

Investigación

Distancia al centro de atención en salud y mortalidad durante los primeros años de vida: revisión sistemática y metaanálisis

Distance from healthcare facilities and early life mortality: a systematic review and meta-analysis

Distância ao centro de atendimento em saúde e mortalidade durante os primeiros anos de vida: revisão sistemática e meta-análise

Diego Fernando Rojas-Gualdrón¹; Beatriz Caicedo-Velázquez²

¹ Psicólogo, Especialista en dirección de empresas, Magister en e-learning, Magister en psicología, Doctorando en epidemiología y bioestadística. Universidad CES. Fundación Universitaria de San Gil. Correo electrónico: drojas3@unab.edu.co

² Magister en Epidemiología, PhD en Geografía. Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad CES, Facultad de Medicina. Correo electrónico: bcaicedov@gmail.com

Recibido: 06/10/2015. Aprobado: 16/07/2017. Publicado: 20/08/2017

Rojas-Gualdrón DF, Caicedo-Velázquez B. Distancia al centro de atención en salud y mortalidad durante los primeros años de vida: Revisión sistemática y Metaanálisis. Rev. Fac. Nac. Salud Pública, 2017; 35(3): 420-431. DOI: 10.17533/udea.rfnsp.v35n3a12

Resumen

Objetivo: actualizar las revisiones sistemáticas sobre el efecto de la distancia a los centros de atención en salud, en la mortalidad de menores de 5 años, con artículos publicados hasta mayo de 2015. **Metodología:** revisión sistemática con metaanálisis según recomendaciones de PRISMA. Se estimó un modelo de efectos aleatorios y se realizaron análisis de sesgo y de heterogeneidad de las estimaciones. **Resultados:** residir a más de 5 km del centro de atención de salud se asocia con un mayor riesgo de muerte en los periodos perinatal OR 2,76 (IC95% 1,80 – 4,23), neonatal OR 1,62 (IC95% 1,33-

1,96), infantil OR 1,31 (IC95% 1,16-1,48), durante la niñez OR 1,57 (IC95% 1,29-1,92) y en todos los grupos de edad OR 1,63 (IC95% 1,41-1,88). **Conclusión:** se resalta la importancia de considerar una distribución geográfica de los centros de atención en salud, que permita a los menores residentes en áreas remotas menores riesgos de muerte, particularmente durante el primer mes de vida.

-----**Palabras clave:** accesibilidad a los servicios de salud, disparidades en atención de salud, área sin atención médica, mortalidad infantil, metaanálisis.

Abstract

Objective: to update the systematic reviews of the literature discussing the effect of the distance from healthcare facilities on the mortality of children under five years of age using academic papers up to May, 2015. **Methodology:** a systematic review of the literature and a meta-analysis conducted in accordance with the PRISMA guidelines. A random effect model was estimated and bias and heterogeneity analyses were conducted on the estimates. **Results:** residing farther than 5 km away from the closest healthcare facility is associated with a greater risk of death during the following periods: perinatal OR 2.76

(CI95% 1.80 – 4.23), neonatal OR 1.62 (CI95% 1.33 – 1.96), infancy OR 1.31 (CI95% 1.16 – 1.48) childhood OR 1.57 (CI95% 1.29 – 1.92) and all age groups OR 1.63 (CI95% 1.41 – 1.88). **Conclusion:** The authors highlight the importance of considering a geographical distribution of healthcare facilities which reduces death risk among children residing in remote areas, particularly during the first month of life.

-----**Keywords:** accessibility to healthcare services, healthcare disparities, medically underserved area, infant mortality, meta-analysis

Resumo

Objetivo: atualizar as revisões sistemáticas sobre o efeito da distância aos centros de atendimento em saúde, na mortalidade de menores de 5 anos, com artigos publicados até maio de 2015. **Metodologia:** revisão sistemática com meta-análise segundo recomendações de PRIMA. Estimou-se um modelo de efeitos aleatórios e se realizaram análises de distorção e de heterogeneidade das estimativas. Resultados: morar a mais de 5 km do posto de atendimento de saúde está associado com um maior risco de morte nos períodos perinatal OR 2,76 (IC95% 1,80 – 4,23), neonatal OR 1,62

(IC95% 1,33-1,96), infantil OR 1,31 (IC95% 1,16-1,48), durante a infância OR 1,57 (IC95% 1,29-1,92) e em todos os grupos etários OR 1,63 (IC95% 1,41-1,88). Conclusão: Salienta-se a importância de considerar uma distribuição geográfica dos postos de atendimento em saúde, permitindo às crianças moradoras em áreas distantes, menores riscos de morte, particularmente durante o primeiro mês de vida. -----**Palavras-chave:** acessibilidade aos serviços de saúde, desigualdade no atendimento de saúde, área sem atendimento médico, mortalidade infantil, meta-análise

Introducción

El cuarto objetivo del desarrollo del milenio (ODM) se propuso como meta disminuir a nivel mundial las muertes de menores de 5 años en dos terceras partes, entre 1990 y 2015. Para el año 2013 murieron en el mundo aproximadamente 2,761 millones de neonatos (menores de 28 días), los cuales representaron el 44% de las muertes ocurridas durante la niñez, esto es antes de cumplido el quinto año de vida [1, 2]. Los resultados han sido disímiles entre diferentes regiones del mundo [3]. Mientras los países de mayor desarrollo tienen tasas de mortalidad en la niñez por debajo de 5 por cada 1.000 nacidos vivos, los países menos desarrollados muestran tasas alrededor de 120 muertes por cada 1.000 nacidos vivos [4]. También se han observado resultados dispares en la reducción de la mortalidad por grupos de edad. Durante el periodo 1990-2012, se identificó una tasa media anual de reducción de 2% en las muertes neonatales, en comparación con una tasa media de 3,4% en las muertes pos neonatales (menores de 1 a 59 meses) [5].

Se estima que, a nivel mundial, el 71% de las muertes neonatales podrían ser evitadas si se aumentase la calidad y cobertura de los cuidados médicos antes, durante y después del parto [6]. La forma de realizar dicho aumento en calidad y cobertura puede obedecer a estrategias comunitarias orientadas a llevar servicios a las madres y los neonatos, o a estrategias de acercamiento de los servicios mediante centros de atención en salud, de forma tal que sea factible acceder a estos [7, 10]. Suele recurrirse a estrategias basadas en la comunidad que han mostrado ser efectivas para disminuir la mortalidad, debido a sus costos reducidos, en comparación con la apertura de centros de salud en áreas remotas [11]. Sin embargo, son las intervenciones realizadas en los centros de atención en salud las de mayor efectividad, atribuyéndose a estas hasta el 81% del efecto de la evitabilidad de las muertes neonatales [6]. No obstante, la posibilidad de atención en estos centros se ve limitada

por dificultades de acceso, debido a su baja cobertura geográfica, entre otras razones [12, 14].

La forma más usual de medir la cobertura geográfica de los centros de atención en salud es tomando la distancia entre el lugar de residencia y el centro de salud más cercano [15, 17]. Dos revisiones sistemáticas han recogido los estudios sobre distancia al centro de salud y mortalidad para su revisión y síntesis.

