

MODELOS DE EDAD, PERIODO Y COHORTE EN EPIDEMIOLOGÍA SOCIAL. SU APLICACIÓN A UN CASO RIOJANO*

ENRIQUE RAMALLE GÓMARA**

RESUMEN

La epidemiología social trata de conocer los determinantes sociales de los estados de salud, para comprender por qué algunas personas enferman y mueren y otras no. Los modelos de edad, periodo y cohorte son una herramienta analítica para discernir por qué se producen cambios en la mortalidad en una población a lo largo del tiempo. Estos cambios pueden deberse al envejecimiento de la población, al hecho de nacer en un periodo determinado o al compartir la experiencia de una cohorte o grupo. La metodología se ilustra en relación a la mortalidad por cáncer de mama en La Rioja.

Palabras clave: estadísticas vitales, mortalidad, epidemiología social, modelos edad, periodo y cohorte.

Social epidemiology seeks to establish the social determinants of health states, to understand why some people become ill and die and others do not. The models of age, period and cohort are an analytic tool to discern why there are changes in the mortality of a population over time. These changes may be due to an aging population, the fact of having been born at a given period or to share the experience of a cohort or group. The methodology is illustrated in relation to breast cancer mortality in La Rioja.

Key words: Vital Statistics, Mortality, Social epidemiology, Age-period-cohort models.

* Este trabajo fue premiado en la XIX edición del premio de investigación "Enfermería Riojana" por el Colegio Oficial de Enfermería de La Rioja. Registrado el 17 de abril de 2009. Aprobado el 15 de mayo de 2009.

** Instituto de Estudios Riojanos.

1. LA EPIDEMIOLOGÍA COMO CIENCIA SOCIAL

La palabra epidemiología procede de los vocablos griegos “epi” (encima, sobre, arriba), “demos” (pueblo, gente) y “logos” (razonamiento, estudio o ciencia), por lo que, literalmente, significaría “Estudio o ciencia sobre los pueblos” (Trostle, J.A., 2005)¹. La epidemiología es tanto un conjunto de métodos como una forma de razonamiento dirigidos a medir los fenómenos de salud y de enfermedad y sus determinantes para extraer conclusiones útiles generalmente aplicables a una población (Pollán, M., 2004). Los dos supuestos principales sobre los que descansa la epidemiología son: 1) Las enfermedades humanas no ocurren por azar y 2) Las enfermedades humanas tienen factores causales y factores preventivos que pueden ser identificados a través de investigaciones sistemáticas en diferentes poblaciones (Hennekens, C.H. y Buring, J.E., 1987).

La constatación de que los fenómenos de morbilidad y de mortalidad no afectan por igual a todas las poblaciones viene de lejos, pero es a partir del siglo XVII cuando se inician diferentes estudios que tratan de cuantificar las variaciones de enfermedad y muerte que se producen en ciertas áreas geográficas y de relacionar estas circunstancias con los contextos de pobreza, hacinamiento y condiciones laborales insalubres (Hamui, A. *et al.* 2005). Hacia mitad del siglo pasado comienza a hablarse de “epidemiología social”² como una rama de la epidemiología que estudia la distribución social y los determinantes sociales de los estados de salud (Segura, J. 2006). En último extremo trata de comprender por qué algunas personas enferman y mueren y otras no, es decir identifica los patrones de enfermedad y muerte en una población. El término no está exento de una cierta redundancia, ya que toda epidemiología es social, puesto que su campo de estudio son las enfermedades en su conjunto, no en cuanto afectan a una persona en particular³.

1. Una explicación etimológica alternativa al origen de la palabra “Epidemiología” es la que ofrece el profesor Enrique Nájera, haciéndola derivar de *epidemeion*. Él dice: “Hasta donde llegan nuestros conocimientos los términos “epidémico” y “endémico” se derivaron de *epidemeion* y *endemeion*. Hipócrates usó esas palabras en la Escuela de Cos hace 2400 años, como medio de incorporar una perspectiva comunitaria a la comprensión de las enfermedades que visitan a la comunidad —el verbo *epidemeion* significa ‘visitar’— de las que residen en ella” BUCK, C., NÁJERA, E., LLOPIS, A., TERRIS, M. (1988) Discusión. En: El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Pp. 3-17. Organización Panamericana de la Salud, Washington. Esta interpretación ha sido criticada por considerar que visitar en griego es *epikétoma* y no *epidemeion*. NARANJO, P. (1993) ¿Qué es la epidemiología? Bol Of Sanit Panam 114: 464-467.

2. La palabra “Epidemiología” fue acuñada por primera vez por un español, Joaquín Villalba, cuando publica en el año 1802 la obra “Epidemiología Española”, una crónica de epidemias en España. KRIEGER, N. (2000) Epidemiology and social sciences: towards a critical reengagement in the 21st century. *Epidemiol Rev* 22: 155-163.

3. Nancy Krieger se refiere a esta redundancia diciendo: “Después de todo, ¿no es “social” toda la epidemiología? En la medida en que las personas son simultáneamente organismos sociales y biológicos, ¿hay algún proceso biológico que se exprese desprovisto de contexto social o algún proceso social que no sea mediado por la realidad corporal

2. LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y EL ANÁLISIS DE TENDENCIAS EN MORTALIDAD A MEDIO Y LARGO PLAZO

Uno de los fenómenos bien conocidos y estudiados dentro del campo social de la epidemiología ha sido el conjunto de cambios que se produjeron en los patrones de enfermedad y muerte en el pasado siglo. Este cambio se suele denominar “transición demográfica”, aunque quizá sería más apropiado denominarlo “transición sanitaria o epidemiológica”⁴. Los países industrializados han tenido cambios importantísimos en las condiciones de vida durante el siglo XX. Se produjeron enormes mejoras en aspectos relacionados con la salubridad, el alcantarillado, la vivienda, la alimentación, o la higiene personal y colectiva. Por otro lado, el siglo XX, fue el siglo del progreso tecnológico, que permitió diferentes avances en el campo médico, tales como la identificación de microorganismos responsables de numerosas enfermedades, el desarrollo de antibióticos o de vacunas. Tanto es así que el hombre creyó poder dominar la naturaleza⁵. Estos avances influye-

de nuestros cuerpos esencialmente generativos y mortales? Pero, pese a la aparente perogrullada, reconocida desde los tiempos de la fundación de la epidemiología como disciplina científica a principios del siglo XIX, de que son los procesos sociales y biológicos los que, intrínsecamente, determinan la salud de la población, no toda la epidemiología es “epidemiología social”. La “epidemiología social”, se distingue por su empeño en investigar explícitamente los determinantes sociales de las distribuciones de la salud, la enfermedad y el bienestar en las poblaciones, en vez de tratar dichos determinantes como un simple trasfondo de los fenómenos biomédicos. KRIEGER, N. (2002) Glosario de Epidemiología Social. *Boletín Epidemiológico/OPS* 23: 7-11.

