

Estudios ecológicos: herramienta clave para la salud pública

Ecological studies: a key tool for public health

Yesenia Castro-Cely y María Erjuela-Ramírez

Recibido 20 marzo 2021 / Enviado para modificación 3 septiembre 2021 / Aceptado 18 octubre 2021

RESUMEN

Los estudios ecológicos (EE) frecuentemente son analizados con actitud escéptica por investigadores, por considerar que las asociaciones obtenidas en estudios de tipo individual presentan mayor nivel de evidencia científica que las referidas en los estudios poblacionales. Además, se argumenta que solo son utilizados para generar o probar hipótesis etiológicas. Sin embargo, los EE constituyen una alternativa útil para el abordaje de determinantes contextuales, ya que las variables agrupadas proporcionan información sobre atributos no captados por las variables individuales. Esta particularidad facilita la incorporación de los EE en estudios multinivel o contextuales de gran utilidad en la salud pública. Sobre estos fundamentos, se sustenta el propósito del presente ensayo en el cual se señalan los desafíos y las oportunidades presentes y futuras de los EE como herramienta clave para el cumplimiento de las funciones de la salud pública.

Palabras Clave: Salud pública; epidemiología; estudios ecológicos; falacia ecológica (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Ecological studies (ES) are frequently analyzed with a skeptical attitude by researchers, who consider that the associations obtained in individual-level studies present a higher grade of scientific evidence than those referred to in population studies. Furthermore, it is argued that ES are only used to generate or test etiological hypotheses. However, ES are a useful alternative for addressing contextual determinants since grouped variables provide information on attributes that are not captured by individual variables. This particularity facilitates the incorporation of ES in multilevel or contextual studies of great utility in public health. The purpose of this paper is based on these foundations, in which the present and future challenges and opportunities of ES as a key tool for the fulfillment of public health functions are pointed out.

Key Words: Public health; epidemiology; ecological studies; ecological fallacy (*source: DeCS, NLM*).

La Salud Pública como saber y como práctica social tiene por objetivo asegurar condiciones en las que las personas y las poblaciones puedan estar sanas (1). El monitoreo de necesidades, el análisis de las tendencias y la toma de decisiones son parte de las funciones de la salud pública, para las cuales se nutre de los conocimientos e instrumentos de la estadística y la epidemiología. En el caso de la epidemiología, los resultados de los estudios observacionales (ecológicos, transversales, casos y controles, y cohortes) y experimentales (ensayos aleatorizados controlados, de campo y comunitarios) permiten describir y analizar la distribución y los determinantes de las condiciones y resultados en salud (2).

En los estudios observacionales, los investigadores han dado prioridad a los estudios analíticos (casos y controles y estudios de cohorte) frente a los estudios

YC: Enf. M. Sc. Salud y Seguridad en el Trabajo. Ph.D. Salud Pública. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. ycastrroc@unal.edu.co
MO: Enf. Esp. Salud Ocupacional. M.Sc. Salud Pública. Ph.D. Salud Pública. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Enfermería. Profesora Asociada. Bogotá, Colombia. meorjuelar@unal.edu.co

descriptivos (especialmente, los estudios ecológicos) en un esfuerzo por jerarquizar el conocimiento y clasificar la validez y utilidad de los hallazgos. La jerarquización de la evidencia fue inicialmente utilizada en la investigación clínica y luego transferida a la salud pública para orientar la formulación de recomendaciones para la práctica y la generación de políticas (3); esta es una estrategia útil para la determinación de la calidad de la evidencia y la identificación de los sesgos de los estudios, aunque también puede restar importancia a algunas alternativas metodológicas y llevar a los investigadores a rechazar diseños, a pesar de sus posibilidades y sus fortalezas.

Por otra parte, es predominante el interés de los investigadores en la explicación de los factores del nivel individual, con lo cual imperan las investigaciones enfocadas en características biomédicas y conductuales de los individuos y variabilidad interindividual de los resultados en salud. Es innegable que el enfoque centrado en las variables del nivel individual brinda información valiosa para la toma de decisiones; sin embargo, tiene limitaciones para la identificación y medición de los macrodeterminantes de la salud. Además, con este enfoque se puede desconocer que muchas variables medidas en el nivel individual están condicionadas por procesos sociales o que pueden presentarse efectos contextuales, entendidos como los efectos de las propiedades de nivel grupal en resultados de nivel individual (4).