La primera revisión sistemática, llevada a cabo por Rutherford y colaboradores [18], consistió en una revisión cualitativa de los estudios disponibles sobre África subsahariana. Según los autores, nueve estudios fueron encontrados utilizando como medida de cobertura la distancia euclidiana al centro de salud. No obstante, los autores consideraron la poca cantidad de publicaciones y la poca disponibilidad, tanto de vías como de medios de transporte, y el deterioro de las vías en las áreas de estudio como limitaciones para poder generar conclusiones robustas a partir de su revisión.

Posteriormente, en 2012, Okwaraji y Edmond [19] publicaron la segunda revisión sistemática sobre distancia y mortalidad en menores de 5 años, extendiéndose a países de bajo y mediano ingreso. Estos autores incluyeron 20 artículos en la revisión sistemática y, a partir de 13 de estos, realizaron un metaanálisis que los llevó a concluir que el riesgo de mortalidad es significativamente mayor (OR 1,42; IC95% 1,23-1,63) entre los niños que viven a más de 5 km de distancia del centro de salud, comparado con los niños que viven más cerca. Los autores también identifican que este riesgo de mortalidad es significativamente mayor en el periodo perinatal (OR 2,76; IC95% 1,80-4,24) y en el periodo neonatal (OR 1,98; IC95% 1,43-2,78) para niños que viven a más de 5 km de distancia del centro de salud, comparado con quienes viven más cerca.

Para la explicación de la distancia desde el lugar de residencia hasta el centro de salud, como factor de riesgo de la mortalidad en menores de 5 años, se han propuesto diversas hipótesis. Combiar y colaboradores

[20] han planteado que, debido a las reestructuraciones de los sistemas de salud, los centros de atención tienden a concentrarse en zonas densamente pobladas, quedando descubiertas o subatendidas las áreas remotas y las regiones rurales. Esta condición se magnifica especialmente en regiones con baja oferta de centros de atención o con una configuración no apropiada del sistema [21]. Lo anterior lleva a que la planeación de la ubicación de los centros de atención, en función de la accesibilidad geográfica de la población, sea una prioridad para la investigación en sistemas de salud [22]. No obstante, se debe considerar que la sola disposición espacial de los recursos en centros de atención no es suficiente, dado que el acceso real a estos depende también de condiciones culturales, políticas y económicas [23, 25].

El objetivo de este artículo es actualizar las revisiones sistemáticas sobre el efecto de la distancia a los centros de atención en salud, en la mortalidad en menores de 5 años, con artículos publicados hasta mayo de 2015. Adicionalmente, se busca explorar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto, a partir de diferencias en riesgo de sesgos, diseño del estudio y sesgo de publicación.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática con metaanálisis. Para el desarrollo de esta publicación, se tomaron en consideración las sugerencias de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) [26].

Estrategia de búsqueda

Los artículos fueron obtenidos de dos fuentes: las revisiones sistemáticas anteriores [18,19], y búsqueda en Pubmed. Se recopilaron todos los documentos publicados hasta el 31 de mayo de 2015 que fueron identificados mediante los criterios de búsqueda: "(Healthcare Disparities[MeSH Terms] OR Community Health Services[MeSH Terms] OR Medically Underserved Area[MeSH Terms] OR Health Services Accessibility[MeSH Terms]) AND mortality AND (perinatal OR newborn OR neonatal OR infant OR child OR under-five) AND (distance OR proximity)".

Criterios de inclusión: i) artículo original; ii) con los términos de búsqueda en el título, resumen y/o palabras clave; iii) publicación en español, inglés o portugués; iv) con diseño observacional, y v) con reporte de la medida de asociación.

Criterios de exclusión: i) el artículo no hace referencia a mortalidad perinatal, neonatal, infantil o en la niñez, y ii) no reporta medida de asociación ajustada por confusores. Adicionalmente, se utilizaron tres criterios de exclusión para el metaanálisis: i) la clasificación de la exposición no es comparable; ii) hace

referencia a causas específicas de muerte, y iii) valorado como de alto riesgo de sesgo.

Extracción de datos

Los resúmenes fueron revisados de forma independiente por dos lectores para identificar las publicaciones potencialmente elegibles para la extracción de datos. En los casos en que se presentaron diferencias en la identificación de las publicaciones, estas fueron revisadas en conjunto entre los lectores y solucionadas por consenso. Finalmente, el autor principal revisó las publicaciones y determinó su elegibilidad. Se construyó una base de datos en Excel, en la que se registró información sobre: primer autor y año de publicación, fecha de recolección de los datos, país, desenlace (perinatal, neonatal, infantil, niñez), diseño del estudio, definición de exposición, criterio de expuestos y no expuestos, tamaño de la muestra, número de muertes, medida de efecto e intervalo de confianza al 95%.

Adicionalmente, se extrajo información sobre las variables de ajuste consideradas. Para los diferentes diseños observacionales, se tomaron las medidas epidemiológicas OR (Odds Ratio), RR (Risk Ratio) y HR (Hazard Ratio) como estimadores de OR. Dada la baja tasa de muertes en menores de 5 años y en los subgrupos de edad que la conforman, los efectos se interpretan como riesgos relativos.

La valoración del riesgo de sesgo de los artículos se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del Manual de Cochrane para revisiones sistemáticas y metaanálisis [27], el cual contempla el análisis del riesgo de sesgo de información, de selección y de confusión de cada artículo, utilizando las categorías Riesgo de sesgo bajo, Riesgo de sesgo no claro y Riesgo de sesgo alto.

Estrategia de análisis para el metaanálisis

Dada la evidencia existente sobre alta heterogeneidad entre estudios en los resultados de la asociación entre distancia al centro de salud y mortalidad en menores de 5 años, se ajustó un modelo de efectos aleatorios, el cual permitió la estimación de medidas resumen de asociación (OR) a partir del efecto combinado de todos los estudios. Adicionalmente, se calcularon intervalos de confianza del 95% para las medidas de resumen. Los cálculos de medida resumen de asociación se realizaron a partir de los logaritmos del OR y errores estándar, obtenidos de los estudios incluidos en el metaanálisis. Las estimaciones se reportan de forma numérica y gráfica, tanto para la mortalidad en todas las edades, como para la perinatal, neonatal, infantil y durante la niñez, por separado. Se corroboró la significación de cada OR mediante prueba z y valor-p.

Puesto que la interpretación de la estimación de las medidas resumen, obtenidas mediante metaanálisis, depende del supuesto de que la heterogeneidad entre las

medidas reportadas por los diferentes estudios no afecta su validez, se probó el efecto de la heterogeneidad sobre la estimación del OR. Para esto se utilizó el estadístico I^2 , el cual expresa el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones que se debe a la heterogeneidad, en lugar de al azar. Valores menores a 40% se consideraron como no relevantes, menores a 60% se consideraron como con impacto moderado y valores superiores como impacto significativo de la heterogeneidad sobre la estimación global [28]. La heterogeneidad se midió a partir del estadístico χ^2 , la varianza entre estudios se reporta mediante el estadístico τ^2 [27].

Análisis de sensibilidad

Se realizaron diferentes análisis con el fin de explorar posibles explicaciones para la heterogeneidad entre estudios. Para identificar los estudios que más afectaron la prueba de heterogeneidad, se estableció el aporte de cada uno al estadístico I^2 , comparando su valor original con el valor obtenido al retirarlo del análisis. Se describen las características de los estudios que contribuyen a aumentar el estadístico. Adicionalmente, se obtuvieron medidas resumen de la asociación por estratos, según diseño del estudio (transversal/casos y controles vs cohorte/longitudinal), con el propósito de establecer posibles diferencias en los resultados, en función de los sesgos propios de cada diseño. Por último, se evaluó la presencia de sesgo de publicación, para lo cual se utilizaron el Test de Egger y la gráfica de embudo (funnel plot) [29,30].