4. La transición demográfica ha prestado más atención a los cambios en la fecundidad, que a las modificaciones que han llevado a un descenso en la mortalidad durante el pasado siglo XX. Por ello, algunos autores han propuesto el término “transición sanitaria” para referirse al análisis de las razones del descenso de la mortalidad y los cambios en las condiciones de salud de las poblaciones. Por otro lado, la “transición epidemiológica”, estudia los cambios en el patrón epidemiológico a lo largo de dicho período, mostrando como, por un lado, se produjo una reducción de la mortalidad infantil y juvenil y por tanto un aumento de la esperanza de vida al nacer, y, por otro, cómo se pasó de una etapa dominada por los fallecimientos debidos a las enfermedades infecciosas (cólera, peste, viruela, etc.), a otra en la que las enfermedades predominantes eran las no infecciosas (cáncer, cardiovasculares, o accidentes, por ejemplo). ROBLES, E., GARCÍA-BENAVIDES, F., BERNABEU, J. (1996) La transición sanitaria en España desde 1900 a 1990. *Rev Esp Salud Publica* 70: 221-233.

5. A este respecto, cabe recordar la desmedida ilusión depositada en que la tecnología daría al hombre el instrumento para dominar el mundo. Esta visión colectiva recorrió, sobre todo, el primer cuarto del siglo XX, y estaba teñida de cierta prepotencia. Ortega y Gasset no fue inmune a este ambiente y escribe, en “La rebelión de las masas”: “¿Qué le importa al hombre medio actual no ser más rico que otros, si el mundo lo es y le proporciona magníficos caminos, ferrocarriles, telégrafo, hoteles, seguridad corporal, anestésicos o aspirinas? ... Cada día [la ciencia empírica] facilita un nuevo invento que ese hombre medio utiliza, cada día se produce un nuevo analgésico o vacuna, del que ese hombre medio se beneficia. Todo el mundo sabe que, no cediendo la inspiración científica, si se triplicasen o decuplicasen los laboratorios, se multiplicarían automáticamente, riqueza, comodidades, salud, bienestar”. ORTEGA Y GASSET, J. (1983) *Obras Completas*, IV, Madrid, Alianza. Pp: 198-199.

ron sustancialmente en el perfil epidemiológico de las poblaciones, modificando tanto la morbilidad como la mortalidad, lo cual se vio seguido de importantes repercusiones demográficas.

Este cambio fue denominado en 1971 “transición epidemiológica” por Abdel Omran para explicar la relación entre la situación de morbimortalidad de un país y sus cambios demográficos. Desde una situación inicial con una baja esperanza de vida al nacer, una elevada fecundidad y mortalidad y con un predominio de enfermedades infecciosas, se pasó a sociedades con elevada esperanza de vida, baja fecundidad y mortalidad y con enfermedades de tipo degenerativo o cardíaco como responsables de los fenómenos de morbilidad y de mortalidad (Omran, A.R., 1971). Omran fue criticado por presentar una situación excesivamente optimista (Gaylin, D.S. y Kates, J., 1997). Según sus críticos la aparición de enfermedades emergentes o reemergentes, tales como el sida ha puesto en tela de juicio el modelo de avance lineal de Omran.

La propuesta de Omran, a pesar de las críticas que ha recibido, es útil porque proporciona un modelo teórico desde el que analizar la relación entre los cambios demográficos y sus determinantes epidemiológicos y sociales. La tendencia de las enfermedades es un reflejo de un complicado conjunto de factores sociales, epidemiológicos y demográficos. Por ejemplo, el mero hecho de que se aumente la longevidad facilita la aparición de determinadas enfermedades, tales como el cáncer o las enfermedades del corazón (Wahdan, M.H., 1996). El caso del cáncer es paradigmático: la edad avanzada se ha considerado como el más potente carcinógeno, puesto que se incrementa el periodo de exposición a potenciales sustancias dañinas (DePinho, R.A., 2000).

3. LOS MODELOS EDAD – PERIODO – COHORTE

El análisis de las tendencias en la mortalidad puede realizarse con diferentes técnicas o modelos. Se pueden realizar, entre otros, análisis de series temporales, modelos de regresión lineal o modelos de regresión de Poisson. Recientemente se dispone de otra metodología, basada en regresión de Poisson, denominada modelos segmentados de regresión de Poisson, o modelos de regresión log-lineal de joinpoint⁶. Todos ellos tratan de analizar el efecto que tiene el paso del tiempo, que se comporta como variable independiente o predictora, sobre las tasas de mortalidad o morbilidad. Así, son capaces de cuantificar el porcentaje promedio de cambio que las tasas aumentan o disminuyen por cada año que pasa. Los modelos de joinpoint, además, pueden identificar si en una serie se ha producido un cambio significativo en la tendencia, pasando, por ejemplo, de una situación de crecimiento en la tasa a otra de descenso (Kim, H.J. *et al.* 2000).

6. Una explicación sobre los modelos puede encontrarse en RAMALLE-GÓMARA, E. (2005) Mortalidad por cáncer en La Rioja, periodo 1991 a 2000, Instituto de Estudios Riojanos, Logroño.

Por otro lado, los modelos llamados de edad-periodo-cohorte (EPC) asumen que el logaritmo de una tasa de mortalidad es la suma de tres componentes que representan el efecto de la edad, los periodos de defunción y la cohorte de nacimiento (Arbeev, K.G. *et al.* 2005). Es decir, las tasas de muerte pueden cambiar porque cambie la edad de la población⁷, porque una cohorte, o grupo de nacimiento, haya estado expuesta a un riesgo especial o, finalmente, porque en un período determinado se ha introducido un factor nuevo que modifica las posibilidades de morir⁸.

El efecto de la edad representa el cambio en las tasas de mortalidad debido a la edad cronológica. Cuando se produce este efecto, las tasas aumentan o disminuyen independientemente de la cohorte de nacimiento.

El efecto periodo, también conocido como efecto calendario, representa los cambios que se producen en las tasas y que están influidos por factores que se han dado en un momento concreto del tiempo. Estos cambios afectan a todos los grupos de edad y a todas las cohortes o generaciones. Por ejemplo, en el caso de la mortalidad por sida, se produjo un efecto periodo con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Estos tratamientos han logrado disminuir la mortalidad en todos los grupos de edad y en todas las cohortes de nacimiento a partir del periodo de 1996 (Rius, C. *et al.* 2006).

Finalmente, se produce efecto cohorte cuando las tasas de mortalidad varían en función del año en que se haya nacido y esto independientemente de la edad. Los efectos cohorte afectan a sucesivos grupos de edad en sucesivos periodos de tiempo (Robertson, C., Gandini, S. y Boyle, P., 1999) y están determinados por la exposición a factores de riesgo o a estilos de vida.

4. EL CASO DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

La mortalidad por cáncer de mama en La Rioja es susceptible de análisis mediante modelos de edad-periodo-cohorte. Por un lado, el cáncer de mama presenta un efecto edad, ya que es rara la aparición de defunciones en menores de 30 años, la frecuencia aumenta hasta los 50, para luego ralentizarse antes de volver a crecer (Rodríguez, M.C. y Villar, F., 1998). También es presumible que pueda producirse un efecto periodo motivado por la introducción de los programas de detección precoz de esta enfermedad o por la modificación de las técnicas quirúrgicas o de los tratamientos em-

7. Es evidente que si la población envejece, la tasa de mortalidad aumenta porque hay más personas de edad avanzada cuya probabilidad de morir es mayor.