Frecuentemente, los estudios ecológicos (EE) y sus hallazgos son recibidos con actitud escéptica por investigadores que tienen la creencia de que las asociaciones obtenidas por estudios de nivel individual son más veraces que las referidas por estudios poblacionales. Este aspecto ha sido denominado por algunos autores como la “primacía individualista” (5) o el “individualismo metodológico” de los estudios epidemiológicos (4), en referencia a la presunción de que todos los fenómenos sociales se pueden explicar por elementos individuales, de modo que se entienden a las poblaciones como la sumatoria de los individuos.

Con el enfoque centrado únicamente en los factores individuales, se puede desconocer la complejidad en los determinantes subyacentes, las manifestaciones y los resultados en salud en tanto que los problemas de salud son la consecuencia de una causalidad recíproca que se desarrolla en múltiples niveles de influencia individuales y ambientales (6). Por esto es necesario incrementar el alcance de los estudios en salud pública con la incorporación de alternativas teóricas y abordajes metodológicos comprensivos para analizar los diferentes niveles de organización y comprender los factores relacionales (sociales y culturales) que afectan la salud de los individuos y las poblaciones (2,7).

Los avances investigativos en la comprensión de los determinantes de la salud y la influencia de los factores contextuales han llevado a los investigadores a reconocer la importancia de los constructos conceptualizados a nivel de grupo y, con ello, repensar el uso de los EE en el abordaje de los múltiples niveles de organización y la explicación de la variación intergrupal (8).

Los EE son investigaciones empíricas en las que las unidades de análisis son poblaciones, grupos de personas o unidades geográficas (9). La principal diferencia metodológica entre los EE y otro tipo de estudios es que la exposición y el efecto solo se miden para datos agregados y no para individuos, es decir, la asociación medida en el nivel ecológico no provee información sobre la exposición individual. Generalmente, en los EE la exposición solo se conoce a nivel de grupo, mientras que el efecto o resultado se conoce a nivel individual (8).

Los EE fueron desarrollados inicialmente por investigadores de las ciencias sociales para analizar las interacciones de las sociedades humanas con sus entornos y el impacto de los hechos sociales (9). Desde entonces, los EE han sido utilizados en diferentes disciplinas incluidas las ciencias políticas, economía, geografía, sociología y epidemiología (9,10); en esta última, son referentes históricos los estudios ecológicos desarrollados por Edwin Chadwick sobre las condiciones sanitarias de los trabajadores en Gran Bretaña, John Snow sobre el cólera o Joseph Goldberger sobre la pelagra.

En la actualidad, los EE se utilizan en el abordaje de una gran diversidad de fenómenos y situaciones al aplicar técnicas cualitativas, cuantitativas o mixtas en su diseño. Entre las técnicas cualitativas se encuentran los grupos focales, grupos de consenso y listados libres (11). Estas técnicas también son incorporadas en combinación con métodos cuantitativos por investigaciones epidemiológicas y de salud pública, aunque predominan los EE que incorporan técnicas cuantitativas.

Los EE cuantitativos en epidemiología utilizan variables agregadas, ambientales y globales para aproximarse a las características del fenómeno o evento de interés (9). Teniendo en cuenta el tipo de variables utilizadas, los EE se pueden clasificar en estudios completos, en los que todas las variables son de naturaleza ecológica, y estudios parciales, en los que se mezclan variables ecológicas y del nivel individual (12). Por otra parte, los diseños ecológicos se pueden clasificar a partir del método de medición de la exposición y el método de agrupación (9).

En lo que respecta a los usos posibles de los EE, con frecuencia se argumenta que únicamente son utilizados para generar o probar hipótesis etiológicas, por ejemplo, explicar la ocurrencia de enfermedad (9). No obstante,

los EE tienen usos variados en la salud pública y ofrecen diferentes ventajas frente a otros tipos de estudio.

Los EE son de utilidad cuando se desea identificar las variaciones en la morbilidad y mortalidad por áreas geográficas y grupos con alto riesgo para un resultado particular. El enfoque ecológico permite estudiar grandes poblaciones, realizar comparaciones y estimar el riesgo atribuible poblacional (13).

