

EFFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA SOBRE LA MORTALIDAD DIARIA EN LA CIUDAD DE ZARAGOZA (2010-2013)



Trabajo fin de Máster en Salud Pública

Universidad de Zaragoza

7 de Septiembre de 2015

ALUMNO: Víctor Maza Samperiz

TUTORA: Cristina Feja

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi directora de trabajo, Cristina Feja, la información, apoyo, guía y paciencia que me ha brindado durante el desarrollo de este trabajo. Mención especial merece el Dr. Tomás Alcalá por su apoyo metodológico, sin el cual no hubiera sido posible terminar el trabajo. Por último, también quiero agradecer a Mariano Esteban (Dirección General de Salud Pública) y al Ayuntamiento de Zaragoza por la concesión de los datos necesarios para el desarrollo del presente estudio.

ÍNDICE

1 – INTRODUCCIÓN (7)

- 1.1 - Definición y origen de la contaminación (8)
- 1.2 - Breve descripción de la contaminación en España (8)
- 1.3 - La contaminación y la salud: antecedentes históricos (9)
- 1.4 - La contaminación y la ciudad: la influencia de la temperatura y la humedad (11)
- 1.5 - Principales efectos de la contaminación urbana a la salud (12)
- 1.6 - Contaminantes y sus efectos sobre la salud (13)
- 1.7 - Antecedentes de estudio: el proyecto APHEA y el proyecto EMECAM (19)
- 1.8 - Justificación, hipótesis y objetivos del estudio (23)

2 - MATERIAL Y MÉTODOS (24)

- 2.1 - Período de estudio (25)
- 2.2 - Área de estudio (25)
- 2.3 - Variables analizadas (25)
- 2.4 - Análisis estadístico: consideraciones metodológicas generales (30)
- 2.5 - Protocolo de análisis estadístico (33)
- 2.6 - Modelo final (42)

3 – RESULTADOS (44)

3.1 - Estadística descriptiva de las variables de contaminación atmosférica (45)

3.2 - Estudio descriptivo de las variables respuesta (50)

3.3 - Estadística descriptiva de las variables confusoras (58)

3.4 - Resultado del análisis multivariante (67)

4 – DISCUSIÓN (76)

4.1 - Consideraciones metodológicas, limitaciones y fortalezas del diseño de estudio (77)

4.2 - Discusión de los resultados (83)

4.3 - Mortalidad asociada a la contaminación: comparación con otros estudios (86)

4.4 - Posibles líneas de investigación futuras (87)

4.5 - Conclusiones (90)

RESUMEN

OBJETIVO: Estimar el efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad en la ciudad de Zaragoza durante el período que abarca entre los años 2010 a 2013. **MÉTODOS:** Se han obtenido los niveles diarios de contaminantes de la Red Automática de Control de la Contaminación Atmosférica de Zaragoza y se han contrastado con diferentes índices de mortalidad diaria mediante modelos de regresión de Poisson autorregresivos. **RESULTADOS:** La mortalidad media diaria de Zaragoza durante el período excluyendo las causas externas es de 19,5 defunciones diarias. Se ha encontrado asociaciones entre el CO (IC99%: 1,001-1,036) y la mortalidad por todas las causas, así como para el SO₂ (IC99%: 1,006-1,063) y la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio. **CONCLUSIONES:** A pesar de que se considera que Zaragoza tiene unos niveles de contaminación bajos, se ha encontrado un efecto significativo de la contaminación sobre la mortalidad diaria. Estos resultados son consistentes y coherentes con los obtenidos en investigaciones anteriores.

Palabras clave: mortalidad; contaminación atmosférica; series temporales; regresión de Poisson; Zaragoza.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 - Definición y origen de la contaminación

La contaminación atmosférica se define como: “la presencia en la atmósfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y demás bienes de cualquier naturaleza” [1]. La contaminación atmosférica ha existido de manera natural desde la creación de la tierra por medio de incendios, descomposición de la materia orgánica o erupciones volcánicas, sin embargo, la mayor amenaza para el equilibrio químico de la atmósfera es la contaminación causada por el hombre.

Aproximadamente el 80% de los contaminantes de origen antropogénico provienen a través de la quema de combustibles fósiles. La problemática de la contaminación se distribuye principalmente en ciudades altamente pobladas o grandes áreas industriales; sin embargo, determinados tipos de contaminantes pueden propagarse a regiones alejadas del foco emisor. Hasta hace unos pocos años, el ser humano no ha sido consciente de que los contaminantes emitidos a la atmósfera permanecen en ella [2].

1.2 - Breve descripción de la contaminación en España

Gracias a modelos de alta definición como el proyecto HERMES, se puede medir con gran precisión la emisión de contaminantes a la atmósfera. En la Figura 1.1 podemos ver el porcentaje de contaminantes emitidos a la atmósfera en España en el año 2004. Los lugares con mayor exposición a la contaminación son las ciudades y las grandes carreteras.

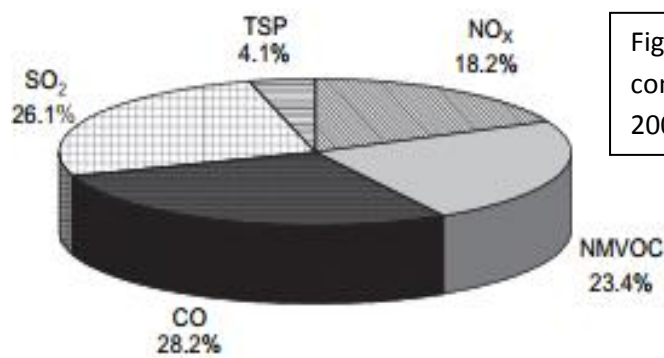


Figura 1.1: distribución contaminación en España, 2004 (Baldasano et al. 2008)

Las evaluaciones de la calidad del aire en España nos indican que las emisiones producidas son muy parecidas a otros países europeos. A pesar de esto, en España los problemas de la contaminación pueden verse agravados debido a las condiciones meteorológicas (una mayor radiación solar da lugar a una mayor contaminación fotoquímica y, por tanto, a la formación de ozono) y geográficas (intrusión de partículas de origen sahariano) ^[3].

1.3 - La contaminación y la salud: antecedentes históricos

La contaminación atmosférica se conoce desde hace mucho tiempo, sin embargo, no se le concede la importancia que merece hasta los grandes episodios de contaminaciones que ocurrieron en algunas ciudades industrializadas de Europa durante el siglo XX, especialmente desde la catástrofe de Londres en 1952, que trajo consigo un importante aumento de la mortalidad y la morbilidad, lo cual despejó rápidamente las dudas que se tenía acerca de los efectos nocivos de la contaminación ^[4].

En el episodio de Londres, conocido como “Great Smoke”, una densa niebla cubrió toda la ciudad a lo largo de 4 días. El resultado fue un incremento de la mortalidad entre 3.500 y 4.000 personas, todas atribuidas de forma causal a este episodio. El 4 de diciembre de 1952, un gran anticiclón cubrió Gran Bretaña, originando una ausencia total de vientos, además de un fuerte descenso de las temperaturas, lo que obligó a quemar más carbón para mantener el calor en el interior de las viviendas. El anticiclón provocó que los humos procedentes de fábricas, vehículos y hogares se acumularan sobre la ciudad británica. La mezcla de la humedad con las partículas en suspensión y el dióxido de carbono formaron una densa niebla que supuso la paralización por completo de la capital. Únicamente podían circular vehículos policiales y ambulancias, que se llegaron a situar en puntos clave de la ciudad para ejercer la función artificial de faros. El gran problema de todos, fue que la mayor parte de la densa niebla estaba compuesta por humo producido a través de la combustión de carbón de mala calidad, que desprendía un alto porcentaje de azufre en su combustión. Este elemento químico era liberado a la atmósfera en forma de dióxido de azufre, que resultó ser el compuesto tóxico que hizo dispararse las cifras de mortalidad. Las personas con problemas respiratorios,

ancianos y niños fueron los primeros en sufrir las consecuencias de la contaminación, pero también muchos individuos sanos fallecieron víctimas de la niebla tóxica. Además, este escenario trajo consigo un gran caos sanitario, policial y político.

Estudios más recientes apuntan que la cifra inicial de muertes no se correspondía con la realidad, una evaluación posterior apunta que teniendo en cuenta los datos de la concentración de contaminantes, la incidencia del período epidémico y la mortalidad durante ese período de los años anteriores, la mortalidad total del episodio fue de 12.000 personas. Este cálculo no solo tiene en cuenta la sobremortalidad que se dio durante los 4 días en los que Londres estuvo cubierto por la niebla, sino que tiene en cuenta el número de fallecimientos hasta el mes de febrero, por los efectos crónicos que produce la contaminación^[5].

Rápidamente este episodio se vio reflejado en la legislación de muchos países, sobre todo en Europa Occidental y Estados Unidos, lo que se ha traducido en una reducción importante de los niveles de contaminación atmosférica en los últimos años.

Hasta los años 90, los expertos consideraban que, con los niveles que se registraban en la mayoría de las grandes ciudades, la contaminación no suponía un problema para la población. Hoy en día, se sabe que la inhalación de contaminantes, sobre todo partículas finas, puede representar un riesgo para la salud de las personas, sobre todo los efectos debido a una exposición crónica. Por tanto, el estudio de los efectos de la contaminación y la calidad del aire son aplicaciones fundamentales en salud pública. La evidencia muestra que un nivel de contaminación que se considera como moderado o bajo puede representar efectos perjudiciales sobre la salud. Además también se sabe que existe un gradiente entre el nivel de contaminación y los efectos sobre la salud, conforme aumenta la concentración de la contaminación se ve incrementada la población afectada ^[6].

1.4 - La contaminación y la ciudad: la influencia de la temperatura y la humedad

Una ciudad se caracteriza por poseer un clima muy diferente del que posee un área rural. Una serie de edificios a distintas alturas altera el movimiento natural de las masas de aire, reduce la velocidad del viento y dificulta el transporte de los contaminantes. Los materiales utilizados en la construcción de edificios pueden absorber el calor, con lo que aumenta la inercia térmica del suelo urbano disminuyendo su poder reflejante en comparación con el suelo rural suponiendo un aumento de la temperatura ya que el aire tiende a calentarse en mayor medida debido al contacto con superficies calientes en relación a lo que se calienta debido al efecto directo de los rayos solares. Por otra parte, en las ciudades existe una menor evapotranspiración, ya que el agua de la lluvia no es retenida en el suelo, sino que es canalizada subterráneamente, lo que contribuye a que el aire urbano esté más caliente. Por último tampoco es nada despreciable el efecto que producen sobre la temperatura la actividad antropogénica, como la industria, el tráfico o las calefacciones domésticas ^[7,8].

La humedad, junto con la temperatura, es el otro principal factor meteorológico que puede generar confusión en el presente estudio, ya que se puede sumar a los efectos de la temperatura. En las zonas urbanas la humedad es menor respecto a las zonas rurales, ya que prácticamente la totalidad de los materiales en una zona urbana son impermeables, además la escorrentía de las lluvias es muy rápida debido a la poca vegetación. Por otra parte, los vehículos motorizados, algunas industrias y las calefacciones producen vapor de agua, sin embargo, no compensan los aspectos mencionados anteriormente.

De media la humedad relativa es un 5 % menor en las zonas urbanas, pudiendo llegar a un 20-30 % en noches con situaciones de anticiclón. Los índices de humedad relativa más bajos se producen en las zonas con una mayor densidad de edificios con una carencia de espacios verdes ^[9,10].

La formación de microclima urbano no favorece la dispersión de los contaminantes, además la situación se agrava de forma considerable cuando

en una ciudad se forma un anticiclón que impide el movimiento del aire, lo que supone que niveles altos de contaminación perduren durante varios días pudiendo alcanzar niveles nocivos para la población.

Los contaminantes emitidos desde la ciudad participan en reacciones químicas, algunas de las cuales catalizadas mediante la luz solar pudiendo formar contaminantes secundarios como el ozono o el PAN (nitrato de peroxiacilo), que contribuyen al deterioro de la atmósfera urbana. Las partículas sólidas en suspensión favorecen la formación del conocido “smog urbano”. En general la química de la atmósfera urbana es muy compleja ya que la gran mayoría de los contaminantes se emiten desde la propia ciudad de forma muy heterogénea, lo que da lugar a cientos de reacciones químicas ^[11].

1.5 - Principales efectos de la contaminación urbana a la salud

En los últimos años, ha quedado demostrado que la presencia de contaminantes en la atmósfera, afecta de manera directa a las personas. Una persona respira aproximadamente 13 kilos de aire al día. Esto supone que los contaminantes, aunque se encuentren a bajas concentraciones, causen un efecto negativo en los individuos.

El sistema circulatorio será el primero en verse afectado por la toxicidad de la contaminación, puesto que es la vía de entrada de dichos contaminantes. La bronquitis y el enfisema son dos enfermedades frecuentes que pueden aparecer debido a la exposición a la contaminación. La primera conlleva una irritación de las vías respiratorias y un aumento de la producción de mucosidades; si la exposición se da de manera continua puede degenerar en una bronquitis crónica. Por otra parte el enfisema pulmonar es un tipo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la que se dañan los alveolos, lo que se traduce en el empeoramiento del sistema de intercambio de oxígeno, por lo que el cuerpo deja de recibir la cantidad que necesita.

Dependiendo del contaminante inhalado se pueden presentar síntomas diferentes. El SO₂ (dióxido de azufre) produce una irritación de las vías respiratorias a bajas concentraciones que sobre todo afecta a personas mayores o personas con problemas respiratorios. El NO₂ (dióxido de nitrógeno)

se convierte en los pulmones en nitrosomonas, un agente probablemente cancerígeno. En un episodio de mucha contaminación, estos dos contaminantes son los primeros en aparecer a elevadas concentraciones.

El O₃ (ozono) se produce en la presencia de radiación solar y oxidantes fotoquímicos. Produce sequedad de garganta además de dolores de cabeza, incluso a concentraciones mayores puede producir un estrechamiento de los bronquios, afectando el paso del aire por las vías respiratorias. El CO (monóxido de carbono) es un gas asfixiante, muy poco soluble en agua que compite con el oxígeno por asociarse con la hemoglobina. Por último, las partículas sólidas en suspensión penetran en los pulmones y causan diferentes efectos dependiendo de su naturaleza química [2,6,12,13].

1.6 - Contaminantes y sus efectos sobre la salud

1.6.1 - Monóxido de carbono (CO)

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro que se forma por la combustión incompleta de hidrocarburos cuando se da una situación de déficit de oxígeno. Se considera que el monóxido de carbono es uno de los mayores contaminantes presentes en la atmósfera [14]. Las principales fuentes productoras de este contaminante son los vehículos que utilizan como combustible gasolina o diésel, de forma secundaria también es emitido por la industria, los sistemas de calefacción y de forma natural por los volcanes [15,16].

Efectos sobre la salud:

Se han realizado diversos estudios sobre la toxicidad del monóxido de carbono. En 1997 se realizó uno de ellos en la ciudad de Valladolid y se detectaron 153 casos de intoxicación por monóxido de carbono en un lapso de tiempo de 18 meses [17]. En 2013 se realizó un estudio en Santiago de Chile respecto a la exposición de varios contaminantes atmosféricos y, aunque los valores registrados no excedían el máximo permitido, se encontró que el monóxido de carbono era el contaminante con una mayor asociación respecto a las

enfermedades coronarias, tanto para ingresos hospitalarios como para defunciones por dicho grupo de enfermedades ^[18].

El monóxido de carbono es uno de los pocos contaminantes de los que se conoce su forma biológica tóxica, la carboxihemoglobina (COHb). Cuando el monóxido de carbono entra en nuestros pulmones, entra en contacto con la hemoglobina en la sangre formando la carboxihemoglobina, que reduce la capacidad del transporte de oxígeno en la sangre así como su liberación de la hemoglobina hacia los tejidos extravasculares. La hemoglobina presenta una afinidad unas 200 veces mayor por el monóxido de carbono que por el oxígeno, por lo que lo desplaza con facilidad produciendo un déficit en nuestro organismo. Si la exposición al monóxido de carbono es prolongada irá desplazando progresivamente al oxígeno. Esta es la principal causa de hipoxia tisular y se produce debido a la exposición a bajos niveles de monóxido de carbono; estos efectos son más evidentes en los órganos y tejidos con requerimientos altos de oxígeno, tales como el corazón o el cerebro. Una hipoxia severa debida a intoxicación aguda por monóxido de carbono puede causar déficits neurológicos irreversibles ^[19,20].

La reducción de la capacidad de transporte de oxígeno por parte de la hemoglobina a exposiciones consideradas como bajas de monóxido de carbono puede causar una exacerbación de los síntomas en personas con enfermedades pulmonares o coronarias, aumentando las posibilidades de sufrir un ataque cardíaco ^[21].

1.6.2 - Partículas sólidas (PM10)

Se monitoriza como PM10 a las pequeñas partículas sólidas o líquidas de polvo, cenizas, hollín, partículas metálicas, cemento o polen que están dispersas en la atmósfera y cuyo diámetro es menor a 10 μm ^[22]. Sus fuentes de emisión son muy heterogéneas y diversas, abarcan desde fuentes naturales, como el polvo volcánico, hasta las de origen antropogénico, como la industria del metal, centrales de generación de energía, obras de construcción o chimeneas que usan madera como combustible. También se produce a

través de reacciones fotoquímicas en las cuales participan gases como los óxidos de azufre o los óxidos de nitrógeno. Actualmente, la población que vive en grandes núcleos de población, se encuentra expuesta por lo general a grandes concentraciones de este contaminante atmosférico [23].

Efectos sobre la salud:

Las partículas dispersadas en la atmósfera pueden contener diferentes sustancias perjudiciales, como bifenilos policlorados, benceno o plaguicidas, que pueden tener un efecto sobre la salud a corto y largo plazo.

El cuerpo humano responde a las partículas contaminantes con el mismo sistema de defensa que utiliza para la defensa de otros agentes externos, como pueden ser bacterias o virus. La primera barrera de defensa la componen las mucosidades y células ciliadas que se encuentran en la nariz, donde se quedan atrapadas un gran número de partículas, en especial las de mayor diámetro.

Si el agente externo traspasa estas defensas y consigue entrar en el tejido, interviene una segunda línea de defensa, los macrófagos y los neutrófilos, que tratarán de ingerir el agente extraño y destruirlo. En el caso de que no se consiga reducir la carga de material extraño, se produce la síntesis de compuestos reactivos de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno o diversas proteínas conocidas como citoquinas, produciéndose una respuesta inflamatoria [24,25].

En conclusión, las partículas sólidas desde que son inhaladas pueden desencadenar una cascada de respuestas en diferentes células, pudiendo producir un cambio en distintos tejidos u órganos. Estos cambios por lo general son resueltos de forma rápida, aunque dependiendo del nivel de la exposición pueden ser más duraderos. No está todavía del todo claro como los efectos inducidos por las partículas sólidas afectan de forma relevante a nuestro organismo. La evidencia parece indicar que pueden afectar de manera más notoria a los individuos con problemas en las vías respiratorias o el sistema cardíaco [26].

Las partículas sólidas se clasifican según su diámetro, la fracción que representa un mayor riesgo son las PM_{10} y $PM_{2,5}$, ya que al tener un diámetro menor pueden penetrar de forma más eficiente a través de las vías respiratorias. Las de menor diámetro pueden acceder incluso a los alveolos, que carecen de cilios y mucosas. Por tanto, el tiempo de residencia de estas partículas que llegan a los alveolos se puede alargar durante varios días o incluso meses, durante los cuales pueden ejercer su acción tóxica, que puede ser muy variable, ya que estas partículas absorben una gran variedad de contaminantes gaseosos [27].

Hay estudios en los que se encuentra asociación entre la concentración de PM_{10} y la mortalidad. En la ciudad de Temuco (Chile) se encontró una asociación positiva en dos causas de mortalidad: respiratoria y cardiovascular. Además, no se encontró asociación positiva con respecto a la mortalidad por cáncer, que en este caso fue utilizado como control [28].

1.6.3 - Dióxido de azufre (SO_2)

El dióxido de azufre es un gas incoloro, irritante y no inflamable. Es una sustancia reductora que en la atmósfera se convierte en trióxido de azufre de manera paulatina, la velocidad de esta reacción es baja [29].

Principalmente se emite a la atmósfera en forma de SO_2 a través de la quema de combustibles, -otras fuentes menos importantes son los volcanes o el metabolismo anaerobio-. Puede permanecer varios días en la atmósfera hasta que se eliminan del aire mediante la precipitación o la deposición seca [30].

Efectos sobre la salud:

El dióxido de azufre puede causar diferentes efectos dependiendo de su concentración y de la exposición. Principalmente estos efectos se producen en las vías aéreas, produciendo ataques de tos. Una exposición aguda puede provocar irritación del tracto respiratorio o bronquitis, siendo las personas asmáticas las más susceptibles a los efectos mencionados. Se han realizado diferentes estudios en los que se muestra un aumento de los ingresos hospitalarios asociados a la concentración de dióxido de azufre [31].

En distintos estudios se ha demostrado que el dióxido de azufre provoca broncoconstricción en sujetos normales y asmáticos después de una exposición a corto plazo (menos de cinco minutos) en estudio en cámaras cerradas. En asmáticos esta respuesta se produce a menor concentración. Sin embargo, hoy en día, rara vez se alcanzan los niveles de SO₂ que se utilizan en los experimentos [32].

También hay evidencias de que el dióxido de azufre puede causar enfermedades cardiovasculares. En 2003, Sunyer et al. realizaron un estudio multicéntrico en varias ciudades europeas relacionando la concentración de dióxido de azufre con el número diario de ingresos hospitalarios. En dicho estudio se detectó que las admisiones para enfermedades cardiovasculares aumentaron significativamente con un aumento de los niveles de dióxido de azufre [33].

Además de un aumento de los ingresos hospitalarios, también encontramos estudios que hacen referencia a la mortalidad. En 1997 Katsouyanni et al. realizaron un estudio multicéntrico en 12 ciudades europeas. Se encontró que un aumento de 50 µg/m³ de dióxido de azufre se asocia con un aumento de un 3% en la mortalidad diaria (95% intervalo de confianza del 2% al 4%) en las ciudades de Europa occidental. Para algunas ciudades de Europa Central se también se encontró un ligero aumento, pero no tan significativo [34].

1.6.4 – Ozono (O₃)

Hay que hacer una distinción entre el ozono troposférico, que se forma en la capa más baja de la atmósfera y que se considera un contaminante atmosférico y el ozono estratosférico que se encuentra por encima y constituye una capa protectora esencial para la vida en nuestro planeta. El ozono troposférico es un contaminante fotoquímico que se produce por la reacción entre hidrocarburos reactivos y óxidos de nitrógeno en presencia de radiación solar. Debido a estas condiciones de formación el ozono muestra una clara variabilidad, que depende tanto de la hora del día, como de la estación del año. Las concentraciones más altas se dan en verano durante el día, por el contrario, las más bajas se producen en invierno durante la noche [35,36].

Efectos sobre la salud:

Estudios epidemiológicos sobre morbilidad a corto plazo para la exposición a ozono aportan evidencias sobre el nivel de concentración del contaminante y la reducción de la función pulmonar en niños, incluso en adultos sanos. Concretamente en estos estudios se encontró un aumento en la frecuencia de tos, flemas e infecciones en las vías respiratorias inferiores ^[37].

Los efectos del ozono a largo plazo no están bien estudiados, hay alguna evidencia, como por ejemplo, un estudio de cohortes realizado en México, donde se apreciaron daños en la función pulmonar en una cohorte de niños ^[38].

Un estudio realizado en 21 ciudades de Asia encontró evidencias de un aumento de la mortalidad diaria y la concentración de ozono troposférico. Fue un estudio con una metodología muy potente y un período de tiempo muy amplio (1979-2010). Los resultados, una vez ajustados por todas las variables de confusión, revelaban un aumento de la mortalidad del 0,62% en invierno, 1,46% en primavera, 1,60% en verano y 1,12% en otoño ^[39].

En Europa, también se han realizado estudios que muestran evidencias de un aumento de la mortalidad asociada a la concentración de ozono. APHEA (Air Pollution on Health: a European Approach) realizó un estudio en 21 ciudades europeas estudiando la mortalidad total además de la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Se encontró una fuerte asociación sobre todo en el aumento de la mortalidad por afecciones respiratorias (por cada incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aumentó hasta un 3,35% la mortalidad por enfermedades respiratorias, sobre todo, como en el anterior caso, los efectos adversos se localizaron en los meses de verano, cuando las concentraciones de ozono, debido a su carácter de formación fotoquímico, son más altas ^[40].

1.6.5 - Dióxido de nitrógeno (NO_2)

El dióxido de nitrógeno es un gas perteneciente al grupo de los óxidos de nitrógeno (NO_x). Este grupo engloba una serie de gases muy reactivos que contienen diferentes proporciones de oxígeno y nitrógeno. Concretamente el NO_2 es un gas incoloro, inodoro y muy corrosivo, además de ser precursor de

otros contaminantes como el ozono o determinadas partículas sólidas. Se forma gracias a la quema de combustible que contienen compuestos nitrogenados, como la gasolina. Las principales fuentes antropogénicas son los vehículos a motor, las plantas eléctricas y otras industrias que utilicen combustibles ^[41].

