dentro del rango significativo del Riesgo Relativo (que el valor estimado en el intervalo de credibilidad no atravesase el cero)

Hombres y potencia bruta

Los resultados para hombres se presentan en la tabla 8:

Tabla 7. Efecto de cada variable del modelo de Hombres con Potencia Bruta como variable continua sobre el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular y efecto sobre el Riesgo Relativo al aumentar un 10% el valor de la variable en estudio.

Intervalo de credibilidad								
	Parámetro	Media	Desviación Estándar	2,5%	Mediana	97,5%	RR	RR aumento 10%
	alpha	-0,67	0,13	-0,91	-0,68	-0,43		
Potencia Bruta	beta1	0,72	0,32	0,08	0,72	1,35	2,06	1,05
Urbanización	beta2	0,79	0,11	0,58	0,79	1,02	2,20	1,08
Ingresos	beta3	1,43	0,32	0,84	1,48	1,92	4,17	1,15
Educación	beta4	-1,24	0,28	-1,80	-1,28	-0,64	0,29	0,88
Tamaño de comuna 2	beta5	0,02	0,05	-0,08	0,02	0,12	1,02	1,00
Tamaño de comuna 3	beta6	0,02	0,08	-0,12	0,02	0,18	1,02	1,00
	sigmau	0,05	0,03	0,73	0,06	0,10		
	sigmav	0,30	0,12	0,11	0,28	0,56		

Donde al igual que en el modelo anterior, los valores que son significativos son Potencia bruta, urbanización, ingresos y educación, en este caso podemos observar que el aumento del Riesgo Relativo cuando la potencia bruta cambia de cero al máximo es de 106% (potencia bruta de 1625,59 MegaWatts), para cada aumento de 100 MegaWatts, observamos que el Riesgo Relativo aumenta un 5%. Las otras covariables aumentan de forma similar al modelo anterior, teniendo como factores de riesgo la urbanización y los ingresos, y como factor protector la educación.

Mapa de Riesgo Relativo en hombres según presencia de Potencia Bruta instalada

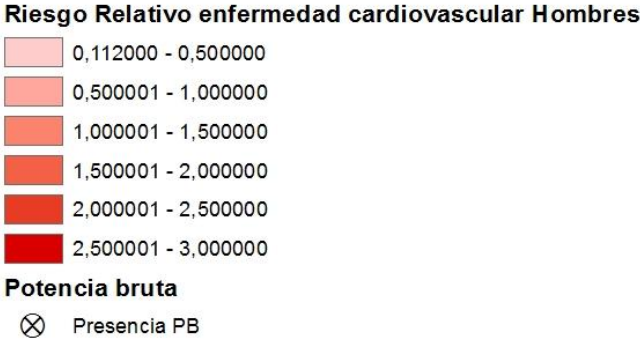
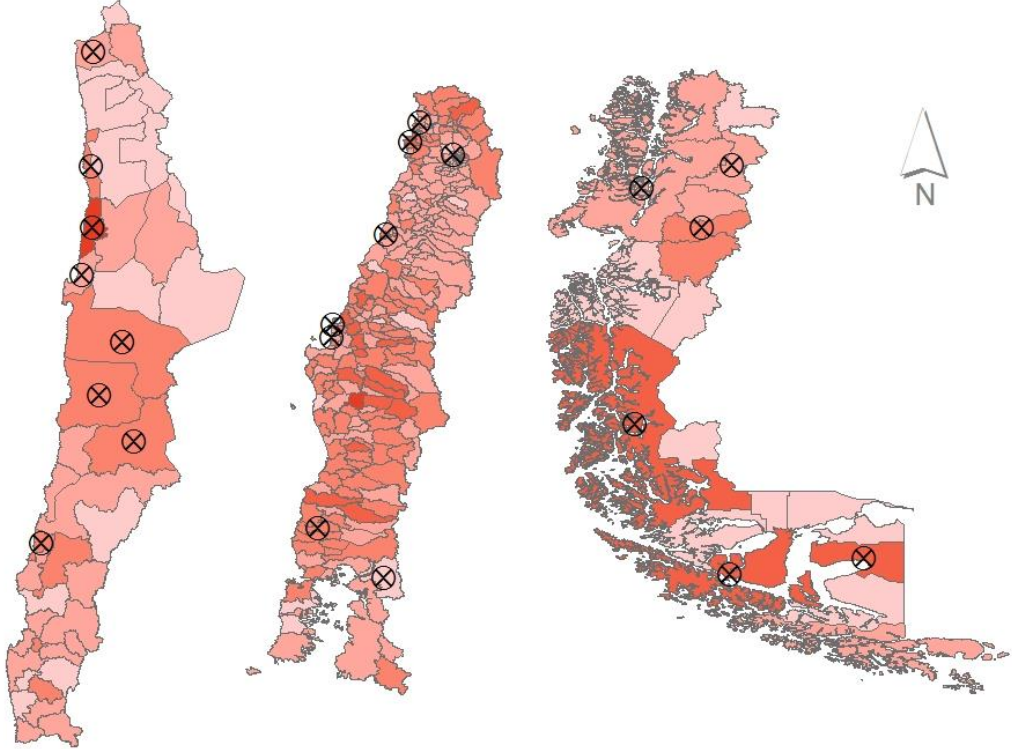


Figura 7. Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular para hombres, según presencia de Potencia bruta, por comuna, Chile 2001-2010.

En la figura 7 podemos observar el caso del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para hombres según la presencia de Potencia bruta instalada por comuna, sin importar la cantidad de energía que produzca la planta. En este caso, los riesgos relativos mayores a 1 corresponden a 14 de 22 comunas, teniendo nuevamente como mayores riesgos a Tocopilla (RR=2,05), Valparaíso (RR=1,87) y sumándose de cerca Porvenir, con un riesgo relativo de 1,705. Los valores de riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para hombres de cada comuna se encuentran en el Anexo 5.

