

ORIGINAL BREVE

DETERMINACIÓN DE ZONAS ISOTÉRMICAS Y SELECCIÓN DE ESTACIONES METEOROLÓGICAS REPRESENTATIVAS EN ARAGÓN COMO BASE PARA LA ESTIMACIÓN DEL IMPACTO DEL CAMBIO CLIMÁTICO SOBRE LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y TEMPERATURA (*)

Esther Roldán García (1), Manuel Gómez Barrera (1), M^a Rosa Pino Otín (1), Mariano Esteban Pradas (2) y Julio Díaz Jiménez (3).

(1) Grupo Consolidado de Investigación Aplicada Gimaces, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge. Villanueva de Gállego. Zaragoza.

(2) Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Aragón. Zaragoza.

(3) Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Ninguno de los autores firmantes del manuscrito tiene conflictos de interés relacionados con él. Ni conflicto de intereses de tipo económico ni de cualquier otro tipo que pueda suponer un sesgo del trabajo de investigación.

RESUMEN

Fundamento: En regiones extensas y diversificadas, como Aragón, se cree la necesidad de dividir las áreas en función de las variables atmosféricas disponibles, para seleccionar una estación meteorológica representativa. El objeto de este artículo es determinar la existencia de regiones isotérmicas y seleccionar las estaciones representativas con el fin de estudiar la correlación entre variables de temperatura y mortalidad diaria.

Métodos: Se seleccionaron datos diarios de temperatura máxima y mínima para el periodo comprendido entre enero de 1987 y diciembre de 2006. Para determinar las zonas isotérmicas se realizó un análisis de conglomerados jerárquicos y un análisis factorial discriminante, así como un tratamiento previo de datos de relleno de lagunas y detección de heterogeneidades en las series climáticas. Se analizaron datos de 93 estaciones (44 en Huesca, 15 en Teruel y 34 en Zaragoza).

Resultados: De los resultados del análisis para la regionalización de Aragón extrajimos que un solo factor explica la varianza de cada serie. En temperaturas máximas ese único factor explicó el 93,43% de la varianza y la estación que representó un mayor factor de correlación fue Huesca-Monflorite (correlación=0,984). Para temperaturas mínimas un único factor explicó el 90,88% de la varianza, siendo la estación con mayor factor de correlación Pallaruelo de Monegros (correlación=0,976).

Conclusiones: Se consideró que Aragón es una única región isotérmica con una única estación representativa de la variabilidad de las temperaturas, Zaragoza-Aeropuerto, con una correlación en temperaturas máximas de 0,980 y en mínimas de 0,974.

Palabras clave: Temperatura ambiente. Mortalidad. Cambio climático. Series temporales. Análisis por conglomerados.

Correspondencia:
Esther Roldán García
Campus Universidad San Jorge
Facultad de Ciencias de la Salud
Autovía A23 Zaragoza- Huesca Km. 510
50.830 Villanueva de Gállego
Zaragoza - España
eroldan@usj.es

ABSTRACT

Determination of Isothermal Areas and Selection of Representative Weather Stations in Aragón as a Basis for Estimating the Impact of Climate Change on the Possible Relationship Between Mortality and Temperature

Background: In extensive and diversified regions, such as Aragón, it is believed the need to divide them into areas in terms of the available atmospheric variables with a view to select a representative weather station. The objective of this study was to determine the existence of isothermal regions and select representative stations for Aragón in order to carry out further study on the correlation between variables of temperature and daily mortality.

Methods: Daily data on maximum and minimum temperature for the period between January 1987 and December 2006 was selected. In order to determine the isothermal areas a cluster analysis and a discriminant factor analysis were carried out along with a data pretreatment of filled gaps and detection of inhomogeneities in the climatic series. We analyzed data from 93 stations (44 in Huesca, 15 in Teruel and 34 in Zaragoza).

Results: The results of the analysis for the regionalization of Aragón lead us to conclude that a unique factor explains the variance of each series; at high temperatures one factor explains 93.43% of the variance and the station with the highest correlation factor is Monflorite-Huesca (correlation = 0.984). At low temperatures one factor explains 90.88% of the variance, with Monegros-Pallaruelo being the station that presents the greatest correlation factor (correlation = 0.976).