Efectos sobre la salud:

Hay evidencia que la exposición a los niveles actuales de dióxido de nitrógeno registrados en Europa afecta a las vías respiratorias además de agravar las enfermedades cardiovasculares. Los niños con bronquitis o asma son uno de los grupos más vulnerables a este contaminante, pudiendo afectar de manera severa al desarrollo de la capacidad pulmonar ^[42].

A diferencia de otros contaminantes, hay pocos estudios acerca de la relación de la mortalidad y la concentración de dióxido de nitrógeno. Se ha estudiado su efecto interaccionando con otros contaminantes, como por ejemplo, las partículas en suspensión. En dicho estudio se ha comprobado una sinergia que ha mostrado un aumento de los ingresos hospitalarios cuando se han dado concentraciones altas de ambos contaminantes ^[43].

1.7 - Antecedentes de estudio: el proyecto APHEA y el proyecto EMECAM

1.7.1 - El proyecto APHEA (Air Pollution on Health: a European Approach):

APHEA es un proyecto multicéntrico a nivel europeo aprobado en 1992. Mucho antes ya se sabía de la relación que hay entre la concentración de ciertos contaminantes atmosféricos y la mortalidad, además se había determinado que no existía claramente un umbral seguro y que concentraciones consideradas bajas podían perjudicar la salud de la población, la gran diferencia es que, APHEA se acogió al protocolo de análisis que todavía hoy se utiliza y que sirve para cuantificar el efecto de la contaminación sobre la salud. El proyecto APHEA se realizó con el fin de lograr los siguientes propósitos y objetivos:

-Proporcionar estimaciones cuantitativas de los efectos a corto plazo en la salud (mortalidad e ingresos hospitalarios) provocados por la polución del aire,

teniendo en consideración todos los factores de confusión que pueden interaccionar con los contaminantes. Para ello en principio colaboraron 10 países europeos, que representan escenarios diferentes tanto a nivel medioambiental como a nivel social.

- Desarrollar una metodología estandarizada para la detección de los efectos a corto plazo, incluyendo un enfoque similar a la hora de tratar la serie temporal y los factores de confusión que encontramos en la misma.

- Desarrollar un meta-análisis con los diferentes estudios realizados en los países participantes en el proyecto.

- Evaluar la posibilidad de la creación de una base de datos a nivel europeo que permita un seguimiento de la contaminación atmosférica y sus efectos en el futuro ^[44].

En primera instancia solo participó la ciudad de Barcelona como representante de España, sin embargo, a nivel estatal también se realizó un importante proyecto de características similares al proyecto APHEA, llamado proyecto EMECAM.

1.7.2 - Proyecto EMECAM (Estudio Multicéntrico Español sobre la Contaminación Atmosférica y la Mortalidad):

El proyecto EMECAM se enmarcó en el contexto de los estudios multicéntricos y tuvo una proyección a nivel nacional. Participaron 14 ciudades españolas que entre todas abarcaban un total de nueve millones de habitantes. El estudio se adaptó a la disponibilidad de datos de cada ciudad, aunque en todo caso se situó entre los años 1990 y 1996. El procedimiento de análisis llevado a cabo para valorar la relación entre la mortalidad y las variables explicativas se basó principalmente en la metodología desarrollada en el proyecto APHEA ^[45].

Zaragoza era una de las 14 ciudades incluidas en el proyecto EMECAM, por tanto el presente estudio fue realizado con anterioridad en la misma ciudad, lo que nos será útil a la hora de comparar los resultados y ver la evolución de los efectos de la contaminación 20 años después. Hay que matizar que, debido a la mayor disponibilidad de datos, en este estudio se analizan cinco

contaminantes diferentes, a diferencia de los dos que se analizaron para el proyecto EMECAM.

El estudio en Zaragoza se realizó durante el año 1991 a 1995, siguiendo el protocolo establecido por EMECAM, que a su vez era el propuesto por el proyecto APHEA. Se calcularon riesgos relativos para incrementos de 10 unidades de los contaminantes analizados y se encontraron asociaciones significativas al 95 % entre la concentración de PM10 y SO₂ sobre la mortalidad a causa de enfermedades respiratorias, para mayores de 70 años en el semestre cálido en el primer contaminante y para todas las edades durante todo el período anual para el segundo contaminante ^[46].

Otros resultados en España del proyecto EMECAM:

-En Vitoria se realizó el estudio durante los años 1990 a 1994. Es una ciudad más pequeña que Zaragoza y por tanto se producen un menor número de defunciones diarias, con una media de 3 diarias durante el período de estudio. Aun así, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre PM10 y mortalidad en ancianos, con un riesgo relativo de 1,014 correspondiente a un aumento de 10 unidades del contaminante. Para el SO₂ no se encontraron diferencias significativas ^[47].

-En la ciudad de Valencia se realizó un estudio más completo ya que contaba con los niveles diarios de partículas sólidas, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono. El período de estudio fue de 1994 a 1996. Se encontraron diferencias estadísticas con respecto al PM10 y el CO asociada a la mortalidad a todas las edades y además también se encontraron diferencias significativas en el dióxido de azufre y el dióxido de nitrógeno para la mortalidad en mayores de 70 años ^[48].

-En la ciudad de Sevilla se realizó el estudio para el proyecto EMECAM durante el período 1992-1996. Se recogieron los valores de inmisión atmosférica de SO₂, partículas en suspensión (PM10) y NO₂. Se encontró asociación entre los niveles de contaminación atmosférica por NO₂ y la mortalidad diaria. Por cada aumento de 10 unidades de NO₂ se producía un incremento del 2% de la

mortalidad, con una mayor repercusión en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, que aumentaron un 3% ^[49].

-También hay que destacar que se dieron casos en los que no se encontró asociación, sobre todo si la ciudad era poco poblada, como por ejemplo en la ciudad de Vigo (275.000 habitantes). En esta ciudad, se realizó el estudio con los datos recogidos durante el período de 1991 a 1994 y no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ^[50].

1. 8 – Justificación, hipótesis y objetivos del estudio

A pesar de la reducción de la concentración de la mayoría de los contaminantes atmosféricos que se ha ido produciendo durante las últimas décadas, hay claros indicios que indican que los niveles actuales de contaminación son todavía perjudiciales para la salud de la población. Por tanto el presente estudio pretende determinar si la concentración actual en la ciudad de Zaragoza se puede considerar segura para sus habitantes.

Hipótesis de estudio:

Se formula la siguiente hipótesis principal a partir de la cual surgen los diferentes objetivos del estudio:

Existe asociación entre la mortalidad a corto plazo y la contaminación atmosférica.

Objetivo principal:

El objetivo general es evaluar el impacto a corto plazo del efecto de la contaminación atmosférica sobre diferentes indicadores de mortalidad en la ciudad de Zaragoza en el periodo 2010 a 2013.

Objetivos específicos del estudio:

- Descripción temporal, tomando el día como unidad de análisis, de las variables de mortalidad, contaminación y posibles factores de confusión.
- Cuantificar la magnitud de la asociación entre la mortalidad general y la mortalidad por diferentes causas en relación con la concentración de los contaminantes en la atmósfera.
- Examinar la existencia de interacción entre la contaminación y las variables meteorológicas temperatura y humedad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo los objetivos propuestos se ha realizado un estudio ecológico mediante un análisis de series temporales de datos ambientales y sanitarios.

2.1 - Período del estudio

Se ha escogido realizar el estudio durante los años 2010 a 2013 (ambos inclusive). Esto es debido a dos principales motivos: el primero es que son los años más actuales de los que ya se disponen los datos al completo y el segundo motivo de la elección, se debe a que son datos que presumiblemente están sometidos a estacionalidad, lo que implica a elegir un período de tiempo relativamente amplio.

2.2 - Área de estudio. Breve descripción

La población en la ciudad de Zaragoza, de acuerdo con el censo del período de inicio del estudio es de 675.121, de los cuales 328.181 son hombres y 346.940 son mujeres, con un porcentaje de 13,29% de personas con 70 o más años ^[51].

El clima de Zaragoza está condicionado por su enclave en la depresión del Ebro. Se trata de un clima continental con amplios contrastes térmicos y carestía de precipitaciones. El viento predominante se conoce como “cierzo”, viene del noroeste, es frío, seco y sopla con persistencia a lo largo de todo el año. Debido al cierzo, que barre las nubes, el número de horas con sol es muy alto en el valle del Ebro y la época más lluviosa está comprendida entre los meses de mayo a junio y desde octubre a noviembre ^[52].

2.3 - Variables analizadas

A continuación, se exponen todas las variables que se han tenido en cuenta para el estudio y su motivo tanto de inclusión como de exclusión.

2.3.1 - Variables ambientales

La información se ha recogido a partir de la Red Automática de Control de la Contaminación Atmosférica de Zaragoza, disponible de manera abierta al público en la página web del Ayuntamiento de Zaragoza en la siguiente dirección:

http://www.zaragoza.es/ciudad/medioambiente/atmosfera/redconta/buscador_RedConta.

Las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica miden valores de inmisión, es decir, la concentración de contaminantes en un área determinada que puede afectar a personas, animales, vegetación o materiales. Emisión, por el contrario, hace referencia a la salida de sustancias a la atmósfera desde cualquier foco.

Todas las estaciones realizan medidas de los contaminantes de forma continua y en los últimos años se registran mediciones en períodos de tiempo muy cortos, por lo que incluso se puede consultar la contaminación en tiempo real. A pesar de esto, la medida resumen que se utiliza para el estudio es un promedio de la contaminación diaria.

Se han registrado los siguientes contaminantes: dióxido de nitrógeno (NO₂), partículas en suspensión (PM10), monóxido de carbono (CO), dióxido de azufre (SO₂) y ozono (O₃). Las unidades de medida para todos ellos son microgramos/metro cúbico excepto para el CO que se mide en miligramos/metro cúbico.

Se han obtenido los datos disponibles de las 6 estaciones remotas que forman la red automática de contaminación de la ciudad de Zaragoza. Su localización y características se encuentran en el ANEXO 1.

-Validación de datos: Se realiza un promedio de todas las estaciones, excluyendo las series de contaminantes que no tengan al menos el 95 % de los datos diarios. En otros estudios el porcentaje mínimo exigido es inferior pero se trata de ciudades que tienen una red de vigilancia con un número de

estaciones menor. En el caso de Zaragoza, que cuenta con 6 estaciones, se puede ser más restrictivo y evitar así el número de valores perdidos.

-Tratamiento de los valores perdidos: Se utiliza el método de predicción de medias móviles simples, es decir, la media aritmética de los 3 datos anteriores.

Fuente de datos: Departamento Agricultura, Ganadería y Medio Ambiente del Ayuntamiento de Zaragoza.

2.3.2 - Variables respuesta

Se analizan las siguientes variables relativas a la mortalidad:

- Mortalidad diaria excluyendo las causas externas (CIE-9 001-799).
- Mortalidad diaria excluyendo las causas externas para la población mayor de 69 años (CIE-9 001-799).
- Mortalidad diaria por enfermedades del aparato respiratorio (CIE-9 460-519).
- Mortalidad diaria por Neumonía (CIE-9 480-486).
- Mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio (CIE-9 390-459).

Fuente de datos: Dirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia.

Con el fin de lograr evitar los sesgos con respecto a la exposición, se han excluido del análisis las muertes de los residentes de Zaragoza si han ocurrido fuera de la ciudad. Además en la mortalidad total han quedado excluidas las defunciones por causas externas, ya que no están relacionadas con la exposición.

2.3.3 - Variables de confusión

Para analizar la relación entre las variables expuestas con anterioridad (mortalidad y contaminación atmosférica), hay que tener en cuenta posibles variables confusoras. En este estudio se tienen en cuenta variables meteorológicas, como son los promedios diarios de temperatura y la humedad relativa, el día de la semana y la incidencia de gripe. Existen muchas más variables relacionadas con la mortalidad, pero solo se contempla la inclusión de estas 3, debido a que son variables que están muy sujetas a estacionalidad. Otras variables que podrían ser candidatas a ser confusoras como el hábito tabáquico, no se incluirán porque se considerarán constantes a lo largo del período de estudio.

2.3.3.1 - TEMPERATURA

La mortalidad se caracteriza por un comportamiento estacional: en nuestra región climática principalmente se identifica por la aparición de un pico de mortalidad invernal y, ocasionalmente, un pico estival de menor magnitud cuando se dan las condiciones apropiadas, como puede ser una fuerte “ola de calor”. La mortalidad invernal viene explicada principalmente por las enfermedades respiratorias y cardiovasculares, mientras que la mortalidad durante el período de verano está más relacionada con las enfermedades cardiovasculares. Son los grupos de mayor edad los mayores contribuyentes a dicha estacionalidad debido a su mayor vulnerabilidad a las temperaturas extremas.

Debido a la variabilidad que sufre la mortalidad en relación a la temperatura, debemos incluirla como variable de confusión para el análisis.

Tanto la temperatura media, como la máxima o mínima diaria muestran la misma relación con la mortalidad, por tanto es correcto usar cualquiera de las tres para la realización del estudio ^[53].

En nuestro estudio utilizaremos la temperatura media diaria como factor de confusión.

Fuente de datos: Agencia Estatal de Meteorología.

2.3.3.2 – HUMEDAD

Otra variable meteorológica que puede ser un posible factor de confusión en el estudio es la humedad. La humedad se puede incluir como una variable simple en el modelo, no obstante, existen otros estudios en el que la humedad se utiliza como un índice que se combina con la temperatura. En un principio, es de esperar que la humedad aumente la mortalidad a causa del calor, ya que junto con temperaturas elevadas pueden producir una sobre mortalidad. Si nos encontramos con valores altos de humedad, el cuerpo tiene menos capacidad para perder calor mediante el sudor ^[54].

La inclusión de la humedad suele ser un tema de discusión en este tipo de estudios, se han recogido los valores de humedad absoluta, pero su inclusión en el modelo está sujeta a un análisis. En el modelo estadístico se contrastará si la humedad nos aporta información: se realizará una comparación (viene detallada posteriormente) entre el modelo final sin humedad y el modelo final con humedad, si no se encuentran diferencias en dicho contraste, la humedad será suprimida para hacer más sencillo el modelo final.

Fuente de datos: Agencia Estatal de Meteorología.

2.3.3.3 - GRIPE

La gripe suele aparecer en forma de epidemia en los meses de invierno, aproximadamente de la semana 40 a la semana 20 (octubre-mayo), llegando a producirse semanas con una gran actividad y circulación del virus. Es una enfermedad de declaración obligatoria y se ha obtenido a través de la Red centinela de Aragón a partir de los datos de incidencia semanal declarados en la ciudad de Zaragoza. Para calcular la incidencia diaria se ha dividido su valor por 7 obteniendo un valor aproximado. Se ha optado por la utilización de los datos como variable continua, a diferencia de otros estudios en los que se opta por categorizar dicha variable en 2 categorías (período con gripe-período sin gripe) lo que puede suponer una información incompleta, ya que la incidencia de la gripe, al menos en la ciudad de Zaragoza, es muy variable durante el período epidémico.

Durante el período epidémico se produce un aumento de las variables respuesta (incrementa la mortalidad) tenidas en cuenta en el modelo, por lo que la inclusión en el modelo de la gripe no se discutirá.

Fuente de datos: Red de Vigilancia Epidemiológica de Aragón.

2.4 - Análisis estadístico: consideraciones metodológicas generales

2.4.1 - Las series temporales

Una serie temporal es una sucesión ordenada en el tiempo de valores de una variable. Se pueden estudiar de dos maneras, mediante el análisis aislado de una variable o la relación entre dos o más de ellas. En la primera, se intenta comprender la evolución en el tiempo para describir las series y poder realizar predicciones. Este es el método que se seguirá en el apartado de la metodología descriptiva, donde se detallarán los aspectos más significativos de las variables de nuestro estudio.

Sin embargo, para el objetivo final referido a este trabajo, el segundo enfoque es más interesante. Se tratará de construir un modelo explicativo de la evolución temporal de una variable, en relación con otras variables, con el fin de cuantificar los efectos de los diferentes factores de riesgo o confusión tenidos en cuenta. Este estudio pretende estudiar y cuantificar la asociación entre dos series temporales principales, la mortalidad y la contaminación. Para ello se introducen también otras series temporales de confusión, la humedad, la temperatura y la incidencia de gripe.

Desde el inicio de la utilización de las series temporales en epidemiología, la metodología para analizar la asociación entre el cambio en la exposición promedio y el cambio en la incidencia de la enfermedad ha ido sofisticándose. En primer lugar se utilizaban simples representaciones gráficas, posteriormente en 1996, Schwartz en al. ^[57] desarrollaron un artículo que explica en profundidad la metodología estadística que se ha utilizado desde entonces en este tipo de estudios. Todos los colaboradores del proyecto APHEA en Europa y el proyecto EMECAS en España han seguido dicha metodología, con el fin de

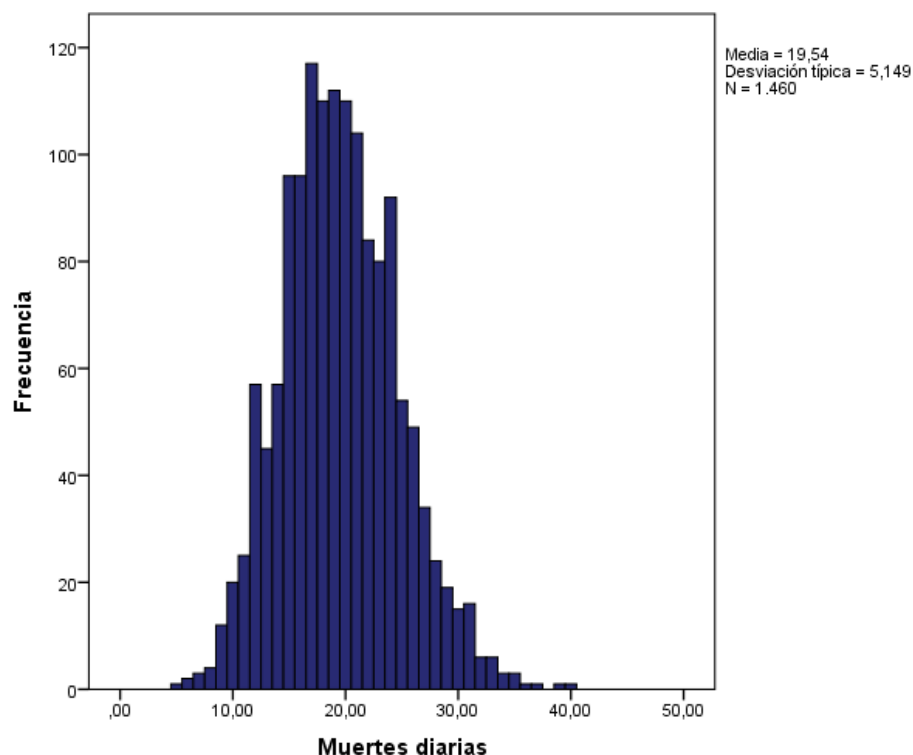
poder realizar una comparación válida de los resultados obtenidos. Por consiguiente, en este estudio se utilizará la misma metodología, cuyas características principales se exponen a continuación.

2.4.2 - Modelo de autorregresión de Poisson

Las variables de mortalidad recogidas en el estudio se pueden considerar como variables aleatorias poissonianas ya que cumplen las siguientes características: son variables discretas que únicamente toman valores enteros positivos y además su rango no es muy amplio. La Figura 2.1, a modo ilustrativo, nos muestra un histograma de la mortalidad total donde se reflejan las características mencionadas anteriormente, el mínimo son 4 muertes y el máximo son 40.

Por lo tanto, para nuestras variables respuesta se cumplen las consideraciones de la distribución de Poisson, el rango no es demasiado amplio y la variable siempre toma valores positivos.

FIGURA 2.1: HISTOGRAMA DISTRIBUCIÓN MORTALIDAD TOTAL



Así, el número diario de muertos, Y_t , puede ser considerado como una variable aleatoria Poissoniana y se generará por una distribución de Poisson con parámetro μ (el número diario esperado de muertos).

La probabilidad que un día registre exactamente y_t muertos (siendo $y_t = 0, 1, 2, \dots$) puede expresarse de la siguiente manera:

$$Prob(Y_t = y_t) = \frac{e^{-\mu_t} \mu_t^{y_t}}{y_t!}$$

Siendo μ el número esperado de muertes de la variable respuesta que estamos estudiando ($E(Y_t) = \mu_t$).

La variable Poissoniana no es estacionaria en el tiempo, es decir, el número esperado de defunciones no permanece constante durante el período de estudio, sino que presenta fluctuaciones y un claro comportamiento estacional, con máximos en invierno y mínimos en verano.

De esta manera debemos suponer que en nuestro estudio el número diario de defunciones (medio), depende del nivel diario (medio) de contaminantes atmosféricos, por ejemplo, el monóxido de carbono (CO). Para analizar esta posible relación hay que tener en cuenta las variables confusoras. Entre estas variables principalmente encontramos las variables meteorológicas, como el promedio de la temperatura ($TEMP_t$) y el de la humedad (HUM_t), así como la incidencia de gripe ($INFL_t$).

De este modo se puede escribir el siguiente modelo de regresión de Poisson:

$$\ln(\mu_t) = \beta_0 + \beta_1 CO + \beta_2 TEMP_t + \beta_3 HUM_t + \beta_4 INFL_t$$

Siendo β_i ($i=0,1,2,3,4$) parámetros desconocidos y t denotando el día $t=1,2,3,\dots,1460$; correspondiendo de 1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2013.

2.5 - Protocolo de análisis estadístico

Una vez confeccionada la base de datos y recogidas todas las variables a tener en cuenta, se procede a su análisis estadístico. Para ello se utilizará el SPSS 21 el R 3.0 y el S-PLUS 2000.

Estadística descriptiva: Análisis univariante y bivalente

En primer lugar, se realiza un análisis univariante en forma de series temporales de las diferentes variables, tanto las que hacen referencia a la contaminación atmosférica, como a las variables de mortalidad y posibles confusoras. Se confeccionan gráficos y tablas con los datos más importantes de las variables incluidas en el modelo. Para las variables de mortalidad aparecerá una estadística descriptiva detallada sobre los datos de la mortalidad total y la mortalidad en mayores de 70 años, por el contrario, para la mortalidad por causas específicas (respiratorio, circulatorio y neumonía) no se ha realizado un análisis descriptivo ya que los datos de mortalidad siguen en el mismo patrón en todas las mortalidades (misma estacionalidad), así se evita la repetición de gráficos y tablas. Además se estratificará las series temporales en año, estación del año y día de la semana para realizar un contraste no paramétrico (debido a la no normalidad de los datos), que muestre si existen diferencias estadísticas en los diferentes estratos realizados (visualización del efecto de la estacionalidad en los diferentes estratos).

Se realiza un análisis bivariado entre las variables respuesta y las de confusión con la finalidad de mostrar indicios que nos pueden llevar a decidir si las incluimos en el modelo final. Se realizará un análisis de correlación no paramétrica ya que en este caso nuestras variables no siguen una distribución normal. Las variables que se contrastarán son las siguientes:

Variables de mortalidad - Temperatura

Variables de mortalidad - Humedad

Variables de mortalidad - Gripe

Análisis multivariante

En tercer lugar, se procede al análisis multivariante mediante modelos de Posison. En el anexo 2 viene de manera detallada todo el código y las funciones que se han utilizado para llevar a cabo el análisis. Hay que tener en cuenta que para el análisis partimos de un protocolo estandarizado, ya que este tipo de estudio se ha realizado en numerosas localizaciones con sus respectivas particularidades, por lo que la metodología puede ir variando a medida que se va avanzando en ella para adaptarse a las condiciones locales de la ciudad de Zaragoza.

A continuación, se exponen las variables y los procedimientos llevados a cabo en el análisis multivariante.

2.5.1 - Creación de variables específicas para el modelo

En primer lugar se crearán las variables explicativas con la siguiente nomenclatura:

Mortalidad diaria:

•Total:

- Todas las causas excluyendo las externas (**mtot**).

- Todas las causas excluyendo las externas en personas mayores de 70 años (**mm70**).

•Por causas específicas:

- Todas las del aparato circulatorio (**mcir**).

- Enfermedades respiratorias (**mres**).

Para cada variable respuesta deben crearse 6 retardos

liY retardo i de la variable Y(i=1,2,3,4,5,6)

Además de para las variables de mortalidad (variables respuesta) se crean retardos para los contaminantes y para las tres variables confusoras (temperatura, humedad y gripe). Los retardos se utilizan para tener en cuenta los efectos de las variables los días anteriores, es decir, sin los retardos estaríamos analizando la asociación entre la mortalidad de un determinado día y el valor de contaminación que se ha dado un ese determinado día, así como la temperatura, humedad y casos de gripe de ese día. Con los retardos conseguimos incluir en el modelo los efectos que tienen las variables los días anteriores.

El número de retardos para cada variable ha sido ampliamente discutido tanto en reuniones del proyecto APHEA como el proyecto EMECAS. Para este estudio se ha utilizado los retardos que se han establecido en sus protocolos.

En segundo lugar, se procede a crear el resto de variables que intervienen en el modelo y diferentes retardos para cada una:

Niveles diarios medios de contaminantes:

- Partículas en suspensión (**pm10**).
- Dióxido de azufre (**so2**)
- Dióxido de nitrógeno (**no2**)
- Monóxido de carbono (**co**)
- Ozono (**o3**)

Promedios diarios de variables meteorológicas:

- Promedio diario de temperatura (**temp**).
- Promedio diario de humedad (**hum**).