Mujeres y potencia bruta

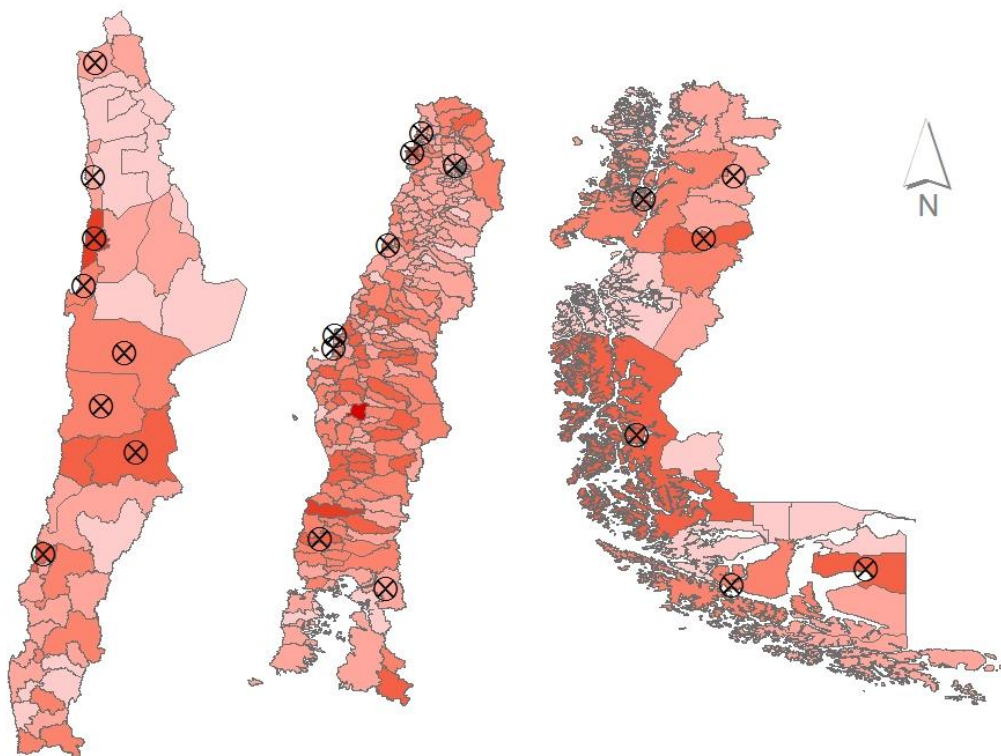
Para el caso de las mujeres y el modelo de potencia bruta se presentan en la tabla 9:

Tabla 8. Efecto de cada variable del modelo de Mujeres con Termoeléctrica como variable categórica sobre el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular y efecto sobre el Riesgo Relativo al aumentar un 10% el valor de la variable en estudio.

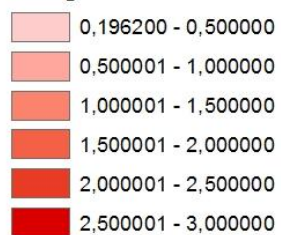
Intervalo de credibilidad								
	Parámetro	Media	Desviación Estandar	2,5%	Mediana	97,5%	RR	RR aumento 10%
	alpha	-1,11	0,29	-1,61	-1,11	-0,59		
Potencia Bruta	beta1	0,75	0,31	0,15	0,75	1,36	2,11	1,05
Urbanización	beta2	0,62	0,11	0,39	0,63	0,82	1,86	1,06
Ingresos	beta3	0,30	0,43	-0,61	0,26	1,17	1,35	1,03
Educación	beta4	0,62	0,46	-0,24	0,60	1,48	1,86	1,06
Tamaño de comuna 2	beta5	-0,96	0,05	-0,10	0,00	0,10	0,38	0,91
Tamaño de comuna 3	beta6	-0,08	0,08	-0,22	-0,08	0,07	0,92	0,99
	sigma _u	0,06	0,02	0,00	0,06	0,10		
	sigma _v	0,27	0,10	0,11	0,26	0,51		

En el caso de las mujeres, se mantiene estable como valores significativos tanto la potencia bruta, que presenta valores muy similares al modelo realizado en hombres, aumentando un 5% por cada 100 MegaWatts de aumento en la producción, como la urbanización. En el caso del resto de los parámetros, no son significativos en este modelo.

Mapa de Riesgo Relativo en mujeres según presencia de Potencia Bruta instalada



Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular Mujeres



Potencia bruta

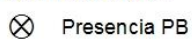


Figura 8. Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular de mujeres, según potencia bruta instalada, por comuna, Chile 2001-2010.

En la figura 8 podemos observar el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para mujeres según la presencia de Potencia bruta instalada por comuna, sin importar la cantidad de energía que produzca la planta. Se observa en este caso, a diferencia de lo sucedido en hombres, que 16 de 22 comunas con potencia bruta instalada tiene Riesgos Relativos mayores a 1, teniendo como comunas con mayores riesgos Tocopilla (RR=2,375), Valparaíso (RR=2,057) y en este caso también destacan Porvenir con un riesgo relativo de 1,99 y se suma Huasco, con un riesgo relativo de 1,797. Los valores de riesgo relativo de enfermedad cardiovascular para mujeres de cada comuna se encuentran en el Anexo 6.

Resultados según ventana temporal:

Hombres:

Al realizar la comparación entre los años 2001 – 2005 con 2006-2010 se observan sus resultados en la tabla 10:

Tabla 9. Valores de riesgo relativo según ventana temporal de presencia de Termoeléctrica y presencia de Potencia bruta instalada para hombres (2001-2005 / 2006-2010).

	2001-2005					2006-2010				
	Media	2,5%	Mediana	97,5%	RR	Media	2,5%	Mediana	97,5%	RR
TE	0,25	0,03	0,26	0,47	1,29	0,28	0,05	0,28	0,53	1,32
PB	0,69	0,08	0,69	1,35	2,01	0,72	0,05	0,72	1,41	2,06

Se obtienen datos muy similares para el riesgo relativo entre ambas ventanas temporales.