Resultados

En total, fueron incluidos 24 artículos en la revisión sistemática. Siete de estas publicaciones fueron excluidas del metaanálisis: tres por clasificación no comparable de exposición, una por referirse a una causa específica de muerte y tres por alto riesgo de sesgo. La figura 1 muestra el algoritmo de identificación y selección de estudios.

Revisión sistemática

La tabla 1 muestra las características y resultados de los estudios seleccionados. Se identificaron ocho estudios transversales [20, 31, 37], cuatro de casos y controles [38, 41], siete de cohortes [15, 42, 47], cuatro longitudinales [48, 51] y uno ecológico [52]. La mayoría de los estudios se realizaron en África y Asia, uno se realizó en Francia y uno en Brasil. En relación con la variable desenlace, tres publicaciones analizaron la mortalidad perinatal, siete la mortalidad neonatal, cinco la mortalidad infantil y diez la mortalidad en la niñez.

En cuanto a la medida de exposición, la mayoría de los estudios utilizaron como criterio para los expuestos el vivir a más de 5 km de distancia del centro de atención más

cercano y, como criterio para los no expuestos, el vivir a menor distancia. De esta forma, el OR debe interpretarse como el número de veces que aumenta (o disminuye) el riesgo para quienes habitan a mayor distancia. En la mayoría de los casos, se tomó como centro de atención un centro de salud tipo hospital o puesto de salud, tres estudios tomaron la distancia a un dispensario y uno a un médico cualificado. En relación con el riesgo de sesgo, tres estudios fueron clasificados como de alto riesgo de sesgo de información: el de Paul [31], el de Moisi [50] y el de Almeida [52]. Estos estudios no fueron considerados en el metaanálisis. Ningún estudio se valoró como de alto riesgo de sesgo o confusión.

En relación con la mortalidad perinatal, dos estudios encontraron asociación estadísticamente significativa, con un OR no menor a 1,78 en India [42] y que puede llegar a ser tan alto como 7,74 en Uganda [40] cuando el lugar de residencia se encuentra a más de 5 km del centro de atención más cercano, en comparación con las viviendas ubicadas más cerca. El estudio realizado en Francia [20] no encontró asociación estadísticamente significativa. Las variables de ajuste por confusión utilizadas en los estudios de mortalidad perinatal se relacionan con las características identificadas en el examen médico del neonato tipo Apgar, o antecedente de maniobras de reanimación, y con variables sobre dificultades en relación con disponibilidad de medios de transporte.

Entre los estudios sobre mortalidad neonatal, se encontraron tres que identificaron asociación estadísticamente significativa con riesgo para los que habitan a mayor distancia, de al menos 1,10 veces el riesgo de quienes habitan a menos de 5 km, en el caso de Etiopía [46], y que podría llegar a ser tan alto como 2,76 veces para quienes habitan a menos de 1,3 km, en el caso de Vietnam [38]. Por su parte, en Zambia se identificó asociación significativa en términos estadísticos, pero en dirección contraria a la reportada en todos los demás artículos, con un riesgo al menos 13% menor por cada 10 km de aumento en la distancia entre el centro de atención y el lugar de residencia. En Etiopía, McKinnon y colaboradores identificaron que vivir a más de 80 km de un servicio de atención de emergencias obstétricas y neonatales, en comparación con vivir a menos de 10km, se asocia con un incremento de 14,4 muertes neonatales por cada mil nacidos vivos [37].

Estos dos trabajos fueron excluidos del metaanálisis por no ser comparables en la forma de medir la exposición. Otros trabajos realizados en Burkina Faso, Madagascar y Francia no encontraron asociación estadísticamente significativa. En los estudios realizados con mortalidad neonatal se incluyen, como variables de ajuste, características referentes a condiciones de vida tipo nivel educativo de la madre, etnia, ingreso y condiciones de la vivienda, y características del

riesgo obstétrico tipo multiparidad, atención calificada, intervalo intergenésico y edad de la madre.

En relación con la mortalidad infantil, tres estudios encontraron asociación significativa con un riesgo para los que residen a mayor distancia, que podría ser tan bajo como 1,02 veces el riesgo de quienes habitan a menos de 5 km en Tanzania [49], y no más alto de 1,57 el riesgo de quienes habitan a menos de 10 km en Burkina Faso [48]. Se observa cómo la magnitud del efecto es menor que en el caso de la mortalidad perinatal y neonatal. Los estudios restantes llevados a cabo en Bangladesh, la República

Democrática del Congo y Kenia, no detectaron asociación significativa. En Brasil, se identifica mediante diseño ecológico asociación significativa entre la distancia desde el municipio de residencia hasta el municipio de atención y la tasa de mortalidad infantil [52]. Para los estudios de mortalidad infantil se consideran, como variables para el control de confusión, principalmente condiciones de antecedentes perinatales tipo multiparidad, periodo intergenésico y número de partos previos y, en menor medida, condiciones sociales tipo etnia, ausencia de la madre y su nivel educativo.

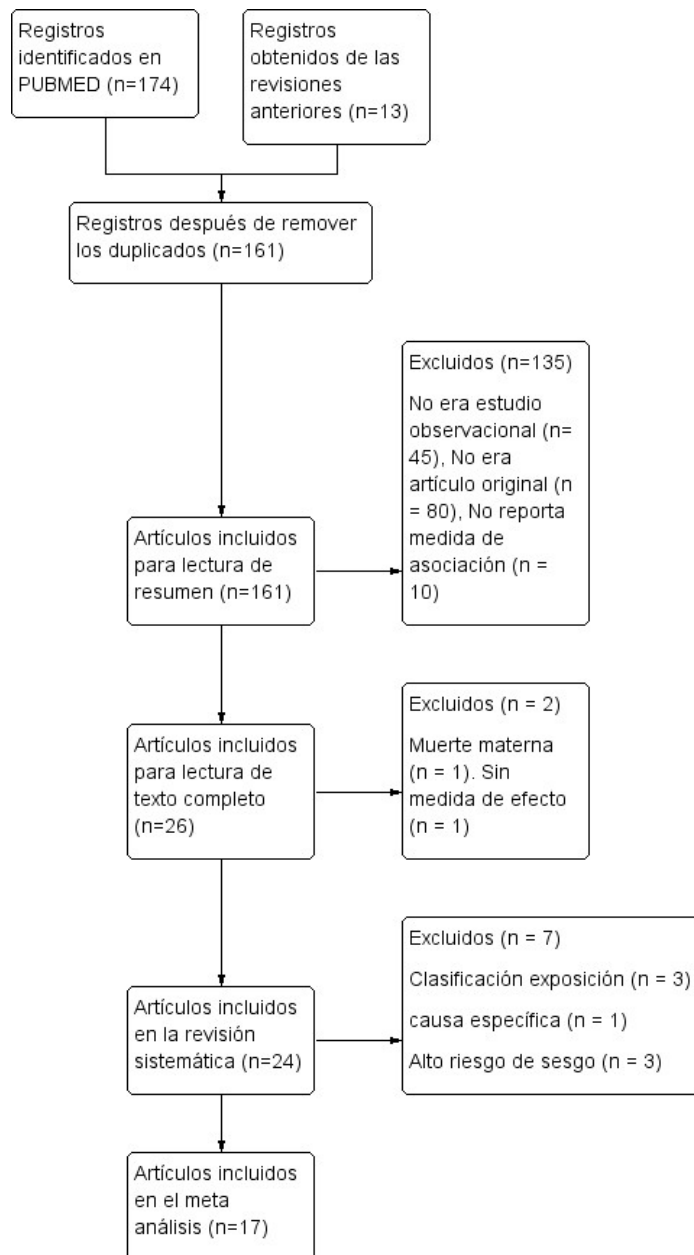


Figura 1. Algoritmo de identificación y selección de artículos

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre distancia al centro de salud y mortalidad en la niñez 1990-2014