Otras variables explicativas:

- Casos diarios de gripe (**infl**).
- Día de la semana (**wday**).

-Días festivos o inusuales como huelgas (**fest**).

-Olas de calor.

Las variables de calendario como día de la semana, año, mes o día se han creado por dos motivos:

-Variables como el mes, la estación se han incluido para la realización de análisis estratificados en el apartado de estadística descriptiva.

-Las variables día de la semana o días festivos se han creado para su inclusión en el modelo final multivariante. En muchos de los estudios que se han realizado se ha visto que la mortalidad es variable dependiendo del día de la semana o si nos encontramos en días inusuales (días festivos locales, huelgas), por lo que para corregir estas diferencias hay que incluir la variable en el modelo. En el caso de Zaragoza la mortalidad no varía significativamente dependiendo del día de la semana, por lo que se ha pensado en excluir la variable del modelo. Sin embargo, se ha optado por dejarla por razones de comparabilidad con otros estudios.

Respecto a la variable ola de calor, en nuestro caso se ha visto previamente, observando los datos, que no se cumplen los requisitos exigidos en ningún momento del período de estudio para considerar una ola de calor, por lo que la variable no incluiremos la variable. (Se define ola de calor como aquel periodo de tiempo de tres o más días consecutivos en los que la temperatura ambiente -promedio diario- es mayor o igual que 32,2 °C).

El siguiente paso es la creación de promedios de retardos que llamaremos de la siguiente forma:

p06infl	Promedio del valor actual y retardos 1 a 6 de la variable gripe.
p01x	Promedio del valor actual y retardo 1 temperatura y humedad (x= temp,hum,)
p24x	Promedio de los retardos 2 a 4 de temperatura y humedad (x=temp,hum,)
p01x	Promedio del valor actual y del retardo 1 del indicador media 24h para todos los contaminantes
p23x	Promedio de los retardos 2 y 3 del indicador media 24h para todos los contaminantes (x= pm10, so2, no2, co, o3)

Los promedios de los retardos son los que se utilizarán en la ecuación del modelo final. Su función principal es agrupar varios retardos para que el modelo final no tenga un término por cada retardo, ya que dicho modelo se complicaría en exceso, pudiendo tener variables con un alto grado de colinealidad.

-Variables del calendario:

-Año (**yy**)

-Mes (**mm**)

-Día (**dd**)

El último paso en la creación de variables, es la incorporación de la variable tendencia. El día de estudio no es una variable causal en relación con la mortalidad, sin embargo nuestro modelo de regresión excluye muchos factores que están relacionados con la mortalidad, como pueden ser la ingesta de alcohol o la dieta. Estos factores, no se consideran factores de confusión, ya

que no están relacionados con la concentración de los contaminantes en la atmósfera. De todos modos, si se dan patrones o tendencias estacionales en estos factores que hemos omitido, entonces sí que se trata de factores de confusión, ya que la contaminación también tiene un carácter estacional. En este sentido la variable tendencia se utilizará en sustitución de cualquier factor de riesgo no incluido en nuestro análisis. El objetivo no es eliminar todas las fluctuaciones que se produzcan de las variables de la mortalidad, sino eliminar las fluctuaciones estacionales.

Se ha realizado una función para elegir el tamaño de la ventana (hace referencia a un rango de días durante el período de estudio en el cual se pueden producir fluctuaciones a medio-largo plazo) para la variable tendencia, en función de este tamaño nuestro modelo suavizará automáticamente las fluctuaciones producidas. Para ello propondremos al modelo una serie de tamaños que van entre los 90 y los 210 días, de entre los cuales el modelo escogerá el más apropiado. Este repertorio de opciones que se le da al modelo se debe a que una ventana de menos de 90 días carece de sentido en nuestro estudio ya que tiende a ajustar patrones mucho más cortos en los datos, como fluctuaciones en la mortalidad que se puedan producir en 1-2 semanas, las cuales pueden ser fruto de la contaminación atmosférica. Por el contrario una ventana de más de 210 días tampoco tiene sentido ya que recogería patrones a muy largo plazo. El tamaño de la ventana entre 90 y 210 días es suficientemente amplio para localizar, por ejemplo, dos picos de epidemias respiratorias que se pudieran producir en un mismo invierno.

2.5.2 – Características del modelo estadístico

Como se ha comentado anteriormente, se asume que las observaciones diarias de las series de mortalidad son el resultado de un proceso de Poisson no estacionario con sobredispersión. Los valores esperados de este proceso varían con la contaminación, con las variables meteorológicas, con tendencias temporales a largo plazo y patrones estacionales, con epidemias, con días de la semana, con fiestas y con factores inusuales específicos para cada ciudad.

Las relaciones entre las variables respuesta y las explicativas se suponen, en general, no lineales. Estas no linealidades se ajustan utilizando modelos de Poisson aditivos generalizados (GAM), cuya definición es la siguiente:

$$\ln(E(Y | X_i)) = \sum_{i=1}^p S_i(X_i)$$

Y denota la variable respuesta; X_i indica la variable explicativa i , continua; entre las variables explicativas se incluye una tendencia temporal, $t=1,2,\dots$; S_i , finalmente, son funciones suavizadoras de las variables explicativas X_i .

Como funciones suavizadoras se ha optado por utilizar regresiones no paramétricas localmente ponderadas (*loess*) así como *smoothing splines*. Esta aproximación permite un mejor ajuste local que los ajustes no lineales globales (por ejemplo, polinómicos o términos sinusoidales). Esta flexibilidad es particularmente importante en la modelización de posibles patrones estacionales, puesto que éstos suelen ser bastante locales. Con 25 años de datos en el proyecto APHEA 2, por ejemplo, la serie temporal de altas hospitalarias por neumonía varía considerablemente de un año a otro, tanto en amplitud (es decir, la gravedad de la epidemia), como en localización (la semana de invierno en que se produce la epidemia), como en la forma (uno o dos picos epidémicos). El suavizado no paramétrico es capaz de ajustar estas particularidades, sin correr el peligro de sobreajustar el modelo en otros periodos más regulares.

Respecto a la función suavizadora a utilizar, los análisis previos realizados han mostrado que la técnica de *smoothing splines* es equivalente al *loess* utilizado en otros proyectos. Parece ser también, que la ventana del *loess* es algo más del doble de los días utilizados para calcular los grados de libertad del *smoothing spline*. Así por ejemplo, un grado de libertad por cada mes en el *smoothing* (30 días), equivale a una ventana de 60-80 días en el *loess*. En resumen ambos suavizadores son equivalentes, pero en el caso de la tendencia, donde los

valores de la variable tendencia son equidistantes, sería mejor utilizar el *loess* ya que la ventana usa siempre los mismos puntos mientras que en el caso del *smoothing* se adapta según las variaciones temporales propias de la serie y las ventanas no son necesariamente del mismo tamaño.

Por último, con el objeto de atenuar la influencia de los outliers las estimaciones de los coeficientes son calculadas mediante métodos robustos, los cuales básicamente consisten en ponderar los datos, asignando menos peso a los valores que producen residuos más altos.

2.5.3 - Determinación del modelo local más adecuado.

Posteriormente, una vez confeccionada la base de datos, creadas todas las variables y elegido el modelo estadístico más adecuado para el análisis, se ha realizado el análisis local. Este modelo puede mostrar variaciones dependiendo de la significación de determinadas variables, así como los diferentes grados de libertad elegidos por adecuación a las características de la ciudad de Zaragoza.

Elección del tamaño de la ventana:

Análisis previos han mostrado que el criterio puramente estadístico, por ejemplo, el uso del AIC (criterio de información de Akaike) conducía a un sobre-suavizado, por lo que se reducía la potencia estadística. Además se pueden inducir correlaciones espúreas negativas, es decir, regularidades ficticias. Por otra parte, se deben eliminar las tendencias a largo plazo, pero dejando aquellas fluctuaciones a corto plazo (las que puede producir la contaminación), que pudiesen reflejar relaciones causales. Por estos motivos en vez de utilizar un criterio objetivo puramente estadístico basado en el AIC, se utiliza un criterio para la elección de los grados de libertad o tamaño de la ventana del suavizador, *loess*, basado en el objetivo principal de nuestro estudio (análisis de la relación a corto plazo entre contaminación y salud) con el que se intenta construir un modelo en el que las covariables expliquen el máximo posible de la variable respuesta. Se propone una estrategia basada en escoger una entre cinco opciones para la elección del tamaño de la ventana del *loess* de la tendencia temporal: 210, 180, 150, 120 y 90 días. La opción finalmente

escogida será aquella en la que la función de autocorrelación parcial (PACF) de los residuos presente menor número de retardos significativos o, a igualdad número de retardos, cuanto más reducidos (en valor) sean los mismos.

Elección de los splines de las variables meteorológicas:

Puesto que la relación entre las variables meteorológicas, temperatura y humedad, y las variables respuesta puede ser no lineal y, además, es dinámica (cambia según los retardos), se introducen dichas variables utilizando dos *spline*, uno correspondiente al promedio del valor actual y del primer retardo y otro para el promedio de los retardos dos a cuatro. En el caso de la temperatura, tal como se ha visto en anteriores trabajos del proyecto APHEA, el primer *spline* recogería el efecto del calor sobre la variable respuesta y el segundo el efecto del frío.

Se considerarán para cada *spline* de dos a cuatro grados de libertad que equivaldrían de uno a tres, respectivamente, cambios de dirección en el patrón temporal de la relación entre la variable respuesta y la variable meteorológica suavizada.

La permanencia en el modelo de los dos *splines* relativos a temperatura no se cuestionará, dada la importancia de esta variable. La permanencia en el modelo de los dos *splines* relativos a humedad se considerará en bloque: ambos permanecen o ambos se eliminan y se contrastará utilizando un test de razón de verosimilitud, (es decir, el criterio del valor p) por la posible existencia de multicolinealidad entre los retardos de humedad.

Dada la alta correlación entre las variables explicativas, los resultados obtenidos pueden depender del orden seguido en la realización de los contrastes. Por este motivo, es preferible ser conservador en cuanto a la posible eliminación de una variable. Así, dicha eliminación sólo se efectuará cuando sea clara su no significación estadística ($p > 0.2$).

Elección de grados de libertad para la gripe:

Para la gripe debemos seleccionar entre 2 y 3 grados de libertad. Para ello utilizamos el protocolo propone utilizar criterio del mínimo AIC (Criterio de información de Akaike).

El criterio de información de Akaike (AIC) es una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, para un conjunto dado de datos. Como tal, el AIC proporciona un medio para la selección del modelo.

2.6 - Modelo final:

Se introducirán las variables respuestas de mortalidad en contraste con los promedios de los contaminantes, que se incorporarán de uno en uno (se realizará un modelo por cada promedio de contaminante creado), junto con las variables confusoras mencionadas anteriormente con los *splines* o grados de libertad elegidos para ellas de la forma mencionada anteriormente. El resultado final son una serie de riesgos relativos de cada contaminante para cada una de las variables respuesta. Se analizarán las variables mortalidad total, mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio y la mortalidad total por enfermedades del aparato circulatorio.

Linealidad de los contaminantes:

Una vez probados todos los contaminantes se comprueba la linealidad para poder proporcionar un riesgo relativo. En nuestro modelo no analizaremos el SO₂ y el O₃ ya que no se puede garantizar su linealidad y por tanto no podemos proporcionar un valor de riesgo relativo.

Para los otros contaminantes sí que podemos proporcionar un riesgo relativo, ya que en concentraciones bajas como las detectadas en la ciudad de Zaragoza se puede considerar que sí siguen una distribución lineal.

Debido a que se han creado muchas variables y por tanto se realizarán muchos análisis, se cambiará el nivel de confianza del 95 % al 99%, de esta manera minimizamos el error tipo alfa.

En el Anexo II se encuentran todo el código utilizado, así como las funciones creadas para el análisis estadístico.

3. RESULTADOS

3.1 - Estadística descriptiva de las variables de contaminación atmosférica

En primer lugar, se muestra la información relativa acerca de los valores perdidos en las series de datos de contaminación de las estaciones meteorológicas. A continuación, se realiza una estadística descriptiva de las variables respuesta y las variables confusoras.

3.1.1 - Valores perdidos por estación

Tabla 3.1: descripción de los valores perdidos en la estación de El Picarral.

Valores perdidos	Total	NO ₂	PM10	CO	O ₃
<i>N</i>	217	22	89	43	63
<i>fi</i>	3,71	1,50	6,09	2,94	4,31

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.1, se muestran los valores perdidos en la estación de El Picarral. Se han perdido un **3,71** % de los datos durante el período de estudio y en el caso del contaminante PM10 se ha perdido más de un 5 %, por lo que no se tendrá en cuenta al hacer la media con las otras estaciones.

Tabla 3.2: descripción de los valores perdidos en la estación de Las Fuentes.

Valores perdidos	Total	NO ₂	PM10	CO	O ₃	SO ₂
<i>N</i>	383	18	265	29	40	31
<i>fi</i>	5,25	1,23	18,15	1,99	2,74	2,12

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.2, se muestran los valores perdidos en la estación de Las Fuentes. Se han perdido un **18,15** % de los datos durante el período de estudio y en el caso del contaminante PM10 se ha perdido más de un 5 %, por lo que no se tendrá en cuenta al hacer la media con las otras estaciones.

Tabla 3.3: descripción de los valores perdidos en la estación de Renovales.

Valores perdidos	Total	NO ₂	PM10	CO	O ₃	SO ₂
<i>N</i>	191	49	42	42	37	21
<i>Fi</i>	2,62	3,35	2,88	2,88	2,53	1,43

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.3, se muestran los valores perdidos en la estación de Renovales. Se han perdido un **2,62** % de los datos durante el período de estudio. Todos los contaminantes serán incluidos al realizar la media con las otras estaciones puesto que en ningún caso encontramos una frecuencia menor al 5 % para los valores perdidos.

Tabla 3.4: descripción de los valores perdidos en la estación de Roger de Flor.

Valores perdidos	Total	NO ₂	PM10	CO	O ₃	SO ₂
<i>N</i>	87	5	29	32	14	21
<i>Fi</i>	1,38	0,34	1,99	2,19	0,96	1,44

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.4, se muestran los valores perdidos en la estación de Roger de Flor. Se han perdido un **1,38** % de los datos durante el período de estudio. Todos los contaminantes serán incluidos al realizar la media con las otras estaciones puesto que en ningún caso encontramos una frecuencia menor al 5 % para los valores perdidos.

Tabla 3.5: descripción de los valores perdidos en la estación Centro.

Valores perdidos	Total	NO ₂	SO ₂	CO	O ₃
<i>N</i>	347	93	85	87	82
<i>Fi</i>	5,94	6,37	5,82	5,96	5,62

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.5, se muestran los valores perdidos en la estación Centro. Se han perdido un **5,94** % de los datos durante el período de estudio, además todos

los contaminantes muestran una frecuencia de valores perdidos superior al 5 %, por lo que no tomaremos ningún dato de esta estación para realizar la media.

Tabla 3.6: descripción de los valores perdidos en la estación de Jaime Ferrán.

Valores perdidos	Total	NO ₂	PM10	CO	O ₃	SO ₂
<i>N</i>	183	14	52	48	18	51
<i>Fi</i>	2,50	0,96	3,56	3,29	1,23	3,49

**N* = frecuencia absoluta, *fi* = frecuencia relativa expresadas en %

En la Tabla 3.6, se muestran los valores perdidos en la estación de Jaime Ferrán. Se han perdido un **2,50** % de los datos durante el período de estudio. Todos los contaminantes serán incluidos al realizar la media con las otras estaciones puesto que en ningún caso encontramos una frecuencia menor al 5 % para los valores perdidos.

Las estaciones de Jaime Ferrán, Roger de Flor y Renovales muestran una frecuencia relativa menor al 5 % con respecto a los valores perdidos de todos los contaminantes. La estación Centro muestra una frecuencia de valores perdidos superior al 5 % para todos sus contaminantes por lo que no serán incluidos en el análisis.

El contaminante que se ha excluido en más estaciones son las partículas en suspensión, para realizar el análisis final solo se tendrá en cuenta los valores medidos por tres de las seis estaciones (Jaime Ferrán, Roger de Flor y Renovales).

Para el resto de contaminantes, el porcentaje de valores perdidos es menor al 5 % por lo que se hará la media aritmética contando con los datos de todas las estaciones, exceptuando la estación Centro.

3.1.2 - Niveles de contaminación en las estaciones de captación

En las tablas 3.7 a 3.11 que se muestran a continuación podemos ver los valores medios de los contaminantes estudiados que han captado las estaciones de la ciudad de Zaragoza durante el período de estudio. También se muestra el rango y la desviación típica.

Los contaminantes que muestran valores más homogéneos entre las diferentes estaciones son el O₃, el CO y las PM₁₀. En el caso de las PM₁₀ los valores más bajos se presentan en la estación de Renovales (20,14 µg/m³) y la estación que muestra valores más altos es la del Picarral (24,07 µg/m³). Para el O₃ la estación con niveles de este contaminante más bajos es la del Picarral (46, 66 µg/m³), por el contrario Renovales muestra los niveles más altos (54, 38 µg/m³). El CO presenta sus valores más bajos en la estación de Jaime Ferrán (0,14 mg/m³) y los más altos en la estación de Roger de Flor (0,26 mg/m³).

En el caso del NO₂ y el SO₂ encontramos valores medios más dispares entre las diferentes estaciones. Para el NO₂ se registran valores más bajos en la estación de Roger de Flor (33,11 µg/m³) y valores más altos en la estación de Renovales (42,11 µg/m³). Para el SO₂ se registran valores más bajos en la estación de Renovales (2,29 µg/m³) y valores más altos para la estación de Jaime Ferrán (4,37 µg/m³).

Tabla 3.7: Niveles de contaminación por NO₂ (µg/m³)

Estación	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
El picarral	30,35	4	75	14,47
Las fuentes	24,95	3	63	11,55
Renovales	24,11	5	64	10,24
Roger de Flor	33,11	8	91	12,66
Jaime Ferrán	24,49	6	68	11,28

Tabla 3.8: Niveles de contaminación por PM₁₀ (µg/m³)

Estación	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
El picarral	24,07	4	116	13,95
Renovales	20,14	4	81	10,84
Roger de Flor	22,57	4	94	11,07
Jaime Ferrán	22,30	6	87	11,86

Tabla 3.9: Niveles de contaminación por O₃ (µg/m³)

Estación	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
El picarral	45,66	2	109	21,27
Las fuentes	50,18	1	114	24,24
Renovales	54,38	4	115	21,34
Roger de Flor	48,60	1	109	22,31
Jaime Ferrán	46,03	3	114	20,96

Tabla 3.10: Niveles de contaminación por SO₂ (µg/m³)

Estación	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
Las fuentes	3,51	0	12	1,84
Renovales	2,29	0	10	1,33
Roger de Flor	3,5	0	16	1,78
Jaime Ferrán	4,37	0	15	2,73

Tabla 3.11: Niveles de contaminación por CO (mg/m³)

Estación	Media	Mínimo	Máximo	Desv. Típ.
El picarral	0,23	0,02	0,62	0,09
Las fuentes	0,21	0,01	0,58	0,07
Renovales	0,21	0,02	0,51	0,07
Roger de Flor	0,26	0,02	0,74	0,11
Jaime Ferrán	0,14	0,01	0,49	0,07

3.2 - Estudio descriptivo de las variables respuesta

3.2.1 - Mortalidad total exceptuando causas externas

Durante los años 2010 a 2013 se produjeron 28.509 defunciones en Zaragoza, el número medio de defunciones durante el período de estudio fue de 19,5, con una desviación típica de 5,1. El número más bajo registrado fue de 5 y el máximo de 40.

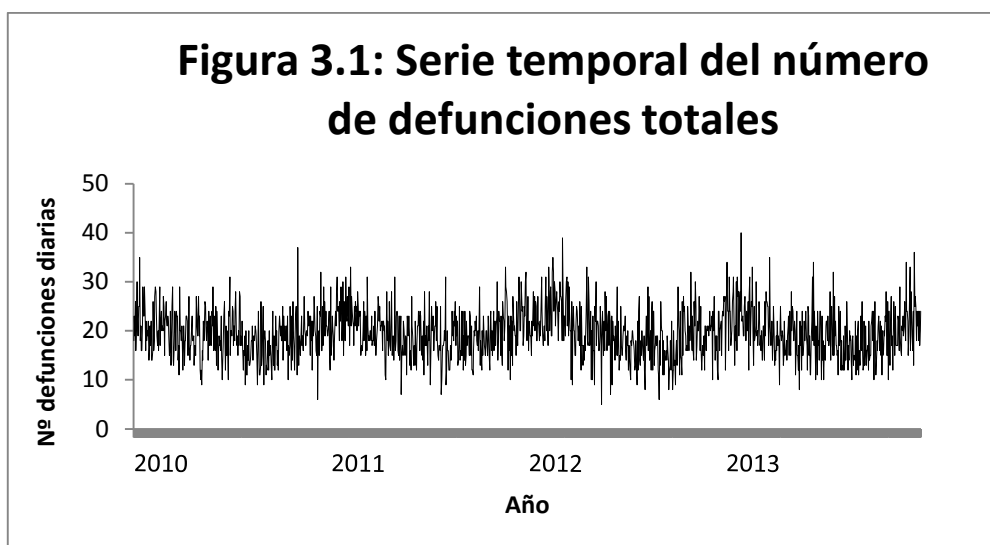
La Tabla 3.12 muestra la media en los diferentes grupos que se han tenido en cuenta a la hora de cuantificar la mortalidad. Las muertes por neumonía son muy pocas para poder realizar un estudio de este tipo con cierta precisión, por lo que no se analizará posteriormente.

Tabla 3.12: Mortalidad diaria y por causa de defunción

Todas menos causas externas	Mayores de 70 años	Mujeres	Hombres	Respiratorias	Circulatorias	Neumonía
19,50(5,1)	15,49(4,5)	9,53(3,4)	10(2,7)	2(1,5)	6(2,7)	0,51(0,72)

**Media (SD)*

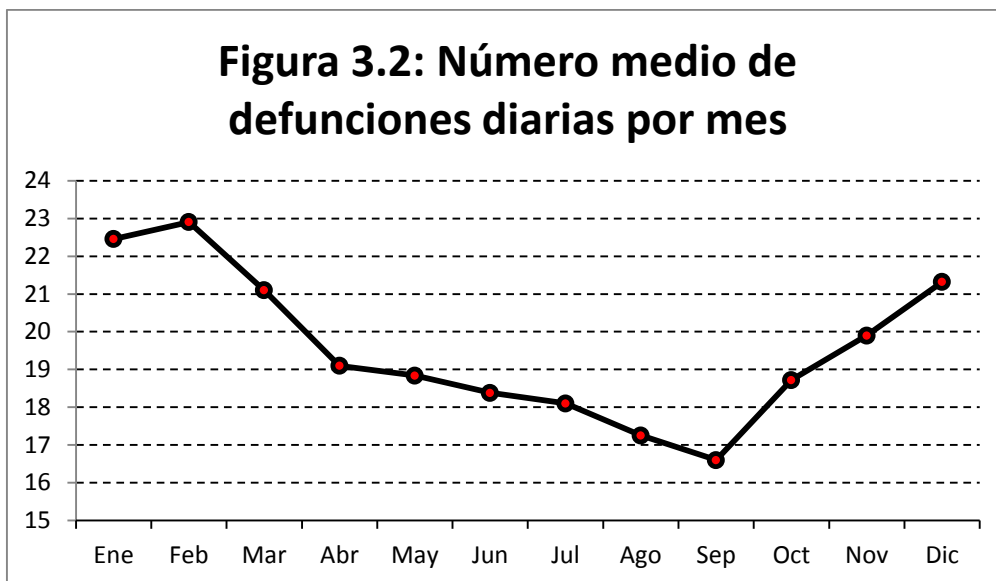
En la Figura 3.1 se muestra una evolución temporal del número de defunciones diarias durante el período de estudio. La variable es prácticamente estacionaria en el tiempo, es decir, si agregamos una línea de tendencia vemos que el número de muertos permanece constante durante el período de estudio. La serie temporal presenta un marcado comportamiento estacional, encontramos niveles máximos de defunciones durante el período de invierno y mínimos en el período de verano.