Mujeres:

Al realizar la comparación entre los años 2001 – 2005 con 2006-2010 se observan que:

Tabla 10. Valores de riesgo relativo según ventana temporal de presencia de Termoeléctrica y presencia de Potencia bruta instalada para mujeres (2001-2005 / 2006-2010).

	2001-2005					2006-2010				
	Media	2,5%	Mediana	97,5%	RR	Media	2,5%	Mediana	97,5%	RR
TE	0,32	0,08	0,32	0,56	1,37	0,24	-0,01	0,24	0,47	1,27
PB	0,98	0,35	0,97	1,61	2,67	0,47	-0,14	0,48	1,11	1,61

Los datos difieren entre una ventana temporal y otra, pero en el período 2006 – 2010 no se obtuvo significancia en los efectos, dado que en el análisis estos no se mantenían dentro del rango positivo.

Diagnóstico de Gelman-Rubins

Tabla 11. Valores de R del Diagnóstico de Gelman-Rubins para los modelos de Termoeléctrica y Potencia bruta de hombres.

Hombres		Valor R	
		Potencia Bruta	Termoeléctricas
Beta 1	Termoeléctrica / Potencia Bruta	1,02	1,01
Beta 2	Urbanización	2,08	1,35
Beta 3	Ingresos	2,26	2,21
Beta 4	Educación	5,71	1,31
Beta 5	Tamaño de comuna 2	1,10	1,93
Beta 6	Tamaño de comuna 3	1,10	1,06

Se puede observar en la tabla los valores del diagnóstico de Gelman-Rubins para los modelos de hombres, donde los valores de los Beta de las variables como Termoeléctrica

y Potencia Bruta obtienen valores de R muy cercanos a 1, por lo que en base a este tipo de medición podemos decir que los valores obtenidos para la inferencia son obtenidas de la distribución objetivo, sin importar la cadena de donde fueron tomadas, o de si son una inferencia de las tres cadenas.

Respecto al modelo realizado para Potencia Bruta como variable continua, podemos observar que entre los valores de los Beta de las covariables utilizadas tenemos muchas diferencias, como es el caso de Educación que presenta una alta variabilidad entre las cadenas utilizadas. Este efecto disminuye para los Betas de ingresos, del porcentaje de urbanización de las comunas y el tamaño de comuna. Para el caso de la inferencia del Riesgo Relativo para el caso de la Educación, se consideraría poco representativa, pese a que esta variable siempre presentó valores hacia solo un lado de la escala en todos los modelos. Esto se puede deber a la correlación que existe entre algunas de las variables, como es el caso de la Educación y los ingresos de cada comuna, generando valores del modelo que no logran alcanzar su distribución objetivo. Para el caso de ingresos y urbanización, los valores son menores. En el caso del tamaño de comuna, pese a que no se observaron diferencias importantes en el Riesgo Relativo, estas cadenas obtuvieron una buena convergencia.

En el caso del modelo realizado para las Termoeléctricas como variable categórica, los valores encontrados en el diagnóstico de Gelman-Rubins son todos cercanos a 1, teniendo como mayor valor el caso de los ingresos, que al igual que en el modelo anterior, podría presentar valores elevados debido a la correlación que existe con la variable Educación.

Tabla 12. Valores de R del Diagnóstico de Gelman-Rubins para los modelos de Termoeléctrica y Potencia bruta de mujeres.

Mujeres		Valor R	
		Potencia Bruta	Termoeléctricas
Beta 1	Termoeléctrica / Potencia Bruta	1,01	0,99
Beta 2	Urbanización	1,33	1,26
Beta 3	Ingresos	1,22	1,51
Beta 4	Educación	1,56	2,62
Beta 5	Tamaño de comuna 2	1,02	1,03
Beta 6	Tamaño de comuna 3	1,04	1,06

Se puede observar en la tabla los valores del diagnóstico de Gelman-Rubins para los modelos de Mujeres, que los valores encontrados son todos cercanos a 1, obteniendo valores elevados para Educación en el modelo de Termoeléctricas como variable categórica. Al igual que lo observado en los modelos de Hombres, esta variable se puede ver altamente correlacionada con covariables como los Ingresos por comuna, lo que genera dificultad para obtener la distribución objetivo al correr el modelo.

Los resultados expuestos anteriormente son concordantes con la hipótesis del estudio, es decir, que tanto el modelo de hombres como el de mujeres adjudica un 30% más de Riesgo Relativo promedio a las comunas que tienen termoeléctricas con una potencia bruta mayor a 50 MegaWatts, y que utilizan combustibles contaminantes para generar energía. De la misma manera, el segundo modelo realizado en base al aumento de la potencia bruta da como resultado un aumento de un 5% en el Riesgo Relativo por cada 100 MegaWatts que aumenta la potencia de las termoeléctricas en las comunas analizadas.

8- Discusión

En el presente estudio se observó que tanto la presencia de termoeléctricas como los volúmenes de producción medidos en potencia bruta instalada generaron aumento en el Riesgo Relativo de convertirse en un alta hospitalaria de enfermedad cardiovascular tanto para hombres como para mujeres. Esto se puede producir entre otras cosas por la contaminación producida por la generación eléctrica, que lleva a un aumento de la producción de múltiples elementos que generan polución ambiental, entre los que destacan los aumentos en dióxido de azufre, monóxido y dióxido de carbono, óxidos de nitrógeno y material particulado 10 y 2.5, lo que afectaría tanto a las comunas con presencia de termoeléctricas como a sus comunas vecinas (SMA, 2014) (Pope III, y otros, 2015) (Pasten, 2012).