Autor (año)	Recolección de datos	País	Diseño	Desenlace (Muerte)	Definición de exposición	No expuesto/ expuesto	n	Muertes	OR (IC95%)
Incluidos en el metaanálisis									
Mtango, 1992	1987	Tanzania	Casos y controles	Niñez	Distancia al dispensario	<2 km/>2 km	1160	610	1,47 (1,06 - 2,04)
Daga, 1993	1987	India	Cohorte	Perinatal	Distancia al puesto de salud	<5 km/>5 km	5200	--	2,40 (1,78 - 3,28)
Van den Broeck, 1996	1989	Congo, RD del	Cohorte	Infantil	Distancia al dispensario	<5 km/>5 km	776	57	1,60 (0,90 - 2,90)
Magnani, 1996	1986	Nigeria	Transversal	Niñez	Distancia al dispensario	<5 km/>5 km	2075	443	2,30 (1,53 - 3,46)
Becher, 2004	1999	Burkina Faso	Longitudinal	Infantil	Distancia al centro de salud	<10km/>10 km	10122	1340	1,33 (1,13 - 1,57)
Akello, 2008	2006	Uganda	Casos y controles	Perinatal	Distancia al hospital	<5 km/6-20 km	160	60	3,89 (1,96 - 7,74)
Schellenberg, 2008	2004	Tanzania	Longitudinal	Infantil	Distancia al centro de salud	<5 km/>5 km	1414	559	1,25 (1,02 - 1,53)
Rutherford, 2009	2006	Gambia	Casos y controles	Niñez	Distancia al centro de salud	>3 km/>3 km	840	140	1,80 (0,59 - 5,56)
Målqvist, 2010	2008-09	Vietnam, RS de	Casos y controles	Neonatal	Distancia al centro de salud	<1,3 km/>1,3 km	11708	197	1,96 (1,40 - 2,76)
Diallo, 2011	2006-07	Burkina Faso	Cohorte	Neonatal	Distancia al centro de salud	<5 km/>5 km	864	40	2,10 (0,82 - 5,38)
Schoeps, 2011	2007	Burkina Faso	Longitudinal	Niñez	Distancia al centro de salud	Tiempo de viaje	24555	3426	1,12 (1,07 - 1,17)
Kashima, 2012	2004-09	Madagascar	Transversal	Neonatal	Distancia al centro de salud	<5 km/>5 km	12343	259	1,36 (0,92 - 2,01)
				Niñez				518	1,42 (1,06 - 1,90)
Kadobera, 2012	2005-07	Tanzania	Cohorte	Niñez	Distancia al centro de salud	<5 km/>5 km	28823	917	1,17 (1,02 - 1,38)
Okwaraji, 2012	2005-07	Etiopia	Transversal	Niñez	Distancia al hospital central	Tiempo de viaje	2206	158	3,60 (1,20 - 10,00)
Manongi, 2014	2005-07	Tanzania	Transversal	Niñez	Distancia al hospital distrital	0-2 horas/3-4 horas	3111	143	2,23 (1,17 - 4,27)
Gizaw, 2014	1987-2008	Etiopia	Cohorte	Neonatal	Distancia al hospital central	<5 km/>5 km	803370*	1055	1,50 (1,10 - 2,00)
Zaman, 2014	--	Gambia	Cohorte	Niñez	Distancia a hospitales grandes	<5 km/>5 km	6938	--	2,78 (1,74 - 4,43)

Continuación tabla 1

Autor (año)	Recolección de datos	País	Diseño	Desenlace (Muerte)	Definición de exposición	No expuesto/expuesto	n	Muertes	OR (IC95%)
No incluidos en el metaanálisis									
Paul, 1991	1984	Bangladesh	Transversal	Infantil	Distancia a un médico cualificado	<2 m/>2 m	3781	149	0,78 (0,55 - 1,11)
Pasquier, 2007	1990-2001	Francia	Cohorte	Neonatal	Distancia a centro de cirugía neonatal	<11km/11-50km	706	97	0,98 (0,34 - 2,88)
Moisi, 2010	2003-06	Kenia	Longitudinal	Niñez	Distancia al centro de salud	Tiempo de viaje	93216	1599	0,98 (0,95 - 1,02)
				Infantil				1125	0,99 (0,95 - 1,04)
Lohela, 2012	2007	Zambia	Transversal	Neonatal	Distancia a centro de partos	Distancia x 10 km	2771	96	0,55 (0,35 - 0,87)
	2004	Malawi		8842				198	0,97 (0,58 - 1,6)
Almeida, 2012	2005-07	Brasil	Ecológico	Infantil	Distancia del municipio de residencia hasta el municipio de atención	Distancia en km	5564	N/A	0,001 (0 - 0,002)
McKinnon, 2014	2011	Etiopia	Transversal	Neonatal	Distancia a centro de emergencias obstétricas	<10 km/>80 km			14,40 (0,10 - 28,70)
Combier, 2013	2000-09	Francia	Transversal	Perinatal	Tiempo hasta la unidad de maternidad	<15 min/>30 min	111001*	-	1,18 (0,86 - 1,62)

km: kilómetro; m: milla; min; minuto; n: tamaño de la muestra; *: días persona; --: no reportado; N/A: no aplica.

Por último, en relación con la mortalidad en la niñez se identificó asociación significativa en ocho estudios, con un riesgo entre quienes habitan a mayor distancia que podría ser tan bajo como 1,02 veces el riesgo de quienes habitan a menos de 2 horas de camino en Tanzania [45], y no mayor a 4,43 veces el riesgo de quienes habitan a menos de 5 km en Gambia [15]. Si bien este es el grupo de edad con mayor cantidad de estudios realizados, es también el que muestra resultados más heterogéneos. Las estimaciones puntuales de los artículos reportan OR desde 1,12 en Burkina Faso [51] hasta 2,78 en Gambia [15]. Otros estudios realizados en Gambia y Kenia no encontraron asociación.

En este grupo de edad se ajustaron las estimaciones de asociación por características que dan cuenta de las condiciones de vida de la madre y el menor: ausencia

de la madre, su nivel educativo y etnia, condiciones climáticas desfavorables, ingresos económicos, tipo de centros de atención disponibles cerca y ubicación de la vivienda (urbana/rural). Adicionalmente, se ajustó por antecedentes perinatales tipo multiparidad, intervalo intergenésico, muerte de otros hijos, edad de la madre y morbilidad antes o durante el parto.