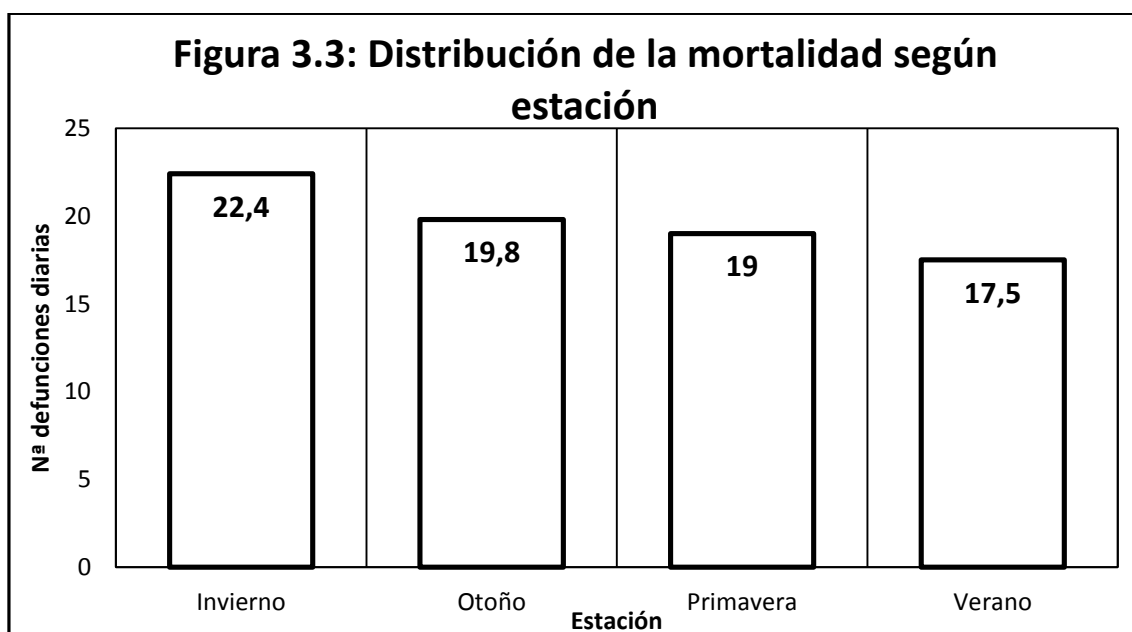
En la Tabla 3.13 y en la Figura 3.2 vemos las medias mensuales de la mortalidad diaria total. En el mes de febrero se registra una mayor mortalidad que en el resto de los meses, con una media de defunciones 22,91 defunciones diarias. Septiembre es el mes que menos mortalidad se ha observado durante el período de estudio, con una media de 16,6 defunciones diarias.

Tabla 3.13: medias mensuales de la mortalidad diaria total

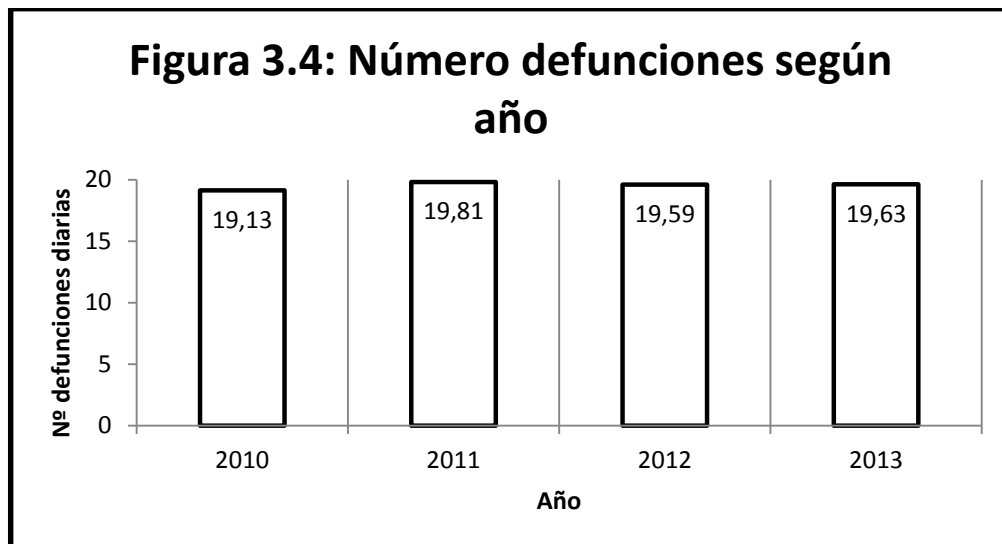
Mes	Media	Desviación típica
ENERO	22,46	4,80
FEBRERO	22,91	5,10
MARZO	21,10	5,10
ABRIL	19,10	4,46
MAYO	18,84	4,90
JUNIO	18,38	4,95
JULIO	18,10	4,73
AGOSTO	17,25	4,60
SEPTIEMBRE	16,60	4,31
OCTUBRE	18,72	4,60
NOVIEMBRE	19,90	7,76
DICIEMBRE	21,32	5,10



En la Figura 3.3 se observa la media de defunciones diarias agrupadas por las estaciones del año. La estación que presenta una mayor mortalidad es invierno, con una media de 22,4 defunciones diarias. Las estaciones de otoño y primavera presentan unos valores intermedios y el período de verano, con 17,5 defunciones de media diarias, constituye la estación con un menor número de defunciones. En invierno se dan un 27% más de defunciones diarias que durante la estación estival.



Como se observa en la Figura 3.4, durante los cuatro años que abarca el estudio (2010-2013), no se aprecian diferencias en la mortalidad. El año 2010 presentó una menor mortalidad, con una media de 19,13 defunciones diarias; por el contrario, el año 2011 fue el que más muertes registro, presentando una media de 19,81 defunciones diarias.



En la Figura 3.5 se muestra el número medio de defunciones según el día de la semana. En nuestro estudio no se observa ningún patrón semanal en la ocurrencia de las defunciones.

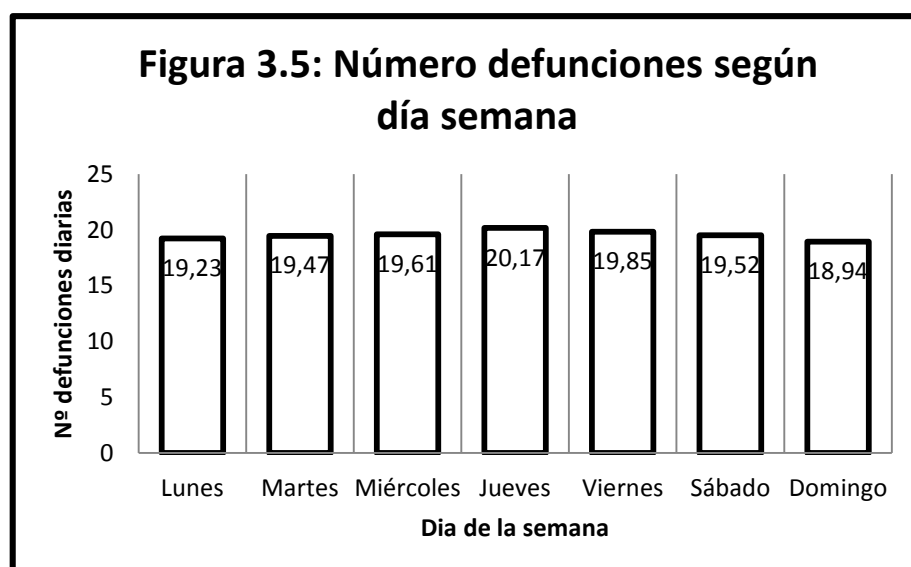


Tabla 3.14: Estadístico de contraste Kruskal-Wallis para la mortalidad total estratificada

VARIABLE	Chi*	p**
Mortalidad según año	3,22	0,359
Mortalidad según estación	164,98	0,000
Mortalidad según mes	194,07	0,000
Mortalidad según día de la semana	7,44	0,282

* Chi-cuadrado

**Valor p (significación)

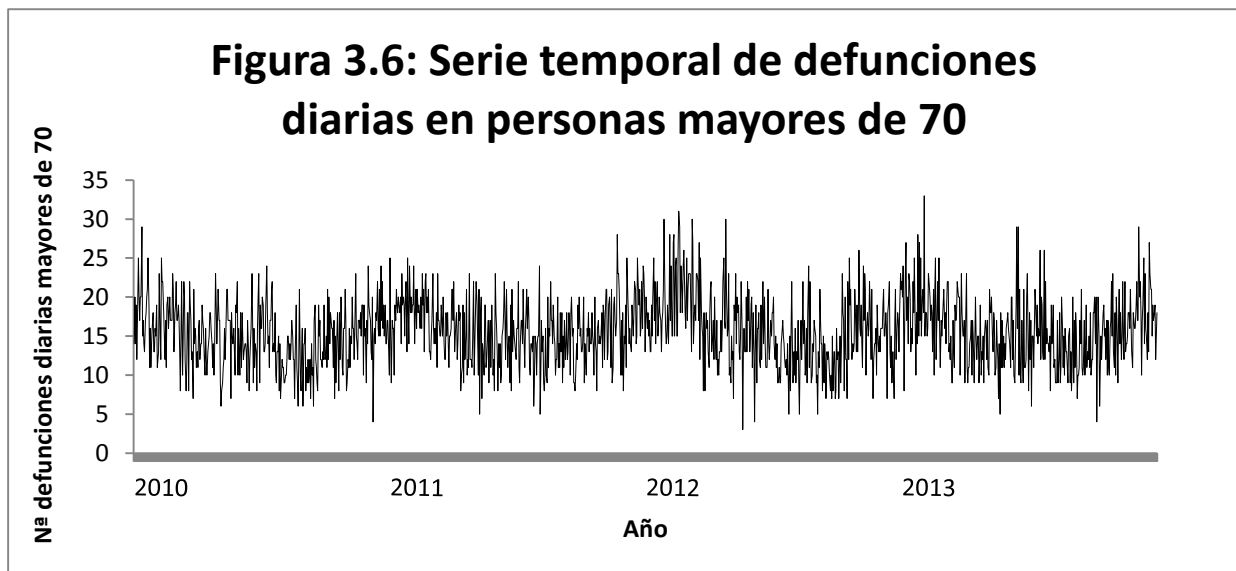
La Tabla 3.14 muestra los contrastes estadísticos de comparación de medias para los diferentes grupos analizados anteriormente. En el caso de la mortalidad en los diferentes años del estudio y según el día de la semana obtenemos un p valor mayor que 0,05, por lo que no podremos afirmar que la mortalidad difiera entre los años 2010 a 2013 tomando como unidad cada año, tampoco podemos afirmar que la mortalidad sea diferente dependiendo del día de la semana.

La mortalidad según el mes y según la estación del año arroja un p valor menor que 0,05, por lo que podemos afirmar que la mortalidad difiere dependiendo del mes o la estación del año, como vemos en los gráficos anteriores.

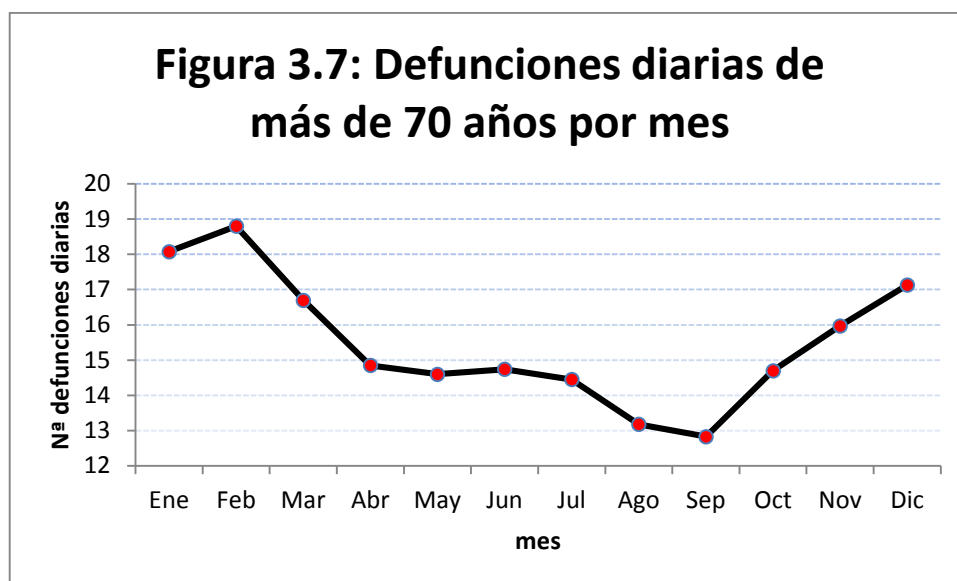
3.2.2 - Mortalidad total mayores de 70 años

Del total de 28.509 fallecimientos que se produjeron durante los cuatro años del período de estudio, 22.613 corresponden a personas mayores de 70 años, esto supone un 79,3% del total. Debido al gran peso de este grupo, se presenta a continuación una descripción detallada de esta variable.

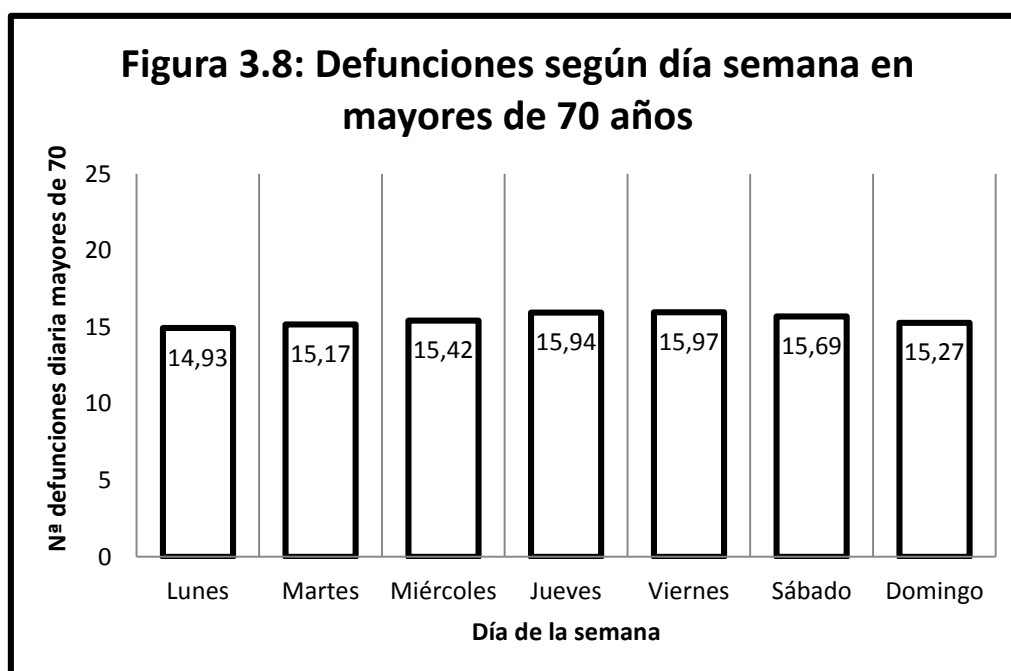
En la Figura 3.6 se refleja la serie del número de defunciones diarias en personas mayores de 70 años. Se observa un patrón estacional en las defunciones ocurridas entre las personas de este grupo, siendo los meses de invierno los que presentan una mortalidad más alta, mientras que los meses calurosos, presentan una disminución de la mortalidad.



La Figura 3.7 muestra el número medio de defunciones por mes en personas de más de 70 años de edad. Septiembre es el mes en el que menos fallecimientos se producen –aproximadamente 13 diarios-, por el contrario en febrero se producen alrededor de 19 muertes diarias, siendo el mes que presenta una mayor mortalidad. La variación de la mortalidad en los diferentes meses es ligeramente mayor en este grupo de edad que en la mortalidad que abarca todas las edades, lo que nos indica que la temperatura tiene una mayor repercusión en la mortalidad de las personas mayores.



La Figura 3.8 nos muestra la media de muertes por día de la semana en personas mayores de 70 años. El lunes con 14,93 muertes es el día de la semana que menos gente ha fallecido, sin embargo, visualmente no podemos observar un patrón de mortalidad entre los diferentes días, presumiblemente la mortalidad parece que es independiente del día de la semana.



En la Figura 3.9 se observa la media de defunciones diarias agrupadas por las estaciones del año. Durante los meses de invierno del período de estudio se han producido 18,01 muertes por día de personas mayores de 70 años, siendo la estación con más defunciones. Contrariamente la estación que menos defunciones presenta es verano, con 13,68 muertes por día. En invierno se producen un 31,6% más fallecimientos que durante la estación de verano.

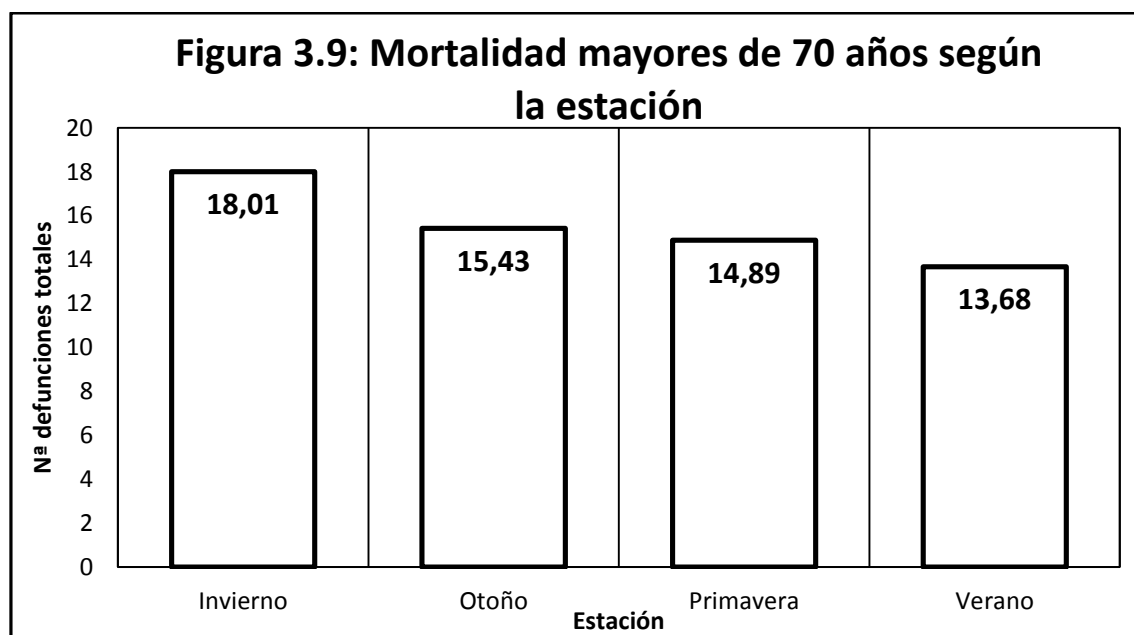


Tabla 3.15: Estadístico de contraste Kruskal-Wallis para la mortalidad total estratificada

VARIABLE	Chi*	p**
Mortalidad según estación	174,53	0,000
Mortalidad según mes	218,88	0,000
Mortalidad según día de la semana	8,46	0,206

* Chi-cuadrado

**Valor p (significación)

La tabla 3.15 muestra los contrastes estadísticos para los diferentes grupos analizados anteriormente. En el caso de la mortalidad y el día de la semana el

p valor es mayor que 0,05, lo que indica que las diferencias que encontramos en la mortalidad entre los diferentes días de la semana se deben al azar.

La mortalidad según el mes y según la estación del año arroja un p valor menor que 0,05, por lo que podemos afirmar que la mortalidad es diferente dependiendo del mes o la estación del año.

3.3 – Estadística descriptiva de las variables confusoras

3.3.1 - Temperatura

Para el estudio se utiliza los datos de temperatura media, en la Figura 3.10 se muestra la distribución de la temperatura media durante todo el período de estudio, apreciándose claramente un patrón estacional. Los valores más bajos se registraron en invierno, concretamente en los meses de diciembre, enero y febrero, por el contrario, los valores más altos se registraron en verano, siendo julio y agosto los meses más calurosos (Tabla 3.16).

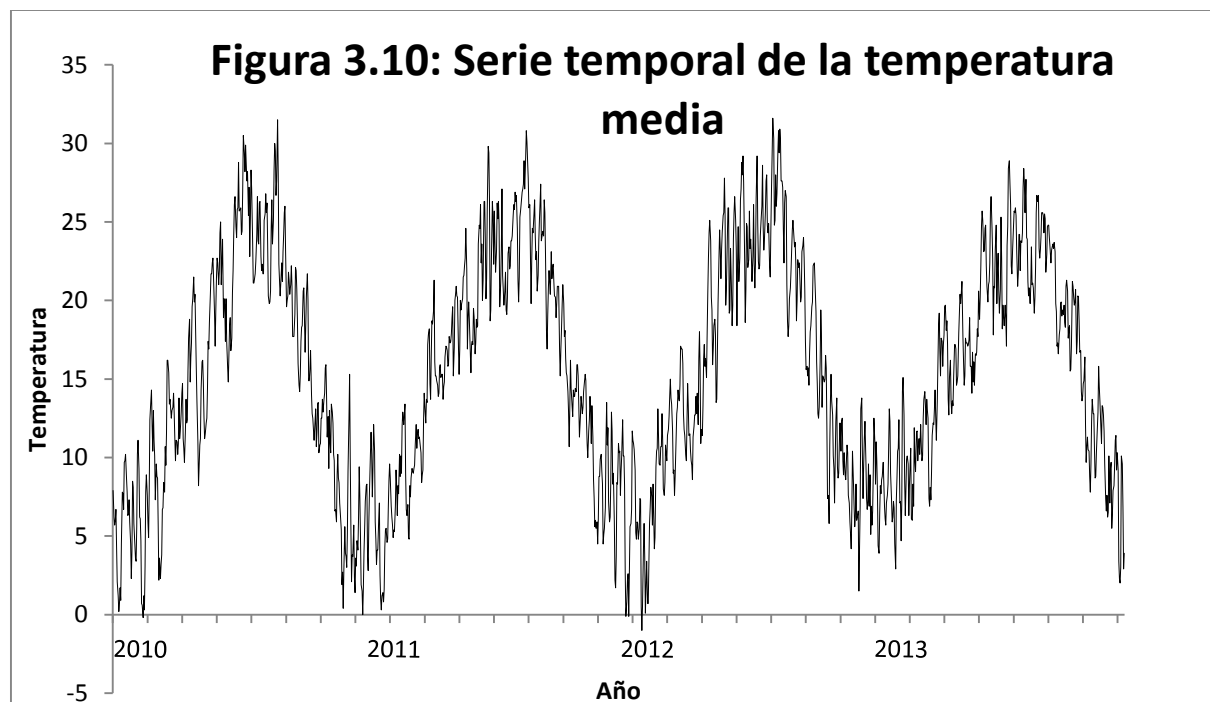
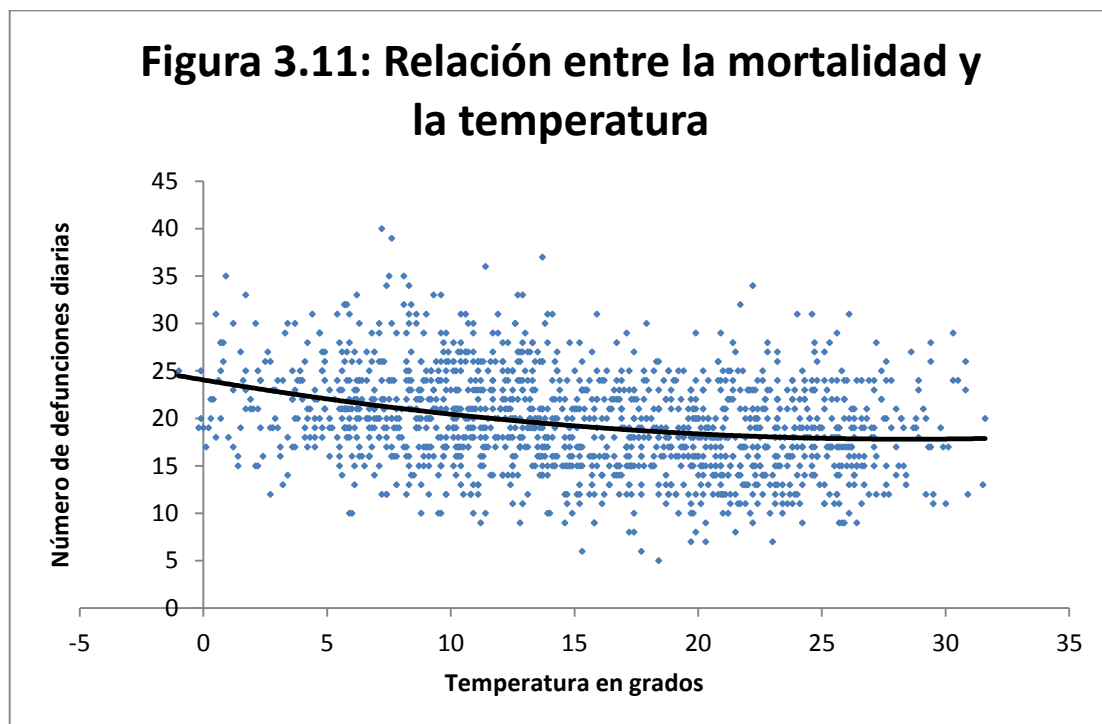


Tabla 3.16: Medias mensuales de temperatura. Zaragoza 2010-2013

Mes	Media	Desviación típica
ENERO	6,5	3,2
FEBRERO	7,3	3,6
MARZO	10,6	3,0
ABRIL	14,7	2,9
MAYO	17,9	3,5
JUNIO	22,2	3,5
JULIO	23,7	2,8
AGOSTO	25,1	3,1
SEPTIEMBRE	21,6	2,9
OCTUBRE	16,4	3,5
NOVIEMBRE	10,9	3,2
DICIEMBRE	7,1	3,2



Si relacionamos la temperatura con la mortalidad, como se observa en la Figura 3.11, la nube de puntos sugiere una ligera tendencia descendente, es decir, conforme la temperatura va aumentando la mortalidad va disminuyendo progresivamente. Además, conforme nos acercamos a temperaturas más

altas, el descenso se va amortiguando y parece que la mortalidad permanece prácticamente constante.