Conclusions: It was felt that Aragón was a unique isothermal region with one unique representative station of the temperature variability, Zaragoza-Airport with a correlation of 0.980 in maximum temperatures and 0.974 minimum.

Key Words: Temperature. Mortality. Climate change. Time series studies. Cluster analysis.

INTRODUCCIÓN

El efecto del calor en la mortalidad ha sido objeto de estudio en diversas ciudades españolas, constatándose que las series temporales de mortalidad diaria presentan un comportamiento cíclico estacional, al igual que las series de temperaturas. La mortalidad diaria presenta un pico invernal o estival coincidiendo con los picos de temperaturas¹⁻³. En el verano de 2003 las temperaturas extremadamente elevadas registradas en Centroeuropa se asociaron con numerosos eventos de morbi-mortalidad^{4,5}.

La influencia de la temperatura ambiental sobre la mortalidad diaria se describe generalmente como una relación no lineal en “V” ó “U”. Aumentando la mortalidad diaria a medida que se incrementa o desciende la temperatura ambiental a partir de una temperatura de confort o de mínima mortalidad^{2,3}. Esta relación varía según las características de la zona geográfica estudiada, destacando la climatología, la latitud, el crecimiento económico y la edad de la población^{2,3,6}.

Desde el punto de vista de los efectos en la salud, no existen criterios uniformes para definir ola de calor y de frío. Algunos estudios definen como ola de calor el periodo en el que la temperatura máxima diaria supera el percentil 95 de las series de temperaturas máximas diarias durante el periodo estival. Mientras que para las olas de frío, la temperatura mínima diaria se ha asociado al percentil 5 de las series de temperaturas mínimas diarias durante el periodo invernal^{2,4,6-8}. Otros estudios demostraron que los percentiles de las temperaturas de disparo de la mortalidad variaban temporal y espacialmente, siendo necesario abordar estudios epidemiológicos geográficamente específicos y con evaluaciones

periódicas sobre la relación entre temperatura y mortalidad diarias para adaptar a la realidad los planes preventivos^{2,9}.

El exceso de mortalidad también se ha asociado a periodos de tres o más días consecutivos de temperaturas inhabituales, ya sea verano o invierno, y su efecto se puede observar en el mismo día o con un retraso de 3 o más días después del incremento de temperaturas^{2,3,5}.

Según el Informe de Impactos del Cambio Climático en España¹⁰, la temperatura es vulnerable a los impactos del cambio climático pudiendo generar una serie de impactos directos o indirectos sobre la salud. Por otro lado, las últimas reuniones del Panel Intergubernamental para el Cambio Climático¹¹, aconsejan la realización de estudios que permitan anticiparse a potenciales consecuencias de este proceso sobre la salud pública.

Siendo una región tan diversificada y extensa, como ya ha ocurrido por ejemplo en el caso de Castilla-La Mancha¹², se cree la necesidad de dividir Aragón en áreas en función de las variables atmosféricas disponibles, para seleccionar una estación meteorológica representativa de toda la comunidad autónoma, para su posterior utilización en estudios que relacionen variables atmosféricas con variables sanitarias como la mortalidad.

El objetivo de este trabajo es determinar si en Aragón existe una única zona isotérmica y determinar la estación meteorológica representativa de la misma.

MATERIAL Y METODOS

Los datos diarios de temperaturas máximas y mínimas de las diferentes estaciones de Aragón fueron suministrados por dos fuentes diferentes: datos de 1

de enero de 1987 a 31 de diciembre de 2002, fueron cedidos por Fundación para la Investigación del Clima. Y los datos desde el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2006 fueron proporcionados por la Agencia Estatal de Meteorología.

El primer tratamiento realizado fue la unificación y homogeneización de los datos para todos los observatorios, para posteriormente realizar el análisis estadístico según la metodología propuesta por Mirón y colaboradores para Castilla-La Mancha¹². Esta metodología incluye como puntos principales el relleno de lagunas, la detección de discontinuidades y homogeneización de las series de temperatura y la división del territorio de estudio en áreas homogéneas respecto a la temperatura con la selección de una estación climatológica representativa para cada área.

