

EFFECTO PROTECTOR DE LOS ANTIBIÓTICOS EN EL RIESGO DE MORIR DE NIÑOS MEXICANOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS¹

Víctor M. Cárdenas,² James S. Koopman,³
Francisco J. Garrido,⁴ Luis E. Bazúa,⁴
Harrison C. Stetler⁵ y Jorge M. Ibarra⁴

Se realizó un estudio de casos y controles para evaluar el efecto de los antibióticos sobre la mortalidad infantil por infecciones respiratorias agudas (IRA). De noviembre de 1986 a mayo de 1987, se incluyeron en el estudio 49% de las defunciones por IRA de un área de la ciudad de México y de cuatro rurales del estado de Tlaxcala. Los casos se definieron como aquellos niños cuya causa de defunción se clasificó según los rubros 460–466 y 470–490 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Revisión de 1975. El 68% de las defunciones ocurrieron en el hogar y en los barrios más pobres, y 49% se registraron en menores de seis meses de edad. Los controles fueron niños que habían padecido un episodio grave de IRA. Estos se seleccionaron entre los vecinos de los casos mediante una encuesta. Los criterios de inclusión de los casos y los controles fueron clínicos y temporales. Los casos y los controles se aparearon según la edad y la fecha de inicio de la enfermedad. Con la ayuda de un muestrario de medicamentos, se interrogó a los familiares de los casos y los controles sobre el uso de antibióticos. El riesgo de los casos de no haber recibido antibióticos fue mayor que el de los controles (razón de productos cruzados ajustada según diversos factores de confusión — RPC_a — = 28,5; intervalo de confianza de 95% (IC95%: 2,1–393,4). Otros factores asociados con el riesgo de defunción fueron la duración corta de episodio de IRA ($RPC = 6,9$; IC95%: 1,1–45,1), desnutrición ($RPC = 8,1$; IC95%: 0,8–84,0) y el que la madre fuera menor de 20 años ($RPC = 7,6$; IC95%: 1,4–79,2). El 75% de los casos y 86% de los controles fueron vistos por un médico. Se considera que los sesgos de selección y de recuerdo difícilmente puedan explicar los resultados observados. Dado que la etiología de las IRA es vírica con elevada frecuencia, la asociación encontrada podría sugerir que en la población estudiada un alto porcentaje de las muertes por IRA son de origen bacteriano. Estos hallazgos apoyan las estrategias actuales de la OPS/OMS para el control de las IRA.

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una causa muy frecuente de enfermedad, discapacidad y muerte. Se estima que en los países en desarrollo este grupo de enfermedades es responsable cada año de cuatro millones de muertes en niños menores de cinco años, de las cuales 2,5 millones

¹ Se ha publicado una versión en inglés titulada "Protective effect of antibiotics on mortality risk from acute respiratory infections in Mexican children" en *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 26, No. 2, 1992.

² Centro de Investigaciones en Salud Pública, Cuernavaca, México Dirección postal: Emory University School of Public Health, Clifton Road 1599, 4th floor. Atlanta, GA 30322, EUA.

³ Universidad de Michigan, Escuela de Salud Pública, Departamento de Epidemiología, EUA.

⁴ Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigaciones en Salud Pública, Cuernavaca, México.

⁵ Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

se registran en menores de un año (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han desarrollado un programa de control para disminuir la mortalidad atribuible a las IRA. Uno de los pilares fundamentales de este programa es el tratamiento adecuado de las IRA con antibióticos (2).

A pesar de ello, se han llevado a cabo pocos estudios para evaluar el potencial de los antibióticos en el tratamiento de las neumonías infantiles desde una perspectiva poblacional. El motivo para realizar el presente estudio partió de una indagación previa efectuada en un área urbana donde se observó una asociación entre las muertes por IRA y el uso de antibióticos (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Participantes

En esta investigación se estudiaron una población urbana y una rural. La zona urbano-suburbana estudiada fue el municipio de Naucalpan, localizado en el noroeste del área metropolitana de la ciudad de México. La zona rural abarcó cuatro municipios del estado de Tlaxcala, situados a 200 kilómetros al este de la ciudad de México. La población total de los cuatro municipios rurales era de 100 000 habitantes. Estas áreas se escogieron porque en ellas ya se estaban realizando actividades del programa de control de las IRA.

En la zona del estudio, toda defunción registrada en menores de 5 años se revisó y clasificó quincenalmente de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (4). Los casos se definieron como aquellos niños cuya causa básica de defunción se clasificó en los rubros 460–466 y 470–490 (que incluyen IRA como laringitis, IRA de localización múltiple o sin localización, bronquitis aguda y bronquiolitis, influenza, neumonía y bronquitis sin especificación). Para identificarlos, se recurrió al

registro civil. Según este registro, la tasa de mortalidad en 1987 fue de 24 por 1000 nacidos vivos en la zona urbana y de 35 por 1000 en la rural. En esas zonas no se registró ningún caso de sarampión —una causa frecuente de muerte por neumonía en niños pequeños— durante el período del estudio. Del 15 de noviembre de 1986 al 31 de mayo de 1987 se visitó a las familias de los casos.