Este tipo de estudios son una estrategia para superar las dificultades de medir con precisión la exposición a nivel individual en un elevado número de sujetos y grandes áreas geográficas; además, proporcionan una alternativa cuando los datos disponibles del nivel individual son insuficientes o no son de fácil acceso. Así mismo, el uso de fuentes de datos secundarios y agrupados en los EE ayudan a incrementar la costo-eficiencia de las investigaciones, especialmente cuando el tiempo y los recursos disponibles son limitados (9,14).

La información obtenida a partir de los EE ayuda a comprender los desenlaces en salud, constituye una herramienta clave para la toma de decisiones y permite explorar las posibles asociaciones entre la exposición y los resultados de salud específicos, cuando otro tipo de diseño de investigación (estudios de cohorte, casos y controles, entre otros) no son posibles o apropiados o cuando la única opción para responder la pregunta de investigación es recurrir a variables agregadas (5,15).

A su vez, los EE son útiles cuando se desea obtener evidencia para asignar recursos a nivel comunitario, priorizar intervenciones de salud pública o evaluar una intervención o política a nivel de área geográfica o poblacional (8,9), pues a través de ellos se indaga por la asociación entre la intervención y los cambios a nivel de grupo en las variables dependientes, que a menudo son las tasas de enfermedad o desenlace de interés (16).

Con este tipo de estudios, es posible realizar comparaciones entre diferentes sistemas de salud, ofreciendo información sobre los patrones de atención y los resultados de los pacientes con afecciones similares en diferentes países (17). Adicionalmente, los EE han demostrado ser una alternativa valiosa para el abordaje de los determinantes contextuales como las condiciones socioeconómicas, las influencias sociales o culturales, ya que las variables agrupadas pueden proporcionar información sobre atributos que no son captados por las variables individuales; esta particularidad hace que los diseños ecológicos sean frecuentemente incorporados en estudios multinivel o contextuales (8,18).

Otra ventaja práctica de los EE es la utilización de bases de datos existentes. No obstante, este aspecto puede constituir también una desventaja, dependiendo de la calidad de la información contenida en las bases de datos y

los procesos de validación a los que hayan sido sometidos. Por otra parte, los cambios en aspectos como la codificación de la información pueden ser relevantes y afectar el análisis de las bases de datos (9); un ejemplo de esta situación es el cambio de versión de la clasificación internacional de enfermedades (CIE10 a CIE11) o del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV a DSM-V). Sin embargo, esta desventaja se puede superar con los avances tecnológicos en inteligencia artificial, minería de datos y análisis computacional que permiten la obtención, organización y análisis de grandes volúmenes de información (19), además, facilitan el acceso a fuentes de información y permiten análisis descriptivos y predictivos cada vez más rápidos y precisos.

Así, los EE han proporcionado evidencia consistente sobre una gran variedad de temas de interés para la salud pública, por lo que en la actualidad investigación ecológica es extremadamente diversa en sus aplicaciones y sofisticación (20) e incluyen investigaciones sobre: enfermedades cardiovasculares (17), cesáreas (21), fiebre hemorrágica con síndrome renal (22), violencia (16), patrones de mortalidad (14), entre muchos otros.

Empero, los EE no se utilizan para estudiar los mecanismos causales por sí mismos, sino para investigar asociaciones. Los resultados de tales estudios pueden sentar las bases para examinar los mecanismos causales (15). En especial cuando en un estudio ecológico se observan efectos fuertes y biológicamente plausibles, las inferencias causales obtenidas a partir de los resultados pueden ser lo suficientemente convincentes como para justificar cambios en las políticas o la práctica clínica (17,20). Este es el caso de evidencia robusta obtenida por los EE de series de tiempo que analizan las variaciones en la contaminación del aire y sus efectos sobre la mortalidad, en las que los factores de confusión individuales permanecen constantes en el tiempo (23,24).

Adicionalmente, los EE pueden ser usados como alternativa para recopilar y explorar las posibles variables explicativas en un esfuerzo por determinar las razones causales de las variaciones geográficas observadas (14,17). No obstante, se debe reconocer la limitación de los EE al determinar la secuencia temporal entre la exposición y el efecto (9).