Metaanálisis

La figura 2 muestra los resultados del metaanálisis para todas las edades y según grupos de edad a la muerte, obtenidos a partir de los 17 estudios incluidos (tabla 1). Para la estimación de la medida resumen de asociación en el grupo de mortalidad perinatal, no se incluyeron nuevos artículos, por lo cual se obtuvo el mismo resultado reportado por Okwaraji y Edmond [19]. De

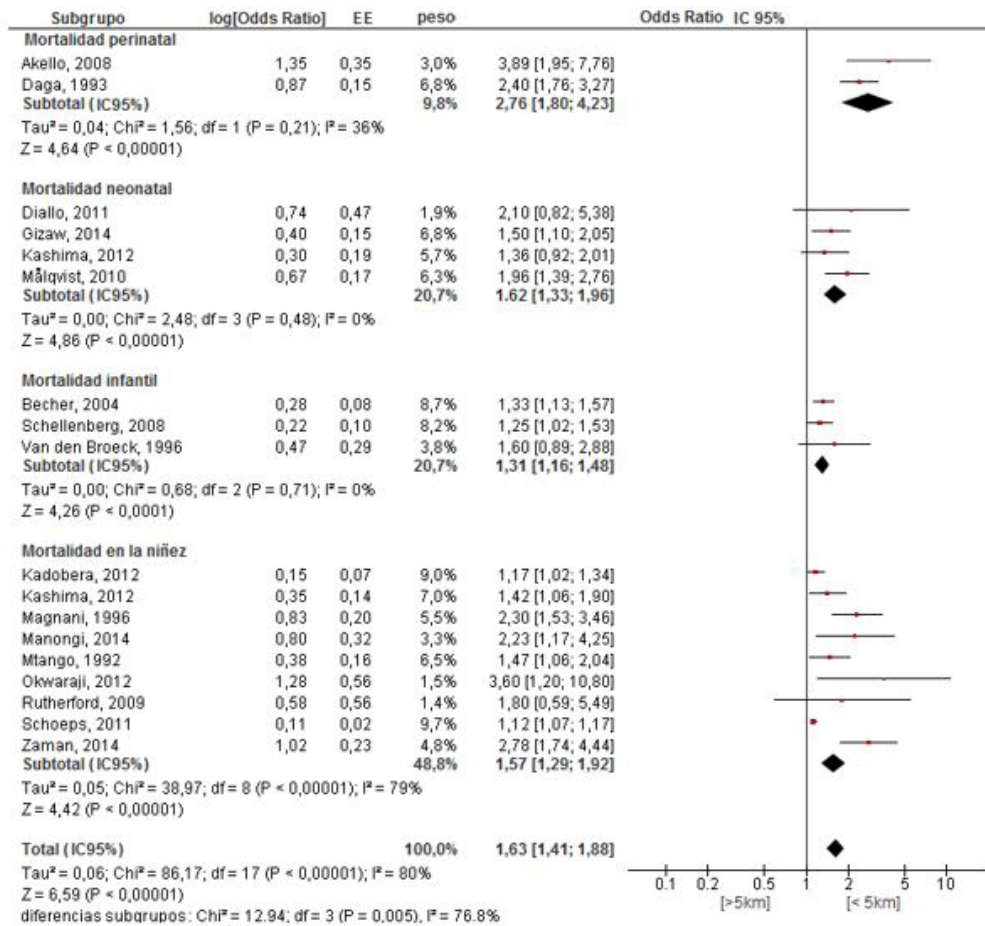


Figura 2. Metaanálisis de efectos aleatorios de la asociación entre distancia al centro de salud y mortalidad en la niñez, por grupos de edad

acuerdo con el intervalo de confianza, el riesgo de los menores que habitan a mayor distancia está entre 1,80 y 4,23 veces el riesgo de los menores que habitan a menos de 5 kilómetros del centro de atención.

En la estimación de la medida resumen de asociación en el grupo neonatal, se incluyeron dos nuevos estudios, el de Kashima [33] y el de Gizaw [46]. El intervalo de confianza sugiere que el riesgo de los neonatos que habitan a más de 5 kilómetros de distancia del centro de atención está entre 1,33 y 1,96 veces el riesgo de los neonatos que habitan más cerca.

En relación con la estimación de la medida resumen de asociación en el grupo de mortalidad infantil, no se incluyeron estudios nuevos en comparación con el metaanálisis anterior [19], pero se excluyó el artículo de Paul, 1991, por alto riesgo de sesgo. El intervalo de confianza de la estimación sugiere un riesgo para los que habitan a mayor distancia de entre 1,16 y 1,48 veces el riesgo de los que habitan más cerca.

En la estimación resumen de la asociación con la mortalidad durante la niñez, se incluyeron cinco nuevos

estudios y se excluyó el artículo de Moïsi, 2010, por alto riesgo de sesgo. De acuerdo con el intervalo de confianza, el riesgo de los menores que habitan a mayor distancia está entre 1,29 y 1,92 veces el riesgo de los menores que habitan a menos de 5 kilómetros de distancia del centro de salud.

Por último, al retomar todos los estudios se estima una medida resumen de asociación que, según el intervalo de confianza, implica para los menores de cualquier grupo de edad, que habitan a más de 5 kilómetros del centro de salud, un riesgo de entre 1,41 y 1,88 veces el riesgo de los menores que habitan más cerca.

La varianza entre estudios fue significativa para la estimación en el grupo de mortalidad en la niñez (valor $p < 0,01$) y para la estimación de todas las edades (valor $p < 0,01$). En ambos casos, el I^2 fue cercano a 80%. En los grupos perinatal, neonatal e infantil la heterogeneidad y su impacto sobre la medida resumen no fueron significativos. Las diferencias en el OR entre los diferentes subgrupos de edad son estadísticamente significativas (valor $p = 0,003$) y explican cerca del 80% de la varianza en los OR de los estudios individuales.

Análisis de sensibilidad

Al analizar el efecto individual de los estudios referentes a la niñez sobre la medida de resumen de este periodo de edad, y sobre la medida de resumen para todas las edades, no se pudo adjudicar una alta carga a ningún artículo. El trabajo que más impacta el I^2 es el de Zaman [15], con un 7% del efecto. No obstante, esta reducción no es lo suficiente para mejorar cualitativamente la validez de las estimaciones, ni para disminuir significativamente la varianza entre estudios. Este artículo es el cuarto más grande en tamaño de muestra ($n= 6938$) y tiene la particularidad de reportar un alto valor de asociación ($OR = 2,78$), en comparación con los tres estudios de mayor tamaño que reportan efectos menores, aunque significativos, entre 1,12 y 1,46.

Al estratificar las publicaciones según tipo de estudio, se identificó alta homogeneidad entre aquellos que recurrieron a diseño transversal o de casos y controles. A partir de estos estudios, se obtuvo una estimación de $OR = 1,75$ ($IC95\% 1,39-2,20$) con varianza no significativa ($p = 0,24$), la cual no impacta de forma relevante la interpretabilidad del OR ($I^2 = 27\%$). De forma contraria, las publicaciones basadas en

diseños de cohorte o longitudinal, a partir de las cuales se obtuvo una estimación de 1,32 ($IC95\% 1,04-1,67$), presentaron varianza significativa (valor $p < 0,01$) y de alto impacto en la interpretabilidad de la medida resumen ($I^2 = 86\%$). La heterogeneidad observada entre estos últimos artículos también está relacionada con la diferencia particular en el resultado del trabajo de Zaman [15], la cual es más del doble de las estimaciones de Schoeps [51] y Kadobera [45].