Los controles fueron niños que habían padecido una enfermedad respiratoria aguda grave. Para seleccionarlos, se efectuaron visitas de casa en casa en dirección horaria, comenzando por la vivienda donde vivía un caso. A continuación, los casos y los controles se aparearon según la fecha de inicio de la enfermedad, con un intervalo de error de más menos un mes, y según su edad, con un intervalo de un mes, si el caso era menor de tres meses y más menos dos meses, si era mayor de tres meses.

Los criterios de inclusión de los casos y los controles fueron clínicos y temporales. En ambos grupos se emplearon los mismos criterios clínicos. Solamente se incluyeron en el estudio los casos y controles que presentaron (1) tos o estridor o sibilancias, y retracción intercostal, esternal o subcostal, o (2) tos o estridor o sibilancias y aleteo nasal o cianosis. Estos criterios son similares a los recomendados por la OMS (5).

Los informantes se definieron como las personas responsables del cuidado del niño, 85% de los cuales fueron las propias madres. A estos se les mostró una serie de fotografías de niños con y sin desnutrición, con dificultad respiratoria marcada (es decir, con retracción intercostal), para que recordaran los signos y síntomas. Para efectuar todas las entrevistas, se obtuvo el consentimiento informado de todos los informantes.

Según el criterio de inclusión temporal, solo se incluyeron en el estudio aquellos casos cuyos informantes fueron entrevistados dentro de los primeros 15 días después de la muerte del niño. Los controles que se habían recuperado más de un mes antes de la fecha de la entrevista, se excluyeron,

así como los que no presentaron signos y síntomas respiratorios en los días previos a la entrevista.

Recolección de datos

Por medio de una entrevista basada en un cuestionario se obtuvo información sobre la edad de la madre, lactancia materna, edad a la que se interrumpió, duración del episodio grave de IRA, signos físicos, consultas médicas efectuadas y el tipo de medicamentos empleados en el tratamiento. A los entrevistados se les enseñaron muestras de medicamentos disponibles en el mercado, y se les pidió la receta del médico, aunque todos ellos se pueden obtener sin receta en México. Cuando fue posible, se examinaron los medicamentos sobrantes, con el fin de mejorar la historia del tratamiento con antibióticos, y los frascos y cajas se añadieron al muestrario de medicamentos.

Se les preguntó, además, el peso de los niños en el momento en que empezó la enfermedad y al nacer. El peso para la edad se calculó de acuerdo con las tablas del Instituto Nacional de Estadística de los Estados Unidos de América (6). Para clasificar a los niños como normales o desnutridos de primero, segundo y tercer grado, se utilizó la clasificación de peso para la edad de Gómez (7). La información relativa al número de visitas realizadas al centro de salud, antecedentes de vacunaciones y consultas por enfermedad se obtuvo a partir de los datos proporcionados por las personas entrevistadas. Para medir el nivel socioeconómico de las familias de los casos y los controles, se utilizaron variables sustitutivas, como el material de construcción y mobiliario de la vivienda, ingreso mensual de los ocupantes, ocupación y nivel educativo de los padres, y saneamiento del agua y eliminación de excretas. La recolección de los datos se supervisó cuidadosamente.

Para estimar la reproducibilidad del cuestionario empleado, otro entrevistador realizó de nuevo la entrevista con los integrantes de una muestra aleatoria constituida por 5,4% de los entrevistados

originalmente. Como medida de la reproducibilidad se empleó el coeficiente *kappa*, que tiene en cuenta la concordancia debida al azar.

Análisis de la información

Para estimar la fuerza de la asociación entre las variables, se calcularon las razones de productos cruzados (RPC, también denominadas en México razones de momios y en inglés, *odds ratio*) y sus intervalos de confianza de 95% (IC95%) (8). El riesgo atribuible en los expuestos se calculó según el método de Cole y MacMahon (9). El riesgo atribuible poblacional porcentual y su IC95% se calcularon de acuerdo con la fórmula de Kuritz y Landis (10).

La asociación de interés en este estudio fue la relación entre el efecto del uso de antibióticos y el ser caso o control. Para realizar las pruebas de hipótesis con variables continuas, se usaron la prueba *t* de Student-Fisher, el análisis de varianza y la prueba de rangos logarítmicos. Con el propósito de estudiar la existencia y la fuerza de posibles asociaciones entre variables dicotómicas, se utilizaron diseños apareados (*matched*) y no apareados (*unmatched*). El análisis estratificado se empleó para ajustar los valores de las RPC según las posibles variables de confusión. La estimación de las RPC globales en el análisis estratificado se efectuó mediante el método de Mantel-Haenszel (11). Las pruebas de homogeneidad de las RPC de los distintos estratos se basaron en la estimación del estadístico chi cuadrado de Breslow y Day (12).