Los estudios también presentan dificultades, en particular cuando involucran fuentes de información insuficientes, medidas de exposición débiles y modelos de análisis estadístico inadecuados (9,12,25). De forma general, se puede señalar que los EE presentan dos grandes problemas: el primero, la confusión, y el segundo, el sesgo de la agregación (26).

En relación con el primer problema, el investigador debe considerar la posibilidad de que otras variables de

exposición puedan tener un efecto confusor que afecte la aparente asociación entre la exposición y el evento de interés; de ahí la importancia de considerar de forma rigurosa las variables de confusión (27). Comúnmente, se habla de dos tipos de confusión derivadas de la existencia de variables de confusión en el nivel ecológico (de un solo nivel) y variables de confusión en el nivel individual (confusión entre niveles) (28). La mejor alternativa para superar el sesgo de confusión es incluir un análisis multivariante, luego de incorporar a las variables de confusión como covariables en el modelo teórico o una regresión con las tasas del evento de interés ajustadas por las variables de confusión (9).

La segunda desventaja importante de los EE surge del uso de datos agregados, ya que el investigador no tiene disponible información detallada o mediciones directas del nivel individual (por ejemplo, nivel de exposición) y debe utilizar como sustitutos variables ecológicas, con lo cual existe la posibilidad de perder información relevante y de hacer inferencias erróneas. Debido a la posibilidad de cometer errores de inferencia, los EE han sido sometidos a un gran número de críticas, sobre todo, desde que se popularizó el concepto de “falacia ecológica” (29).

La falacia ecológica consiste en asumir que las relaciones observadas en los grupos necesariamente ocurren en los individuos, es decir, en asumir erróneamente que la correlación estadística entre dos variables a nivel agregado es igual a la correlación entre las correspondientes variables a nivel individual (15). Diez-Roux (4) sostiene que los errores de inferencia observados en la falacia ecológica pueden ser promovidos por el individualismo metodológico, en tanto que el investigador puede creer que los resultados observados en el nivel ecológico son el agregado de los evidenciados en el nivel individual, ignorando que las variables grupales tienen sus propios efectos y dinámicas.

Es incorrecto asumir que todos los EE incurren en la falacia ecológica. De acuerdo con la propuesta de Idrovo (30) para identificar la presencia de la falacia ecológica se deben cumplir tres criterios: a) los resultados deben obtenerse con datos ecológicos (de población); b) los datos deben inferirse a individuos, y c) los resultados obtenidos con datos individuales son contradictorios. Así mismo, este autor sostiene que los tres criterios deben estar presentes para corroborar la existencia de la falacia y que cuando solo están presentes los dos primeros criterios no se puede afirmar su existencia y se deben realizar más estudios que provean datos empíricos para confirmar que se incurrió en una falacia ecológica.

Los errores de inferencia pueden existir entre niveles o en el mismo nivel, por lo que se debe considerar también la falacia atomista, en la cual se asume que la variabilidad

observada en el nivel individual es igual en el grupo o población (11). De igual modo ocurre con los errores de inferencia en un mismo nivel de organización, cuando el investigador omite en su modelo teórico variables relevantes de otros niveles de organización, lo que conduce a explicaciones inadecuadas de la asociación; entre ellas, la falacia psicologista o individualista, cuando se estudia el nivel individual y se omiten variables importante de grupo, y la falacia sociologista, cuando se estudia el nivel poblacional y se omiten variables individuales importantes (4,11).

Además de las limitaciones señaladas, Blanco *et al.* (11) sostienen que los EE enfrentan problemas metodológicos adicionales como la existencia de tamaños de muestra pequeños o números reducidos de observaciones que pueden afectar la aplicación de análisis estadísticos convencionales con aproximaciones paramétricas, por lo que es necesario considerar aproximaciones analíticas alternativas aplicables a muestras pequeñas, evitando así incurrir en errores de tipo II. Igualmente, destaca como limitación el sesgo de migración, haciendo referencia a la movilización de individuos entre las áreas geográficas consideradas en el estudio, aspecto de importancia al considerar el tiempo de latencia de los eventos, especialmente enfermedades crónicas. Para superar este tipo de sesgo, los autores proponen seleccionar poblaciones relativamente estables y obtener información sobre la magnitud y dirección de la migración.