8. Un ejemplo de efecto periodo es el que se produjo tras la prohibición en EEUU del consumo de alcohol (1920-1933), donde disminuyeron las tasas de mortalidad por cirrosis en todos los grupos de edad de personas adultas. KLEINBAUM, D.G., KUPPER, LL., MORGENSTERN, H. (1982) *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*, Van Nostrand Reinhold, New York. Pp: 130-133.

pleados para su curación. También podría haberse producido un efecto cohorte porque las sucesivas generaciones de nacimiento hubieran estado expuestas de diferentes tipos de riesgos relacionados con esta enfermedad.

Identificación de los grupos de edad, periodos de defunción y cohorte de nacimiento

Dado que los fallecimientos por cáncer de mama son muy raros antes de la edad de 30 años (Rodríguez, M.C. y Villar, F., 1998), el análisis de los modelos EPC se ha restringido a los fallecimientos ocurridos en mujeres de 30 y más años. Con ello se pretende evitar o reducir la variación aleatoria debida al pequeño número de casos en esas edades (La Vecchia, C. *et al.* 1998). No se han puesto límites para las edades más avanzadas por ser la esperanza de vida en las mujeres riojanas cercana a los 85 años (Izco, N. 2007).

Los fallecimientos y las poblaciones se han resumido en grupos de quinquenales. Para el caso de la edad (A), existen 12 grupos, de forma que el grupo de edad más joven (30 a 34 años) toma el valor $A=1$, el segundo (35 a 39 años), $A=2$ y así hasta $A=12$ (85 y más años). En el caso de los periodos de defunción se han definido seis: $P=1$ representa el periodo más antiguo (1976 a 1980) y $p=6$ el más actual (2001 a 2005).

Las cohortes de nacimiento se han calculado como Periodo menos Edad. Como los grupos de edad y los periodos tienen una amplitud de cinco años la cohorte de nacimiento tiene un intervalo de 10 años. Las cohortes sucesivas se superponen parcialmente y se han identificado por el año central de nacimiento. La cohorte más antigua posible corresponde a las personas que murieron en el primer quinquenio estudiado (1976 a 1980) con edades de 85 y más años. Por ejemplo, una persona que falleció en 1976 (Periodo: 1976-1980), con 64 años de edad (Grupo de edad: 60-64 años), pertenecerá a la cohorte: $1978-62,5 = 1915,5$.

Para la representación gráfica de los efectos de periodo y de cohorte se suele tomar una cohorte y un periodo central como referencia, por una cuestión puramente visual, que toman un riesgo relativo⁹ basal de uno (González, J.R., Llorca, F.J. y Moreno, V., 2002). En el caso de los periodos el año de referencia ha sido 1993 y para las cohortes, la de los nacidos en 1946.

9. El riesgo relativo (RR) es un indicador de cuántas veces aumenta o disminuye la probabilidad de enfermar o de morir de un grupo con respecto a otro DE IRALA, J., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.A., SEGUÍ-GÓMEZ, M. (2004) Epidemiología aplicada, Ariel, Barcelona. Pp: 134. En nuestro caso de estudio sobre la tendencia en la mortalidad por cáncer de mama, el RR representa el incremento o decremento del riesgo de muerte por cáncer de mama por cada año calendario que pasa. Así, un RR de 2 en el año 2000 con respecto a 1993, significa que el riesgo de muerte se ha multiplicado por dos (o crecido un 100%) en el año 2000 con respecto al año 1993.

El problema de la identificabilidad y sus soluciones

Los modelos de EPC tienen una dificultad metodológica, conocida como el problema de la identificabilidad de los parámetros (González, J.R., Llorca, F.J. y Moreno, V., 2002). Cuando se intenta ajustar un modelo de regresión con las variables edad, periodo y cohorte, no existe una solución única, ya que las tres variables están matemáticamente relacionadas entre sí, de forma que, conociendo dos de ellas, se puede calcular sin error la tercera. La edad al fallecer es igual al año de defunción (periodo) menos el año de nacimiento (cohorte). Una persona que falleció en 2000, a los 60 años de edad, pertenece a la cohorte de nacimiento de 1940. Este problema impide que se puedan estimar los efectos de cada una de las variables por separado.

Dado que no existe un enfoque que pueda estimar de forma separada estos efectos (problema de falta de identificabilidad), para analizar los modelos se optó por utilizar los dos métodos más empleados en otros estudios similares. Uno de ellos, propuesto por Decarli y La Vecchia (Decarli, A. y La Vecchia, C., 1987), se basa en funciones de penalización, mientras el otro, propuesto por Holford (Holford, T.R., 1983) se fundamenta en curvaturas y desviaciones de la linealidad. En general, suele preferirse la propuesta de Holford (González, J.R., Llorca, F.J. y Moreno, V., 2002).

Elección del mejor modelo

El modelo de edad-periodo-cohorte es un modelo llamado máximo, porque incluye los tres factores: edad, periodo y cohorte. Sin embargo, es recomendable valorar si los modelos más sencillos (edad-periodo o edad-cohorte) son suficientes para explicar los datos. Si es posible elegir un modelo de dos factores, no se produce el problema de la identificabilidad de los parámetros. Para determinar qué modelo es mejor, se han ajustado modelos de forma secuencial, siguiendo los criterios formulados por Clayton y Schiffers (Clayton, D. y Schiffers, E., 1987). Para ello, se compara el modelo de tres componentes (Edad-periodo-cohorte) con cada uno de los modelos de dos componentes (Edad y periodo y Edad y cohorte). Si las comparaciones fueran ambas estadísticamente significativas, se elige el modelo de tres componentes. Si alguna de estas comparaciones no es estadísticamente significativa, se opta por elegir el modelo de dos factores que resulte no significativo. Si ninguna de las comparaciones es significativa, se compara el modelo de Edad+drift¹⁰ con el modelo que incluye sólo la edad. Si esta comparación es significativa, se elige el modelo Edad+drift y si no lo es, se elige el modelo que incluye sólo la edad.

10. El parámetro llamado Edad+drift es la suma de los componentes lineales del cambio en el logaritmo de la tasa de mortalidad debido al efecto cohorte y periodo combinados. Ver: COLEMAN, M.P., ESTÈVE, J., DAMIEECKI, P., ARSLAN, A., RENARD, H. (1993) Trends in cancer incidence and mortality, International Agency for Research on Cancer, Lyon. En otras palabras, es la tendencia lineal del efecto conjunto del tiempo (periodo) y cohorte. Ver: ROBERTSON, C., GANDINI, S., BOYLE, P. (1999) Age-period-cohort models: a comparative study of available methodologies. *J Clin Epidemiol* 52: 569-583. A su

Otra forma de evaluar el mejor modelo es emplear el criterio de información de Akaike (AIC), que permite comparar el ajuste de una serie de modelos relacionados teniendo en cuenta el número de parámetros que emplean. El AIC se calcula como -2 veces el valor del logaritmo de la función de verosimilitud (deviance) más dos veces el número de parámetros (p) del modelo ($AIC = deviance + 2p$). El modelo con menor AIC es el que mejor ajusta con relación al número de parámetro que emplea (González, J.R., Llorca, F.J. y Moreno, V. 2002). La estimación de los efectos de edad-periodo-cohorte se ha realizado con ayuda del programa R (R Development Core Team 2007).