Las variables que no se asociaron significativamente con el estado de caso o control (la variable dependiente) ($P < 0,10$), o que pudieran alterar el efecto del uso de antibióticos en el estado de caso o control, se incluyeron como variables independientes en modelos de regresión logística condicional. Estos modelos se utilizaron para ajustar conjuntamente las RPC de las variables indepen-

dientes según las variables de confusión potenciales de la asociación de interés. En los modelos también se incluyeron los términos de interacción estadística (13). Para verificar la validez del modelo de regresión logística y, especialmente, la existencia de una función de riesgo monotónica ascendente y sigmoidea, se utilizó el procedimiento descrito por Neter, Wasserman y Kutner (14). La comprobación de la bondad del ajuste del modelo logístico (*goodness of fit*) se basó en la prueba de estimación del estadístico descrito por Hosmer y Lemeshow (15) con dos grados de libertad, ya que las observaciones se agruparon en cuartiles de los valores ajustados por el modelo.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se registraron 134 muertes de niños menores de 5 años por IRA. Se excluyeron 69 de estos fallecimientos, porque la entrevista no se realizó dentro de las dos semanas posteriores a la defunción, porque no se descartó la broncoaspiración como diagnóstico alternativo a la IRA o porque no se encontró un control adecuado. La distribución por edad y geográfica de los casos excluidos e incluidos fue muy similar. De los 65 casos incluidos finalmente en el estudio, 46 vivían en la zona urbana y 19, en la rural. En la zona urbano-suburbana, los casos se conglomeraron geográficamente siguiendo un patrón semejante a la distribución de los residentes más pobres de esas zonas.

De todas las defunciones, 49 (75%) se produjeron en los primeros seis meses de vida, 11 (17%) en el segundo semestre y 5 (8%) en etapas posteriores. La media del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la defunción fue de 6,8 días. Dieciséis (25%) defunciones ocurrieron el primer día de la enfermedad y 23 (35%), entre el segundo y el cuarto día de evolución.

De todas las defunciones, 44 (68%) ocurrieron en el hogar, 7 (11%) en el hospital, y las 14 (21%) restantes, fuera del

hogar cuando se buscaba atención médica (en la ambulancia, en la sala de urgencias o en el consultorio). De los niños que fallecieron en el hogar, 35 (80%) habían sido atendidos por un médico durante el transcurso de la enfermedad que les causó la muerte.

No se pudo obtener información de dos casos y un control sobre el uso de antibióticos. La diferencia entre los porcentajes de casos y controles que no recibieron antibióticos (55% y 12%, respectivamente) fue, sin embargo, estadísticamente significativa. En 29 pares caso-control, el control recibió antibióticos y el caso no. La situación inversa solo se observó en un par. Por consiguiente, la RPC en este diseño apareado fue 29 (IC95%: 3,9–213). El riesgo atribuible en los expuestos fue 97% (IC 95%: 90–100%). Esto significa que, si la asociación fuese causal, 97% de los fallecimientos se hubiesen prevenido con el uso de antibióticos. El riesgo atribuible poblacional porcentual fue 54% (IC 95%: 41%–68%), es decir que, si la asociación fuera causal, 54% de todas las defunciones debidas a IRA en el estudio se podrían haber prevenido mediante el uso de antibióticos.

Por otro lado, se investigó qué antibiótico podría haber prevenido las defunciones. En el cuadro 1 se presentan las proporciones de los casos y controles que recibieron cada tipo de antibiótico. Los resultados indican que la penicilina se administró con menor frecuencia que la ampicilina y que esta última fue el antibiótico de primera elección en ambos grupos. En la entrevista, la mayoría de las personas responsables del cuidado de los niños afirmaron que habían administrado algún antibiótico u otro medicamento, algunas todavía conservaban las cajas o frascos con el remanente del medicamento y otras fueron capaces de identificar el producto que administraron entre los que les mostraron los entrevistadores. No obstante, este no fue el caso de los que indicaron que no habían dado antibióticos u otros medicamentos a los niños. En el estudio de la reproducibilidad del

CUADRO 1. Origen y tipo de antibióticos administrados a los casos y los controles. Naucalpan, Tlaxcala, México, 1986-1987

Variable	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Origen				
Conocido	19	68	45	80
Desconocido	9	32	11	20
Total	28	100	56	100
Tipo				
Ampicilina	12	64	20	44
Penicilina	5	26	3	7
Eritromicina	1	5	7	16
Trimetoprima-sulfametoxazol	0	0	4	9
Otro	1	5	11	24
Total	19	100	45	100

cuestionario, el estadístico *kappa* calculado para estimar la concordancia más allá del azar entre las respuestas emitidas sobre la historia del uso de antibióticos fue 0,9, aunque el valor de la prueba de *z* no permite rechazar la hipótesis nula de que la concordancia entre las dos entrevistas se debía al azar.