En relación con el resultado obtenido en función del tamaño de muestra, se identificó posible sesgo de publicación a partir del Test de Egger ($t = 6,4$, valor $p = 0,00$) para la estimación en todas las edades. La gráfica de embudo (Figura 3), la cual muestra en el eje X el OR de cada estudio y en el eje Y el error estándar del logaritmo del OR , evidencia cómo los estudios con mayor error estándar (y menor muestra) tienden a reportar efecto mayor que la estimación promedio (línea punteada), y cómo los estudios con menor error estándar (y mayor muestra) tienden a reportar efecto menor que la estimación promedio. En general, todos los estudios tienden a reportar la asociación como significativa, con variaciones principalmente en la fuerza de asociación.

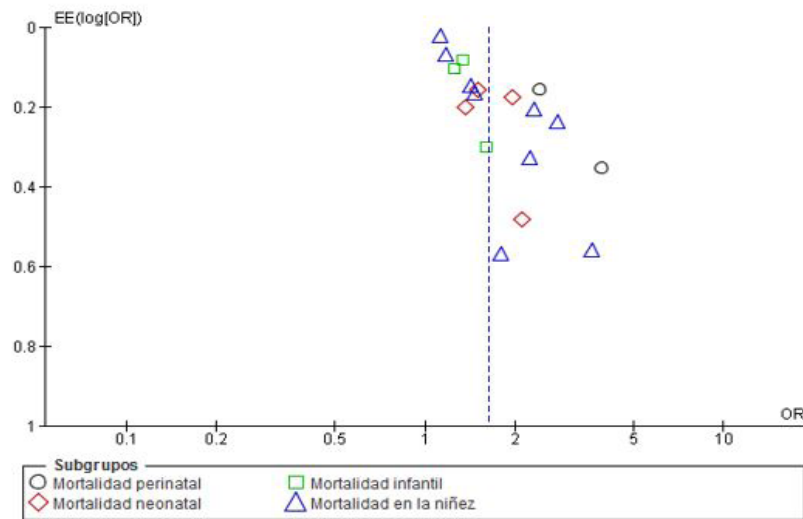


Figura 3. Gráfica de embudo, estimación para todas las edades

Discusión

Mediante síntesis de la evidencia disponible se pudo establecer que el riesgo de muerte, durante cualquier periodo de edad antes del quinto año de vida, en menores residentes a más de 5 km de distancia del centro de atención más cercano, es entre 41% y 88% mayor que en menores residentes a menor distancia. A partir de la evidencia disponible a la fecha, Okwaraji y Edmond, en 2012, reportaron que el riesgo podría ser entre 23%

y 63% mayor [19]. De forma similar, en este estudio se estimaron medidas resumen mayores que en el metaanálisis de Okwaraji y Edmond para los subgrupos de mortalidad infantil, riesgo al menos 16% mayor, y de mortalidad en la niñez, riesgo al menos 29% mayor. Por el contrario, para el periodo neonatal con la inclusión de dos nuevos estudios realizados en Madagascar y Etiopia se obtiene una medida resumen máximo 96% mayor, en comparación con la estimación de exceso en 172% reportada por Okwaraji y Edmond [19].

Nuestros resultados evidencian que tanto el efecto esperado como su heterogeneidad son diferentes entre grupos de edad, particularmente entre muertes perinatales/neonatales y muertes infantiles y durante la niñez. No obstante, dado que estas clasificaciones de edad son inclusivas es difícil establecer efectos diferenciales por grupos de edad. En este sentido, se recomienda realizar investigaciones comparativas entre neonatos y posneonatos (1 a 59 meses), que permitan profundizar en estas diferencias y construir modelos conceptuales específicos para los diferentes grupos de edad. Esta investigación aporta a esta tarea identificando que el efecto de la accesibilidad geográfica sobre la mortalidad es mayor durante el primer mes de vida. Esto puede deberse a la mayor relevancia de la atención médica durante el embarazo, el parto y los primeros días de vida, particularmente la atención obstétrica y neonatal de emergencia [4].

En relación con los modelos de variables de potencial confusión, empleados en los estudios para ajustar la medida de asociación, se identificó que para todos los periodos de edad se incluyen de forma clara antecedentes perinatales de la madre, entre los cuales destaca la edad al momento del parto, multiparidad y el periodo intergenésico. En relación con variables sociales y de condiciones de vida, no hay tanta claridad ni acuerdo en correspondencia con las variables incluidas, con excepción de etnia y nivel educativo de la madre. Son pocos los artículos que incluyeron variables de tipo contextual para el ajuste de confusión. Se consideraron las condiciones climáticas, problemas de disponibilidad de transporte y el tipo de centros de atención más próximos, cada una de estas en un artículo. En futuras investigaciones se recomienda incluir mayor cantidad de variables no geográficas para el control de potencial confusión, y como estrategia para diferenciar el efecto por grupos de edad de la distancia al centro de salud sobre la mortalidad.

Entre las fortalezas de esta revisión sistemática, resalta la valoración de la calidad metodológica de los artículos, en términos del riesgo de sesgo y la exploración de posibles explicaciones de la heterogeneidad en las medidas resumen, técnicas que contribuyen a contextualizar la interpretación de las medidas de síntesis a la luz de sus limitaciones. A partir de estos análisis, se concluye que la variabilidad obtenida en la estimación del OR, aun recurriendo a efectos aleatorios, es propia de la naturaleza del efecto de la distancia al centro de salud sobre la mortalidad en menores de 5 años. Esta conclusión se desprende del hecho de que la heterogeneidad parece no deberse a razones metodológicas, sino a diferencias entre regiones en las condiciones propias del evento en estudio. Tanto diferencias en cantidad y distribución de centros de salud, configuración que afecta la prevalencia de exposición, como diferencias en el riesgo

de muerte que los autores describen para sus localidades, respaldan esta conclusión.

A pesar de la relevancia de los resultados obtenidos, deben considerarse ciertas limitaciones. Si bien el sesgo de publicación parece no poner en duda el efecto, sino la magnitud de la asociación, lo cual explica la heterogeneidad, esta técnica debe utilizarse con precaución. El hecho de que se encuentre una correlación entre los OR y sus errores estándar, no implica necesariamente una tendencia a publicar resultados en función del valor-p. Dadas las propiedades del OR, se da una tendencia a esta correlación de forma espuria [27]. La confirmación visual mediante el gráfico de embudo ayuda a enjuiciar esta situación, pero también es una estrategia considerada poco confiable dada su alta subjetividad [53].

La heterogeneidad identificada entre diseños de estudio también debe interpretarse con precaución. Si bien la evidencia obtenida mediante estudios longitudinales y de cohorte se considera más robusta que la obtenida mediante estudios de casos y controles y de tipo transversal, en el conjunto de artículos recopilados en esta revisión hay cierta asociación entre el diseño y el tamaño de la muestra. Esto impide descartar la hipótesis de que el tamaño muestral actúe como potencial confusor del efecto del diseño del estudio sobre la heterogeneidad de las estimaciones. Se requieren más estudios para poder probar esto.