Tabla 3.17: Coeficientes de correlación y grado de significación de la relación de la temperatura respecto a las variables de mortalidad

VARIABLE	B*	p**
Mortalidad diaria total	-0,285	<0,001
Mortalidad diaria menores de 70	-0,085	0,001
Mortalidad diaria mayores de 70	-0,289	<0,001
Mortalidad diaria aparato circulatorio	-0,235	<0,001
Mortalidad diaria aparato respiratorio	-0,225	<0,001
Mortalidad diaria mujeres	-0,192	<0,001
Mortalidad diaria hombres	-0,226	<0,001

*Coeficiente de correlación

**Valor p (significación)

En la Tabla 3.17 se muestran los coeficientes de correlación de las variables de mortalidad con respecto a la temperatura. Para la mortalidad diaria total el valor del coeficiente de correlación de Spearman es $-0,285$. La magnitud absoluta del coeficiente es $0,285$, indicando una intensidad débil en la asociación de ambas variables, ya que es únicamente el 28 % del valor máximo posible. Dicha asociación es estadísticamente significativa, ya que el p valor es menor que $0,05$. Por tanto la temperatura debe ser incluida en el modelo para controlar su efecto. El signo negativo nos indica que a menor temperatura se produce una mayor mortalidad.

La mortalidad en menores de 70 años es la variable que se ve menos afectada por la temperatura, la asociación es del 8,5% del valor máximo posible, por el contrario la variable más afectada por la temperatura es la mortalidad diaria de mayores de 70 años, en cuyo caso la asociación es del 28,9% de la máxima posible.

3.3.2 – Humedad

En la Figura 3.12, vemos que la humedad también presenta un componente estacional, en los meses de invierno presenta sus valores más elevados y en los meses de verano valores más bajos. Concretamente el valor más alto se alcanzó en los meses noviembre con una media de humedad relativa de 78,5% seguido muy de cerca por los meses de enero que registraron una media de 78,2 %. Por el contrario, los valores más bajo fueron registrados los meses de julio y agosto con una humedad relativa media en torno al 46,5 % (Tabla 3.18).

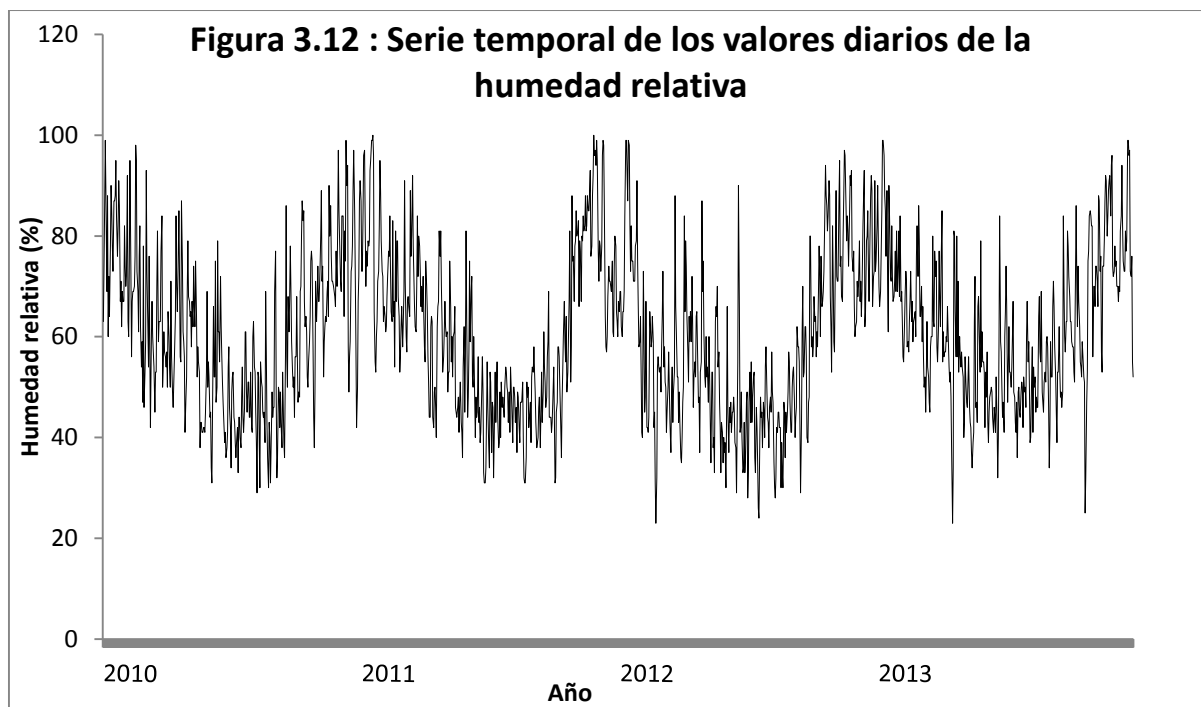


Tabla 3.18: Medias mensuales de la humedad relativa estratificada por mes del año. Zaragoza 2010-2013

Mes	Media	Desviación típica
ENERO	78,2	11,7
FEBRERO	64,0	13,2
MARZO	61,8	12,5
ABRIL	59,8	12,1
MAYO	53,0	11,1
JUNIO	48,2	11,2
JULIO	46,5	8,1
AGOSTO	46,2	8,9
SEPTIEMBRE	52,8	11,6
OCTUBRE	62,8	13,8
NOVIEMBRE	78,5	10,6
DICIEMBRE	73,3	12,3

La Figura 3.13 nos muestra la relación entre la mortalidad y la humedad, la nube de puntos a simple vista no nos sugiera ninguna relación entre las variables analizadas.

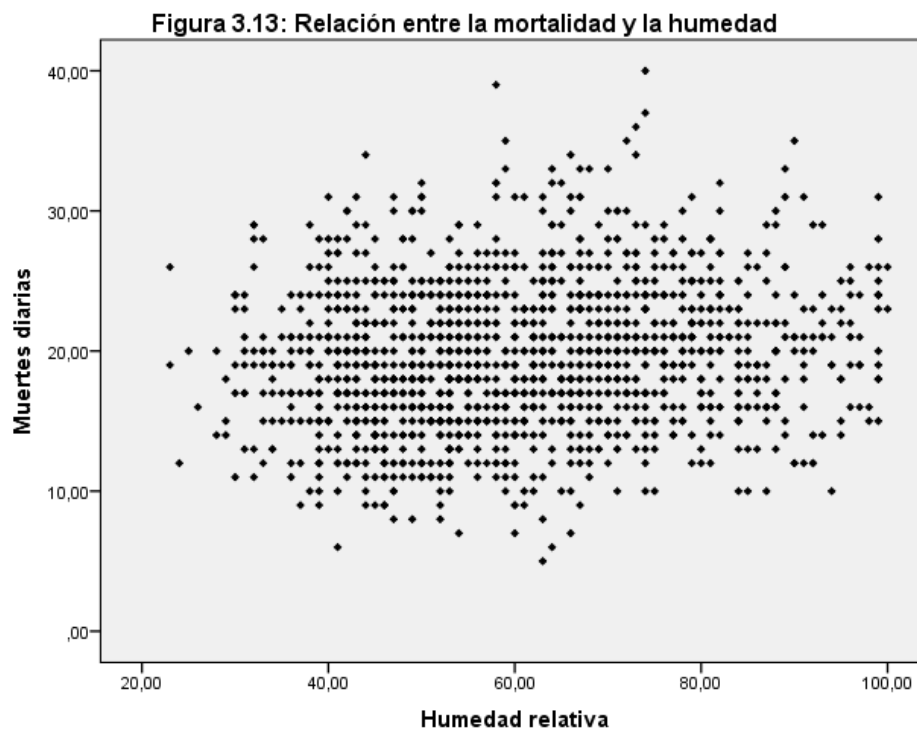


Tabla 3.19: Coeficientes de correlación y grado de significación de la relación de la humedad respecto a las variables de mortalidad

VARIABLE	B*	p**
Mortalidad diaria total	0,164	<0,001
Mortalidad diaria menores de 70	0,044	0,09
Mortalidad diaria mayores de 70	0,191	<0,001
Mortalidad diaria aparato circulatorio	0,135	<0,001
Mortalidad diaria aparato respiratorio	0,138	<0,001
Mortalidad diaria mujeres	0,118	<0,001
Mortalidad diaria hombres	0,116	<0,001

*Coeficiente de correlación

**Valor p (significación)

En la Tabla 3.19 podemos observar los coeficientes de correlación de la humedad con las diferentes variables de la mortalidad. Mediante el coeficiente de correlación de Spearman podemos comprobar que se da una asociación estadísticamente significativa entre todas las variables excepto para la mortalidad diaria de menores de 70 años, lo que nos indica que la humedad no parece estar relacionada con la mortalidad en la gente joven. La asociación más fuerte la encontramos con la mortalidad en mayores de 70 años, donde el coeficiente de Spearman es de 0.191, lo que indica una intensidad de asociación presumiblemente débil ya que supone el 19 % del valor máximo posible. Cabe destacar que el coeficiente de correlación es prácticamente el mismo para los diferentes sexos y para la mortalidad por enfermedades cardíacas y respiratorias. El signo positivo del coeficiente de correlación nos indica que a mayor humedad se produce una mayor mortalidad.

3.3.3 – Gripe

En la Figura 3.14, se representa una serie temporal de los valores diarios de la incidencia de gripe. Se puede distinguir claramente un período no epidémico

que dura aproximadamente desde la semana 20 de cada año hasta la semana número 40, donde la incidencia de gripe es 0. En el período epidémico, que coincide aproximadamente con los meses de otoño e invierno, se puede apreciar una gran variación en la incidencia de gripe, produciéndose los mayores picos durante los meses de enero y febrero con 147 y 214 casos de media diaria respectivamente (Tabla 3.20).

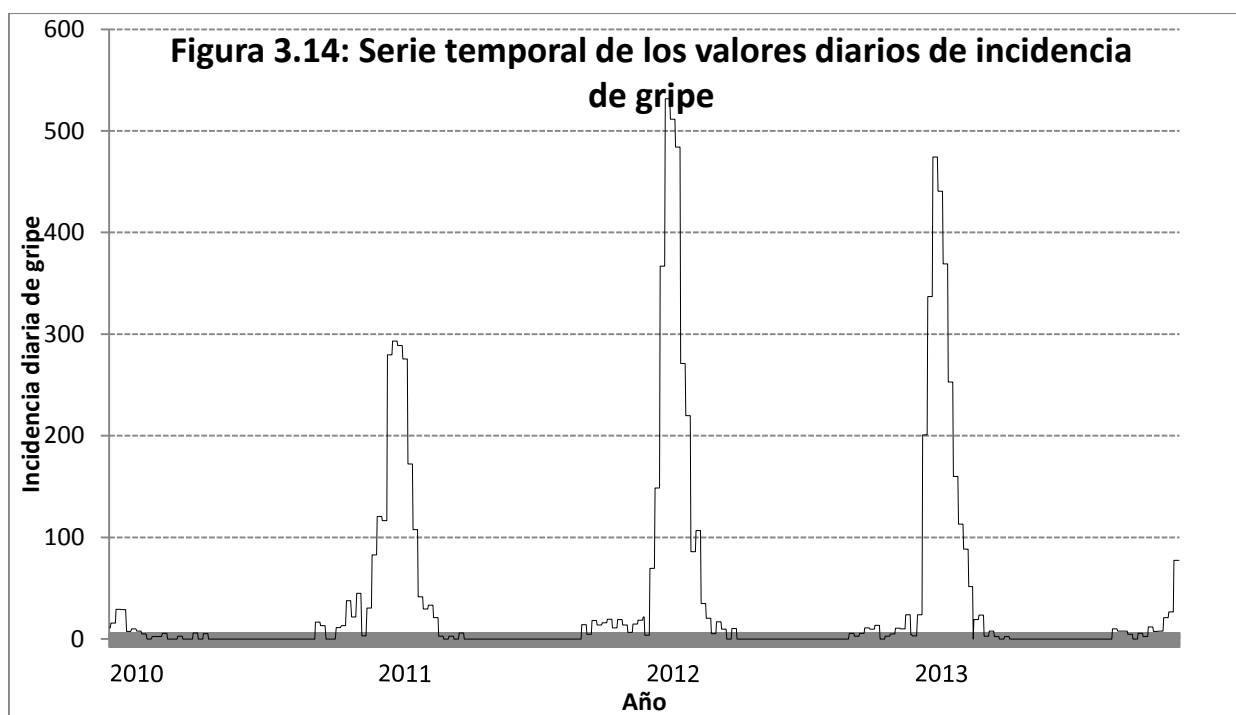


Tabla 3.20: medias mensuales de la gripe por mes del año. Zaragoza 2010-2013

Mes	Media	Desviación típica
ENERO	147,0	147,2
FEBRERO	241,3	183,2
MARZO	51,8	67,3
ABRIL	6,6	6,8
MAYO	3,5	3,8
JUNIO	-	-
JULIO	-	-
AGOSTO	-	-
SEPTIEMBRE	-	-
OCTUBRE	9,5	4,8
NOVIEMBRE	13,4	8,4
DICIEMBRE	24,3	23,1

Durante el período de estudio la incidencia de gripe fue muy variable a lo largo del tiempo. En la Figura 3.15 vemos las media diaria de incidencia de gripe agrupada por años. Cabe destacar que en la temporada 2009/2010 el pico de incidencia fue en los últimos meses del 2009, disminuyendo drásticamente a comienzos de 2010, lo que se ve reflejado en la media de manera notoria.

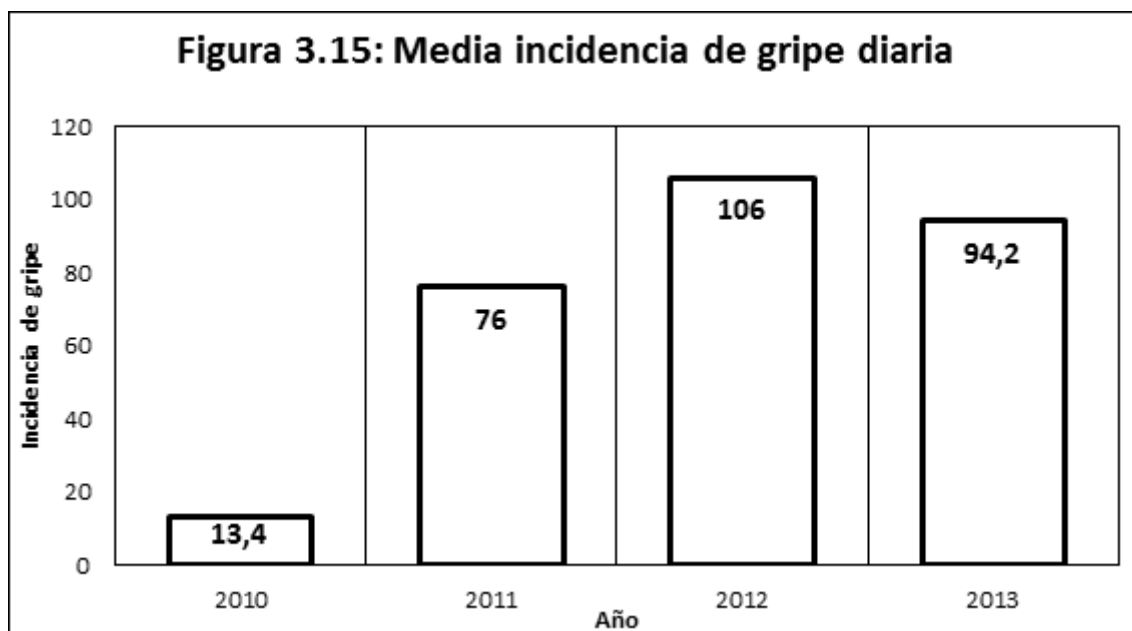


Tabla 3.21: Coeficientes de correlación y grado de significación de la relación de la incidencia diaria de gripe respecto a las variables de mortalidad

VARIABLE	B*	p**
Mortalidad diaria total	0,236	<0,001
Mortalidad diaria menores de 70	0,042	0,236
Mortalidad diaria mayores de 70	0,242	<0,001
Mortalidad diaria aparato circulatorio	0,179	<0,001
Mortalidad diaria aparato respiratorio	0,225	<0,001
Mortalidad diaria mujeres	0,219	<0,001
Mortalidad diaria hombres	0,146	<0,001

*Coeficiente de correlación

**Valor p (significación)

La Tabla 3.21 nos muestra los coeficientes de correlación de las diferentes variables dependientes con la incidencia de gripe diaria. El coeficiente de

correlación de Spearman nos indica que hay asociación estadísticamente significativa entre las variables de mortalidad y la incidencia de gripe, excepto para los menores de 70 años, que con una significación de 0,05 podemos afirmar que no existe asociación entre dichas variables.

La variable que muestra un mayor nivel de asociación es la mortalidad en mayores de 70 años. El coeficiente de Spearman nos arroja un valor de 0,242, indicando una asociación entre ambas variables del 24,2% del valor máximo posible.

Otro aspecto destacable es las diferencias que encontramos entre la asociación de la gripe con los diferentes sexos, ya que vemos una asociación más fuerte con respecto a la gripe en la mortalidad femenina. Lo mismo sucede para la mortalidad por enfermedad del aparato respiratorio, que muestra una asociación con la variable gripe mayor que la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

El signo positivo del coeficiente de correlación nos indica que a mayor incidencia de gripe se produce mayor mortalidad.

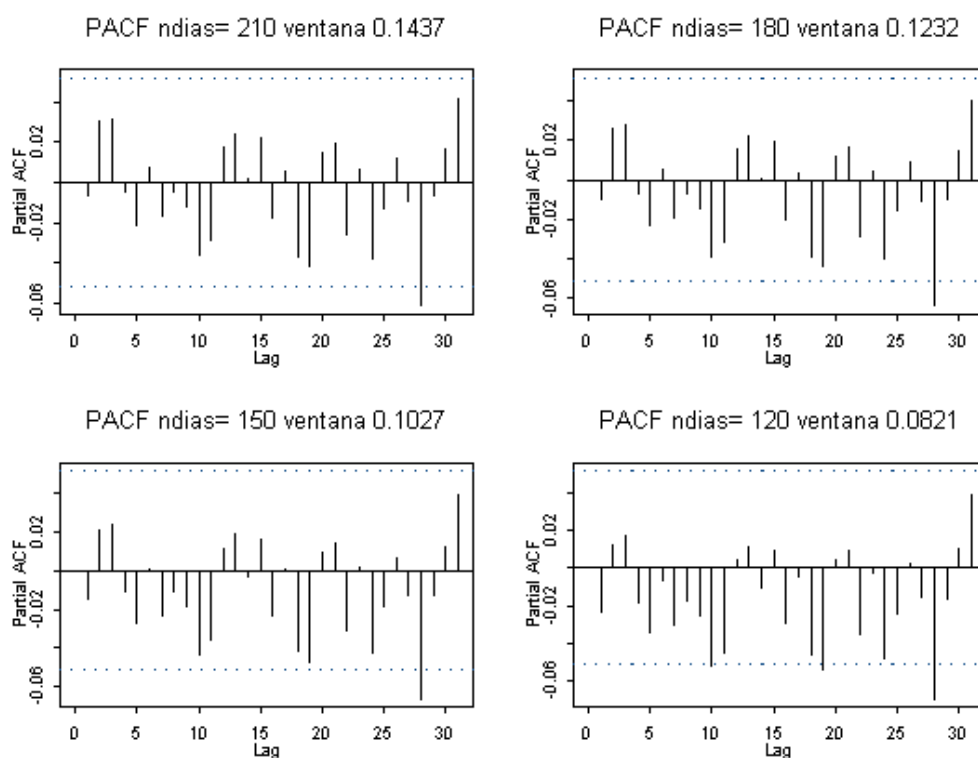
3.4 - Resultado del análisis multivariante

3.4.1 – Construcción del modelo local

3.4.1.1 – Elección del tamaño de la ventana para la variable tendencia

El tamaño de la ventana más idóneo son 210 días (Figura 3.16) ya que muestra el menor número de retardos no significativos.

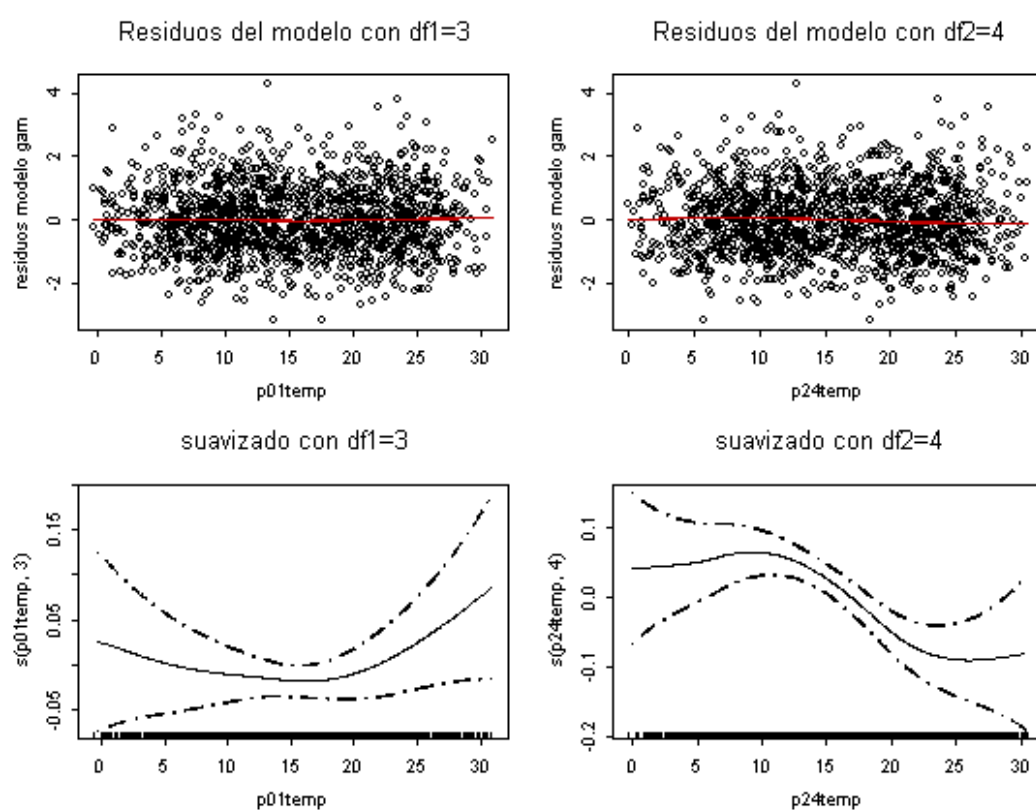
Figura 3.16: Resultados PACF con las posibilidades propuestas (210,180, 150 y 120)



3.4.1.2 - Elección de los splines idóneos para la variable temperatura

Los grados de libertad para los cuales el modelo muestra un menor AIC son 3 para el promedio de los retardos 0 y 1. Para el promedio de los retardos 2 y 4 los grados de libertad que mejor se ajustan al modelo son 4. En la Figura 3.17 vemos representado los residuos del modelo con los grados de libertad escogidos.

Figura 3.17: Representación de los residuos para la temperatura en el modelo local de la ciudad de Zaragoza.

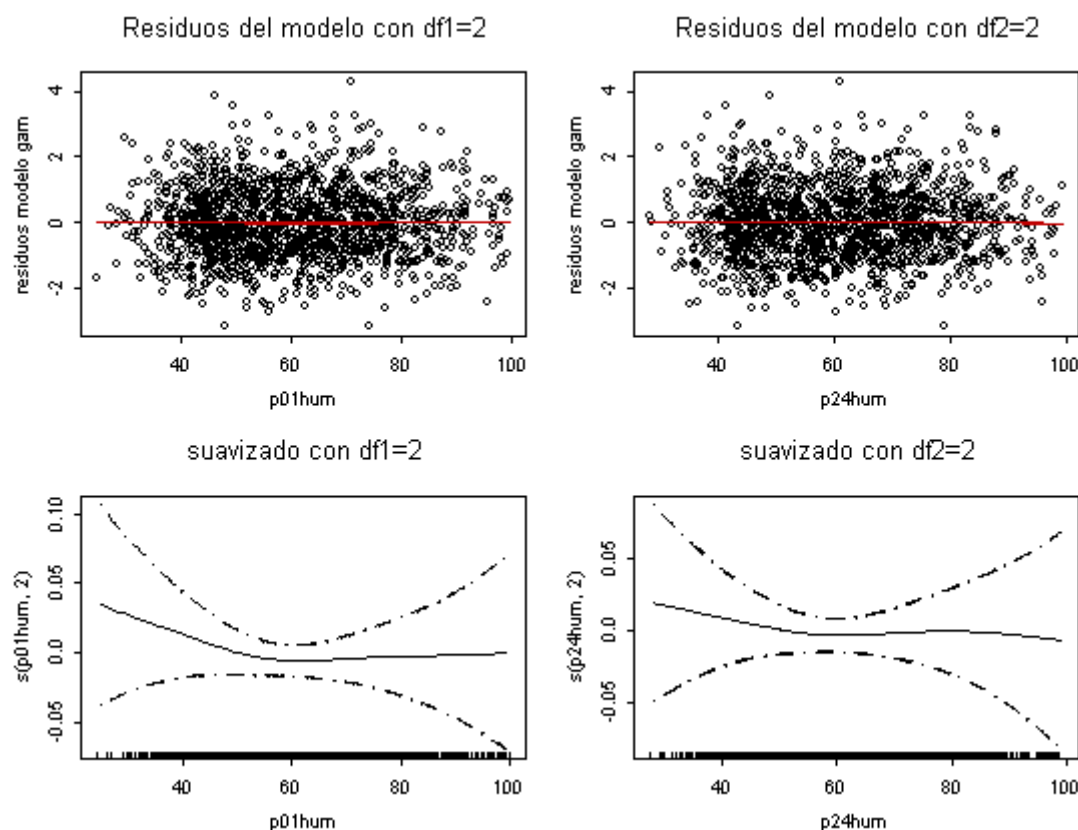


3.4.1.3 - Elección de los splines idóneos para la variable humedad

Se realiza un test ANOVA entre el modelo final con la humedad y el modelo final sin la humedad obteniendo un p valor de 0,001, por lo que se procede a incluir la variable en modelo y a determinar sus splines más adecuados

Los grados de libertad para los cuales el modelo muestra un menor AIC son 2 para el promedio de los retardos 0 y 1. Para el promedio de los retardos 2 y 4 los grados de libertad que mejor se ajustan al modelo son 2. En la Figura 3.18 vemos representado los residuos del modelo con los grados de libertad escogidos.