A las series que presentaron pérdidas en sus datos diarios se les realizó un relleno de lagunas, utilizando métodos basados en la interpolación de datos de las estaciones cercanas^{13,14}. En este estudio se incluyeron las estaciones en las que el número de días sin datos era menor del 6,5% del total¹⁵. Para el relleno de lagunas en las series de temperaturas se escogieron cuatro estaciones de referencia para cada serie a completar siempre que estén a menos de 300 Km de distancia de la misma y tengan una correlación con ella mayor de 0,35. Para realizar la interpolación se utilizaron los métodos de la razón normalizada, del inverso de la distancia, regresión múltiple, mejor estimador y media de los anteriores¹⁶⁻¹⁸. Posteriormente se escogió como serie aquella que entre todos los métodos de interpolación testados, presentase mayor correlación con la serie original en ese mes.

Posteriormente se analizó si la variabilidad de las series obedecía a factores meteorológicos y climatológicos y no a la aplicación de la técnica o a posibles faltas de homogeneidad o discontinuidades debidas a cambios realizados en el proceso de medición. Para ello se utilizaron métodos que no partían del conocimiento de posibles puntos de discontinuidad^{19,20}. La detección de discontinuidades en las series temporales de temperaturas se realizó en dos etapas²¹. La primera, a partir de un modelo de regresión en dos fases²² y, posteriormente, utilización de varios tests estadísticos que permitan asegurar que el punto de discontinuidad identificado no sea debido a factores climáticos²³.

Para regionalizar Aragón en áreas homogéneas respecto a la temperatura se utilizaron métodos de análisis de conglomerados jerárquicos y su posterior validación por análisis factorial por componentes principales rotadas, técnica habitual en climatología^{24,25}, basada en que toda la información de las diferentes series se encuentra contenida en su varianza, pudiéndose distinguir áreas o regiones con una variabilidad común, afectadas por las mismas causas²⁶. Definida la presencia de las diferentes zonas se procede a seleccionar la estación climatológica representativa de la misma como aquella que presente un mayor valor de correlación en la matriz de componentes principales. Como este análisis se engloba en uno más amplio en el que se correlacionarán, bajo la perspectiva autonómica y provincial, los datos diarios de temperaturas máximas y mínimas con los datos de mortalidad diaria, se ha seleccionado una estación representativa para cada Provincia (Huesca, Teruel y Zaragoza), calculando para cada estación representativa el percentil 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95.

El valor de significación umbral seleccionado para aceptar o rechazar las hipótesis nulas fue de 5% ($p=0,05$). Los datos se analizaron con el software estadístico PASW 18.0 licencia de Universidad San Jorge.

Para analizar si la correlación entre las series podía ser atribuida a las oscilaciones comunes de temperatura a lo largo de los diferentes periodos del año se realizó un análisis de subgrupos por estaciones (primavera, verano, otoño, invierno) y periodos (frío, templado y cálido).

RESULTADOS

Se recogieron datos de 114 estaciones climatológicas aragonesas. De ellas 52 se localizaron en Huesca, 19 en Teruel y 43 en Zaragoza, siendo descartadas 21 estaciones por no presentar un número suficiente de datos. Una vez realizado el relleno de lagunas, en las series no se detectaron problemas de homogeneidad que no fueran debidas a causas estrictamente climatológicas. Por lo que el análisis para la regionalización de Aragón se realizó sobre datos de 93 estaciones climatológicas, 44 en Huesca, 15 en Teruel y 34 en Zaragoza.

Para temperaturas máximas, un solo factor explicó el 93,436 % de la varianza, con el único autovalor superior a 1 (52,324). El siguiente factor de los componentes presentó un autovalor de 0,742 y solamente sumó un 1,326 % al total de la varianza. En la matriz de componentes principales la estación que presentó mayor correlación ($=0,984$) fue la 9898, correspondiente a Huesca-Monflorite.

Para temperaturas mínimas, un único factor explicó el 90,887 % de la varianza, con el único autovalor superior a 1 (50,897). El siguiente factor de los com-

ponentes presentó un autovalor de 0,495 y solamente sumó un 0,883 % al total de la varianza. En la matriz de componentes principales la estación que presenta mayor correlación ($=0,976$) fue 9910, correspondiente a Pallaruelo de Monegros.