Existen múltiples estudios realizados respecto a la presencia de contaminación con el aumento de ingresos cardiovasculares, como es el caso del estudio de Janssen y *otros* (2002) donde se encontró un alza en los ingresos hospitalarios por enfermedad cardíaca al aumentar el material particulado de 10 micras, en este caso por el uso de aires acondicionados, y vivir en zonas de alta concentración de estos como fuentes de contaminación (Janssen, Schwartz, Zanobetti, & Suh, 2002). De igual forma Mann y *otros* (2002) en una población de personas con preexistencias cardíacas (enfermedad cardíaca congestiva o arritmias) encontró que el aumento de concentración atmosférica de material particulado 10 se asociaba con el aumento de ingresos hospitalarios de estas personas por enfermedad cardíaca isquémica (Mann, y otros, 2002). Zanobetti y *otros* en el año 2009, encontraron que el aumento 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de material particulado 2,5 generaba aumento de ingresos hospitalarios de un 1,89% en enfermedades cardiovasculares en 18 ciudades de Estados Unidos (Zanobetti, Franklin, Koutrakis, & Schwartz, 2009). Duc y *otros* (2009) encontraron que existía asociación entre el nivel de polución ambiental y la falla cardíaca

en personas mayores de 65 años en Sidney (Australia) (Duc, Jalaludin, & Morgan, 2009). Kioumourtzoglou y otros (2013) encontraron que el aumento de concentración de ciclohexanos atmosféricos (parte del material particulado 2,5) generó aumento en los ingresos hospitalarios por enfermedad cardiovascular en tres ciudades de Estados Unidos (Kiomourtzoglou, Zanobetti, Schwartz, Coull, Dominici, & Suh, 2013). Cruz y otros (2015) realizó un estudio en Lisboa (Portugal) en que encontraron asociación entre el aumento de contaminantes atmosféricos, entre ellos el material particulado 2,5 y el aumento de ingresos hospitalarios (de aproximadamente 0,5%) por enfermedades circulatorias en personas entre 15 y 64 años (Cruz, y otros, 2015). De igual forma, Fernández (2015) encontró que existía un aumento de la razón de Odds de 1,005 de ingresos urgentes de enfermedad Cardiovascular y Cerebrovascular al existir un aumento de material particulado 10 (Fernandez, 2015).

Con respecto a las emisiones desde fuentes fijas Garcia-Perez y otros el año 2007 señalaron que las industrias y otras fuentes fijas generan un importante efecto en la comunidad aledaña, por la generación de grandes cantidades de compuestos nocivos y tóxicos para la salud humana, en el caso de las plantas de generación eléctrica por combustión por ejemplo genera Dióxido de carbono, Dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, dioxinas, furanos, Arsénico, Cadmio, Nickel, cloro, flúor y otros compuestos inorgánicos junto con la generación de material particulado 10 (García-Perez, y otros, 2007), que como señala Castellano y otros 2014, presentan importantes efectos en la salud cardiovascular. Algunos estudios como el de Levy y otros 2002 encontraron que la cercanía a cinco antiguas plantas de energía generó aumentos en los ingresos hospitalarios, entre ellos por enfermedad cardíaca, con una importante asociación a estratos sociales y económicos (Levy, Greco, & Spengler, 2002). En el caso de Fuks y otros (2016), encontraron asociación que se estimó a largo plazo, entre la presencia de industrias locales con el aumento de presión arterial, asociado principalmente con el

material particulado generado por industrias, a su vez, no se encontró asociación entre la hipertensión con el material particulado proveniente de industrias, sino con el proveniente desde el tráfico vehicular (Fuks, y otros, 2016). En el periodo 2009 – 2013, Platikanova y Penkova-Radicheva (2016) realizaron un estudio en Bulgaria, dado su alto nivel de industrialización y la presencia de la central termoeléctrica más grande del sudeste de Europa, donde buscaron asociación entre el nivel de polución del aire con ingresos y altas hospitalarias, en el cual se encontró que en la medida que disminuía la polución, disminuían tanto el grado como la cantidad de pacientes que ingresaban a los centros asistenciales, siendo la enfermedad cardiovascular una de las patologías más frecuentemente encontradas (Platikanova & Penkova-Radicheva, 2016). El estudio realizado por Golshahi y otros (2016) comparó la presencia de enfermedad cardiovascular en trabajadores de la industria del acero en Irán, donde se encontró que los trabajadores de esta planta, producto de la exposición al material particulado generado por la planta, presentaban disfunción sistólica cardíaca izquierda, en comparación con controles no expuestos (Golshahi, Sadeghi, Saqira, Zavar, Sadeghifar, & Roohafza, 2016).

El estudio realizado por Liu y otros el año 2012 buscó asociaciones entre la distancia a plantas generadoras de energía y la presencia de distintas patologías respiratorias entre los años 1993 y 2008 en Nueva York (Estados Unidos), encontrando que la cercanía a estas plantas de energía aumentaba el riesgo de ser un alta hospitalaria de alguna de estas causas (Liu, Lessner, & Carpenter, 2012).

En el caso del presente estudio, en su mayoría las centrales termoeléctricas se encuentran en zonas periféricas de las comunas, alejadas de centros urbanos importantes, a excepción de las ubicadas en Renca y Valparaíso. Pese a que no se realizó la medición correspondiente a distancia desde el centro urbano en este estudio, se puede asumir, en base al estudio de Liu y otros (2012) que las personas que tienen mayor

cercanía a las centrales podrían presentar un mayor porcentaje de patologías asociadas a la polución generada por las centrales termoeléctricas.

Estos estudios concuerdan con los resultados obtenidos, donde tanto para hombres como para mujeres por separado se encontró una asociación estadísticamente significativa, con aumentos del Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular de 30% en las comunas con presencia de termoeléctrica para hombres, y 35% para mujeres, mientras que para potencia bruta encontramos que por cada 100 MegaWatts de incremento en la potencia bruta, aumenta un 5% el Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular, tanto para hombres como para mujeres.