Figura 3.18: Representación de los residuos para la humedad en el modelo local de la ciudad de Zaragoza.



3.4.1.4 - Elección de los grados de libertad para la gripe

Se prueban dos modelos, uno con 2 grados de libertad y otro con 3 grados de libertad. En la Tabla 3.22 se muestran los resultados.

Tabla 3.22: Valor estadístico AIC para el modelo con la variable gripe

2 grados de libertad	3 grados de libertad
AIC: 1,360929	AIC: 1,36093

Siguiendo el criterio del mínimo AIC se escogen 2 grados de libertad para la variable gripe.

3.4.2 – Resultados finales del análisis multivariante: riesgos relativos de los diferentes contaminantes

Partículas sólidas (PM10):

No se han detectado asociaciones estadísticamente significativas los diferentes grupos de mortalidad y la concentración de PM10, así como cuando se analizaron los promedios de los retardos estudiados. En la figura 3.19 se pueden ver representados los resultados gráficamente.

Promedios de los retardos 0-1

Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : 1,017 (IC99%: 0,999-1,03)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: 1,027
(IC99%: 0,995-1,06)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 1,035
(IC99%: 0,984-1,09)

Promedios de los retardos 2-3

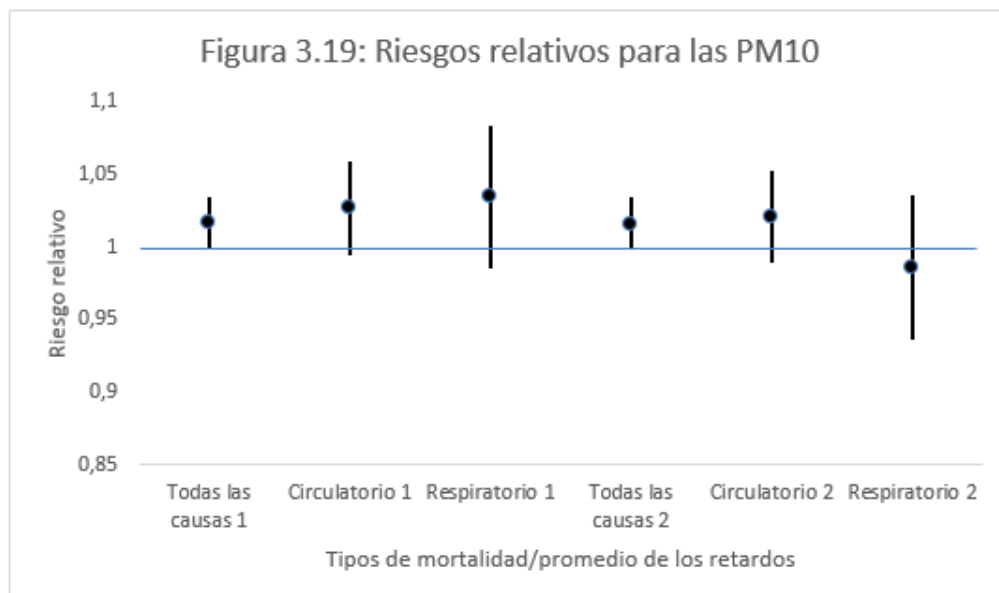
Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : 1,016 (IC99%: 0,998-1,029)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: 1,021
(IC99%: 0,989-1,054)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 0,986
(IC99%: 0,935-1,04)

Los riesgos relativos corresponden a un aumento de 10 unidades del contaminante.

Figura 3.19: Representación de los riesgos relativos para las partículas en suspensión.



**Todas las causas corresponde a la mortalidad total, circulatorio corresponde a la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio, respiratorio corresponde a mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio, 1 corresponde a la mortalidad del primer promedio de los retardos y 2 corresponde a la mortalidad del segundo promedio de los retardos.*

Monóxido de carbono (CO)

Se han encontrado asociaciones con un 99 % de confianza entre la mortalidad por todas las causas y la concentración de monóxido de carbono en el promedio de los retardos de 2 a 3 días. Para todos los otros grupos no se han encontrado asociación significativa. En la figura 3.20 se pueden ver representados los resultados gráficamente.

Promedios de los retardos 0-1

Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : 1,03 (IC99%: 0,999-1,071)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: 1,016 (IC99%: 0,98-1,047)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 1,043 (IC99%: 0,99-1,096)

Promedios de los retardos 2-3

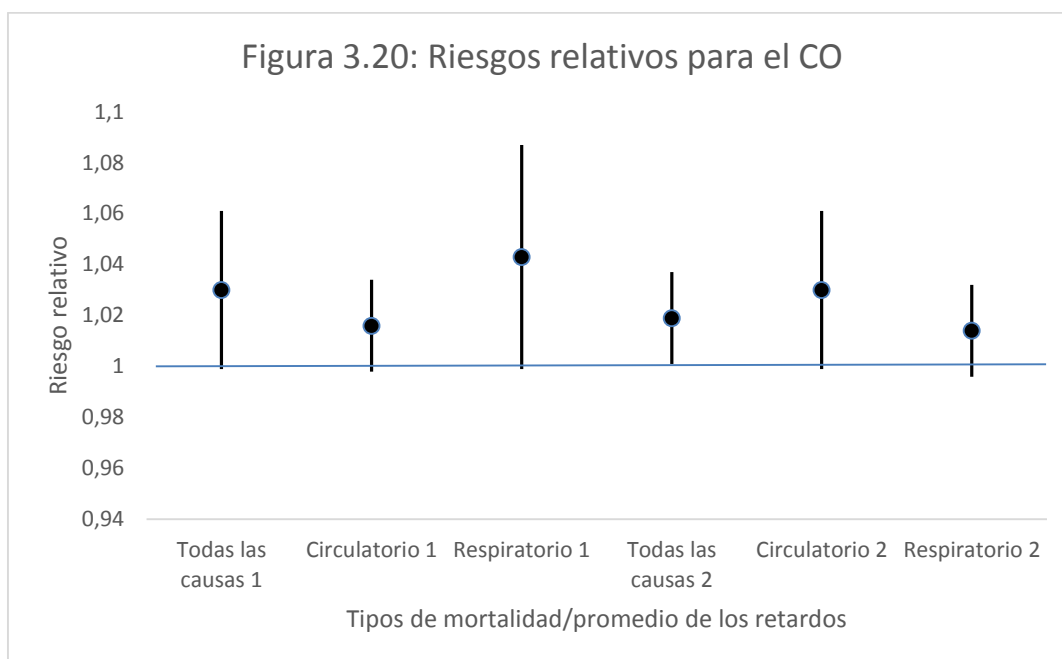
Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : **1,019(IC99%: 1,001-1,036)**

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: 1,03 (IC99%: 0,999-1,060)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 1,014 (IC99%: 0,96-1,064)

Los riesgos relativos corresponden a un incremento de 0,05 unidades de CO.

Figura 3.20: Representación de los riesgos relativos para el CO.



**Todas las causas corresponde a la mortalidad total, circulatorio corresponde a la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio, respiratorio corresponde a mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio, 1 corresponde a la mortalidad del primer promedio de los retardos y 2 corresponde a la mortalidad del segundo promedio de los retardos.*

Dióxido de azufre (SO₂)

Se han encontrado asociaciones con un 99 % de confianza entre la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio y la concentración de dióxido de azufre en el promedio de los retardos de 0 a 1 días. Para todos los otros grupos no se han encontrado asociación significativa.

Promedios de los retardos 0-1

Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : 1,015 (IC99%: 0,999-1,032)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: **1,034**
(IC99%: 1,006-1,063)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 1,02
(IC99%: 0,98-1,075)

Promedios de los retardos 2-3

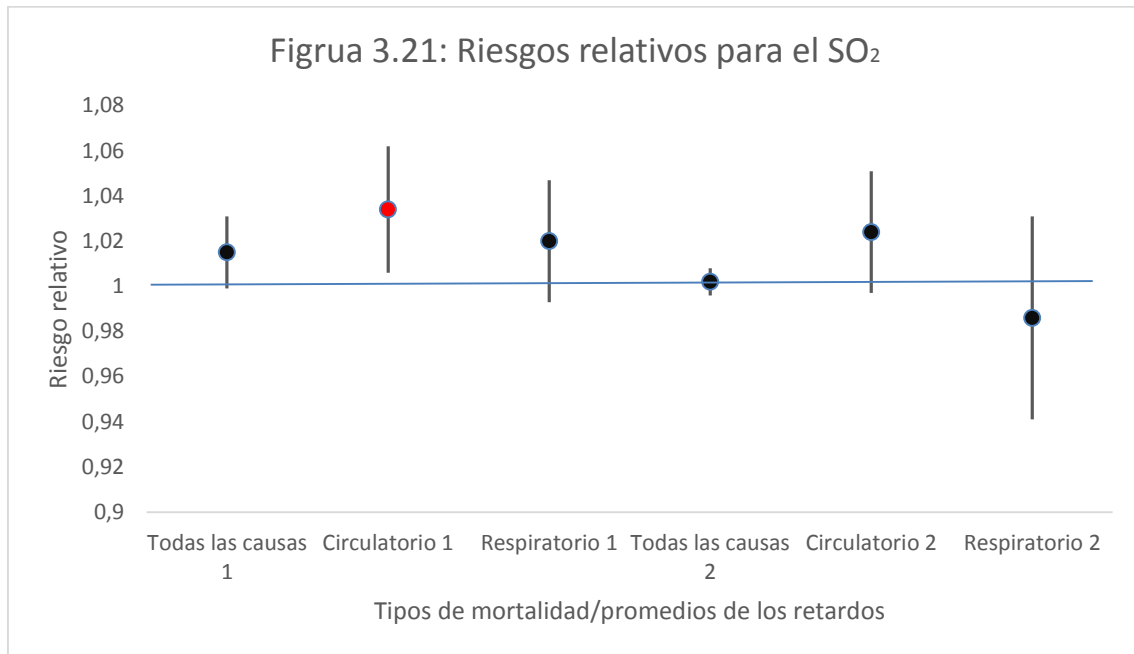
Riesgo relativo mortalidad por todas las causas : 1,002(IC99%: 0,998-1,006)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio: 1,024
(IC99%: 0,997-1,053)

Riesgo relativo mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio: 0,986
(IC99%: 0,941-1,032)

Los riesgos relativos corresponden a un incremento de 10 unidades de SO₂.

Figura 3.21: Representación de los riesgos relativos para el SO₂.



**Todas las causas corresponde a la mortalidad total, circulatorio corresponde a la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio, respiratorio corresponde a mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio, 1 corresponde a la mortalidad del primer promedio de los retardos y 2 corresponde a la mortalidad del segundo promedio de los retardos.*

4. DISCUSIÓN

4.1 - Consideraciones metodológicas, limitaciones y fortalezas del diseño de estudio

4.1.1 - Discusión del método: la mortalidad

La primera limitación que nos encontramos en los estudios que utilizan datos de mortalidad es la dependencia de la validez de la información incluida en el certificado de defunción. A lo largo del tiempo se han producido cambios en la práctica de la certificación y codificación de dicho documento ^[56]. En nuestro estudio, al tratarse de un período de tiempo limitado (cuatro años) y en una sola ciudad, no hay razón para sospechar cambios en la práctica de la cumplimentación del documento.

Por otro lado, al utilizar dicha información dependemos de la fiabilidad de las estadísticas de mortalidad. La mortalidad global no está sujeta a error en el diagnóstico, sin embargo la mortalidad por causas específicas sí que puede estar sujeta a error. Hay varios estudios acerca de la clasificación errónea de la causa básica de defunción, la mayoría de ellos concluye que la clasificación por causa básica no es demasiado acertada ya que sobrestima las muertes por causas respiratorias o cardiovasculares ^[57]. Este posible error en la clasificación de la causa básica de defunción en los datos del registro de mortalidad ocurriría de manera aleatoria en relación con el nivel de exposición. Además, el error aleatorio atenúa las relaciones dosis-respuesta y reduce el poder estadístico para detectar un efecto de la contaminación.

Sin embargo, todos los estudios acerca de la calidad del registro de mortalidad en España son acerca del antiguo registro, ya que a partir de 2009 disponemos en España de un nuevo modelo de impreso de certificado médico de defunción, editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM) y el Instituto Nacional de Estadística. Dicha modificación pretende un aumento de la calidad en la certificación para poder proporcionar una mejor información acerca de las causas de mortalidad ^[58]. El anterior registro databa del año 1959, por lo que supondremos que el nuevo registro mejorará la calidad de los datos y dará una mayor fiabilidad a este estudio.

Otro problema relacionado con la mortalidad es el que se puede generar debido a la movilidad de la población. Algunas de las defunciones de personas residentes en Zaragoza pueden ocurrir fuera de la ciudad, además se pueden producir defunciones en Zaragoza de personas no residentes en ella. Para evitar este sesgo, se han excluido del estudio las defunciones de residentes ocurridas fuera de la ciudad y las defunciones de no residentes.

Cabe destacar la dificultad que ha supuesto el conformar la base de datos de mortalidad diaria, ya que para el estudio se dispuso de la información de forma desagregada, es decir, un registro con cada defunción indicando la fecha, el sexo, el grupo de edad y la pertenencia o no pertenencia a los grupos básicos de mortalidad del estudio. Debido al alto número de muertes durante el período de estudio, pueden surgir errores a la hora de agrupar los eventos desagregados en unidades de tiempo de un día. Para evitar este posible sesgo se ha realizado una validación seleccionando 30 días aleatoriamente del período de estudio y comprobando su fiabilidad. El 100 % de los días comprobados eran correctos.

Otro punto fuerte del estudio ha sido el nivel de confianza elegido. Se consideró elegir una confianza al 95 %, pero al tener varios contaminantes con varios retardos cada uno se eligió un nivel de confianza del 99 %, minimizando así el posible error alfa, es decir, para evitar rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es cierta.

4.1.2 - Valoración de la exposición: la falacia ecológica

La gran limitación de los estudios ecológicos es el alto grado de clasificación errónea que podemos cometer en la valoración de la exposición. La medida de la exposición ideal sería aquella que nos permitiera conocer la exposición de cada individuo a lo largo del tiempo, lo cual hoy en día para una población como la de la ciudad de Zaragoza es totalmente inviable. Por tanto, en este tipo de estudio se presupone a toda la población residente en Zaragoza el mismo grado de exposición, independientemente de la zona en el que desarrollen sus

actividades diarias y sin tener en cuenta el tiempo que pasan dentro de los edificios.

Además, la exposición también depende de los datos de la calidad de la información sobre la contaminación atmosférica. Los valores de las concentraciones de contaminantes, entre otros muchos factores, dependen del lugar donde estén situadas las estaciones captadoras.

Por ejemplo, las concentraciones de CO sufren grandes fluctuaciones dependiendo de la situación de la estación de monitorización, ya que su emisión está muy asociada a la densidad de vehículos a motor que circulan alrededor de las cercanías a la estación. Además de producirse una variación heterogénea dentro de una misma ciudad, existe el problema de su posible presencia en el interior de los coches o autobuses, cuya concentración puede ser mucho más elevada respecto al exterior. Por tanto los niveles de CO medidos dependen más del lugar donde se encuentra la estación que para el resto de los contaminantes. Un estudio más específico sobre los efectos del monóxido de carbono sobre la salud humana permite calcular la exposición de manera muy precisa a través de diferentes biomarcadores. En este caso el más preciso es la concentración de carboxihemoglobina en sangre, ya que refleja de manera muy específica la dosis interna de monóxido de carbono en la sangre de manera individual [59].

En el caso de las partículas sólidas se han llevado a cabo diferentes estudios para revisar los valores estándar para partículas inhalables. Sin embargo, uno de los mayores problemas que deben abordar los científicos o políticos expertos es la diferente toxicidad de los diferentes componentes y características de las partículas sólidas, ya que puede variar en gran medida dependiendo de las fuentes de emisión, lo que nos puede suponer un problema de comparabilidad con otros estudios. Por ejemplo en Estados Unidos, además de medir las partículas de menos de 10 μm de diámetro, también se tienen en cuenta en su legislación las partículas de menos de 2,5 μm , que pueden ser incluso más nocivas debido a su menor diámetro y por tanto a su mayor facilidad para ser inhaladas [60].

La población también está expuesta a las partículas sólidas en ambientes cerrados, principalmente por el humo del tabaco o algunos sistemas de calefacción como la quema de madera. La exposición interna puede ser sustancial ya que la mayoría del tiempo la gente se encuentra en este tipo de espacios. Sin embargo, en espacios abiertos, la gente tiende a ser más activa, lo que supone un incremento del ritmo respiratorio, por lo que se inhala más cantidad de aire ^[61].

Para nuestro estudio se ha asumido como exposición para toda la población la proporcionada por la Red Automática de Control de la Contaminación Atmosférica de Zaragoza. En el caso de existir un número importante de valores perdidos (>5%) para alguna de las estaciones captadoras en un determinado contaminante, éste era excluido del estudio. Respecto a otros estudios el nivel de exigencia al excluir los diferentes contaminantes del análisis ha sido mucho más estricto, sin embargo, debido a la relevancia que tiene la localización de la estación a la hora de realizar la medición de la concentración de contaminantes, los indicadores de contaminación deben ser tomados con precaución para caracterizar la contaminación atmosférica en toda la ciudad. No obstante, para nuestro estudio el dato principal que más nos interesa no son los valores medios que nos proporcionan las estaciones, sino sus fluctuaciones, por tanto, aunque puedan variar dependiendo de la localización, normalmente la fluctuación tiene un rango parecido en el día a día en todas las estaciones.

En conclusión, podemos considerar que los niveles de exposición obtenidos son válidos para el objetivo de nuestro estudio, ya que las diferencias individuales en la exposición son ajustadas debido al núcleo de población que estamos estudiando. Dicho estudio no podría ser realizado en pueblos o ciudades pequeñas, ya que el tamaño de la población es importante que sea grande para compensar las diferencias en la exposición que se producen de forma individual. Además la información fundamental que nos tienen que proporcionar las estaciones es la relativa a las variaciones del promedio día a día de los diferentes contaminantes estudiados. Al usar el promedio diario se

ajustan las diferencias que pueden existir a determinadas horas por las diferentes características en la localización de las estaciones de la ciudad.

Un punto positivo a favor de los estudios ecológicos de series temporales realizados en un período de tiempo relativamente pequeño, es que muchos de los factores de confusión que pueden presentar interacción con las variables del estudio no tienen variación en el tiempo. Algunos de estos factores podrían ser por ejemplo la pirámide demográfica, el género o el hábito tabáquico [62].

El tipo de análisis realizado ha sido ampliamente estudiado y aceptado en todo el mundo, por lo que está enfocado a disminuir los sesgos mencionados con anterioridad. Además se ha buscado una relación causal a corto plazo, lo que hace más consistente la afirmación de que la mortalidad pueda estar, en parte, determinada por la exposición a los contaminantes atmosféricos. En un estudio de los efectos a largo plazo demostrar la hipótesis de nuestro estudio es una tarea más complicada.

Sin embargo, a pesar de todo esto, con los resultados obtenidos no podemos demostrar una causalidad a nivel individual, ya que en todo momento se han utilizado datos agregados.

4.1.3 - Características a tener en cuenta de los datos de concentración de contaminantes

Como se ha comentado con anterioridad, los niveles medios de contaminación con los que se ha realizado el análisis están fuertemente sujetos a la ubicación de las estaciones captadoras.

Por ejemplo, la estación de Renovales está situada en un parque, por lo que en la mayoría de los contaminantes presenta una media inferior al resto de las estaciones. Por el contrario, la estación Roger de Flor, presenta concentraciones mayores debido a estar situada en una zona de tráfico intensa.

También puede darse el caso de que algunas variables del modelo estén relacionadas, por ejemplo, pequeñas cantidades de varios de los contaminantes se pueden producir debido a las instalaciones domésticas de

calefacción, esto significa que cuando se den bajas temperaturas, indirectamente se emitirán más contaminantes debido a los sistemas de calefacción, de esta manera la temperatura retroalimenta la formación de algunos contaminantes.

Además otros contaminantes, como el ozono y el dióxido de nitrógeno presentan una gran estacionalidad - incluso fuertes variaciones día a día-. Concretamente, el ozono es un contaminante fotoquímico que se forma debido a la incidencia de la radiación solar, por tanto en verano se dan grandes concentraciones. Por otra parte, en el análisis se ha comprobado que estos dos contaminantes no siguen la linealidad, condición indispensable para poder proporcionar una medida de riesgo relativo. Debido al incumplimiento de esta característica se han excluido del análisis final. El resto de los contaminantes sí que siguen una linealidad, al menos con las concentraciones mostradas en la ciudad de Zaragoza en este periodo. No obstante, hay evidencias que a concentraciones mayores como las que se producen en otras ciudades no se cumple la condición de linealidad.

El punto más fuerte de trabajo es la metodología que se ha desarrollado para este tipo de estudios. El protocolo seguido en este estudio se lleva a cabo en todos los países del mundo que publican estudios de estas características (salvo estudios de los efectos de la contaminación a largo plazo). Dicho protocolo ha sido debatido por muchos grupos de investigadores. En Europa cabe destacar las reuniones del grupo APHEA para lograr la mejora del protocolo y a nivel español también se han realizado reuniones con los integrantes del proyecto EMECAM, incluidos varios doctores de la universidad de Zaragoza. El seguimiento de este protocolo otorga validez interna y externa al presente estudio.

4.2 – Discusión de los resultados

4.2.1 - Mortalidad

Una de las características principales de la mortalidad en este estudio es su carácter estacional, hay un 38% más de defunciones en febrero (mes con mayor mortalidad media) respecto a septiembre (mes con menor media de defunciones). Si tenemos en cuenta las estaciones, en invierno se producen un 28% más de defunciones que en verano. Este dato concuerda con la relación encontrada en otras ciudades europeas participantes en el proyecto APHEA ^[63], donde podemos observar que en los países mediterráneos la mortalidad tiene un carácter más estacional que en los países del centro o norte de Europa. La ciudad que ha mostrado una mayor estacionalidad en sus defunciones es Atenas, con un 58% más de defunciones en invierno que en Verano. Por el contrario, Bratislava es la ciudad que menos estacionalidad muestra con respecto a la mortalidad, en invierno muere un 10 % más de gente que en verano.

Tabla 4.1: Relación defunciones invierno/verano en diferentes ciudades

Atenas	1,58	París	1,24
Valencia	1,33	Barcelona	1,24
Milán	1,32	Cracovia	1,19
Londres	1,29	Colonia	1,14
Lyon	1,29	Bratislava	1,10

Durante los años 2010 a 2013 se produjeron 28.509 defunciones en Zaragoza, lo que supone un aumento si las comparamos con el estudio de Arribas F. et al. ^[46] en el que se produjeron 22.809 durante los cinco años correspondientes al período entre 1991 y 1995. En dicho período, excluyendo la mortalidad por causas externas se produjo una media de 12,49, una media muy baja en comparación con las 19,54 muertes que se han producido durante el período de estudio de esta investigación. Parte de este aumento se puede explicar debido al crecimiento demográfico de la ciudad que ha aumentado en aproximadamente 100.000 habitantes entre los dos estudios (en términos relativos supone un aumento de la población del 17%). Sin embargo esto no explica todo el aumento que se ha producido con respecto a las medias de

mortalidad en ambos trabajos. La diferencia restante quizás se podría explicar en una diferente forma de toma de datos de mortalidad, en el presente estudio solo se han tenido en cuenta las defunciones ocurridas en Zaragoza.