Por otra parte, Dufault y Klar (20) sostienen que para superar las limitaciones de los estudios ecológicos se debe prestar más atención al ajuste de las covariables y la validez de los modelos de regresión. Así como es esencial informar a los lectores el origen de los datos, el nivel de inferencia previsto, la naturaleza del diseño del estudio y las limitaciones del mismo en las publicaciones de EE, también es importante presentar los criterios utilizados para la selección de los grupos ecológicos y los constructos causales específicos aplicados en la investigación.

Con estas consideraciones, se puede afirmar que los EE son de gran utilidad para cumplir con las funciones de la salud pública, especialmente en la medición y monitoreo de necesidades y tendencias de fenómenos en salud, pues son un elemento clave para la evaluación de intervenciones comunitarias y la aplicación de políticas. Además, son una alternativa para abordar fenómenos complejos que hacen difícil la obtención de información detallada sobre la exposición a nivel individual y en aquellos fenómenos que plantean dificultades técnicas o limitaciones éticas para su estudio. Del mismo modo, los continuos avances en las técnicas de análisis estadístico y las notables mejoras en los sistemas de información otorgan a los EE mayor fortaleza metodológica y nuevas posibilidades de uso.

Como se enunció, las dificultades comúnmente asociadas este tipo de estudio no hacen referencia a sus procedimientos o técnicas metodológicas, sino a errores en los procesos de inferencia, de manera que las falacias no son exclusivas de los EE. Estos errores pueden estar presentes en estudios de nivel individual pues se derivan de la presencia de múltiples niveles de organización.

Como alternativa para evitar incurrir en errores de inferencia, es necesario que el investigador especifique los constructos de interés de su estudio, ya que en la claridad sobre los constructos que están midiendo las variables ecológicas subyace una parte importante de la validez de los resultados de los EE y la interpretación de asociaciones ecológicas. Por otro lado, para superar el escepticismo de algunos investigadores y dar mayor solidez a las conclusiones de los EE, es importante aumentar la disponibilidad de datos empíricos para analizar las posibles fuentes de sesgo o confusión, así que es imperativo que los fenómenos en salud pública se aborden de forma comprensiva, haciendo uso de múltiples enfoques, herramientas y diseños que reconozcan los diferentes niveles de organización y la complejidad de sus determinantes y relaciones.

El abordaje ecológico de los problemas de salud pública requiere de rigurosidad, calidad metodológica y prudencia del investigador, a fin de no generar inferencias causales potencialmente engañosas. Las limitaciones de los EE referidas no invalidan su utilidad. Por el contrario, son una invitación a adoptar las medidas necesarias para reducir la probabilidad de cometer errores en el diseño, ejecución o análisis de los resultados. Los EE desafían al investigador a realizar una medición responsable de los posibles factores de confusión y las variables mediadoras y hacer inferencias y análisis cautelosos ♦