No se observaron diferencias entre los casos y los controles en relación con el nivel socioeconómico, la proporción de madres que trabajaban fuera del hogar ni con el sexo del niño. Las variables que estuvieron asociadas con el riesgo de morir y con algún factor de confusión de su asociación con la administración de los antibióticos fueron la duración y la gravedad de la enfermedad, el bajo peso para la edad, la suspensión de la lactancia materna antes del inicio de la enfermedad, el haber visitado al médico y la edad de la madre (cuadro 2). El efecto de cada una de estas seis variables de confusión potenciales se consideró, en primer lugar, por separado, y, posteriormente, junto con el uso de los antibióticos.

Todo se obtuvo información sobre la duración del episodio de IRA de 64 pares. El 61% de los casos y 17% de los controles padecieron un episodio de menos de cinco días de duración. En 34 pares, la duración del episodio de IRA en los controles fue de 5 días o

más, y en seis pares, la duración en los casos fue de 5 días o más (RPC = 5,7; IC95%: 2,1-17,3). La estratificación de la duración de la enfermedad en el análisis no apareado sugirió que esta variable podría modificar el efecto del uso de antibióticos en el riesgo de morir durante el episodio de IRA. En el análisis no apareado se observó que, aunque el estimador de la RPC está sesgado hacia la hipótesis nula de ausencia de asociación (RPC = 1), en el estrato de duración corta (menos de 5 días), 11 de 37 casos y 10 de 11 controles recibieron antibióticos. En este estrato la RPC no apareada fue 24 y su IC95% 2,5-167,0. En el estrato de duración prolongada, el efecto del uso de antibióticos en el riesgo de morir disminuyó notablemente: de los 25 casos y 53 controles, a 17 y 46, respectivamente, se les habían administrado antibióticos (RPC = 3,1; IC95%: 0,8-11,5). En este caso, el grado de significación estadística de la prueba de chi cuadrado de Breslow y Day fue $P = 0,09$. El valor del estadístico de la prueba de chi cuadrado de Mantel-Haenszel aplicada al diseño apareado de ambos estratos fue estadísticamente significativo, pero como el denominador en el estrato de corta duración fue igual a cero, no se obtuvo un estimador de la RPC común.

En el modelo de regresión logística condicional se introdujeron como variables independientes el uso de antibióticos y la duración del episodio de IRA. La RPC estimada de la variable uso de antibióticos fue 19,6 (IC95% = 2,6-149,4). Dado que el estrato "corta duración del episodio" de esta variable podía ser un factor de confusión de la asociación entre el riesgo de morir y el uso de antibióticos, la variable duración del episodio se estratificó, siguiendo un diseño no apareado, en 1, 2, 3, 4 y 5 ó más días. La RPC estimada en este caso por medio de la prueba de Mantel-Haenszel fue 4,4 (IC95% = 1,6-12,5). También se intentó ajustar un modelo logístico condicional en el que se incluyeron esas dos variables y el término de interacción

CUADRO 2. Razones de productos cruzados (RPC) brutas estimadas a partir de un diseño apareado de casos y controles y ajustadas mediante un modelo de regresión logística condicional. Naucalpan, Tlaxcala, México, 1986-1987

Variable (expuestos entre paréntesis)	Expuestos				Parejas discordantes Expuestos				RPC	
	Casos		Controles		Casos		Controles		Apareada (IC95%)	Ajustada ^a (IC95%)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No.	No.	No.	No.		
No haber recibido antibióticos	35 (55)	8 (12)	29	1	29	(3,9-213,0)	28,5	(2,1-393,4)	...	
Duración del episodio (<5 días)	39 (61)	11 (17)	34	6	34	(2,1-17,3)	6,9	(1,1-45,1)	...	
Bajo peso/edad (<-2 DE)	19 (33)	5 (9)	14	3	14	(1,1-29,4)	8,1	(0,8-84,0)	...	
Retracciones costales durante el episodio	33 (52)	25 (38)	5	14	5	(0,1-0,9)	0,1	(0,01-1,2)	...	
Madre menor de 20 años de edad	19 (30)	10 (15)	16	7	16	(0,8-7,0)	7,6	(1,4-79,2)	...	
Ausencia de lactancia materna antes del inicio del episodio	40 (61)	26 (40)	20	6	20	(1,2-10,8)	3,3	(1,2-10,8)	...	
Sin visitar al médico durante el episodio	16 (25)	9 (14)	13	5	13	(0,8-10,1)	2,6	(0,8-10,1)	...	
La madre trabaja fuera de la casa	22 (34)	15 (23)	13	5	13	(0,8-10,1)	2,0	(0,8-10,1)	...	
Bajo peso al nacer (<2500 gramos)	9 (16)	6 (10)	8	4	8	(0,5-10,2)	2,0	(0,5-10,2)	...	
Vivienda sin agua entubada	57 (88)	51 (78)	12	6	12	(0,6-7,0)	2,0	(0,6-7,0)	...	
Ingreso familiar mensual (\leq \$US 100)	32 (49)	25 (3)	16	9	16	(0,7-4,8)	1,8	(0,7-4,8)	...	
Vivienda sin refrigerador	46 (71)	41 (63)	14	9	14	(0,6-4,3)	1,6	(0,6-4,3)	...	
Sexo (varón)	39 (60)	36 (55)	16	13	16	(0,5-2,9)	1,2	(0,5-2,9)	...	
Educación de la madre (sin terminar la escuela primaria)	26 (40)	27 (41)	11	12	11	(0,3-2,4)	0,9	(0,3-2,4)	...	