Si atendemos a causas específicas de muerte en el estudio de Arribas et al., hubo una media de 1,250 muertes diarias por enfermedades del aparato respiratorio, 4,5 muertes por enfermedades del aparato circulatorio y 8,9 muertes de personas mayores de 70 años. En este estudio se han producido 6 muertes debido a enfermedades del aparato circulatorio, 2 del respiratorio y una media 15,49 de personas mayores de 70 años. Salvando las diferencias del número de habitantes entre ambos períodos, encontramos un aumento notable en la mortalidad por enfermedades del aparato respiratorio, además de un gran incremento en defunciones de personas mayores. Esta diferencia quizás se puede explicar por cambios en la práctica del certificado de defunción, ya que en ambos estudios se ha considerado la mortalidad total excluyendo las causas externas e históricamente la tasa de mortalidad bruta en Zaragoza no ha sufrido grandes cambios a lo largo de los últimos años, por lo que hay algún factor (posiblemente el certificado de defunción o la forma en la recogida de datos) que hace que se produzcan estas diferencias a la hora de comparar los estudios.

4.2.2 - Temperatura y humedad

Tanto para humedad como para temperatura se ha encontrado una asociación significativa con respecto a la mortalidad. Para el caso de la temperatura se da una correlación no lineal negativa, es decir, al disminuir la temperatura aumenta la mortalidad y al aumentar la temperatura disminuye la mortalidad. La mayoría de estudios presentan una asociación en forma de V, es decir, al llegar a un umbral de altas temperaturas la mortalidad deja de descender y comienza a aumentar, aunque de manera más paulatina que lo hace con el frío. Sin embargo, en este estudio no observamos dicha forma de V, para valores bajos de temperatura la mortalidad va disminuyendo conforme la temperatura va aumentando, hasta que llega a un punto en que esta disminución se estanca, pero no llega a producirse una sobre mortalidad a causa del calor.

El protocolo de análisis sugería la inclusión de la variable “ola de calor”, pero para el período de estudio en ningún momento se han alcanzado los requisitos que se establecían para su inclusión, por lo que parece que las temperaturas de los meses calurosos en Zaragoza no ejercen un perjuicio tan notable para la salud de la población como sucede en otras regiones.

En los meses de invierno vemos una mortalidad considerablemente mayor a la de los meses de verano, concretamente la asociación más fuerte la encontramos con personas mayores; esto puede deberse a que son más sensibles a las temperaturas extremas. Si comparamos por causas, vemos que la asociación es la misma para la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares pero difiere en cuanto al sexo, cuyos resultados indican que el género masculino parece que se ve más afectado por la temperatura ya que muestra una asociación significativa mayor que el género femenino.

Respecto a la humedad también encontramos una asociación estadísticamente significativa, en este caso positiva, es decir, al aumentar la humedad aumenta la mortalidad. Cabe destacar que respecto a otras ciudades donde se ha llevado a cabo el estudio, Zaragoza muestra una humedad relativa muy baja, debido a la poca pluviosidad respecto a otras regiones de Europa. A pesar de los valores tan bajos de humedad que se dan en la ciudad de Zaragoza (en comparación con otras ciudades de otros estudios) la variable es incluida en el modelo ya que al realizar el análisis se cumplen los requisitos establecidos en la metodología para su inclusión.

Al igual que con la temperatura, la humedad se asoció de manera más sólida con la mortalidad de los mayores de 70 años. Para la mortalidad de menores de 70 años no ha mostrado asociación significativa. Para el género y la mortalidad por causas específicas sí que ha mostrado asociación significativa de forma general. Una posible vía de investigación para este tipo de estudio puede ser conocer de manera más precisa la posible interacción entre las variables temperatura y humedad, además de establecer umbrales con el fin de poder categorizar estas variables ya que hay valores de temperatura y de humedad que se presume que no suponen riesgo.

4.3 - Mortalidad asociada a la contaminación: comparación con otros estudios

Los resultados obtenidos en el estudio reafirman los hallazgos de otros estudios que demuestran el efecto negativo a corto plazo de la contaminación, aunque nos encontremos en niveles que se consideran seguros.

Para las partículas en suspensión, a diferencia del estudio realizado en Zaragoza por Arribas F et al ^[46], no se ha encontrado asociación con ninguna de las variables de mortalidad. En el estudio de Arribas se encontró que la concentración de partículas en suspensión estaba asociado con un aumento significativo de la mortalidad por enfermedades respiratorias. Que no se haya detectado asociación en este trabajo puede ser debido a que el nivel medio de este contaminante se ha reducido a la mitad, por lo que presumiblemente nos encontramos actualmente en un rango de valores más seguros para la salud.

Para el caso del SO₂, a pesar de que también se ha reducido su concentración durante estos últimos años, sí que encontramos asociación con la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio (RR: 1,034 - IC99%: 1,006-1,063). Por cada incremento de 10 µg de SO₂, se incrementa la mortalidad en un 3,4 %. Este aumento puede resultar algo elevado, sin embargo el rango del SO₂ fluctúa entre 1-9 µg por lo que nunca aumentará más de ese porcentaje. En el trabajo de Arribas también se encontró asociación estadística para las enfermedades de aparato circulatorio, lo que otorga consistencia a los hallazgos del estudio. También cabe resaltar que la concentración de este contaminante ha descendido desde el primer estudio, a pesar de ello muestra asociación con la mortalidad, por lo que debería ser uno de los contaminantes principales a tener en cuenta en futuras investigaciones.

Los resultados del presente estudio también concuerdan con los de otras ciudades participantes en el proyecto EMECAM han encontrado resultados similares:

-En la ciudad de Valencia se realizó el estudio entre los años 1994-1996 y se encontró asociación positiva con el CO y la mortalidad por todas las causas ^[65].

-En Madrid se realizó el estudio durante los años 1992 a 1995, los resultados encontrados fueron una asociación estadística significativa tanto para el CO con la mortalidad por aparato respiratorio y circulatorio, como para el SO₂ con todas las series de mortalidad ^[66].

-En la ciudad de Huelva entre los años 1993 y 1996 se encontro una asociación estadísticamente significativa entre el SO₂ y todos los grupos de mortalidad ^[67].

-Igual que en el caso anterior, en Castellón (1991-1995) se encontró asociación entre el SO₂ y los diferentes grupos de mortalidad estudiados^[68].

Además de en España, a nivel europeo también se han encontrado resultados similares, en estudios realizados en ciudades como Bratislava, Lyon o Köln se han encontrado asociaciones entre las concentraciones e SO₂ y la mortalidad. Para el CO se han encontrado asociaciones en la ciudad de Atenas con respecto a la mortalidad por enfermedades cardíacas^[69,70,71,72].

A pesar de que, desde un punto de vista cuantitativo, la magnitud de las asociaciones encontrada es baja (riesgos relativos bajos) y por tanto, no se puede excluir la posibilidad de que la asociación hallada sea debida a algún factor de confusión que no se ha tenido en cuenta o no ha sido debidamente controlado, la consistencia de los resultados en múltiples estudios realizados en diferentes ciudades apoya la evidencia de que la asociacion encontrada no se debe al azar.

4.4 - Posibles líneas de investigación futuras

-Introducción de términos autorregresivos: en el modelo se puede observar una cierta correlación entre los datos de mortalidad. Esta autocorrelación no se debe a que una muerte esté relacionada con otra muerte del día anterior, sino que se debe a otros factores que sí que tienen una autocorrelación, como la contaminación, las enfermedades infecciosas o los factores meteorológicos. Por tanto, en un modelo teóricamente óptimo no tendría que darse autocorrelación de los residuos, sin embargo, esto no es siempre así ya que en la mortalidad intervienen muchos otros factores que no controlamos. Para

corregir esta autocorrelación una posible solución es incorporar los términos autorregresivos de la propia serie temporal de mortalidad.

-Para los contaminantes que no siguen linealidad no se puede proporcionar un riesgo relativo (como es el caso del ozono y del dióxido de nitrógeno), ya que el riesgo relativo implica un incremento del riesgo por cada incremento de x unidades de contaminante, evidentemente si los contaminantes no siguen una distribución lineal, la predicción que realiza el riesgo relativo será errónea. Una posible solución sería proporcionar una curva de riesgo relativo, que considerara diferentes aumentos del riesgo en función de las concentraciones de contaminantes.

-Otras consideraciones de diferentes aspectos metodológicos a tener en cuenta en futuros trabajos:

- Posibles interacciones entre temperatura y humedad.

- Posible introducción de los dos promedios de los retardos en la misma función.

- Posible introducción de dos contaminantes juntos en la misma función.

- Consideración de la velocidad del viento (ya que puede estar muy relacionada con la dispersión de contaminantes).

- Consideración de la presión atmosférica: en situaciones de anticiclón los contaminantes quedan “secuestrados” y se puede acumular el efecto de la presencia de altas concentraciones durante varios días.

- Valoración de las condiciones sanitarias y socioeconómicas de la región estudiada.

- Establecimiento de grupos control: mortalidad por cáncer o mortalidad por enfermedades de aparato digestivo

-Realización del trabajo con ingresos hospitalarios: los efectos que causa la contaminación de la salud deben seguir el “principio de la coherencia”. Por ejemplo, si encontramos un aumento de la mortalidad total, se debe esperar, salvo que todos los que mueran en exceso estén hospitalizados, un incremento mayor de los ingresos hospitalarios (figura 4.1). La variable mortalidad está condicionada por numerosos factores, por lo que realizando el estudio con morbilidad podríamos conseguir una mayor causalidad así como aumentar la potencia estadística del estudio.

Figura 4.1: Representación de los efectos adversos para la salud causados por la contaminación atmosférica. Ballester et al. 2000



4.5 - Conclusiones

-La mortalidad diaria media –excluyendo las causas externas- es de 19,5 personas por día durante el período del estudio. Esta mortalidad está sujeta fuertemente sujeta a estacionalidad, produciéndose un mayor número de defunciones en el período invernal. La mayor parte de la mortalidad viene está representada por personas mayores de 70 años.

-Las variables confusoras meteorológicas (temperatura y humedad) y la incidencia de gripe también se encuentran sujetas a estacionalidad, además se encuentran directamente relacionadas con la variable respuesta.

-Existe una asociación positiva entre los niveles de CO y SO₂ y la mortalidad diaria, lo que nos indica que la contaminación, a pesar de que nos encontramos en niveles admitidos legalmente, puede suponer un riesgo para la salud de la población. Los hallazgos sugieren que los niveles de contaminación actuales, a pesar de no ser muy altos, podrían tener un efecto en el número de muertes prematuras. La magnitud de la asociación es pequeña, sin embargo de gran importancia en el ámbito de la salud pública, debido a la gran cantidad de población expuesta y a la posibilidad de establecer medidas de control.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Boletín Oficial del Estado. Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera.
- 2 - Domènch X. Química atmosférica: origen y efectos de la contaminación. Miraguano Ediciones; 1991.
- 3 - Baldasano J.M, Güereca LP, López E, Gassó S, Jimenez-Guerrero P. Development of a high resolution (1 km x 1 km, 1 h) emission model for Spain: the High-Effective Resolution Modelling Emission System (HERMES). Atmospheric Environment. 2008; 42 (31): 7215-7233.
- 4 - Ware JH, Thibodeau LA, Speizer FE, Colome S, Ferris BG. Assessment of the health effects of atmospheric sulphur oxides and particulate matter: evidence from observational studies. Environ Health Perspect. 1981;41:255-76.
- 5 - Bell, M L, Davis DL. "Reassessment of the Lethal London Fog of 1952: Novel Indicators of Acute and Chronic Consequences of Acute Exposure to Air Pollution." Environmental Health Perspectives.2001;109.Suppl 3: 389–394.
- 6 - Ballester, F. (2005). Contaminación atmosférica, cambio climático y salud.Revista española de salud pública.2005;79(2):159-175.
- 7 - Unger, J. Comparisons of urban and rural bioclimatological conditions in the case of a Central-European city. International Journal of Biometeorology.1999.43: 139-144.
- 8 - Souch, C, & Grimmond, S. Applied climatology: urban climate. Progress in Physical Geography.2006;30(2), 270.
- 9 - Gómez, AL. El clima urbano: Teledetección de la isla de calor en Madrid. Editorial CSIC-CSIC Press.1993; Pág 12.
- 10 - Ackerman, B. Climatology of Chicago area urban-rural differences in humidity. Journal of Climate and Applied Meteorology.1987. 26(3):427-430.
- 11 - Rivero, R. Arquitectura y clima: acondicionamiento térmico natural. Universidad de la República, Facultad de Arquitectura. 1988.
- 12 - Muñoz, M, Paz, J, & Quiroz, C. Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud de adultos que laboran en diferentes niveles de exposición. Rev. Fac. Nac. Salud Pública.2007;25(2).
- 13 - Aránguez E, Ordóñez JM, Serrano J, Aragonés N, Fernández-Patier R, Gandarillas A. et al. Contaminantes atmosféricos y su vigilancia. Rev. Esp. Salud Publica. 1999;73(2): 123-132.
- 14 - Davies R, Buss DC, Routledge PA. Monóxido de Carbono. Manual de Toxicología Básica. Madrid: Editorial Díaz de Santos. 2000; pp 593-595.
- 15 - Viras LG, Paliatsos AG, Fotopoulos AG. Nine-year trend of air pollution by CO in Athens, Greece. Environ Monit Assess.1996;40:203–214.
- 16 - Ruas F, Mendonca AC, Corte real F, Vieira DN, Teixeira H.M. Carbon monoxide poisoning as a cause of death and differential diagnosis in the forensic practice: a retrospective study, 2000–2010. J Forensic Leg Med. 2014; 24:1–6.
- 17 - Dueñas A, Ruiz-Mambrilla M, Gandía F, Cerda R., Escudero JC, Pérez J, Díaz G. Epidemiology of acute carbon monoxide poisoning in a Spanish Region. Clinical Toxicology 2001; 39(1):53-57.
- 18 - Franck, U, Leitte, AM, Suppan, P. Multiple exposures to airborne pollutants and hospital

admissions due to diseases of the circulatory system in Santiago de Chile. *Sci. Total Environ.* 2014; 468, 746–756.

19 - WHO (World Health Organization). *Air Quality Guidelines for Europe*. 2000. 2nd ed. European Series No 91. Copenhagen: WHO Regional Publications

20 - Sharma, VS, Schmidt, MR, & Ranney, HM. Dissociation of CO from carboxyhemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*. 1976;251(14), 4267-4272.

21 - Liao D, Duan Y, Whitsel EA, Zheng ZJ, Heiss G, Chinchilli VM, et al. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(8):768–777.

22 - Salazar S, Manriquez F, Carrera LM, Bravo JL. Elemental and morphological analysis of atmospheric particles from southwestern part of Mexico City. *Bull. Environ. Contam. toxicol.* 1999;55: 247–254.

23 - Manoli E, Kouras A, Samara C. Profile. Analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere*. 2004;56: 867–878.

24 - MacNee, W, & Donaldson, K. Mechanism of lung injury caused by PM10 and ultrafine particles with special reference to COPD. *European Respiratory Journal*. 2003;21(40 suppl), 47s-51s.

25 - Downs, S H, Schindler, C, Liu, L. J. S, Keidel, D, Bayer-Oglesby, L, Brutsche, M. H., Ackermann-Liebrich, U. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(23), 2338-2347.

26 - Donaldson, K, & Stone, V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2002;39(3), 405-410.

27 - Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW. Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 1995;151: 669–674.

28 - Sanhueza H, Vargas R C, Mellado G. Impacto de la contaminación del aire por PM10 sobre la mortalidad diaria en Temuco. *Rev. méd. Chile* . 2006 ;134(6): 754-761.

29 - Sander, S.P, Seinfeld, J.H. Chemical kinetics of homogeneous atmospheric oxidation of sulfur dioxide. *Environ. Sci. Technol*. 1976;10 (12), 1114–1123.

30 - Sans RF, Ribas J. Ingeniería Ambiental, Contaminación y tratamiento. Editorial Alfa y Omega. 1999; pp 50-52.

31 - Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, et al. Improved air quality in reunified Germany and decreases in respiratory symptoms. *Epidemiology*. 2002;13:394–401.

32 - Linn, W. S., Avol, E. L., Peng, R. C., Shamoo, D. A., & Hackney, J. D. (1987). Replicated dose-response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic, and asthmatic volunteers. *American review of respiratory disease*. 1987;136(5), 1127-1135.

33 - Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres JG, Forastiere F, Forsberg B, Vonk JM, Bisanti L, Anderson RH, Schwartz J, Katsouyanni K, study A: Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med*. 2003, 60:e2.

34 - Katsouyanni, K.; Touloumi, G.; Spix, C.; Schwartz, J.; Balducci, F.; Medina, S.; Rossi, G.; Wojtyniak, B.; Sunyer, J.; Bacharova, L.; et al. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: Results from time series data from the APHEA project. *Br. Med. J.* 1997. 314, 1658–1663.

- 35 - Kethireddy, Swatantra R. et al. "Geospatial Interpolation and Mapping of Tropospheric Ozone Pollution Using Geostatistics." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11.1. 2014;983–1000. PMC.
- 36 - Bell ML, Dominici F, Samet JM. A Meta-Analysis of Time-Series Studies of Ozone and Mortality With Comparison to the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. *Epidemiology* (Cambridge, Mass). 2005;16(4):436-445.
- 37 - Devlin, R.B., L.J. Folinsbee, F. Biscardi, G. Hatch, S. Becker, M.C. Madden, M. Robbins et al. 1997. Inflammation and cell damage induced by repeated exposure of humans to ozone. *Inhal Toxicol*.9:211 – 235.
- 38 - Rojas-Martinez, R, Perez-Padilla, G, Olaiz-Fernandez, Mendoza-Alvarado L, Moreno-Macias H, Fortoul T, McDonell W et al. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 377-384.
- 39 - Renjie Chen, Jing Cai, Xia Meng, Ho Kim, Yasushi Honda, Yue Leon Guo, Evangelia Samoli, Xin Yang and Haidong Kan. Ozone and Daily Mortality Rate in 21 Cities of East Asia: How Does Season Modify the Association?. *J. Epidemiol*. 2014;180(7): 729-736.
- 40 – Samoli E, Zanobetti A, Schwartz J, Atkinson R, LeTertre A, Schindler C, et al. The temporal pattern of mortality responses to ambient ozone in the APHEA project- *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:12 960-966.
- 41 - Zhang, Y., Li, M., Bravo, M. A., Jin, L., Nori-Sarma, A., Xu, Y. Bell, M. L. Air Quality in Lanzhou, a Major Industrial City in China: Characteristics of Air Pollution and Review of Existing Evidence from Air Pollution and Health Studies. *Water, Air, and Soil Pollution*. 2014;225(10), 2187.
- 42 - Samoli, E., Touloumi, G., Zanobetti, A., Le Tertre, A., Schindler, C., Atkinson, R., Katsouyanni, K. Investigating the dose-response relation between air pollution and total mortality in the APHEA-2 multicity project. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60(12), 977–982.
- 43 - Weinmayr, G., Romeo, E., De Sario, M., Weiland, S. K., & Forastiere, F. Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4), 449-57.
- 44 - Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A, et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J*. 1995;8:1030–1038.
- 45 - Ballester D, Sáez Z, Alonso F, Taracido T, Ordóñez J, Aguinaga I, et al . El proyecto EMECAM: estudio multicéntrico español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. Antecedentes, participantes, objetivos y metodología. *Rev. Esp. Salud Publica*. 1999;73(2): 165-175.
- 46 – Arribas F, Alcalá T, Abad J, Navarro M, Martos M, Rabanaque M, et al . Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Zaragoza, 1991-1995. *Rev. Esp. Salud Publica*. 1999; 73(2): 293-302.
- 47 - Pérez M, Alonso A, Estibalez J, García M. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Vitoria-Gasteiz, 1990-94. *Rev. Esp. Salud Publica*. 1999;73(2): 283-292.
- 48 - Tenías J, Pérez-Hoyos S, Molina R, González J, Ballester F. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Valencia, 1994-96. *Rev. Esp. Salud Publica*. 1999 ;73(2): 267-274.
- 49 - Ocaña R, Daponte A, Gutiérrez P, Mayoral J, Gurucelain-Raposo L, Maldonado-Pérez José A, et al . Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad.

Resultados del proyecto EMECAM en la ciudad de Sevilla, 1992-1996. Rev. Esp. Salud Publica. 1999;73(2): 259-265.

50 - Taracido M, Figueiras A, Castro I. Efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. Resultados del proyecto ENECAM en la ciudad de Vigo, 1991-1994. Rev. Esp. Salud Publica . 1999;73(2): 275-282.

51 - Instituto Aragonés de Estadística. Disponible en www.iaest.es

52 - Ayuntamiento de Zaragoza. Disponible en www.zaragoza.es

53 - Rubio, J. M., Pérez, I. M., Jiménez, J. D., & Odriozola, J. A. Influencia de variables atmosféricas sobre la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares en los mayores de 65 años de la Comunidad de Madrid. Gaceta Sanitaria 1997;11(4), 164-170.

54 – Pérez S, Sáez M, Barceló A, Cambra C, Figueiras A, Ordóñez M et al. Protocolo EMECAM: análisis del efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad. Rev. Esp. Salud Publica. 1999;73(2): 177-185.

55 - Katsouyanni, K., Schwartz, J., Spix, C., Touloumi, G., Zmirou, D., Zanobetti, A., ... & Anderson, H. R.. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. Journal of epidemiology and community health, 50(Suppl 1).1996;S12-S18.

56 - López S, G F, H M. Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. Salud pública Méx. 2000;42(2): 133-143.

57 - Oruña, S. R., Ruiz, M. R., Lebaniegos, I. O., Gutiérrez, A. D., Puente, M. V., & Herrera, A. S. Errores en la cumplimentación de los certificados médicos de defunción: la parada cardio-respiratoria como causa inmediata de muerte y sus consecuencias. Medicina general. 2004;(65), 349-353.

58 - Manso, J. A., Marcalain, E. B., & Sendín, J. J. R. El nuevo certificado médico de defunción. Revista española de medicina legal: órgano de la Asociación Nacional de Médicos Forenses. 2009; 35(1), 35-36.

59 - Coburn, R. F. Mechanisms of carbon monoxide toxicity. Preventive medicine, 1979;8(3), 310-322.

60 - Schwartz, J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. American journal of epidemiology, 2000;151(5), 440-448.

61 - Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. 2000. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six US cities. Environ Health Perspect. 2000;108:941–947.

62 - Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S. et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. Air Pollution and Health: a European Approach. BMJ. 1997;314:1658-63.

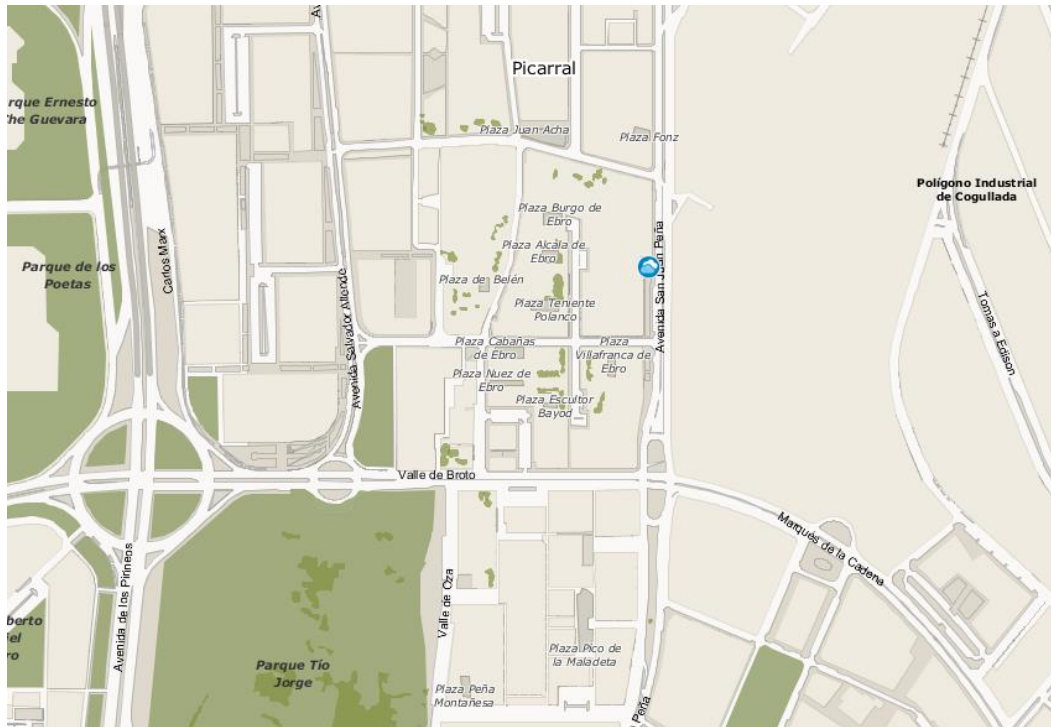
63 - Holland W, Bennett A, Cameron I, Florey C, Leeder S, Schilling et al. Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. Am J Epidemiol 1979; 110: 525-659,

64 - J.C. Montero Rubio, I.J. Mirón Pérez, J. Díaz Jiménez , J.C. Alberdi Odriozola. The influence of environmental variables on mortality due to respiratory and cardiovascular diseases among the elderly in the Madrid region, Spain. Gac Sanit.1997;11:164-70 .