Vistos estos resultados, se consideró Aragón como una única región isotérmica y se seleccionó una única estación representativa. Considerando así la estación 9481, Zaragoza-Aeropuerto, como representativa de la variabilidad de las temperaturas en Aragón. La correlación en temperaturas máximas fue 0,980 y en mínimas 0,974. La elección de la estación de Zaragoza se realizó por presentar unas correlaciones muy elevadas en ambas temperaturas y por encontrarse ubicada en el núcleo de mayor población lo que facilitará la interpretación de los datos de mortalidad en fases posteriores del estudio.

Por provincias, la estación representativa fue la 9898, Huesca-Monflorite en Huesca (con correlación $=0,896$ para máximas y $0,935$ para mínimas), la 8368U-Teruel para Teruel (correlación $=0,989$ para máximas y $0,961$ para mínimas) y la 9434, Zaragoza-Aeropuerto, en Zaragoza (correlación $=0,988$ para máximas y $0,980$ para mínimas).

Los resultados de estadística descriptiva de las estaciones comentadas se presentan en la tabla 1.

La tabla 2 presenta los resultados del análisis factorial de temperaturas máximas y mínimas para los diferentes subgrupos analizados. En ella se presenta el porcentaje de varianza explicado por un factor de un único componente, la estación de mayor correlación y la correlación de la estación 9434, Zaragoza-Aeropuerto.

Tabla 1
Resultados de estadística descriptiva obtenidos para las diferentes estaciones

	Percentiles de temperaturas máximas y mínimas en °C					
	Máximas			Mínimas		
	H9898	T8368U	Z9434	H9898	T8368U	Z9434
Percentil 5	6,8	6,6	8,2	-1,6	-5,6	-0,4
Percentil 10	8,8	8,4	10,4	0,3	-3,6	1,5
Percentil 25	12,6	12,5	14,2	3,8	0	5,1
Percentil 50	19,2	19	20,8	8,3	4,8	10
Percentil 75	27	26,6	28,2	13,5	10,4	15,5
Percentil 90	32	31,6	33,3	17,4	13,6	18,9
Percentil 95	34	33,6	35,4	19,1	14,8	20,2

Tabla 2
Resultados de análisis factorial en los subgrupos analizados

Subgrupo	Meses incluidos	Máximas			Mínimas		
		% varianza que explica un único factor	Estación de máxima correlación, (correlación)	Correlación estación Z9434	% varianza que explica un factor	Estación de máxima correlación (correlación)	Correlación en estación Z9434
Invierno	Enero, febrero, marzo	78,613	Z9390 (0,935)	0,919	72,843	H9910 (0,911)	0,887
Primavera	Abril, mayo, junio	89,793	Z9434 (0,978)	0,978	84,293	Z9434 (0,955)	0,955
Verano	Julio, agosto, septiembre	83,933	H9898 (0,965)	0,964	73,520	Z9434 (0,924)	0,924
Otoño	Octubre, noviembre, diciembre	83,886	H9898 (0,949)	0,933	92,948	Z9481 (0,951)	0,942
Frío	Noviembre, diciembre, enero, febrero	69,146	H9474 (0,885)	0,850	74,582	Z9481 (0,911)	0,895
Templado	Marzo, abril, septiembre, octubre	87,092	Z9434 (0,969)	0,969	81,133	Z9434 (0,953)	0,953
Cálido	Mayo, junio, julio, agosto	87,825	H9898 (0,976)	0,971	94,176	Z9481 (0,958)	0,949

DISCUSIÓN

Este estudio ha supuesto el primer paso en una investigación encaminada a analizar si existe una relación entre temperaturas extremas y mortalidad en Aragón. Como no existen estudios previos en esta zona geográfica, se ha realizado el estudio determinando la existencia de diferentes zonas isotérmicas y seleccionando una estación representativa de cada una de ellas. En fases posteriores se analizará si la variabilidad de las series de temperaturas de las estaciones representativas se corresponde con la variabilidad de las series de mortalidad.