De la misma forma, hay estudios como los realizados por Goren y *otros* el año 1995, que no encontró asociación entre la presencia plantas generadoras de energía y aumento de concentración de material particulado respecto a la norma israelí, ni con la presencia de enfermedades respiratorias (Goren, Hellmann, & Glaser, 1995). Lo mismo sucedió en el estudio realizado por Ranzi y *otros* el año 2011 que no encontró asociación entre la proximidad a incineradores en Forlì (Italia) e incrementos en la morbilidad de ninguna causa estudiada, pero si con algunas causas de mortalidad por cáncer en mujeres (Ranzi, Fano, Erspamer, Lauriola, Perucci, & Forastiere, 2011).

En el caso de la Mortalidad por causas cardiovasculares se encuentran estudios con distintos resultados, como es el caso de Franklin y Schwartz el año 2008 encontraron un aumento en la mortalidad no accidental al aumentar el material particulado 2,5 en 18 ciudades de Estados Unidos, al igual que lo encontrado por Pope y *otros* 1993, Pope y *otros* 2014, Gomez-Barroso y *otros* 2015, Baccini y *otros* 2011 Li y *otros* 2015 y Romieu y *otros* en el estudio de salud y contaminación del aire en Latinoamérica (proyecto ESCALA), quienes obtuvieron resultados similares, obteniendo asociación estadística entre la contaminación a corto o a largo plazo con el aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares.

En el presente estudio existió una muy pequeña diferencia en el efecto de las fuentes fijas respecto al sexo, teniendo un riesgo relativo frente a la presencia de la termoeléctrica muy similar (1,3 en hombres y 1,35 en mujeres) y lo mismo sucede en el caso del modelo generado en base a potencia bruta (2,10 en hombres y 2,11 en mujeres). En algunos de los estudios revisados esta variable es tomada como un confusor clásico en el estudio de Liu y otros (2012), mientras que en el caso de Chen y otros (2012) que buscó asociación entre contaminación por material particulado 10 y mortalidad diaria, encontró que las mujeres presentan mayor riesgo (Chen, y otros, 2012).

Diversos estudios han considerado entre sus variables en estudio y han encontrado una asociación entre la vida urbana/rural con distintas patologías, entre estos tenemos el estudio realizado en China 2014, en Shenzhen, considerada una de las grandes provincias de este país, donde encontraron que el nivel de urbanidad de la región donde se vive tiene relación con el nivel de hipertensión (Wang, y otros, 2014), tal como lo postula Castellano (2014), los factores estructurales de la ciudad influyen en el deterioro de la salud, y entre ellos se cuenta la conformación de la ciudad, los cambios en los hábitos alimenticios, el sedentarismo, englobados en el estrés psicosocial (Castellano J. , Narula, Castillo, & Fuster, 2014). En el presente estudio, el porcentaje de población urbana aumentó el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, tanto para hombres como para mujeres. Caso contrario de lo observado, es lo obtenido el año 2014 en Suiza, donde se demostró que al aumentar el nivel de ruralidad de una zona se observa un aumento en las hospitalizaciones evitables, dado que son un tipo de individuo que llega tarde a consultar por enfermedades que podrían ser tratadas en forma ambulatoria (Berlin, Busato, Rosemann, Djalali, & Maessen, 2014).

En el presente estudio, las variables como educación e ingresos fueron medidas, obteniendo que en hombres, para los modelos de Potencia Bruta y presencia de Termoeléctrica que a medida que aumenta el nivel de ingresos en la comuna, aumenta el

Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular, mientras que en el caso de la educación, en la medida que aumenta el nivel de educación en una comuna, disminuye el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular. Para el caso de los modelos realizados en mujeres, la mayoría de estos valores no fueron representativos, teniendo solo como valor representativo el de nivel de educación de la comuna en el modelo de presencia de termoeléctrica, en donde se encontró que en la medida que aumenta el nivel de educación en una comuna, aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en mujeres. Este tipo de variable se ha utilizado en otros estudios, siendo considerados en general como parte de las covariables que generan confusión en los resultados. Un ejemplo de esto es el estudio realizado el año 2012 en New York, donde el ingreso medio por hogar se midió y se utilizó como parte del modelo, pero sus resultados no fueron analizados por ser considerada confusora (Liu, Lessner, & Carpenter, 2012). En el caso del estudio realizado en Estados Unidos 1980 – 2010, se encontró que en la medida que aumenta el ingreso medio del hogar, aumenta la esperanza de vida de las personas (Baccarelli, y otros, 2016).

De los resultados obtenidos se puede tener en consideración que el efecto de la presencia de planta Termoeléctrica en la comuna genera un aumento en el Riesgo Relativo de la población de transformarse en un alta hospitalaria de enfermedad cardiovascular.

El presente trabajo tiene dos tipos de resultados, los cuales en su forma son igualmente válidos, uno evidenciando el efecto a nivel de comuna de la presencia de una central termoeléctrica con las características utilizadas (tipo de combustible utilizado, nivel de producción e inicio del funcionamiento) y el otro cuantificando el efecto que puede tener la producción de energía dependiente de la cantidad de MegaWatts generados.

Cabe destacar que el presente estudio existen múltiples limitaciones, entre las cuales se cuentan la falta de mediciones seriadas agregadas a nivel de comuna en Chile de algunas

variables que podrían interferir con los resultados observados, como son la información sobre contaminación en comunas con menor población, información sobre contaminación vehicular en todas las comunas de Chile, información acerca de los hábitos de las personas, de sus formas de vida, y sus costumbres, como también de la preexistencia de patologías. Un efecto interesante de medir, para el cual no se presenta información detallada es la migración de personas entre comunas, dado que los resultados esperados se basan en un efecto crónico de las fuentes contaminantes, para lo que se requiere de una población estable viviendo en la zona.

Es por esto que se recomienda la generación de nuevos estudios, en que estas variables puedan ser medidas y cuantificadas para poder generar modelos que tengan una mayor precisión en los resultados obtenidos.

9- Conclusiones

- La presencia de termoeléctricas aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres.
- Por cada aumento de 100 MegaWatts de potencia bruta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular aumenta un 5% tanto para hombres como para mujeres.
- No se observa una diferencia en la ventana temporal utilizada con las variables en estudio.