^a Valores ajustados por medio de la regresión logística condicional según las demás variables incluidas en la última columna

entre ambas. Sin embargo, no se obtuvo convergencia para resolver las ecuaciones por medio de los paquetes estadísticos empleados, posiblemente a causa del pequeño tamaño de las muestras de este estudio.

A pesar de que se aplicaron los mismos criterios clínicos de inclusión de los casos y los controles en el estudio, existen pruebas, obtenidas mediante las entrevistas realizadas, que sugieren que los controles padecieron episodios de IRA de mayor gravedad que los casos. El antecedente de fiebre fue notificado en 42 (65%) de los casos y en 60 (92%) de los controles. Por otra parte, 21 (32%) casos y 25 (38%) controles presentaron cianosis. Asimismo, 33 (52%) casos y 48 (74%) controles tuvieron retracciones intercostales. Por último, 21 (33%) de los casos y 25 (39%) de los controles padecieron tos.

Al utilizar un diseño apareado, se apreció que las retracciones intercostales estuvieron presentes en los controles y ausentes en los casos en 14 pares. Por otro lado, solamente se registraron cinco parejas discordantes en las que solo el caso tuvo retracciones intercostales. Estos datos indican que la frecuencia de episodios de IRA graves notificados fue significativamente más alta en los controles (RPC = 0,4; IC95%: 0,2-0,8).

En un modelo de regresión logística condicional en el que se incluyeron las variables uso de antibióticos y presencia de retracciones intercostales, la RPC del uso de los antibióticos fue 31,4 (IC95%: 4,0-246,8), y la de las retracciones intercostales, 0,3 (IC95%: 0,1-1,3).

Los datos sobre el peso del niño antes del inicio de la enfermedad se obtuvieron en 57 casos y 57 controles y solo en 52 pares. En 14 pares, el caso tuvo un peso por debajo de dos desviaciones estándar de la media para su edad, mientras que el control correspondiente tuvo un peso dentro de esos límites. En tres parejas se dio la situación contraria. En este caso, la RPC apareada del bajo peso para la edad fue 4,7 (IC95%: 1,1-29,4). Al incluir en el modelo logístico condicional las variables bajo peso para la edad y uso de antibióticos, la RPC de la ausencia de uso de antibióticos fue 24,8 (IC95%: = 3,0-205,4) y

la RPC del bajo peso para la edad, esto es, de la desnutrición, de 5,8 (IC95%: 1,1-30,0).

La interrupción de la lactancia materna antes del inicio de la enfermedad pudo determinarse en todos los casos y los controles apareados. La RPC apareada de la ausencia de lactancia materna fue 3,3 (IC95%: 1,2-10,8). Al construir un modelo logístico condicional en el que se incluyeron como variables independientes la ausencia de administración de antibióticos y la ausencia de lactancia, las RPC estimadas fueron, respectivamente, 33,3 (IC95%: 4,51-310) y 1,2 (IC95%: 0,4-4,2).

Los antecedentes referentes a las consultas médicas realizadas durante el episodio se registraron en todos menos en un participante. De los 64 casos, 48 (75%) vieron al médico. El antecedente de uso de antibióticos se registró en 47 de ellos y solamente 27 (57%) de los que acudieron al médico recibieron antibióticos. Por su parte, 56 (86%) de los 65 controles fueron llevados al médico. La información sobre el uso de antibióticos se obtuvo en 55 de esos 56 y 51 (93%) de ellos recibieron antibióticos. Por lo tanto, la principal razón por la que los casos no recibieron antibióticos no fue el hecho de que no fueron atendidos por un médico, dado que la posibilidad de que recibieran antibióticos fue más elevada que la de los controles. En el estrato de los que no fueron al médico, 1 (7%) de 15 casos en comparación con 4 (44%) de 9 controles recibieron antibióticos. En esta situación, no está indicado controlar el efecto de los antibióticos según la variable visita al médico, dado que esta última es una variable que forma parte de la misma cadena causal.