Los resultados reportados son relevantes para la planeación de la distribución de los centros de atención en salud de forma equitativa, y deben considerarse como un punto de partida que lleve a indagar el efecto de las inequidades en la distribución geográfica de los recursos de atención, sobre diferencias evitables en el riesgo de muerte en los primeros años de vida. Investigadores como Victora y colaboradores han demostrado cómo las desigualdades en salud tienden a ser un resultado usual cuando la equidad no es considerada en la planeación [54]. Adicionalmente, se ha reportado en la literatura cómo el retraso al momento de consultar a los servicios de salud, debido a dificultades de accesibilidad geográfica, se asocia con hasta el 43,8% de las muertes neonatales [10]. Es importante divulgar esta información entre las madres gestantes, las organizaciones sociales y profesionales que propenden por la disminución de la mortalidad en los primeros años de vida. Se debe informar sobre los riesgos que conllevan la concentración de los servicios de atención, obligando a madres residentes en zonas remotas a desplazarse largas distancias para acceder a atención médica, aumentando el riesgo de muerte de los menores.

Si bien el conocer el efecto de la distancia desde el lugar de residencia hasta el centro de atención más cercano, sobre las muertes en la niñez, permite considerar alternativas para la reducción de la

mortalidad, esta medida de accesibilidad espacial tiene ciertas limitaciones. La planeación de la distribución geográfica de los recursos de atención en salud no se realiza considerando la distancia simple. Esto ha llevado a que dicha medida sea cuestionada [25, 55]. Como alternativas se han propuesto diversas formas de medir la accesibilidad geográfica a servicios de salud, mediante medidas de densidad que se basan en la relación oferta/demanda de servicios, reconociendo restricciones en el espacio [56, 57]. Esta forma de medir la accesibilidad geográfica es más coherente con la forma en la cual se planea la distribución de recursos y, por ende, podría ser más informativa para los tomadores de decisiones [22, 58]. No obstante, son pocas las publicaciones que describen la accesibilidad geográfica medida como densidad y no se encuentran reportados estudios que analicen su efecto sobre el riesgo de muerte en los primeros años de vida. Tampoco se encuentran publicaciones que consideren la calidad de los servicios ofertados en los centros de atención, en este tipo de análisis del efecto de la distancia sobre la mortalidad. Estas son áreas de investigación poco exploradas, que podrían hacer aportes importantes a la planeación de la atención en salud, por lo cual se recomienda orientar las investigaciones sobre la accesibilidad geográfica como riesgo de muerte en este sentido.

Referencias

- Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del milenio. Informe de 2013. [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas; 2013 [Acceso 9 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013-spanish.pdf>
- Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, *et al.* Global, Regional, and National Levels of Neonatal, Infant, and Under-5 Mortality During 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9947): 957-979.
- Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del milenio. Informe de 2014. [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas; 2014 [Acceso 9 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2014-spanish.pdf>
- Lawn JE, Lee AC, Kinney M, Sibley L, Carlo WA, Paul VK, *et al.* Two Million Intrapartum-Related Stillbirths and Neonatal Deaths: Where, Why, and What Can Be Done? *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2009; 107 (Suppl 1): S5-S18, S19.
- Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, *et al.* Every Newborn: Progress, Priorities, and Potential Beyond Survival. *Lancet* 2014; 384(9938): 189-205.
- Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, *et al.* Can Available Interventions End Preventable Deaths in Mothers, Newborn Babies, and Stillbirths, and at What Cost? *Lancet* 2014; 384(9940): 347-370.
- Wall SN, Lee AC, Carlo W, Goldenberg R, Niermeyer S, Darmstadt GL, *et al.* Reducing Intrapartum-Related Neonatal Deaths in Low- and Middle-Income Countries-What Works? *Semin Perinatol* 2010; 34(6): 395-407.
- Walker N, Yenokyan G, Friberg IK, Bryce J. Patterns in Coverage of Maternal, Newborn, and Child Health Interventions: Projections of Neonatal and Under-5 Mortality to 2035. *Lancet* 2013; 382(9897): 1029-1038.
- Victora CG, Barros AJ, Axelson H, Bhutta ZA, Chopra M, França GV, *et al.* How Changes in Coverage Affect Equity in Maternal and Child Health Interventions in 35 Countdown to 2015 Countries: An Analysis of National Surveys. *Lancet* 2012; 380(9848): 1149-1156.
- Upadhyay RP, Krishnan A, Rai SK, Chinnakali P, Odukoya O. Need to Focus Beyond the Medical Causes: A Systematic Review of the Social Factors Affecting Neonatal Deaths. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28(2): 127-137.
- Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-Based Interventions for Improving Perinatal and Neonatal Health Outcomes in Developing Countries: A Review of the Evidence. *Pediatrics* 2005; 115(2 Suppl): 519-617.
- Hodge A, Firth S, Marthias T, Jimenez-Soto E. Location Matters: Trends in Inequalities in Child Mortality in Indonesia. Evidence from Repeated Cross-Sectional Surveys. *PLoS One* 2014; 9(7): e103597.
- Martinez AM, Khu DT, Boo NY, Neou L, Saysanasongkham B, Partridge JC. Barriers to Neonatal Care in Developing Countries: Parents and Providers Perceptions. *J Paediatr Child Health* 2012; 48(9): 852-858.
- Cant B. Barriers to Accessing Care: Impact on Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality. *Br J Midwifery* 2012; 20(8): 599-600.
- Zaman SM, Cox J, Enwere GC, Bottomley C, Greenwood BM, Cutts FT. The Effect of Distance on Observed Mortality, Childhood Pneumonia and Vaccine Efficacy in Rural Gambia. *Epidemiol Infect* 2014; 142(12): 2491-2500.
- Wild K, Barclay L, Kelly P, Martins N. The Tyranny of Distance: Maternity Waiting Homes and Access to Birthing Facilities in Rural Timor-Leste. *Bull World Health Organ* 2012; 90(2): 97-103.
- Scott S, Chowdhury ME, Pambudi ES, Qomariyah SN, Ronsmans C. Maternal Mortality, Birth with a Health Professional and Distance to Obstetric Care in Indonesia and Bangladesh. *Trop Med Int Health* 2013; 18(10): 1193-1201.
- Rutherford ME, Mulholland K, Hill PC. How Access to Health Care Relates to Under-Five Mortality in Sub-Saharan Africa: Systematic Review. *Trop Med Int Health* 2010; 15(5): 508-519.
- Okwaraji YB, Edmond KM. Proximity to Health Services and Child Survival in Low- And Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* 2012; 2(4): e001196.
- Comber E, Charreire H, Le Vaillant M, Michaut F, Ferdynus C, Amat-Roze J-M, *et al.* Perinatal Health Inequalities and Accessibility of Maternity Services in a Rural French Region: Closing Maternity Units in Burgundy. *Health Place* 2013; 24: 225-233.
- Delamater PL. Spatial Accessibility in Suboptimally Configured Health Care Systems: A Modified Two-Step Floating Catchment Area (M2SFCA) Metric. *Health Place* 2013; 24: 30-43.
- Gu W, Wang X, McGregor SE. Optimization of Preventive Health Care Facility Locations. *Int J Health Geogr* 2010; 9: 17.
- Guagliardo MF. Spatial Accessibility of Primary Care: Concepts, Methods and Challenges. *Int J Health Geogr* 2004; 3(1): 3.
- Wang F, Tang Q. Planning Toward Equal Accessibility to Services: A Quadratic Programming Approach. *Environ Plan B Plan Des* 2013; 40(2): 195-212.