10- Bibliografía

- Acuña, E., Perez, J., Villalon, J., & Villalos, G. (2002). Proyeccion de población Chile 2002 - 2020. Santiago, Chile.
- Arango, D., Ortega, D., & Olaya, J. (Noviembre de 2009). Modelación del número de homicidios vía regresión de Poisson. *Heurística*, 16.
- Baccarelli, A., Hales, N., Burnett, R., Jarrett, M., Mix, C., Dockery, D., y otros. (2016). Particulate air pollution, exceptional aging, and rates of centenarians: a nationwide analysis of United States, 1980 - 2010. *Enviromental Health perspective*, 1-26.
- Bayes, T. (1764). An essay toward solving a problem in the doctrine of chances. *Philosophical Transactions of the royal society of London*, 53.
- Berlin, C., Busato, A., Rosemann, T., Djalali, S., & Maessen, M. (2014). Avoidable hospitalizations in Switzerland: a small area analysis on regional variation, density of physicians, hospital supply and rurality. *BCM Health services research*, 14(1), 1-10.
- Bermudes, J., & Beamonte, E. (1993). Análisis de Bayesiano de Datos de supervivencia utilizando muestreo de Gibbs. *Estadística Española*, 35(134).
- Besag, J., York, J., & Mollie, A. (1991). Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics. *Annals of the institute of Statistical Mathematics*, 43(1).
- Borja, V. (Noviembre de 2000). Estudios Ecológicos. *Salud pública Mexicana*, 42(6).
- Brook, R. (2008). Cardiovascular effects of air pollution. *Clinical science*, 115, 175:187.
- Brooks, S., & Gelman, A. (1998). General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *Journal of computational and graphical statistics*, 7(4), 434 - 455.
- Cambra, K., Martinez-Rueda, T., Alonso-Fustel, F., Cirada, F., Ibañes, B., Esnaola, S., y otros. (2010). Mortality in small geographical areas and proximity to air polluting industries in the Basque country (Spain). *Occupational enviromental medicine*.

- Canavos, G. (1988). Algunas distribuciones discretas de probabilidad. En G. Canavos, *Probabilidad y Estadística aplicaciones y métodos* (págs. 88-129). México: Mc Graw Hill.
- Caro, S. (2004). Detección multiusuario CDMA basada en procesos Gaussiano. Sevilla, España.
- Castellano, J., Narula, J., Castillo, J., & Fuster, V. (2014). Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. *Revista Española de Cardiología*.
- Castellano, J., Narula, J., Castillo, J., & Fuster, V. (2014). Promoción de la salud cardiovascular global: Estrategias, retos y oportunidades. *revista Española de cardiología*, 67(9), 724-730.
- Cavada, G. (Abril de 2011). Modelación estadística: La regresión de Poisson. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 4(2).
- Chen, R., Kan, H., Chen, B., Huang, B., Bai, Z., Song, G., y otros. (2012). Association of particulate air pollution with daily mortality, The China air pollution and health effects study. *American Journal of Epidemiology*, 175(11), 1173-1181.
- CNE. (2016). *Generación Bruta SIG-SING*. Santiago, Chile.
- Cruz, A., Sarmiento, S., Almeida, S., Silva, A., Alves, C., Freitas, M., y otros. (2015). Association between atmospheric pollutants and hospital admissions in Lisbon. *Environmental science and pollution research*, 22(12), 5500-5510.
- Cuzick, J., & Elliot, P. (1996). Small-Area studies: purpose and methods. En P. Elliot, J. Cuzick, D. English, R. Stern, P. Elliot, J. Cuzick, D. English, & R. Stern (Edits.), *Geographical and environmental epidemiology methods for small area studies* (págs. 14-21). Oxford: Oxford University Press.
- DIRECON. (12 de Diciembre de 2015). *Dirección General de Relaciones Económicas Internacionales*. Obtenido de <http://www.direcon.gob.cl/ocde/>

- Dockery, D., Pope III, A., Xu, X., Spengler, J., Ware, J., Fay, M., y otros. (1993). An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The new england journal of medicine*, 329(24), 1753-1759.
- Dockery, D., Speizer, F., Stram, D., Ware, J., & Spengler, J. (1989). Effects of Inhalable Particles on Respiratory Health of. *American Rev. of respiratory disease*, 139, 587-594.
- Duc, H., Jalaludin, B., & Morgan, G. (2009). Associations between air pollution and hospital visit for cardiovascular diseases in the elderly in Sydney using Bayesian statistical methods. *Australian and New Zeland Journal of Statistics*, 51(3), 289 - 303.
- Dupont, W. (2009). Multiple poisson regression model. En W. Dupont, & W. Dupont (Ed.), *Statistical Modeling for Biomedical Researchers: A Simple Introduction to the Analysis of Complex Data* (págs. 295-319). Cambridge: Cambridge University Press.
- Edgar, A. (2013). *Introduccion a la Inferencia Estadística Bayesiana*. (E. A. española, Ed.) Madrid: Editorial académica Española.
- Fernandez, I. (2015). Estudio de los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud en la comarca de Safor (2010-2014): ingresos hospitalarios respiratorios y cardiacos. Gandia, Valencia, España.
- Fernandez-Navarro, P., García-Perez, J., Ramis, R., Boldo, E., & Lopez-Abente, G. (2012). Proximity to mining industry and cancer mortality. *Science of the total environment*, 66-73.
- Figueroa, G. (2005). La fecundidad y su relación con variables socioeconómicas, demográficas y educativas aplicando el modelo de regresión de Poisson. Lima, Perú.