No se pudo obtener información sobre la edad de la madre en uno de los casos. En 16 parejas, la madre del caso era adolescente, mientras que la del control tenía 20 o más años. Lo contrario se registró en siete parejas. La RPC correspondiente fue 2,3 (IC95%: 0,8-7,0). Cuando se construyó un modelo de regresión logística condicional con

DISCUSIÓN

El pilar principal del programa de la OPS/OMS de control de las IRA es el uso de antibióticos. Entre los trabajadores de la salud pública hay escépticos —entre los que se incluían los autores— que dudan del potencial de los antibióticos en el tratamiento de un grupo de enfermedades cuya etiología vírica es tan frecuente. No obstante, los resultados obtenidos en este estudio sugieren lo contrario. Más aún, parecen ser congruentes con los de otros estudios en los que se ha notificado que en los episodios graves de IRA la etiología bacteriana es más frecuente que la vírica (5).

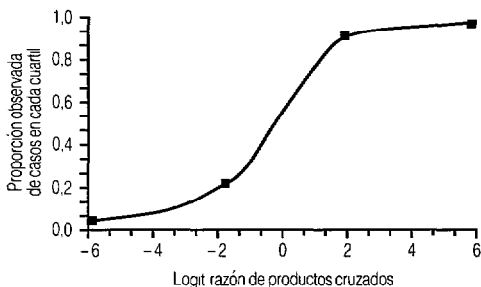
En el presente trabajo, el riesgo atribuible poblacional porcentual no ajustado indica que 54% de las defunciones podrían haberse evitado. Por lo tanto, es lícito pensar que la correcta administración de antibióticos a los casos podría haber prevenido su muerte. Asimismo, los resultados son congruentes con los de los estudios realizados sobre la mortalidad por IRA en relación con el uso de antibióticos. En algunos de ellos, como los llevados a cabo en Pará, Brasil (16) y en Tanzania (17), se observó que la tasa de mortalidad infantil por IRA disminuyó después de administrar tratamientos simplificados y estandarizados. Además, en el presente estudio, se ha controlado el efecto de varios factores de confusión de la asociación entre el uso de antibióticos y la mortalidad de los niños que padecen episodios graves de IRA. Los factores que se controlaron fueron la duración de la enfermedad, su gravedad, el bajo peso para la edad y la edad de la madre. Aunque la duración de la enfermedad puede ser un modificador del efecto de los antibióticos, en este estudio no se han obtenido pruebas concluyentes al respecto. Por ese motivo, se decidió ajustar el efecto de los antibióticos según la duración del episodio. El riesgo más elevado de no recibir antibióticos se alcanza en las primeras etapas de la enfermedad. Como la duración de la enfermedad en los casos fue menor que en los controles, también se tuvo en cuenta la posibilidad de que los controles

las variables edad de la madre y uso de antibióticos, la RPC del uso de antibióticos fue 37,8 (IC95%: 4,6–311,5) y la de la edad de la madre, 3,8 (IC95%: 1,1–13,8).

Cuando se incluyeron en un modelo logístico condicional las variables uso de antibióticos, duración de la enfermedad, presencia de retracciones intercostales, desnutrición y edad de la madre, la RPC de la falta de uso de antibióticos estimada fue 28,5 (IC95%: 2,1–393,4).

El resultado del examen de la bondad de ajuste del modelo logístico se presenta en la figura 1. En el eje horizontal se presentan los logaritmos naturales de las probabilidades de que cada sujeto fuese caso o control. Esas probabilidades se calcularon sustituyendo en la fórmula del modelo de regresión logística condicional los valores de cada variable del modelo final y de cada sujeto. En el eje vertical se presenta la proporción observada de casos en cada uno de los cuartiles. Como se puede observar, la función de respuesta es monótonica y sigmoidea. El grado de significación estadística del valor del estadístico de Hosmer y Lemeshow con dos grados de libertad fue $P = 0,16$, por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula según la cual el modelo de regresión logística describe razonablemente los datos observados.

FIGURA 1. Representación gráfica de la bondad del ajuste del modelo de regresión logística condicional empleado. Naucalpan, Tlaxcala, México, 1986–1987



tuviesen más tiempo para recibir antibióticos que los casos. Aunque la RPC estimada correspondiente a la duración del episodio por el método de Mantel-Haenszel en el diseño no apareado está sesgada hacia el valor nulo, cuando se estratificó la duración según los días del inicio del episodio hasta el quinto día, la diferencia que podría atribuirse a los antibióticos siguió siendo notable ($RPC = 4,4$).

Según la información recolectada en las entrevistas, la enfermedad fue más grave en los controles que en los casos. Este hallazgo es desconcertante y podría atribuirse a un sesgo resultante de la entrevista o a la posibilidad de que los criterios de exclusión de los casos empleados por los entrevistadores fueran menos estrictos que los de exclusión de los controles. También es posible que haya intervenido un sesgo de recuerdo (*recall bias*) según el cual los informantes de los controles recordaran hechos pasados con mayor precisión que los de los casos. A pesar de esta posibilidad, cuando la asociación entre el uso de antibióticos y el riesgo de morir se controló según estas diferencias, todavía se observó que el efecto del uso de antibióticos era más notable (véase el cuadro 2).