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Detels R, Chuan Tan C. The scope and concerns of public health. In: Detels R, Gulliford M, Abdool Karim Q, Chuan Tan C, eds. *Oxford Textbook of Global Public Health*. 6th ed. Oxford: Oxford University press; 2015. p.3-17.
2. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Brownson RC, Fielding JE, Green LW. Building Capacity for Evidence-Based Public Health: Reconciling the Pulls of Practice and the Push of Research. *Annu Rev Public Health*. 2018; 39(1):27-53. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014746>.
4. Diez-Roux AV. La necesidad de un enfoque multinivel en epidemiología. *Región y Soc* [Internet]. 2008 [cited 2021 Mar 2]; 20(2):77-91. <https://bit.ly/3vxVwVY>.
5. Loney T, Nagelkerke NJ. The individualistic fallacy, ecological studies and instrumental variables: a causal interpretation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2014; 11(18):1-6. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-11-18>.
6. Richard L, Gauvin L, Raine K. Ecological Models Revisited: Their Uses and Evolution in Health Promotion Over Two Decades. *Annu Rev Public Heal*. 2011; 32:307-26. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101141>.
7. Tu Y-K, Greenwood DC, eds. *Modern Methods for Epidemiology*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012.
8. Diez-Roux AV. Ecological variables, ecological studies, and multilevel studies in public health research. In: Detels R, Gulliford M, Abdool Karim Q, Chuan Tan C, eds. *Oxford Textbook of Global Public Health*. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. p.411-29.
9. Morgenstern H. Ecologic Studies. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.511-31.
10. Wakefield J. Ecologic Studies Revisited. *Annu Rev Public Health*. 2008; 29(1):75-90. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090821>.
11. Blanco-Becerra LC, Pinzón-Flórez CE, Idrovo AJ. Estudios ecológicos en salud ambiental: más allá de la epidemiología. *Biomédica*. 2015; 35(0):191. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2819>.
12. Morgenstern H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. *Annu Rev Public Health*. 1995; 16(1):61-81. <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.16.050195.000425>.
13. Kirch W, ed. Population Attributable Risk (PAR). In: *Encyclopedia of Public Health* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008. p.1117-8. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_2685.
14. Neumark Y. What can ecological studies tell us about death? *Isr J Health Policy Res*. 2017; 6(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s13584-017-0176-x>.
15. Lokar K, Zagar T, Zadnik V. Estimation of the Ecological Fallacy in the Geographical Analysis of the Association of Socio-Economic Deprivation and Cancer Incidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(3):296. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030296>.
16. Zeoli AM, Paruk JK, Pizarro JM, Goldstick J. Ecological Research for Studies of Violence: A Methodological Guide. *J Interpers Violence*. 2019; 34(23-24):4860-80. <https://doi.org/10.1177%2F0886260519871528>.
17. Tu JV, Ko DT. Ecological studies and cardiovascular outcomes research. *Circulation*. 2008; 118(24):2588-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729806>.
18. Crosby RA, Salazar LF, DiClemente R. Ecological approaches in the new public health. In: DiClemente R, Salazar LF, Crosby RA, eds. *Health Behavior Theory for Public Health: Principles, Foundations, and Applications*. Chicago: Jones & Bartlett Learning; 2013. p.231-52.
19. Yang J, Li Y, Liu Q, Li L, Feng A, Wang T, et al. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era. *J Evid Based Med*. 2020; 13(1):57-69. <https://doi.org/10.1111/jebm.12373>.
20. Dufault B, Klar N. The quality of modern cross-sectional ecologic studies: A bibliometric review. *Am J Epidemiol*. 2011; 174(10):1101-7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr241>.
21. Betran AP, Torloni MR, Zhang J, Ye J, Mikolajczyk R, Deneux-Tharaux C, et al. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod Health*. 2015; 12(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12978-015-0043-6>.
22. Bai X-H, Peng C, Jiang T, Hu Z-M, Huang D-S, Guan P. Distribution of geographical scale, data aggregation unit and period in the correlation analysis between temperature and incidence of HFERS in mainland China: A systematic review of 27 ecological studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007688>.
23. Mokoena KK, Ethan CJ, Yu Y, Shale K, Liu F. Ambient air pollution and respiratory mortality in Xi'an, China: a time-series analysis. *Respir Res*. 2019; 20(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1117-8>.
24. Rodríguez-Villamizar LA, Rojas-Roa NY, Blanco-Becerra LC, Herrera-Galindo VM, Fernández-Niño JA. Short-Term Effects of Air Pollution on Respiratory and Circulatory Morbidity in Colombia 2011-2014: A

- Multi-City, Time-Series Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8):1610. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081610>.
25. Susser M. The logic in ecological: II. The logic of design. *Am J Public Health*. 1994; 84(5):830-5. <https://doi.org/10.2105%2Fajph.84.5.830>.
26. Freedman DA. Ecological Inference [Internet]. Vol. 6, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences: Second Edition*. Elsevier; 2001. p.868-870. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.42117-3>.
27. Ananth CV., Schisterman EF. Confounding, causality, and confusion: the role of intermediate variables in interpreting observational studies in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(2):167-75. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.016>.
28. Blakely TA, Woodward AJ. Ecological effects in multi-level studies. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54(5):367-74. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.54.5.367>.
29. Robinson WS. Ecological Correlations and the Behavior of Individuals. *Am Sociol Rev*. 1950; 15(3):351-7. <https://doi.org/10.2307/2087176>.
30. Idrovo AJ. Three Criteria for Ecological Fallacy. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(8):900-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103768>.