- Fuks, K., Weinmayr, G., Hennig, F., Tzvián, L., Moebus, S., Jakobs, H., y otros. (2016). Association of long-term exposure to local industry and traffic specific particulate matter with arterial blood pressure and incident hypertension. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219, 527-535.
- Galan, I., Arangué, E., Gandarillas, A., Ordoñez, J., & Aragonés, N. (1999). Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. Resultados del proyecto EMECAM en la ciudad de Madrid 1992-1995. *revista Española de Salud Pública*, 73, 243-252.
- García-Pérez, J., Boldo, E., Ramis, R., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., y otros. (2007). Description of industrial pollution in Spain. *BCM Public Health*, 7-40.
- García-Pérez, J., Fernández-Navarro, P., Castello, A., López-Cima, M., Ramis, R., Boldo, E., y otros. (2013). Cancer mortality in towns in the vicinity of incinerators and installations for the recovery of disposal of hazardous waste. *Environment international*, 31-44.
- Golshahi, J., Sadeghi, M., Saqira, M., Zavar, R., Sadeghifar, M., & Roohafza, H. (2016). Exposure to occupational air pollution and cardiac function in workers of the Steel industry, Iran. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 11759 - 11765.
- Goren, A., Hellmann, S., & Glaser, E. (1995). Use of outpatient clinics as health indicator for communities around a Coal-Fired Power Plant. *Environmental Health Perspectives*, 103(12), 1110-1115.
- Hernández, M., Garrido, F., & López, S. (Marzo de 2000). Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública Mexicana*, 42(2).
- Hervada, X., Naveira, G., Santiago, M., Mujica, O., Vázquez, E., Silva, L., y otros. (2012). Recuperado el 15 de Julio de 2014, de Innovación e Gestión de Salud Pública: <http://dxsp.sergas.es>
- IEA. (2011). *World Energy Outlook*. Paris, Francia.: International Energy Agency.

- IOM (Institute of Medicine). (2010). *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. (V. Fuster, & B. Kelly, Edits.) Washington: The National Academies Press.
- Jadue, L., Vega, J., Escobar, M. C., Delgado, I., Garrido, C., & Lastra, P. (1999). Factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles: Metodología y resultados globales de la encuesta de base del programa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades no Transmisibles). *Revista Electrónica*.
- Janssen, N., Schwartz, J., Zanobetti, A., & Suh, H. (2002). Air conditioning and source specific particles as modifiers of the effect of PM10 on hospital admissions for heart and lung disease. *Environmental Health Perspectives*, 110(1), 43-49.
- Joyce, J. (2008). Recuperado el 8 de Julio de 2014, de The Standford Encyclopedia of philosophy: <http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entires/bayes-theorem>
- Ju, H., & Yoo, S. (2014). Using the fuzzy set theory to developing an environmental impact assessment index for a thermal power plant. *Quality & Quantity*, 48(2), 673 - 680.
- Ju, H., & Yoo, S. (2014). Ussing te Fuzzy set theory to developing a enviromental impact assessment index for a thermal power plant. *Quality & Quantity*, 40(2), 673-680.
- Kiomourtzoglou, M., Zanobetti, A., Schwartz, J., Coull, B., Dominici, F., & Suh, H. (2013). The effect of primary organic particles on emergency hospital admissions among the elderly in 3 US cities. *Environmental Health*, 12(1), 48-68.
- Lawson, A., Browne, W., & Vidal, C. (2003). Bayesian Hierarchical Modelling. En A. Lawson, W. Browne, C. Vidal, S. Senn, & V. Barnett (Edits.), *Disease Mapping whit WinBugs and MLWin* (págs. 17-29). Chichester: John Wiley & Sons Ltda.
- Lawson, A., Browne, W., & Vidal, C. (2003). Relative Risk estimation. En A. Lawson, W. Browne, C. Vidal, S. Senn, & V. Barnett (Edits.), *Disease Mapping with WinBugs and MLWin* (págs. 115-154). Chichester: John Wiley & Sons.

- Lawson, A., Browne, W., & Vidal, C. (2003). WinBugs Basics. En A. Lawson, W. Browne, & C. Vidal, *Disease Mapping with WinBugs and MLWin* (págs. 45-74). Chichester: John Wiley & Sons.
- Levy, J., Greco, S., & Spengler, D. (2002). The importance of population susceptibility for air pollution risk assesment: A case study of power plants near Wshington, DC. *Enviromental Health Perspectives*, 110, 1253 - 1260.
- Liu, X., Lessner, L., & Carpenter, D. (2012). Association between residential proximity to Fuel-Fire Power Plant and hospitalization rate for respiratory disease. *Enviromental Health perspectives*, 120(6), 807-810.
- Long, S., & Freese, J. (2001). Models for count outcomes. En S. Long, & J. Freese, *Regression models for categorical dependent variables using Stata* (págs. 223-262). Texas: Stata Press.
- Lopez de Castilla, C. (2011). *Estadística Bayesiana* (Primera edición ed.). (U. N. Molina, Ed.) Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina.
- Lopez-Abente, G., Fernandez-Navarro, P., Boldo, E., Ramis, R., & García-Perez, J. (2012). Industrial pollution and pleural cancer mortality in Spain. *Science of the total environment*, 57-62.
- Mann, J., Tager, I., Lurmann, F., Segal, M., Quesenberry, C., Lugg, M., y otros. (2002). Air pollution and hospital admissions for isquemic hearth disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Enviromental Health Perspectives*, 110(12), 1247 - 1252.
- Mardones, C., Saavedra, A., & Jimenez, J. (2015). Cuantificación económica de los beneficios de salud asociados a la reducción de la contaminación por PM(10) en Concepción Metropolitan, Chile. *Revista Médica de Chile*, 143, 475-483.
- Ministerio de Salud, C. (2015). *Departamento de Estadísticas e información de Salud*.