En este estudio fue difícil recolectar datos sobre el peso para la edad debido a su diseño retrospectivo. Sin embargo, no existen datos para suponer que un sesgo de clasificación errónea (*misclassification bias*) haya podido alterar los resultados obtenidos. En un estudio efectuado recientemente se indicó que cuando se toman en consideración los signos más importantes de las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la especificidad de los diagnósticos postmortem mediante el recordatorio aumenta de 47 a 77% (18). Las notables diferencias que existen entre la prevalencia de IRA en la población estudiada en la presente investigación y la de ese trabajo podrían limitar el alcance de la generalización de sus resultados.

En diversos estudios se ha señalado la importancia de la desnutrición y el bajo nivel socioeconómico en el pronóstico de las

IRA (19, 20). Como en el presente estudio los controles se seleccionaron entre los vecinos de los casos, podría existir un alto grado de apareamiento de casos y controles según el nivel socioeconómico. No obstante, aunque existen importantes diferencias en cuanto al riesgo de morir relacionado con estas variables, estas no confunden la asociación entre el riesgo de morir por IRA y no recibir antibióticos. Cuando se tomó en cuenta el efecto conjunto de una serie de factores de confusión potenciales por medio de un modelo de regresión logística condicional, la fuerza de la asociación entre el uso de los antibióticos y la muerte persistió, a pesar de la baja potencia estadística del modelo logístico empleado. No obstante, la baja precisión de las estimaciones debida al pequeño tamaño de las muestras no desvirtúa la validez de los hallazgos.

En futuras investigaciones, se debería estudiar el efecto de otro tipo de tratamientos, como la hidratación, la oxígeno-terapia o la ventilación, modalidades terapéuticas que en la población estudiada fueron administradas excepcionalmente. En el presente estudio no existieron diferencias en cuanto a la administración de otros tratamientos a los casos y los controles.

Es preciso recalcar la posibilidad de que algún sesgo de selección y del observador hayan afectado la validez del estudio. El hecho de que solo 49% de los casos potenciales se incluyeran en el estudio da pie a pensar en la posibilidad de un sesgo de selección. A ello se suma el subregistro de defunciones que se produce en áreas marginales y rurales. Sin embargo, es muy probable que las personas no incluidas por este motivo pertenecieran a estratos socioeconómicos más bajos, cuya probabilidad de haber recibido antibióticos es menor.

Otra fuente de sesgo que podría afectar la validez de los resultados es la posibilidad de que algunos niños que fallecieron en hospitales a consecuencia de alguna IRA hubieran sido registrados en oficinas del Registro Civil distintas de las que se consultaron en el presente trabajo. Sin embargo, al haber sido ingresados en un hospital, posiblemente recibieron antibióticos. Para eva-

luar esta posibilidad, se comparó la frecuencia de muertes registradas que se produjeron en el hogar con la de todas las muertes registradas en Naucalpan en 1987. La proporción de niños que murieron de neumonía e influenza en el hogar fue 68%, idéntica a la que se estimó en el estudio. El 17% de las muertes infantiles por neumonía se produjeron en el hospital, lo cual sugiere que es improbable que un fenómeno de esta naturaleza haya afectado a los resultados obtenidos.

El sesgo de recuerdo mencionado puede ser el resultado de cierto deterioro de la capacidad de las madres o de otras personas al cuidado de niños que fallecieron para recordar los medicamentos, en comparación con los familiares de los controles. Sin embargo, es lógico pensar que el efecto sesgo actuaría en sentido contrario, es decir, como si las madres de los casos "responsabilizaran" a algún producto de la muerte de sus hijos.

El sesgo del entrevistador afectaría los resultados si los entrevistadores hubiesen insistido más en el uso de los antibióticos a los responsables de los casos que a los de los controles. Sin embargo, se sospecha que existió una correspondencia entre los medicamentos recetados y los que los familiares escogieron del muestrario.

Dado que la etiología de las IRA es vírica con elevada frecuencia, se concluye que la asociación encontrada podría sugerir que en la población estudiada un alto porcentaje de las muertes por IRA son de origen bacteriano. Si se acepta que los antibióticos pueden prevenir muchas defunciones de niños pequeños con IRA, los hallazgos de este estudio podrían servir de orientación a las investigaciones futuras. Es obvio que no basta con que los pacientes acudan al médico. Los padres y los médicos deberían ser capaces de reconocer los casos graves. Por su parte, los gobiernos deberían fijar las medidas necesarias para evitar que, a causa de la escasez de recursos, los niños que padecen casos graves de IRA no sean tratados adecuadamente.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado parcialmente por The Population Council (Grant Award No. I 86.43D). El ambiente de trabajo fue propiciado por el Programa de Residencia de Epidemiología Aplicada de la Dirección de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Los autores agradecen los comentarios de los Dres. Robert E. Klein, Javier Alagón, Claire V. Broome y John R. Boring III de las versiones previas de este manuscrito y a los enfermeros Zoila Rojas, Patricia González, Margarita Guevara, Alejandro Rosales, Antonio Reynoso y Ubaldo Rodríguez, por su participación en el trabajo de campo.