Por ello, los autores creen que este estudio no sólo es obligado desde el punto de vista de la investigación particular desarrollada sino que es de una importancia relevante desde el punto de vista de la planificación sanitaria. Con los datos obtenidos de las 114 estaciones climatológicas se ha podido determinar que Aragón corresponde a una única zona isotérmica en la que se puede seleccionar una única estación representativa para toda la comunidad autónoma, o para cada una de sus provincias, que determine la variación en las temperaturas, permita determinar los picos o valores extremos de temperatura y en función de los mismos activar medidas preventivas que intenten limitar los efectos de las temperaturas extremas sobre la salud.

El presente estudio se ha realizado sólo sobre veinte años de temperaturas diarias, aunque se recomiendan valores de treinta años¹², número condicionado por los datos diarios de mortalidad disponibles con los que se compararán estas series.

Las conclusiones a considerar del estudio son que Aragón es una única zona

isotérmica tanto en temperaturas máximas como mínimas y que la estación representativa para toda la comunidad autónoma sería Zaragoza-Aeropuerto. Punto clave para análisis posteriores. La aportación principal de este trabajo es que se puede utilizar una sola estación representativa para analizar las repercusiones de las temperaturas extremas en variables de Salud Pública como la mortalidad. Los resultados del análisis de subgrupos confirmaron la robustez de este resultado con unos porcentajes muy elevados de varianza explicada por un único factor.

Las estaciones representativas para las provincias de Aragón son 9898, Huesca-Monflorite en Huesca, 8368U, Teruel para la provincia de Teruel y 9434, Zaragoza-Aeropuerto, en Zaragoza. Estaciones que se sitúan en las capitales de provincia, hecho ideal para analizar la correlación con los fallecimientos en las capitales de las provincias, donde se concentra la mayoría de la población aragonesa.

El que la estación representativa de Aragón esté ubicada en la capital, al igual que las representativas de cada provincia sean sus capitales, hace que este análisis no solo sea viable para estudios de salud pública sino para cualquier otro estudio desagregado de interés administrativo, económico, poblacional etc.

Si bien los estudios localizados sobre determinación de regiones isotérmicas y estaciones representativas no son numerosos, las escasas publicaciones localizadas llegan a las mismas conclusiones que este estudio. Un estudio realizado por Curreiro et al²⁷ en Estados Unidos y el proyecto Eurowinter Group²⁸ en Europa tomaron las variables ambientales y de mortalidad de ciudades de gran número de habitantes con características socioe-