- 65 -Tenías Burillo José María, Pérez-Hoyos Santiago, Molina Quilis Rosa, González-Aracil Julián, Ballester Díez Ferran. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Valencia, 1994-96. Rev. Esp. Salud Publica .1999; 267-274.
- 66 - Galán Labaca Iñaki, Aránguez Ruiz Emiliano, Gandarillas Grande Ana, Ordóñez Iriarte José María, Aragonés Sanz Nuria. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Madrid, 1992-1995. Rev. Esp. Salud Publica.1999;73(2): 243-252.
- 67 - Daponte Codina Antonio, Gutiérrez-Cuadra Pilar, Ocaña Riola Ricardo, Gurucelain Raposo José Luis, Maldonado Pérez José Antonio, Garrido de la Sierra Rosario et al . Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Huelva, 1993-96. Rev. Esp. Salud Publica.1999;73(2): 233-242
- 68 - Bellido Blasco Juan B, Felis Daudí Carlos, Arnedo Pena Alberto, González Morán Francisco, Herrero Carot Concha, Safont Adsuara Lourdes. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Castellón, 1991-95. Rev. Esp. Salud Publica.1999;73(2): 225-231.
- 69 - Bachárová, L., Fandáková, K., Bratinka, J., Budinská, M., Bachár, J., & Gud-aba, M. The association between air pollution and the daily number of deaths: findings from the Slovak Republic contribution to the APHEA project. Journal of Epidemiology and Community Health, 50(Suppl 1), 1996;s19–s21.
- 70 - Zmirou, D., Barumandzadeh, T., Balducci, F., Ritter, P., Laham, G., & Ghilardi, J. P. Short term effects of air pollution on mortality in the city of Lyon, France, 1985-90. Journal of Epidemiology and Community Health, 50(Suppl 1), 1996;S30–S35.
- 71 - Touloumi, G., Samoli, E., & Katsouyanni, K. Daily mortality and “winter type” air pollution in Athens, Greece--a time series analysis within the APHEA project. Journal of Epidemiology and Community Health, 50(Suppl 1), 1996;s47–s51.
- 72 - Spix, C., & Wichmann, H. E. Daily mortality and air pollutants: findings from Köln, Germany. Journal of Epidemiology and Community Health, 50(Suppl 1), 1996; s52–s58.

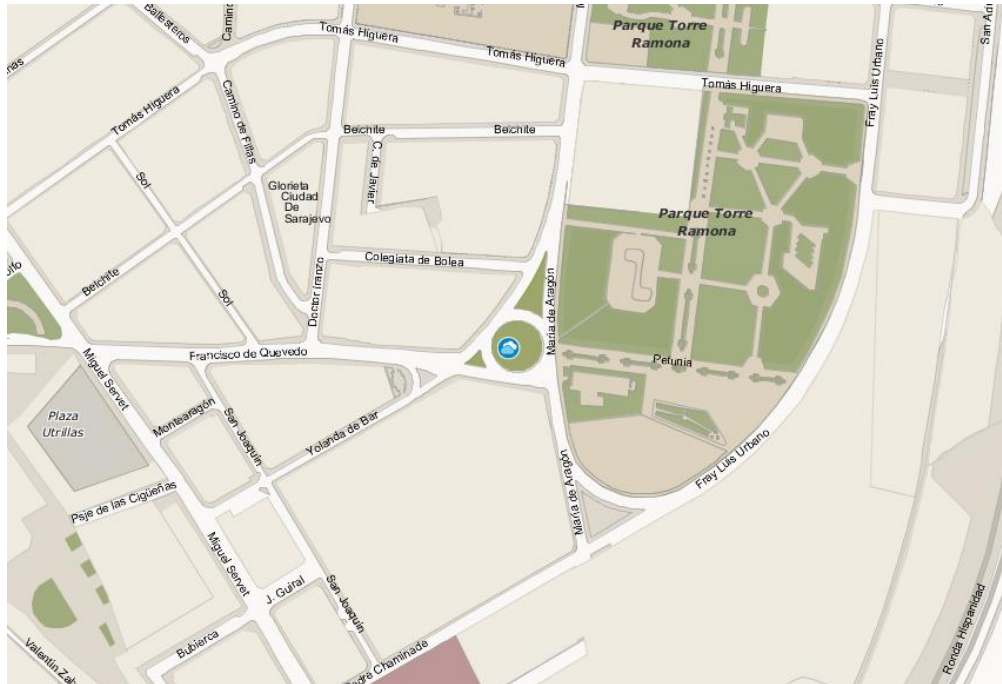
ANEXO 1: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS ESTACIONES CAPTADORAS DE CONTAMINACIÓN EN ZARAGOZA

ESTACIÓN EL PICARRAL:



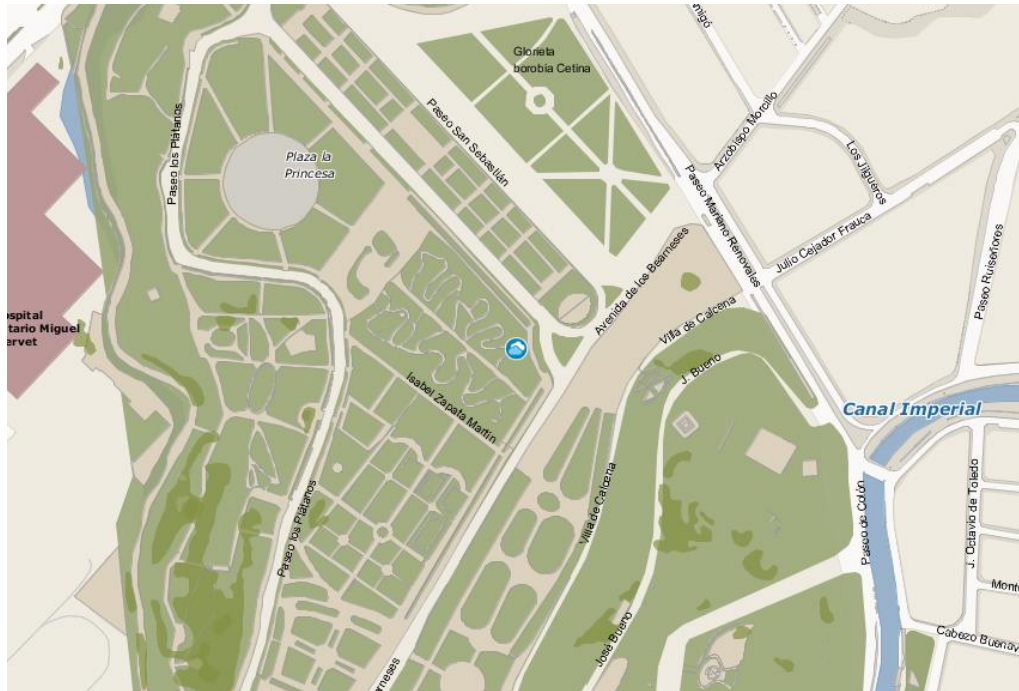
- **Dirección:** C/ S. Juan de la Peña (frente a SAICA)
- **Longitud:** 00° 52'16" W **Latitud:** 41° 40'13" N
- **Altitud:** 195 m
- **Zona:** Urbana
- **Tráfico:** Moderado
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:** 5,2 m
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 6 m

ESTACIÓN LAS FUENTES



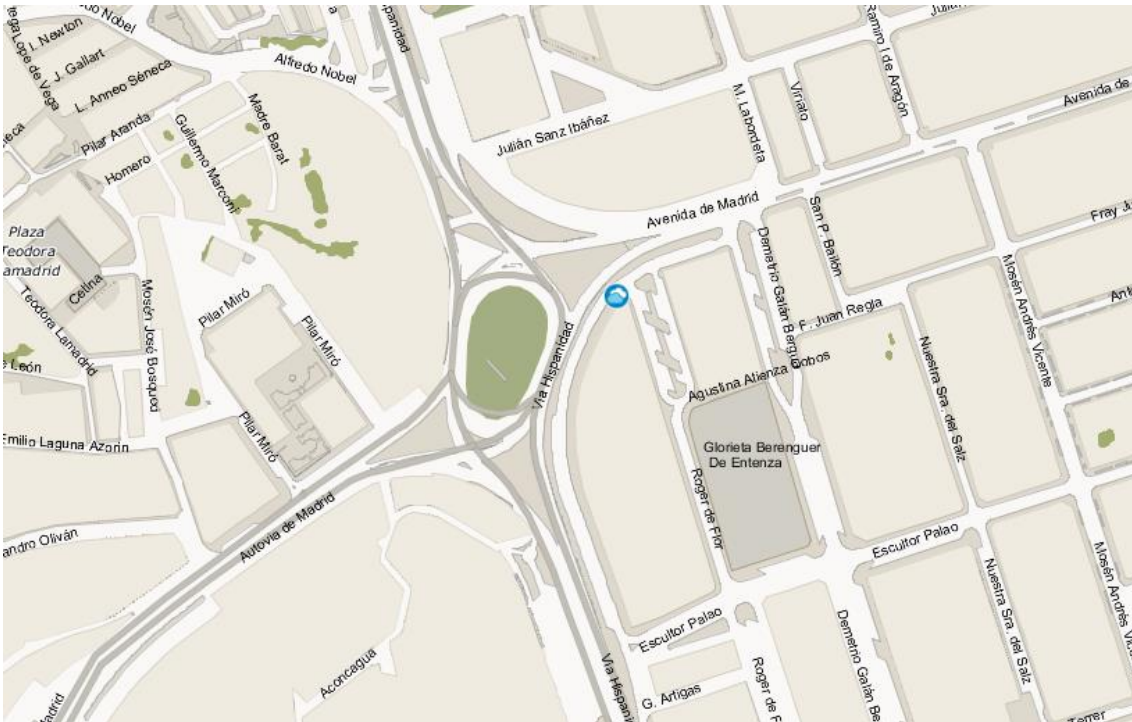
- **Dirección:** Calle María de Aragón
- **Longitud:** 0° 51' 47"W **Latitud:** 41° 38' 25" N
- **Altitud:** 198,20 m
- **Zona:** Urbana, estación de tráfico
- **Tráfico:** medio
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:**
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 25m

ESTACIÓN RENOVALES



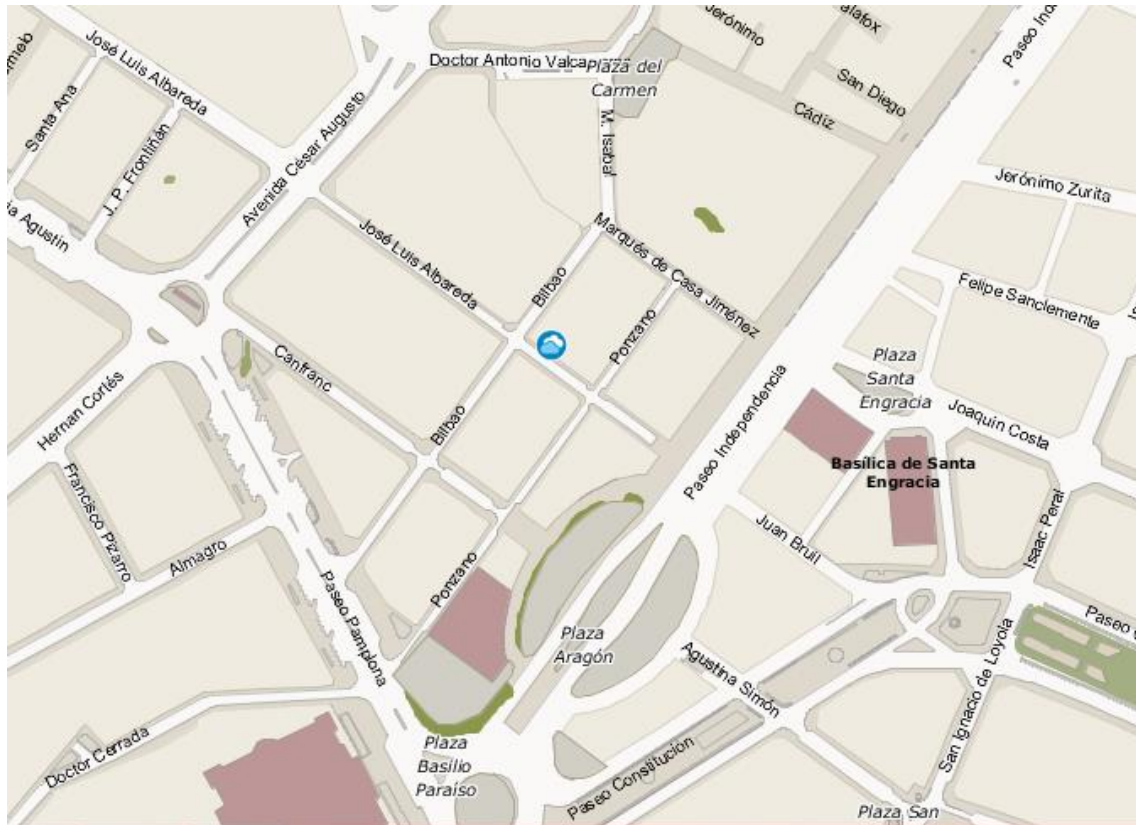
- **Dirección:** Paseo Renovales, dentro del Parque Primo de Rivera
- **Longitud:** 0° 53' 37" W **Latitud:** 41° 38' 07" N
- **Altitud:** 220 metros
- **Zona:** urbana, estación de fondo
- **Tráfico:** -
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:**
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 25.81 metros

ESTACIÓN ROGER DE FLOR



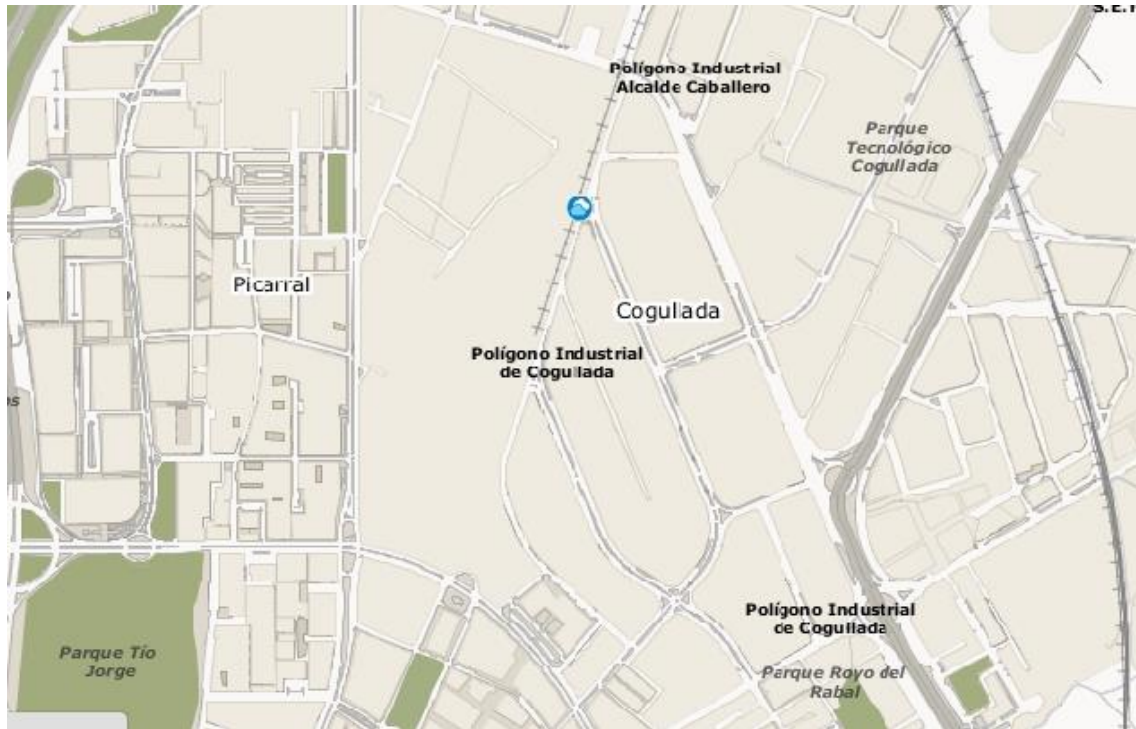
- **Dirección:** C/ Rofer de Flor / Av. Madrid
- **Longitud:** 00° 54' 59" W **Latitud:** 41° 39' 49" N
- **Altitud:** 212 m
- **Zona:** Urbana
- **Tráfico:** Intenso
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:** 3 m
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 3,5 m

ESTACIÓN CENTRO



- **Dirección:** Calle Albareda
- **Longitud:** 676222.74 X **Latitud:** 4613240.64 Y
- **Altitud:** 210.69 m
- **Zona:** Urbana, comercial y residencial
- **Tráfico:** Bajo
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:** 5 m
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 5 m

ESTACIÓN JAIME FERRÁN



- **Dirección:** C/ Jaime Ferrán / CI Franklin
- **Longitud:** 00° 51' 51" W **Latitud:** 41° 40' 27" N
- **Altitud:** 196 m
- **Zona:** Suburbana
- **Tráfico:** Muy Ligero
- **Distancia a los Obstáculos más cercanos:** 4 m
- **Distancia a la Vía de tráfico más cercana:** 3 m

ANEXO 2: CÓDIGO ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y FUNCIONES

```
retard<-function(x,i) {  
  l<-length(x)  
  if (i>0) {  
    x1<-c(rep(NA,i),x[1:(l-i)])  
  }  
  else {  
    x1<-c(x[(-i+1):1],rep(NA,(-i)))  
  }  
}
```

En la variable `retard` `x` indica el nombre de la variable para la que crearemos el retardo e `i` indica el retardo (de 1 a 6). En la variable `l` se guarda el número de datos que tiene el vector `x` (`length(x)`). Posteriormente se utiliza un condicional `if` dependiendo de si queremos retardos (`i>0`) o adelantos (`i<0`). Si `i>0` entonces el vector resultante son valores perdidos en las primeras `i` posiciones (`rep(NA,i)`) y para el resto los términos `i` retrasados, o lo que es lo mismo desde el primero hasta el `l-i`. La función `rep(NA,i)` repite `i` veces el valor `NA`. Para unir las dos partes usamos `c(a,b)` que permite concatenar dos vectores. En la segunda parte del condicional hacemos lo contrario a la primera parte, si `i<0` entonces los `i` últimos valores serán perdidos (`NA`) y para el resto se adelantará al valor `i+1`.

En primer lugar damos la instrucción `ndatos<-length(yy)`, que en nuestro caso corresponde a 1460 que corresponde a el número de días de los 4 años de estudio.

Creamos la variable `tendencia` (`trend<-1:ndatos`), cuyos valores van de 1 a 1460. De esta manera conseguimos que el programa genere una secuencia de datos.

Una vez generadas todas las variables necesarias siguiendo el protocolo hay que ajustar el primer modelo con todas las covariables. Así incluimos los días de la semana como dummies utilizando la función `factor(wdays)`, los promedios de gripe como función no paramétrica smoothing spline con 3 grados de libertad y los promedios 01 y 24 de temperatura y humedad con 4 grados de libertad. Se guarda el resultado como `model1`:

```
model<-  
gam(mtot~lo(trend,tamaño/ntdias)+factor(wday)+s(p06infl,k=3)+s(p01temp,k=4)+s(p24temp,k=4)  
+s(p01hum,k=4)+s(p24hum,k=4),family=quasi(link=log,var="mu"),na.action=na.omit)
```

La opción `family` es el tipo de modelo a utilizar, en este caso se ha optado por ajustar un modelo por quasiverosimilitud (`quasi`) exigiendo que la media sea igual a la varianza `var=mu` y el vínculo sea logarítmico (`link=log`), lo que nos permite la existencia de sobredispersión. La última función indica al programa que no utilice los registros con casos perdidos que hemos generado con los retardos que el programa ha codificado como `NA`.

```
acturend<-function(modgam,variable,v) {  
  #diferentes amplitudes según el número de días a estudiar  
  ndias<-length(variable)  
  paso<-round(v/ndias, 4)  
  resultado<-list(1)  
  aic<-1
```

```

sumacf<-1
par(mfrow=c(2,2))
#calcular aic y autocorrelación parcial. Ajustar modelo gam con diferentes ventanas#
for(i in 1:length(paso)) {
  resultado[[i]]<-update(modgam,~, +lo(variable, paso[i]))
  aic[[i]]<-akaike2(resultado[[i]])
  sumacf[i]<-sum(unlist(acf(resultado[[i]]$resid, type="p", plot=F)$acf))
  acf.plot(acf(resultado[[i]]$resid, type="partial", plot=F), main= " ")
  title(main=paste("PACF ndias=", round(paso[i]*ndias,0),"ventana",paso[i],sep=" "))
}
minaic<-min(aic)
ventana<-paso[aic==minaic]
ndiasaic<-round(ventana*ndias,0)
cat("\n","ventana para el mínimo Akaike")
cat("\n","ventana","dias","AIC","\n")
print(c(ventana,ndiasaic,minaic))
minsumacf<-min(abs(sumacf))
ventana1<-paso[abs(sumacf)==abs(minsumacf)]
ndiasacf<-round(ventana1*ndias,0)
cat("\n","ventana para al mínima suma acf")
cat("\n","ventana","dias","Suma ACF","\n")
print(c(ventana1,ndiasacf,minsumacf))

#guardar los datos producto del análisis en una base de datos
datasa1<-data.frame(ventana=paso, dias=round(paso*ndias,0),aic=aic,sumacf=sumacf)
invisible()
return(datasa1)
}

```

ntdias: número total de días

tamaño: tamaño de la ventana obtenido

s(p01temp,df1), s(p24temp,df2)

df1,df2: 4,3,2

df: degrees of freedom

```

actutemp<-function(modgam,mindf=2,maxdf=4) {
  #función para el cálculo de la mejor elección para df1 y df2 en s(p01temp,df1) y
  s(p24temp,df2).
  #cálculo de las mejores combinaciones de valores para df1 y df2
  v<-mindf:maxdf
  paso<-expand.grid(v,v)
  len<-dim(paso)[1]
  resultado<-1
  gla<-1
  glb<-1
  nvar<-length(names(preplot.gam(modgam)))
  par(mfrow=c(2,2))
  # calcula aic tras ajustar modelos para cada par y dibuja los residuos
  for(i in 1:len) {

```

```

gla<-as.vector(paso[i,1])
glb<-as.vector(paso[i,1])
up<-paste("~.+s(p01temp,",gla,")+s(p24temp,",glb,")")
model<-update(modgam, eval(up),na.action=na.omit)
resultado[1]<-akaike2(model)
titu1<-paste("Residuos del modelo con df1=",paso[i,1],sep="")
titu2<-paste("Residuos del modelo con df2=",paso[i,1],sep="")
titu3<-paste("suavizado con df1=",paso[i,1],sep="")
titu4<-paste("suavizado con df2=",paso[i,1],sep="")
xlab1<-preplot.gam(model)[[nvar+1]]$xlab
xlab2<-preplot.gam(model)[[nvar+2]]$xlab
plot(preplot.gam(model)[[nvar+1]]$x, residuals(model,type="pearson"),
xlab=xlab1,ylab="residuos modelo gam",main=titu1)
points(replot.gam(model)[[nvar+1]]$x, preplot.gam(model)[[nvar+1]]$y,
type="1",col=8,lwd=2)
plot(preplot.gam(model)[[nvar+2]]$x, residuals(model,type="pearson"),
xlab=xlab1,ylab="residuos modelo gam",main=titu2)
points(replot.gam(model)[[nvar+2]]$x, preplot.gam(model)[[nvar+1]]$y,
type="1",col=8,lwd=2)
plot(preplot.gam(model)[[nvar+1]], type="1",main=titu3)
plot(preplot.gam(model)[[nvar+2]], type="1",main=titu4)
}
aic<-min(resultado)
cat("min aic",aic,"\n")
df<-paso[resultado==aic, ]
cat("grados de libertad óptimos", df,"\n")
#guarda los datos en una ventana
datasa1<-data.frame(ventana=paso,aic=resultado)
return(datasa1)
}

modelofinal<-
gam(mtot~lo(trend,210/1460)+factor(wday)+s(p06infl,2)+s(p01temp,3)+s(p24temp,4)+s(p01hum,2)+s(p24hum,2),family=quasi(link=log,var="mu"),na.action=na.omit)

```

Una vez obtenido el modelo final, se introducen los contaminantes mediante la función fitacont:

```

fitacont<-function(core,contam) {
model<-substitute(core)
y<-paste("~.+s(",substitute(contam),",4)")
yl<-paste("~.+s(",substitute(contam))
mods<-update(eval(model),eval(y))
modl<-update(eval(model),eval(yl))
smvsli<-anova(modl,mods,test="Chisq")
cat("\n","COMPARACION LEJANIA ENTRE MODELO LINEAL Y NO LINEAL","\n", "\n")
print(smvsli)
if(smvsli$"Pr(Chi)"[2]<0.05)
x<-mods
else <-mod1
}

```



```

covsmo<-anova(core,x,test="Chisq")
cat("\n","COMPARACION LEJANIA ENTRE MODELO BASAL Y MODELO AJUSTADO","\n",
"\n")
print(covsmo)
return(x)
}

```

```

contamic<-function(model, incr=1) {
n<-length(model$coeff)
cof<-summary.glm(model1)$coeff[n,1]
ee<-summary.glm(model1)$coeff[n,2]
rr<-exp(incr*cof)
linf<-exp(incr*(cof-2.57*ee))
lsup<-exp(incr*(cof+2.57*ee))
cat("\n","Riesgo relativo:",rr,"\n","extremo inferior IC:",linf,"\n","extremo superior IC: ", lsup,"\n")
}

```