REFERENCIAS

1. Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under five years of age: global estimates. *World Health Stat Q.* 1986;39:138-144.
2. Pío A, Leowski J, Luelmo F. Programa de la Organización Mundial de la Salud de infecciones respiratorias agudas en la infancia. *Bol Of Sanit Panam.* 1984;96:283-293.
3. Cárdenas V. Factors contributing to ARI mortality. *ARI News.* 1987;1:7.
4. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades. Revisión 1975.* Washington, DC: OPS/OMS; 1975. Publicación Científica 353 y 353-A.
5. Shann F, et al. The aetiology of pneumonia in children in Goroka Hospital, Papua New Guinea. *Lancet.* 1984;2:537-541.
6. National Center for Health Statistics. NCHS growth curves for children, birth-18 years. Washington, DC: NCHS. (Series 11-number 165, DHEW Publication number (PHS) 78-1650).
7. Gómez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1946;3:543.
8. Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, conduct and analysis.* New York: Oxford University Press; 1982:171-226.
9. Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med.* 1971;25:242-244.

10. Kuritz S, Landis JR. Attributable risk ratio estimation from matched-pairs case control data. *Am J Epidemiol.* 1987;125:324–328.
11. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719–747.
12. Breslow NE, Day NE. Vol. 1. *Statistical methods in cancer research. The analysis of case-control studies.* Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1980:142–146. (IARC Publication No. 32).
13. Kleinbaum D, et al. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods.* Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982:412–415.
14. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied linear regression models.* 2nd. ed. Homewood, IL: Irwin; 1989:594–595.
15. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* New York: Wiley & Sons; 1989:135–172.
16. Benguigui Y. Controle das infecções respiratórias agudas em crianças, Pará, Brasil. *Bol Of Sanit Panam.* 1987;102:36–47.
17. Mtango FDE, Neuvians D. Acute respiratory infections in children under five years. Control project in Bagamoyo District, Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80:851–858.
18. Kalter HD, Gray RH, Black RE, and Gultiano S. Validation of postmortem interviews to ascertain selected causes of death in children. *Int J Epidemiol.* 1990;19:380–386.
19. Tupasi TE, Velmonte MA, Sanvictores MEG, et al. Determinants of morbidity and mortality due to acute respiratory infections: implications for intervention. *J Infect Dis.* 1988;157:615–623.
20. Victora CG, Smith PG, Barros FC, Vaughan JP, Fuchs S. Risk factors for deaths due to respiratory infections among Brazilians infants. *Int J Epidemiol.* 1989;18:918–925.

SUMMARY

PROTECTIVE EFFECT OF ANTIBIOTICS AMONG MEXICAN CHILDREN AT RISK OF DYING FROM ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

A case control study was carried out in order to evaluate the effect of antibiotics on infant mortality from acute respiratory infections (ARI). Between November 1986 and May 1987 the study looked at 49% of the deaths from ARI in an area of Mexico City and in four rural areas in the state of Tlaxcala. The cases were defined as children whose cause of death was classified under categories 460–466 and 470–490 of the International Classification of Diseases, 1975 Revision. Of these deaths, 68% had occurred in the home and in the poorest neighborhoods, and 49% involved children under the age of six months. The controls were children who had suffered

a serious ARI episode. They were selected from among the neighbors of the cases by means of a survey. Cases and controls were included in the study on the basis of clinical and temporal criteria and were paired according to age and the date of onset of illness. Family members of the cases and controls were shown a collection of drug samples to aid them in answering questions about antibiotic use. The risk of cases not having received antibiotics was greater than that of controls (odds ratio adjusted for various confounding factors (AOR) = 28.5; confidence interval = 95% (CI95%: 2.1–393.4)). Other factors associated with the risk of death were short duration of the ARI episode (OR = 6.9; CI95%: 1.1–45.1), malnutrition (OR = 8.1; CI95%: 0.8–84.0), and the mother being under 20 years of age (OR = 7.6; CI95%: 1.4–79.2). Seventy-five percent of the cases and 86% of the controls were seen by a physician. It is considered unlikely that the results can be explained by selection and recall biases. Given that the etiology of ARI is often viral, the association found might suggest that in the population studied a high percentage of deaths from ARI were of bacterial origin. These findings support the current PAHO/WHO strategies for ARI control.