Identificación de los efectos

La tabla 1 presenta los valores del ajuste de los diferentes modelos que tratan de estimar los efectos de edad, período y cohorte. Esta tabla muestra que la comparación del modelo de Edad-Periodo-Cohorte (EPC) frente al de Edad-Cohorte (EC) y frente al de Edad-Periodo (EP) es significativa en ambos casos ($p < 0,05$). Basándonos en los criterios formulados por Clayton y Schiffers, seleccionamos como mejor modelo al que contiene los tres factores Edad-Periodo-Cohorte, ya que el modelo con tres factores es estadísticamente significativo con respecto a cualquiera de los modelos con dos factores (Edad-Periodo o Edad-Cohorte). Además, según el criterio de Akaike, el modelo que tiene menor AIC es también el de Edad-Periodo-Cohorte.

Tabla 1
Evaluación de los modelos de edad-periodo-cohorte para las tasas de mortalidad por cáncer de mama en La Rioja, 1976-2005

Términos en el modelo	Deviance	gl	Valor p	Incremento de la deviance (*)	gl	Valor p (*)	AIC
Edad+Periodo+Cohorte	43,4	40	0,328	NA	NA	NA	412,5
Edad+Periodo	74,9	55	0,0386	31,5	15	0,007526	414,0
Edad+Cohorte	68,6	44	0,01	25,2	4	0,000046	429,6
Edad+drift (tendencia lineal)	106	59	0,0002	62,6	19	0,000001	437,1
Edad	108	60	0,0001	64,6	20	0,000001	437,1
Desviación de la linealidad							
Edad+periodo (**)		4		31,1		0,000003	
Edad+cohorte (**)		15		37,4		0,001521	

AIC: Criterio de información de Akaike

gl: grados de libertad

(*): Comparación con el modelo de edad, período y cohorte

(**): Comparación con el modelo de edad y drift.

vez, también Edad+drift indica el efecto conjunto de la edad y de la tendencia lineal. Sirve para calcular el porcentaje anual de cambio (PAC) de las tasas de mortalidad, asumiendo que el incremento o decremento es lineal año a año.

Estimación de los parámetros de los factores de edad, periodo y cohorte

La estimación de los parámetros para la edad, el periodo y la cohorte se representa gráficamente en las figuras 1 y 2.

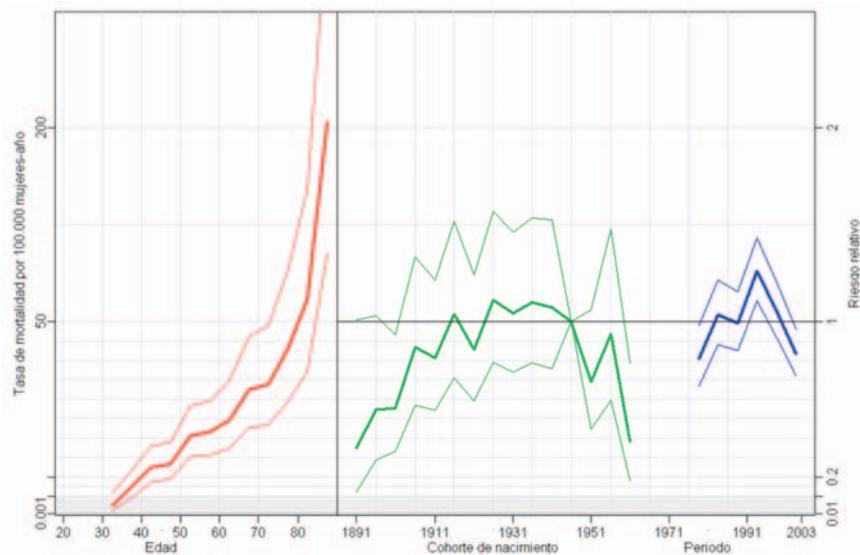


Figura 1. Efecto de la edad, el periodo de defunción y la cohorte de nacimiento sobre la mortalidad por cáncer de mama. La Rioja, 1976-2005. Solución mediante el procedimiento de Holford.

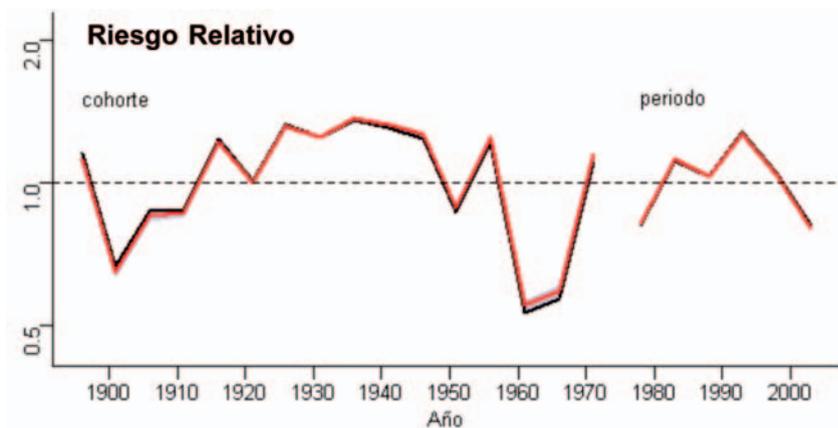


Figura 2. Efecto de la edad, el periodo de defunción y la cohorte de nacimiento sobre la mortalidad por cáncer de mama. La Rioja, 1976-2005. Solución mediante el procedimiento de De-carli-LaVecchia.

Efecto de la edad

Las tasas de mortalidad se van incrementando conforme aumenta la edad, si bien hay una cierta ralentización entre los 50 y los 60 años de edad (Figura 1). En los dos grupos de mayor edad, el aumento es exponencial.

Efecto periodo

El periodo de referencia, aquel con el que se comparan el resto de periodos, es 1993. Como la mortalidad fue máxima en ese periodo (Figuras 1 y 2) el resto de periodos han tenido un riesgo menor de muerte, por lo que sus RR son menores de 1,26 que corresponde al año 1993 (Tabla 2). El riesgo ha ido aumentando hasta ese año y desde entonces ha disminuido. Los efectos que se deducen de la solución de Holford (Figura 1) y la de Decarli-LaVecchia (Figura 2) son similares.

Tabla 2
Comparación del riesgo de muerte según periodo de defunción

Periodo	Coficiente	RR
1978	-0,21	0,81
1983	0,03	1,03
1988	-0,01	0,99
1993	0,23	1,26
1998	0,05	1,05
2003	-0,18	0,83

1993: Periodo de referencia

RR: Riesgo relativo

Las tasas de mortalidad según periodos y grupo de edad han aumentando en relación con la edad, pero también se observa como las tasas, para todos los grupos de edad, fueron máximas para el periodo de defunción 1991-95, cuyo año central fue 1993 (Figura 3). Esto es prueba de un efecto de periodo que ya se podía apreciar en las figuras 1 y 2.