- Morguensten, H. (2008). Ecologic Studies. En K. Rothman, S. Greenland, T. Lash, & S. Seigafuse (Ed.), *Modern Epidemiology* (págs. 511-532). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Navarrete, C., & Cartes-Velásquez, R. (Febrero de 2014). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en comunidades Pehuenches. *Revista Médica Electrónica*, 39(1).
- Ocaña, R., Daponte, A., Gutierrez, P., Mayoral, J., Gurucelain, J., Maldonado, J., y otros. (1999). Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. Resultados del proyecto EMECAM en la ciudad de Sevilla 1992-1996. *Revista Española de Salud Pública*, 73, 259-265.
- Palomo, I., Torres, G., Alarcón, M., Maragaño, P., Leiva, A., & Mujica, V. (Julio de 2006). Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos en una población de estudiantes Universitarios en la región centro sur de Chile. *Revista Española de Cardiología*, 59(11).
- Pardo, S. (2014). *Análisis Bayesiano del efecto de Termoeléctricas sobre la mortalidad cardiovascular a nivel comunal*. Tesis Magister en Bioestadísticas, Universidad de Chile, Instituto de salud pública, Santiago.
- Pasten, C. (2012). Chile, energía y desarrollo. *Obras y Proyectos*, 11, 28-39.
- Pfeiffer, D., Robinson, T., Stevenson, M., Stevens, K., Roger, D., & Claments, A. (2008). Identifying factors associated with the spatial distribution of disease. En D. Pfeiffer, T. Robinson, M. Stevenson, K. Stevens, D. Roger, & A. Claments, *Spatial Analysis in epidemiology* (págs. 81-109). New York: Oxford University Press.
- Platikanova, M., & Penkova-Radicheva, M. (2016). Observable Effects of atmospheric pollution in outpatient and inpatient in Bulgaria. *Iran Journal of Public Health*, 45(4), 515-522.

- Pope II, A., & Dockery, D. (2012). Health effects of fine particulate air pollution: Lines that connect. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 6(56), 709-742.
- Pope III, A., Turner, R., Jerrett, M., Gapstur, S., Diver, R., Krewsky, D., y otros. (2015). Relationship between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *American Heart Association*, 116, 108-115.
- Pope, C., Brook, R., Brunett, R., & Dockery, D. (2011). How is cardiovascular disease mortality risk affected by duration and intensity of fine particulate matter exposure? An integration of the epidemiologic evidence. *Air Qual Atmos Health*, 4-14.
- Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. (2013).
- Ranzi, A., Fano, V., Erspamer, L., Lauriola, P., Perucci, C., & Forastiere, F. (2011). Mortality and Morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment. *Environmental Health*, 10(1), 10:22.
- Romieu, I., Gouveia, N., Cifuentes, L., de Leon, A., Junger, W., Vera, J., y otros. (2012). Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Health Effects Institute*, 171, 5_86.
- Rothman, K., Greenland, S., & Lash, T. (2008). Types of epidemiologic studies. En K. Rothman, S. Greenland, T. Lash, & S. Seigafuse (Ed.), *Modern Epidemiology* (págs. 87-100). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins .
- Saurina, C., Barcelo, M., Sáez, M., & Tobias, A. (1999). Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. Resultados del proyecto EMECAM en la ciudad de Barcelona 1991-1995. *Revista Española de Salud Pública*, 73, 199-207.
- Simkiss, D., Edmond, K., Bose, A., Troy, S., & Bassat, Q. (2004). *Journal of tropical Pediatrics*. Recuperado el 30 de Julio de 2014, de Oxford University Press: http://www.oxfordjournals.org/our_journals/tropej/online/ma_chap13.pdf

- SMA. (2014). *Guía de aspectos ambientales relevantes para Termoeléctricas*.
Superintendencia del Medio Ambiente.
- Szklo, M., & Nieto, F. (2014). Basic study designs in analytical epidemiology. En M. Szklo, F. Nieto, & M. Johnson (Ed.), *Epidemiology: Beyond the basics* (págs. 3-45).
Burlington: Jones & Barlett Learning.
- Torres, F. (2014). *Métodos Bayesianos en Salud Pública*.
- Wang, Z., Du, Q., Liang, S., Nie, K., Lin, D., Chen, Y., y otros. (2014). Analysis of the spatial variation of hospitalization admission for hypertension disease in Shenzhen, China. *International journal of environmental research and public health*, 11(1), 713-733.
- Wilkinson, P., Thakrar, B., Walls, P., Landon, M., Falconer, S., Grundy, C., y otros. (1999). Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occupational Environmental Medicine*, 577-580.
- Zanobetti, A., Franklin, M., Koutrakis, P., & Schwartz, J. (2009). Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environmental Health*.

11- Anexos

Anexo 1: certificado extendido por el comité de ética



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

CERTIFICACIÓN

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, en sesión del 28 de agosto de 2012, certifica que en el proyecto titulado: **"Análisis de la mortalidad y morbilidad asociado a contaminación en Chile: Efecto de megafuentes"**, cuyo académico principal es el **Prof. Pablo Ruiz R.**, del Escuela de Salud Pública, División de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, no tiene contemplado trabajar con seres humanos ni muestras humanas, se trabajará con información sobre eventos en salud agregada a nivel de comunas y de acceso público a través del Dpto. de Estadísticas e Información en Salud-DEIS y también usarán información sobre fuentes de contaminación disponible en el Ministerio del Medio Ambiente.

Se extiende el presente certificado para ser presentado al Concurso FONIS 2012.

Santiago, 31 de agosto de 2012.

A handwritten signature in black ink is written over a blue circular stamp. The stamp contains the text: "UNIVERSIDAD DE CHILE", "COMITE DE ETICA PARA INVESTIGACION EN SERES HUMANOS", and "FACULTAD DE MEDICINA".

Sra. Marianne Gaudlitz H.
Vicepresidenta

MGH/mva

Anexo 2

<https://www.dropbox.com/s/ya9fkwoolpqh0ww/Anexo%202.docx?dl=0>

Anexo 3

<https://www.dropbox.com/s/hrxal5wn0d7vsh1/Anexo%203.docx?dl=0>

Anexo 4

<https://www.dropbox.com/s/xdlnm3g8h297rhj/Anexo%204.docx?dl=0>

Anexo 5

<https://www.dropbox.com/s/ac2z70rddz4g4y3/Anexo%205.docx?dl=0>

Anexo 6

<https://www.dropbox.com/s/1gvp92gugltj9ab/Anexo%206.docx?dl=0>