conómicas similares, haciendo extensible este estudio a áreas geográficas más amplias, considerando que los individuos de dicho área están sometidos a las mismas condiciones climáticas. Se ha entendido que este tipo de análisis no sería aplicable a Aragón debido a que la población está dispersa en pequeños municipios, siendo Zaragoza la única ciudad que supera los 100.000 habitantes. Planteamiento que también se descartó en el estudio llevado a cabo en Castilla La Mancha debido a las similares características de ocupación poblacional que se dan en Aragón. La metodología seguida en el presente trabajo está basada en el estudio de Mirón et al¹² publicado en esta revista en el año 2006. Al igual que en Aragón, se determinó que Castilla-La Mancha se consideraba como una única zona isotérmica, la estación representativa fue la de Toledo, si bien justificaron la elección de las capitales de provincia como las estaciones representativas para estudiar con diferentes variables como la mortalidad de cada provincia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackenbach JP, Kunst AEM, Looman CWN. Seasonal variation in mortality in the Netherlands. *J of Epidemiol Community Health*. 1992; 46:261-5.
2. Mirón JJ, Montero JC, Criado-Álvarez JJ, et al. Evolución de los efectos de las temperaturas máximas sobre la mortalidad por causas orgánicas en Castilla-La Mancha de 1975 a 2003. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81:375-85.
3. Mirón JJ, Criado-Álvarez JJ, Díaz J, et al. Time trends in minimum mortality temperatures in Castile-La Mancha (Central Spain): 1975-2003. *Int J Biometeorol*. 2008; 52:291-9.
4. Díaz J, García-Herrera R, Trigo RM, et al. The impact of the summer 2003 heat wave in Iberia: how should we measure it? *Int J Biometeorol*. 2006; 50:159-66.
5. Martínez F, Simón-Soria F, López-Abente G, et al. Valoración del impacto de la ola de calor del verano de 2003 sobre la mortalidad. Parte II. Temas actuales de salud pública. Capítulo 2. El medioambiente y su impacto en la salud. *Gac Sanit*. 2004; 18:250-8.
6. Díaz J, Linares C, García-Herrera R. Impacto de las temperaturas extremas en la Salud Pública: Futuras actuaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2005; 79:145-57.
7. Díaz J, Jordan A., García-Herrera R, et al. Heat waves in Madrid 1986-1997: effects on the health of the elderly. *Arch Environ Occup Health*. 2002; 75:163-70.
8. Díaz J, García-Herrera R, Linares C, et al. Mortality impact of extreme winter temperatures. *Int J Biometeorol*. 2005; 49:179-83.
9. Pascal M, Laaidi K, Ledrans M, et al. France's heat watch warning system. *Int J Biometeorol*. 2006; 50:144-53.
10. Díaz J, Ballester F, López-Vélez R. Impactos del Cambio Climático en España: 16. Impactos sobre la salud humana. Madrid: Oficina Española de Cambio Climático. Ministerio de Medio Ambiente; **falta el año**
11. Intergovernmental Panel on Climate Change. IPCC. Fourth Assessment Report 2007. Disponible en: www.ipcc.ch/ipccreports/ar4wg3.htm
12. Mirón I, Montero JC, Criado-Álvarez JJ, et al. Tratamiento y estudio de series de temperatura para su aplicación en Salud Pública. El caso de Castilla La Mancha. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80: 113-24.
13. De Gaetano AT, Eggleston KL, Knapp WW. A Method to Estimate Missing Daily Maximum and Minimum Temperature Observations. *J Appl Meteorol*. 1995; 34:371-80.
14. Schneider T. Analysis of Incomplete Climate Data: Estimation of Mean Values and Covariance Matrices and Imputation of Missing Values. *J Climate*. 2001; 14:853-71.
15. Eischeid JK, Pasteris PA, Diaz HF, et al. Creating a Serially Complete, National Daily Time Series of Temperature and Precipitation for the Western United States. *J Appl Meteorol*. 2000; 39:1580-91.
16. Prieto L, García Herrera R, Díaz J, et al. Minimum extreme temperatures over Peninsular Spain. *Glob Planet Change*. 2004; 44:59-71.
17. Eischeid JK, Baker CB, Karl TR, et al. The quality control of longterm climatological data using objective data analysis. *J Appl Meteorol*. 1995; 34:2787-95.
18. Young KC. A three-way model for interpolating monthly precipitation values. *Mon Weather Rev*. 1992; 120:2561-9.

19. Vicent LA. A technique for the identification of inhomogeneities in Canadian temperature series. *J Climate*. 1998; 11:1094-104.
20. Rhoades DA, Salinger MJ. Adjustment of temperature and rainfall records for site changes. *Int J Climatol*. 1993; 13:899-913.
21. Solow AR. Testing for climate change: An application of the two-phase regression model. *J Climate Appl Meteorol*. 1987; 26:1401-5.
22. Lund R, Reeves J. Detection of Undocumented Change-points: A Revision of the Two-Phase Regression Model. *J Climate*. 2002; 15:2547-54.
23. Karl TR, Williams CN. An Approach to Adjusting Climatological Time Series for Discontinuous Inhomogeneities. *J Climate Appl Meteorol* 1987; 26:1744-63.
24. White D, Richman M, Tarnal B. Climate Regionalization and Rotation of Principal Component Analysis. *Int J Climatol*. 1991; 11:1-25.
25. Fernández-Mills G, Lana X, Serra C. Catalanian precipitation patterns: Principal component analysis and automated regionalization. *Theor Appl Climatol*. 1994; 49:201-12.
26. Ribera P. Patrones de variabilidad climática en el Mediterráneo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense. Madrid, 1999. 173 p.
27. Curreiro FC, Heiner KS, FAMET JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern of the United States. *Am J Epidemiol* 1195;24:576-82.
28. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349:1341-6.