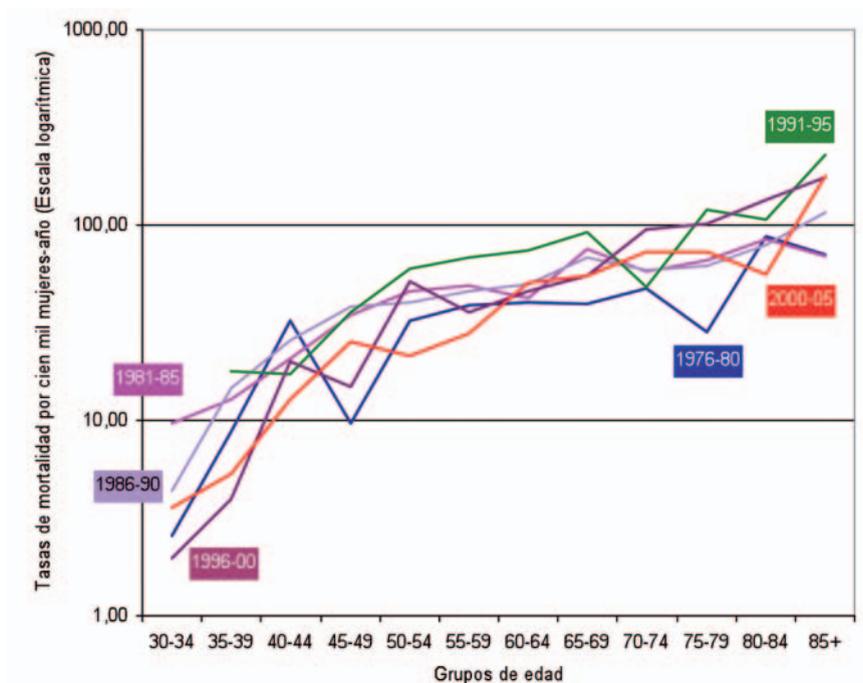


Figura 3. Tasas específicas de mortalidad según grupo de edad y periodo de defunción.

Efecto cohorte

Con respecto al efecto cohorte, las diferentes generaciones incluidas en el estudio y que comienzan en 1890 han ido aumentando su riesgo de muerte, hasta hacerse máximo para las nacidas en 1930. Desde entonces el riesgo ha ido disminuyendo (Tabla 3, Figuras 1 y 2).

Todos los grupos de edad han tenido tasas de mortalidad por cáncer de mama más bajas conforme han ido avanzando las cohortes de nacimiento, de forma que las cohortes más jóvenes han tenido, para el mismo grupo de edad, tasas de mortalidad más bajas, con la excepción del grupo de 35-39 años y de 45 a 49 (Tabla 4 y Figura 4). El grupo de edad de 30-34 años muestra la línea entrecortada porque no se produjeron fallecimientos en la cohorte de 1876-80. (Figura 4). Por otro lado, esta misma figura muestra un claro efecto edad, ya que las tasas de mortalidad por cáncer de mama son bajas para los grupos de edad más jóvenes y va aumentando en función de que aumenta la edad.

De los dos efectos analizados (Periodo y Cohorte) el correspondiente al Periodo es más acusado (Figuras 1 y 2).

Tabla 3
Comparación del riesgo de muerte según cohorte de nacimiento

Cohorte	Coefficiente	RR
1896	-1,053540	0,35
1901	-0,604540	0,55
1906	-0,591460	0,55
1911	-0,140150	0,87
1916	-0,208910	0,81
1921	0,037740	1,04
1926	-0,156330	0,86
1931	0,107410	1,11
1936	0,040190	1,04
1941	0,093710	1,10
1946	0,071860	1,07
1951	0,000000	1,00
1956	-0,373780	0,69
1961	-0,063890	0,94
1966	-0,968130	0,38
1971	-0,997540	0,37
1976	-0,411360	0,66

1946: Cohorte de referencia

RR: Riesgo relativo

Tabla 4
Tasas específicas de mortalidad según grupo de edad y cohorte de nacimiento

Cohorte	Grupo de edad														
	30 a 34	35 a 39	40 a 44	45 a 49	50 a 54	55 a 59	60 a 64	65 a 69	70 a 74	75 a 79	80 a 84	85 +			
1891												70,80			
1896											87,34	69,25			
1901										28,26	85,07	116,90			
1906									47,82	66,51	79,58	229,80			
1911								39,64	58,03	61,84	106,52	176,74			
1916							40,54	75,29	59,24	119,21	135,24	178,82			
1921						38,60	42,02	68,24	48,24	101,52	56,24				
1926					32,47	49,28	49,67	92,50	95,09	72,88					
1931				9,61	46,03	46,19	74,47	55,29	73,17						
1936			32,25	34,67	40,10	67,78	45,56	55,14							
1941		8,78	20,81	38,37	59,45	35,82	50,57								
1946	2,59	12,80	25,50	35,96	51,73	27,84									
1951	9,66	14,62	17,31	14,77	21,48										
1956	4,39	17,73	19,90	25,27											
1961	-	3,93	12,88												
1966	1,98	5,36													
1971	3,60														

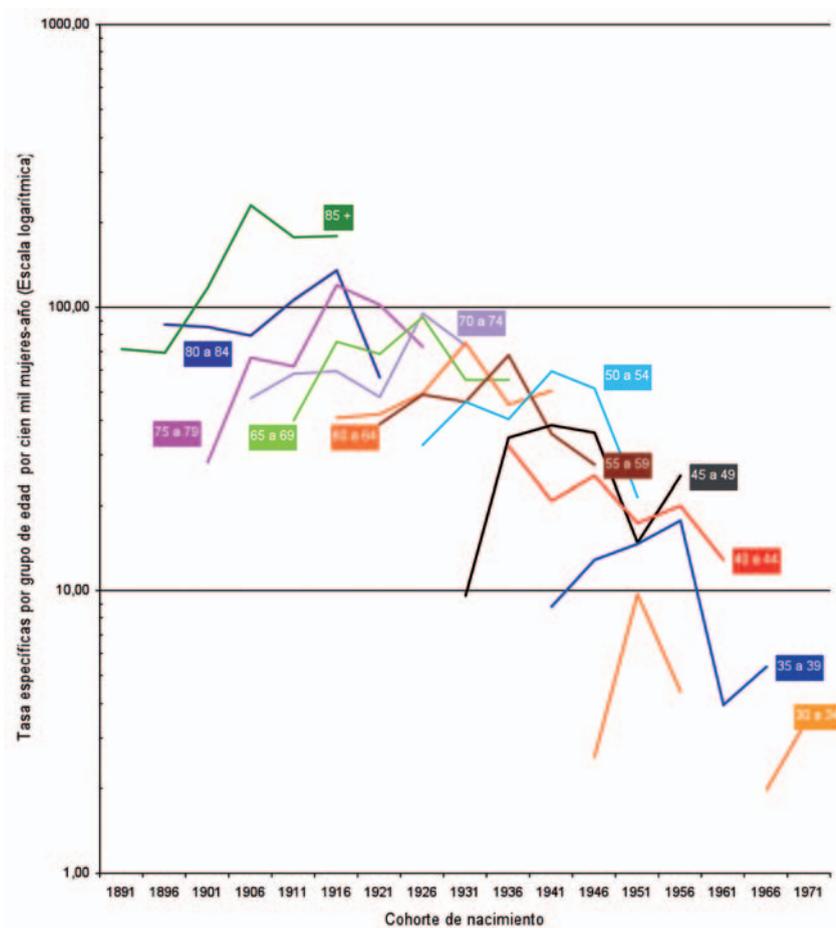


Figura 4. Tasas específicas de mortalidad según grupo de edad y cohorte de nacimiento.

5. EXPLICACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LAS TENDENCIAS

Efecto de la edad

El efecto de la edad muestra un patrón similar al encontrado en otros estudios. La edad incrementa el riesgo de muerte, con crecimientos exponenciales hasta los 50 años, donde hay una fase de crecimiento menor y, a partir de los 60 años, recupera nuevamente su carácter exponencial (Figura 1). Este fenómeno, denominado “Clemmensen hook”, ha sido observado en diferentes países tanto en los datos de incidencia como en los de mortalidad, y se interpreta como la superposición de dos curvas correspondientes a los tumores pre y postmenopáusicos respectivamente (Cayuela, A. *et al.* 2004).

Es conocido que la mortalidad por cáncer de mama aumenta conforme aumenta la edad, debido dos fenómenos complementarios. Por un lado, a mayor edad hay un mayor tiempo de exposición a potenciales cancerígenos y, por otro, a mayor edad hay más tiempo para el desarrollo de formaciones tumorales incipientes que no se hayan detectado.

Efecto del periodo de defunción

El estudio ha mostrado un importante efecto periodo con un punto de inflexión en el año 1993. Las tasas de mortalidad venían aumentando desde 1976, pero a partir de 1993 comenzaron a disminuir. En el último periodo analizado (2003), las tasas de mortalidad por cáncer de mama fueron un 35% más bajas que las que había en 1993, una vez ajustado por edad y cohorte.

Los efectos de periodo pueden ser reflejo de tres situaciones (Robertson, C., Gandini, S. y Boyle, P., 1999):

- a) Cambios en la exposición a carcinógenos que afectan a todas las edades y que modificarían la incidencia de la enfermedad,
- b) Cambios en los procedimientos de registro de las defunciones,
- c) Modificaciones en el diagnóstico precoz o en el tratamiento que reducen la mortalidad en todos los grupos de edad al mismo tiempo.

A continuación revisamos cada una de estas explicaciones en función de los resultados obtenidos para La Rioja.

a) Modificación de la incidencia

La disminución de las tasas de mortalidad podría deberse a una disminución en la incidencia del cáncer de mama. Si se producen menos casos, también se producirían menos fallecimientos. Se considera que la mortalidad refleja el riesgo de cáncer que existía 15 o 20 años antes del momento del fallecimiento (Coleman, M.P., 2000), es decir que la incidencia tendría que haberse modificado entre 1970 y 1980. No tenemos información sobre la incidencia del cáncer de mama en La Rioja en ese periodo, pero los datos actuales no parecen mostrar que la incidencia esté disminuyendo, sino que parece aumentar. Con respecto al año 1992, las tasas de incidencia de cáncer infiltrante de mama en La Rioja crecieron un 73% y este aumento afectó a todos los grupos de edad (Vélez de Mendizábal, E. *et al.* 2001)¹¹. No parece, por tanto, que la disminución en las tasas de mortalidad por cáncer de mama pueda ser atribuida a una menor incidencia.

11. Estudios realizados en otras Comunidades Autónomas también han encontrado un aumento en la incidencia. Por ejemplo, en Cataluña la incidencia ha aumentado significativamente desde 1980 (IZQUIERDO, A., GONZÁLEZ, J.R., MORENO, V. et al. (2006) Incidencia del cáncer de mama en Cataluña: análisis de la tendencia. *Med. Clin. (Barc.)* 126, 286-289.). En Navarra y Zaragoza el aumento fue del 3,5% y un 0,90%, respectivamente, para el periodo 1973-1991 (LÓPEZ-ABENTE, G., POLLÁN, M., VERGARA, A. *et al.*

b) Cambios en el registro de la mortalidad

El efecto periodo podría ser atribuible a cambios en la certificación de la causa de muerte y en su posterior codificación. Durante el periodo estudiado, han estado vigentes tres revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). La CIE proporciona los códigos y las reglas para la codificación de la causa de defunción.

Los estudios que se han hecho para evaluar la comparabilidad entre las revisiones de la CIE no parecen indicar cambios importantes. En Estados Unidos (Anderson RN *et al.* 2001), la razón de comparabilidad para el cáncer de mama fue de 1,0056, de forma que por cada 1000 casos que se clasificaran como cáncer de mama con la CIE-9, la CIE-10 clasificaría 5,6 casos más bajo este epígrafe. En España, los tumores tendrían un ligero incremento del 0,9% en la CIE-10 con respecto a la CIE-9, atribuible sobre todo a la inclusión como tumores de otras enfermedades que en la CIE-9 se clasificaban como de la sangre y órganos hematopoyéticos (Ruiz M *et al.* 2002), por lo que no se afecta la comparabilidad para el caso del cáncer de mama.

También podría existir un sesgo por el hecho de que el Boletín Estadístico de Defunción (BED) no fuera una fuente de información de la suficiente calidad como para describir correctamente el problema del cáncer. Una reciente revisión ha estimado la precisión de los BED por cáncer en España (Pérez-Gómez B *et al.* 2006). El estudio emplea dos indicadores: la tasa de detección (TD) y la tasa de confirmación (TC). La TD estima la proporción de personas diagnosticadas de cáncer hospitalariamente (bien sea por información clínica y/o anatomopatológica) en las que, cuando fallecen, su BED recoge la misma causa como causa básica de defunción. Es el equivalente a la sensibilidad de una prueba diagnóstica. La TC es la proporción de fallecidos por cáncer según su BED en los que esta causa está confirmada hospitalariamente. Es el equivalente al valor predictivo positivo. Para el caso del cáncer de mama, la TD en España es del 90% y del TC del 98%. El estudio concluye que el cáncer de mama está bien certificado.

c) Modificaciones en el diagnóstico precoz o en el tratamiento

Existe cierta controversia sobre la efectividad en la reducción de la mortalidad que logran los programas de detección precoz mediante mamografía una vez que son puestos en marcha (Sarkeala, T., Heinavaara, S. y Anttila, A., 2007; Ramachandran, V. y Hillner, B.E., 2007; Hillner, B.E., 2007; Armstrong,

(2000) Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza. Gac. Sanit. 14, 100-109). En España se ha estimado que la incidencia aumenta cada año entre un 1 y un 2% (ALÉS, J.E. (2006) Quimioprevención del cáncer de mama. Oncología 29, 16-21). También en la Unión Europea los resultados son similares. Un estudio realizado en 16 países europeos reveló aumentos en la incidencia en todos ellos (BOTHÁ, J.L., BRAY, F., SANKILA, R., PARKIN, D.M. (2003) Breast Cancer Incidence and Mortality Trends in 16 European Countries. Eur. J. Cancer 39, 1718-1729).