- 25 Wang F. Measurement, Optimization, and Impact of Health Care Accessibility: A Methodological Review. *Ann Assoc Am Geogr* 2012; 102(5): 1104-1112.
- 26 Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clínica* 2010; 135(11): 507-511.
- 27 Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, Hoboken: Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
- 28 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
- 29 Sterne JA, Egger M. Funnel Plots for Detecting Bias in Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(10): 1046-1055.
- 30 Sterne JA, Egger M, Smith GD. Investigating and Dealing with Publication and Other Biases in Meta-Analysis. *BMJ* 2001; 323(7304): 101-105.
- 31 Paul BK. Health Service Resources as Determinants of Infant Death in Rural Bangladesh: An Empirical Study. *Soc Sci Med* (1982) 1991; 32(1): 43-49.
- 32 Magnani RJ, Rice JC, Mock NB, Abdoh AA, Mercer DM, Tankari K. The Impact of Primary Health Care Services on Under-Five Mortality in Rural Niger. *Int J Epidemiol* 1996; 25(3): 568-577.
- 33 Kashima S, Suzuki E, Okayasu T, Jean Louis R, Eboshida A, Subramanian SV. Association between Proximity to a Health Center and Early Childhood Mortality in Madagascar. *PLoS One* 2012; 7(6): e38370.
- 34 Okwaraji YB, Cousens S, Berhane Y, Mulholland K, Edmond K. Effect of geographical access to health facilities on child mortality in rural Ethiopia: a community based cross sectional study. *PLoS One* 2012; 7(3): e33564.
- 35 Manongi R, Mtei F, Mtowe G, Nadjm B, Muro F, Alegana V, *et al*. Inpatient Child Mortality by Travel Time to Hospital in a Rural Area of Tanzania. *Trop Med Int Health* 2014; 19(5): 555-562.
- 36 Lohela TJ, Campbell OMR, Gabrysch S. Distance to Care, Facility Delivery and Early Neonatal Mortality in Malawi and Zambia. *PLoS One* 2012; 7(12): e52110.
- 37 McKinnon B, Harper S, Kaufman JS, Abdullah M. Distance to Emergency Obstetric Services and Early Neonatal Mortality in Ethiopia. *Trop Med Int Health* 2014; 19(7): 780-790.
- 38 Målvqvist M, Sohel N, Do TT, Eriksson L, Persson L-Å. Distance Decay in Delivery Care Utilisation Associated with Neonatal Mortality. A Case Referent Study in Northern Vietnam. *BMC Public Health* 2010; 10: 762.
- 39 Rutherford ME, Dockerty JD, Jasseh M, Howie SR, Herbison P, Jeffries DJ, *et al*. Access to Health Care and Mortality of Children Under 5 Years of Age in the Gambia: A Case-Control Study. *Bull World Health Organ* 2009; 87(3): 216-224.
- 40 Akello B, Nabiwemba E, Zirabamuzaale C, Orach CG. Risk Factors for Perinatal Mortality in Arua Regional Referral Hospital, West Nile, Uganda. *East Afr J Public Health* 2008; 5(3): 180-185.
- 41 Mtango FD, Neuvians D, Broome CV, Hightower AW, Pio A. Risk Factors for Deaths in Children Under 5 Years Old in Bagamoyo District, Tanzania. *Trop Med Parasitol* 1992; 43(4): 229-233.
- 42 Daga AS, Daga SR. Epidemiology of Perinatal Loss in Rural Maharashtra. *J Trop Pediatr* 1993; 39(2): 83-85.
- 43 Van den Broeck J, Eeckels R, Massa G. Maternal Determinants of Child Survival in a Rural African Community. *Int J Epidemiol* 1996; 25(5): 998-1004.
- 44 Diallo AH, Meda N, Ouédraogo WT, Cousens S, Tylleskar T. A Prospective Study on Neonatal Mortality and Its Predictors in a Rural Area in Burkina Faso: Can MDG-4 Be Met by 2015? *J Perinatol* 2011; 31(10): 656-663.
- 45 Kadobera D, Sartorius B, Masanja H, Mathew A, Waiswa P. The Effect of Distance to Formal Health Facility on Childhood Mortality in Rural Tanzania, 2005-2007. *Glob Health Action* 2012; 5: 1-9.
- 46 Gizaw M, Molla M, Mekonnen W. Trends and Risk Factors for Neonatal Mortality in Butajira District, South Central Ethiopia (1987-2008): A Prospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 64.
- 47 Pasquier JC, Morelle M, Bagouet S, Moret S, Luo ZC, Rabilloud M, *et al*. Effects of Residential Distance to Hospitals with Neonatal Surgery Care on Prenatal Management and Outcome of Pregnancies with Severe Fetal Malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(3): 271-275.
- 48 Becher H, Müller O, Jahn A, Gbangou A, Kynast-Wolf G, Kouyaté B. Risk Factors of Infant and Child Mortality in Rural Burkina Faso. *Bull World Health Organ* 2004; 82(4): 265-273.
- 49 Armstrong Schellenberg JR, Mrisho M, Manzi F, Shirima K, Mbuya C, Mushi AK, *et al*. Health and Survival of Young Children in Southern Tanzania. *BMC Public Health* 2008; 8: 194.
- 50 Moïsi JC, Gatakaa H, Noor AM, Williams TN, Bauni E, Tsofa B, *et al*. Geographic Access to Care Is Not a Determinant of Child Mortality in a Rural Kenyan Setting with High Health Facility Density. *BMC Public Health* 2010; 10: 142.
- 51 Schoeps A, Gabrysch S, Niamba L, Sié A, Becher H. The Effect of Distance to Health-Care Facilities on Childhood Mortality in Rural Burkina Faso. *Am J Epidemiol* 2011; 173(5): 492-498.
- 52 Almeida Wda S, Szwarcwald CL. Infant Mortality and Geographic Access to Childbirth in Brazilian Municipalities. *Rev Saude Publica* 2012; 46(1): 68-76.
- 53 Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an Empirical Evaluation of the Funnel Plot, Researchers Could Not Visually Identify Publication Bias. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(9): 894-901.
- 54 Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining Trends in Inequities: Evidence from Brazilian Child Health Studies. *Lancet* 2000; 356(9235): 1093-1098.
- 55 Apparicio P, Abdelmajid M, Riva M, Shearmur R. Comparing Alternative Approaches to Measuring the Geographical Accessibility of Urban Health Services: Distance Types and Aggregation-Error Issues. *Int J Health Geogr* 2008; 7: 7.
- 56 Yang D-H, Goerge R, Mullner R. Comparing GIS-Based Methods of Measuring Spatial Accessibility to Health Services. *J Med Syst* 2006; 30(1): 23-32.
- 57 Ngui AN, Apparicio P. Optimizing the Two-Step Floating Catchment Area Method for Measuring Spatial Accessibility to Medical Clinics in Montreal. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 166.
- 58 Chanta S, Mayorga ME, McLay LA. Improving emergency service in rural areas: a bi-objective covering location model for EMS systems. *Ann Oper Res* 2014; 221(1): 133-159.