K. *et al.* 2007)¹². De cualquier forma, los estudios que han demostrado que los programas de cribado disminuyen la mortalidad, indican que esta reducción se consigue unos diez años después de su puesta en marcha (Jatoi, I. y Miller, A.B., 2003). Así que, independientemente de la controversia sobre su eficacia, es evidente que la disminución de la mortalidad no puede ser atribuida, en el caso de La Rioja, a la puesta en marcha del PDCM, ya que se instauró el mismo año en que comenzó el descenso en la mortalidad.

Si la disminución en la mortalidad no puede ser atribuida a los programas de detección ni a descensos en la incidencia, ni a cambios en las prácticas de registro estadístico de las defunciones, la explicación alternativa se centra en la eficacia de los tratamientos contra el cáncer. Existe un cierto consenso en que el descenso es debido a la mejora en los tratamientos, que han incorporado a la cirugía y la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia (Botha *et al.* 2003; Saigí, E. y Pujadas, J., 2001), además de los tratamientos sistémicos adyuvantes administrados antes de la cirugía para eliminar micrometástasis (Jones, A.L., 2005), como, por ejemplo, el tamoxifeno (Ascunce, N. *et al.* 2007). Un estudio en EEUU atribuyó a los tratamientos adyuvantes una reducción de la tasa de mortalidad por cáncer de mama que varió entre el 35 y el 72% en función de varios modelos contemplados (Berry, D.A. *et al.* 2005). También la detección temprana de tumores palpables (Althuis, M.D. *et al.* 2005) ha tenido influencia en el descenso de la mortalidad. Los razonamientos anteriores pueden justificar el descenso en la mortalidad en La Rioja y en otros lugares, ya que las tasas de mortalidad disminuyeron en prácticamente todas las regiones españolas en el periodo 1991 a 1995 (Ascunce, N. *et al.* 2007) y explican la presencia del efecto periodo encontrado en el estudio en el año 1993.

12. Una revisión de la Cochrane Library sobre la efectividad del cribado concluyó que: "El cribaje (screening) probablemente reduce la mortalidad por cáncer de mama. Sobre la base de todos los ensayos, la reducción es de un 20%, pero como el efecto es menor en los ensayos de calidad más alta, una estimación más razonable es de una reducción del 15% en el riesgo relativo. Basado en el nivel de riesgo de las mujeres en estos ensayos, la reducción del riesgo absoluto fue del 0,05%. El cribaje (screening) también provoca sobrediagnóstico y sobretratamiento, con un aumento del 30% en la estimación o un aumento del 0,5% en el riesgo absoluto. Lo anterior significa que por cada 2000 mujeres a las que se les recomienda realizarse el cribaje (screening) durante diez años, en una se prolongará su vida. Además, diez mujeres sanas, que no se hubieran diagnosticado si no se les hubiera realizado el cribaje (screening), se diagnosticarán como pacientes con cáncer de mama y recibirán tratamiento innecesariamente. Por lo tanto, no está claro si el cribaje (screening) presenta más beneficios que daños". GÖTZSCHE, P.C. y NIELSEN, M. (2007) Cribaje (Screening) con mamografía para el cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.), 4 edn.

Efecto de la cohorte de nacimiento

El efecto cohorte es menos manifiesto en el estudio, si bien el riesgo ha ido aumentando hasta hacerse máximo en las mujeres nacidas en 1930 y posteriormente, las sucesivas cohortes de nacimiento han tenido un riesgo menor. Las dos soluciones utilizadas en el estudio para corregir el problema de la identificabilidad, dan un resultado ligeramente distinto. La solución de Holford muestra un efecto cohorte menos acusado que la propuesta de Decarli-LaVecchia. Este es un hecho conocido en este tipo de estudios, ya que la modelización de Decarli-LaVecchia da más peso al efecto cohorte que al efecto periodo (López-Abente, G. *et al.* 2000; Robertson, C., Gandini, S. y Boyle, P., 1999).

Es difícil encontrar explicaciones concretas a los efectos de cohorte en el caso de la mortalidad por cáncer de mama. En general, los efectos cohorte están asociados con hábitos o exposiciones a largo plazo que afectan a distintas generaciones de manera diferente (Robertson, C., Gandini, S. y Boyle, P., 1999). Para la mortalidad por cáncer de mama, algunos estudios han sugerido que los cambios que se produjeron a partir de 1920, donde las tasas de mortalidad por cohorte comienzan a disminuir, puedan ser atribuidos a la modificación en las prácticas relacionadas con la maternidad. Para las mujeres nacidas entre 1920 y 1950 se ha especulado un efecto protector debido a la menor edad media con que tenían su primer hijo, ya que una edad temprana al nacimiento del primer hijo se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama (Jatoi, I. y Miller, A.B., 2003). Este efecto protector no explicaría el menor riesgo que también existe para las mujeres nacidas después de 1950, ya que estas mujeres han tenido los hijos a edades más tardías de la vida. En este caso, la explicación podría venir del beneficio del amamantamiento. Las mujeres que han dado de mamar a sus hijos más de cinco meses mostraron un riesgo menor de cáncer de mama, sobre todo cuando la edad materna era superior a los 25 años (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Otros cambios en los estilos de vida también se han asociado con los efectos cohorte, de manera que el consumo de carne de ternera, la obesidad., el consumo de alcohol, los contraceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal podrían incrementar el riesgo de cáncer (Clèries, R. *et al.* 2006).

6. CONCLUSIONES

Los modelos de Edad, Periodo y Cohorte son útiles para explicar los distintos componentes de la tendencia de una serie.

La Rioja muestra un patrón de mortalidad por cáncer de mama semejante al de otras regiones españolas y a lo encontrado para los países europeos.

Existe un importante efecto periodo que se manifiesta desde el año 1993, con tasas de descenso desde entonces de alrededor del 5%.

El descenso en la mortalidad afecta a los grupos de edad de 30 a 44 años y de 45 a 65, pero no a los de 66 y más años de edad.

Existe un efecto cohorte menos importante que el efecto periodo y que produce descenso en las generaciones nacidas a partir de 1930.

BIBLIOGRAFÍA

- ALTHUIS, M.D., DOZIER, J.M., ANDERSON, W.F., DEVESA, S.S. y BRINTON, L.A. (2005), *Global Trends in Breast Cancer Incidence and Mortality 1973-1997*. Int. J. Epidemiol. 34, 405-412.
- ANDERSON, R.N., MINIÑO, A.M., HOYERT, D.L. y ROSENBERG, H.M. (2001), *Comparability of Cause of Death Between ICD-9 and ICD-10: Preliminary Estimates*. Natl. Vital Stat. Rep. 49, 1-32.
- ARBEEV, K.G., UKRAINTSEVA, S.V., ARBEEVA, L.S. y YASHIN, A.I. (2005), *Decline in Human Cancer Incidence Rates at Old Ages: Age-Period-Cohort Considerations*. Demographic Research 12, 273-300.
- ARMSTRONG, K., MOYE, E., WILLIAMS, S., BERLIN, J.A. y REYNOLDS, E.E. (2007), *Screening Mammography in Women 40 to 49 Years of Age: a Systematic Review for the American College of Physicians*. Ann. Intern. Med. 146, 516-526.
- ASCUNCE, N., MORENO-IRIBAS, C., BARCOS, A. et al. (2007), *Changes in Breast Cancer Mortality in Navarre (Spain) After Introduction of a Screening Programme*. J. Med. Screen, 14, 14-20.
- BERRY, D.A., CRONIN, K.A., PLEVRETTIS, S.K. et al. (2005), *Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality From Breast Cancer*. N. Engl. J. Med. 353, 1784-1792.
- BOTHA, J.L., BRAY, F., SANKILA, R. y PARKIN, D.M. (2003), *Breast Cancer Incidence and Mortality Trends in 16 European Countries*. Eur. J. Cancer 39, 1718-1729.
- CAYUELA, A., RODRÍGUEZ-DOMÍNGUEZ, S., RUIZ-BORREGO, M. y GILI, M. (2004), *Age-Period-Cohort Analysis of Breast Cancer Mortality Rates in Andalucía (Spain)*. Ann. Oncol. 15, 686-688.
- CLAYTON, D. y SCHIFFLERS, E. (1987), *Models for Temporal Variation in Cancer Rates. I: Age-Period and Age-Cohort Models*. Stat. Med. 6, 449-467.
- CLÈRIES, R., RIBES, J., ESTEBAN, L., MARTÍNEZ, J.M. y BORRÁS, J.M. (2006), *Time Trends of Breast Cancer Mortality in Spain During the Period 1977-2001 and Bayesian Approach for Projections During 2002-2016*. Ann. Oncol.
- COLEMAN, M.P. (2000), *Trends in Breast Cancer Incidence, Survival, and Mortality*. Lancet 356, 590-591.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER (2002), *Breast Cancer and Breastfeeding: Collaborative Reanalysis of Individual Data From 47 Epidemiological Studies in 30 Countries, Including 50302 Women With Breast Cancer and 96973 Women Without the Disease*. Lancet 360, 187-195.

- DECARLI, A. y LA VECCHIA, C. (1987), *Age, Period and Cohort Models: a Review of Knowledge and Implementation in GLIM*. *Rivista di Statistica Applicata* 20, 397-410.
- DEPINHO, R.A. (2000), *The Age of Cancer*. *Nature* 408, 248-254.
- GAYLIN, D.S. y KATES, J. (1997), *Refocusing the Lens: Epidemiologic Transition Theory, Mortality Differentials, and the AIDS Pandemic*. *Soc. Sci. Med.* 44, 609-621.
- GONZÁLEZ, J.R., LLORCA, F.J. y MORENO, V. (2002), *Algunos aspectos metodológicos sobre los modelos Edad-Período-Cohorte. Aplicación a las tendencias de mortalidad por cáncer*. *Gac. Sanit.* 16, 267-273.
- HAMUI, A., IRIGOYEN, A., FERNÁNDEZ, M.A. y CASTAÑÓN, J.A. (2005), *Epidemiología Social: nuevas perspectivas en relación con el fenómeno Salud-Enfermedad*. *Med. Int. Mex.* 21, 163-167.
- HENNEKENS, C.H. y BURING, J.E. (1987), *Epidemiology in Medicine* Little, Brown and Company, Boston.
- HILLNER, B.E. (2007), *Annual Mammographic Screening Beginning at 40 Years of Age Did Not Significantly Reduce Breast Cancer Mortality After 10 Years in Women*. *Evid. Based. Med.* 12, 71.
- HOLFORD, T.R. (1983), *The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates*. *Biometrics* 39, 311-324.
- IZCO, N. (2007), *Mortalidad en La Rioja, Año 2005*. *Boletín Epidemiológico de La Rioja*, 236, 1735-1739.
- JATOI, I. y MILLER, A.B. (2003), *Why Is Breast-Cancer Mortality Declining?* *Lancet Oncol.* 4, 251-254.
- JONES, A.L. (2005), *Reduction in Mortality From Breast Cancer*. *BMJ* 330, 205-206.
- KIM, H.J., FAY, M.P., FEUER, E.J. y MIDTHUNE, D.N. (2000), *Permutation Tests for Joinpoint Regression With Applications to Cancer Rates*. *Stat. Med.* 19, 335-351.
- LA VECCHIA, C., NEGRI, E., LEVI, F., DECARLI, A. y BOYLE, P. (1998), *Cancer Mortality in Europe: Effects of Age, Cohort of Birth and Period of Death*. *Eur. J. Cancer* 34, 118-141.
- LÓPEZ-ABENTE, G., POLLÁN, M., VERGARA, A. et al. (2000), *Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza*. *Gac. Sanit.* 14, 100-109.
- OMRAN, A.R. (1971), *The Epidemiologic Transition. A Theory of the Epidemiology of Population Change*. *Milbank Mem. Fund. Q.* 49, 509-538.
- PÉREZ-GÓMEZ, B., ARAGONÉS, N., POLLÁN, M. et al. (2006), *Accuracy of Cancer Death Certificates in Spain: a Summary of Available Information*. *Gac. Sanit.* 20 Suppl. 3, 42-51.
- POLLÁN, M. (2004), *La Salud Pública en la encrucijada*. *SEE Nota* 32, 1-5.

- R. DEVELOPMENT CORE TEAM (2007), R: A Language and Environment for Statistical Computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna.
- RAMACHANDRAN, V. y HILLNER, B.E. (2007), Review: Screening Mammography Reduces Risk for Breast Cancer Mortality but Increases Other Risks in Women 40 to 49 Years of Age. *ACP. J. Club.* 147, 30.
- RIUS, C., BINEFA, G. y MONTOLIU, A. *et al.* (2006), *Cambio de la supervivencia de los casos de sida en Cataluña (1981-2001)*. *Med. Clin. (Barc.)* 127, 167-171.
- ROBERTSON, C., GANDINI, S. y BOYLE, P. (1999), *Age-Period-Cohort Models: a Comparative Study of Available Methodologies*. *J. Clin. Epidemiol.* 52, 569-583.
- RODRÍGUEZ, M.C. y VILLAR, F. (1998), *Cribado poblacional de cáncer de mama en España*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.
- RUIZ, M., CIRERA, L., PÉREZ, G. *et al.* (2002), *Comparabilidad entre la novena y la décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades aplicada a la codificación de la causa de muerte en España*. *Gac. Sanit.* 16, 526-532.
- SAIGÍ, E. y PUJADAS, J. (2001), *Descenso de la mortalidad por cáncer de mama*. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria 8, 585-586.
- SARKEALA, T., HEINAVAARA, S. y ANTTILA, A. (2007), *Organised Mammography Screening Reduces Breast Cancer Mortality: A Cohort Study From Finland*. *Int. J. Cancer* 122, 614-619.
- SEGURA, J. (2006), *Epidemiología de campo y epidemiología social*. *Gac. Sanit.* 20, 153-158.
- TROSTLE, J.A. (2005), *Epidemiology and Culture Cambridge University Press*, Cambridge.
- VÉLEZ DE MENDIZÁBAL, E., GIL, M., SANAGUSTÍN, P. *et al.* (2001), *Análisis comparativo del cáncer de mama en La Rioja del año 2000 frente a 1992, tras ocho años de programa de diagnóstico precoz de cáncer de mama*. VIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, 6 al 9 de octubre de 2001.
- WAHDAN, M.H. (1996), *The Epidemiological Transition*. *East Mediterr. Health J.* 2, 8-20.

