

---

---

# Contaminación atmosférica por partículas y salud en Valencia, 1994-1996

F. Ballester / C. Iñiguez / S. Pérez-Hoyos / J.M. Tenías

Unitat d'Epidemiologia i Estadística. Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES). Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

*Correspondencia:* Ferran Ballester. Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES). Joan de Garay, 21. 46017 Valencia. Correo electrónico: ballester\_fer@gva.es

Este trabajo se ha beneficiado de las ayudas a la investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: 95/0050-02; 97/0051-01 y 00/0010-01), y de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (96/014 y 00/020).

*Recibido:* 14 de marzo de 2002.

*Aceptado:* 27 de septiembre de 2002.

(Particulate air pollution and health in Valencia [Spain] 1994-1996)

---

---

## Resumen

**Objetivo:** Estimar la asociación a corto plazo entre los valores de contaminación atmosférica por partículas en suspensión y diferentes indicadores de morbilidad y mortalidad en la ciudad de Valencia.

**Métodos:** Estudio ecológico de series temporales en el que se relacionan las variaciones diarias en los valores de contaminación atmosférica por humos negros e indicadores de mortalidad, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias en la ciudad de Valencia, durante el período 1994-1996. La magnitud de la asociación se estimó mediante regresión autorregresiva de Poisson utilizando modelos aditivos generalizados. Se examinó la forma de la relación, el efecto retardado de la contaminación y la posible modificación de efecto por otros contaminantes o períodos del año.

**Resultados:** Existe una asociación significativa entre los valores de partículas en suspensión y varios indicadores analizados en Valencia. La forma de dicha relación es lineal. Un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en los valores diarios de humos negros se asoció con un incremento del 1,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-2,7%) en el número de defunciones del día siguiente. El mismo incremento en la contaminación se asoció con un aumento del 1,5% (0,1-2,8%) en las defunciones por causa circulatoria, en un 1,3% (0,0-2,6%) en los ingresos por causas circulatorias y en un 5,4 (0,6-10,4%) en el número de visitas a urgencias por asma. Esta asociación no está confundida por los valores de otros contaminantes. No se encontró asociación de los humos negros con la mortalidad por enfermedades respiratorias, los ingresos hospitalarios por enfermedades cerebrovasculares ni las visitas a urgencias por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Conclusiones:** Este estudio proporciona evidencia de que los valores de partículas en suspensión en Valencia se asocian con las urgencias por asma, los ingresos por enfermedades circulatorias y las defunciones diarias. La asociación encontrada es consistente con los resultados de otros estudios realizados y es coherente con conocimientos recientes sobre los mecanismos fisiopatológicos.

## Summary

**Objective:** To estimate the short-term association between levels of air pollution due to suspended particulates and several indicators of morbidity and mortality in the city of Valencia, Spain.

**Methods:** We performed an ecological time-series study. Daily levels of air pollution from black smoke were related to indicators of mortality, hospital admissions, and visits to emergency departments in the city of Valencia between 1994 and 1996. The magnitude of the association was estimated through Poisson autoregression using generalized additive models. The form of the relationship, the delayed effect of pollution, and the possible modification of this effect by other pollutants or periods of the year were assessed.

**Results:** A significant association was found between levels of suspended particulates and several of the indicators analyzed in Valencia. The form of this relationship was linear. An increment of 10 µg/m<sup>3</sup> in the daily levels of black smoke was associated with an increase of 1.8% (95% confidence interval: 0.9-2.7%) in the number of deaths on the following day. The same increment in pollutant levels was associated with an increase of 1.5% (0.1-2.8%) in deaths from all cardiovascular causes, an increase of 1.3% (0.0-2.6%) in admissions for all cardiovascular diseases and in an increase of 5.4% (0.6-10.4%) in the number of emergency visits for asthma. This association was not confounded by levels of other pollutants. Black smoke was not associated with mortality from respiratory diseases, with hospital admissions for cerebrovascular diseases, or with emergency visits for chronic obstructive pulmonary disease.

**Conclusions:** This study provides evidence that levels of suspended particles in Valencia are associated with emergency visits for asthma, hospital admissions for cardiovascular diseases, and daily deaths. The association found is consistent with the results of previous studies and fits with recent knowledge of psychopathological mechanisms.

**Palabras clave:** Contaminación atmosférica. Partículas en suspensión. Mortalidad. Ingresos hospitalarios. Visitas a urgencias. Enfermedades circulatorias. Asma. EPOC. Series temporales.

**Key words:** Air pollution. Suspended particles. Mortality. Hospital admissions. Emergency visits. Cardiovascular diseases. Asthma. COPD. Time series.

## Introducción

En los últimos años una larga serie de trabajos ha puesto de manifiesto la relación entre contaminación atmosférica y diferentes indicadores de salud, incluso con valores de contaminación considerados moderados o bajos. Los estudios llevados a cabo en numerosas ciudades como las incluidas en el proyecto APHEA en Europa<sup>1-4</sup>, en el estudio NMMAPS en los EE.UU.<sup>5</sup> y en otras partes del mundo<sup>6,7</sup> ponen de manifiesto que la contaminación atmosférica sigue representando un riesgo para la salud de la población. En España los resultados de estudios en ciudades como Barcelona<sup>8-10</sup>, Madrid<sup>11,12</sup>, Valencia<sup>13-15</sup> y el conjunto de las ciudades participantes en el proyecto EMECAM<sup>16-18</sup> indican, de igual modo, la existencia de una relación significativa entre contaminación atmosférica y salud.

La mayoría de los estudios incluyen las partículas en suspensión, y con gran consistencia los resultados muestran una asociación positiva con los indicadores de salud<sup>19</sup>. La contaminación por partículas se mide utilizando distintos tipos de indicadores: en Europa, tradicionalmente se ha utilizado el total de partículas en suspensión (TSP) o los humos negros como indicadores de la contaminación por partículas. Este último indicador refleja la concentración de partículas carbonosas en el aire menores de 4,5 micras de diámetro<sup>20</sup>. En la nueva directiva europea sobre calidad del aire<sup>21</sup> se establece que el indicador que se debe medir debe ser las partículas con diámetro aerodinámico menor de 10 micras, conocidas como PM<sub>10</sub>. Por otro lado, los últimos trabajos epidemiológicos y toxicológicos sugieren que son las partículas finas<sup>22</sup> (con diámetro inferior a 2,5 micras [PM<sub>2,5</sub>]) o las ultrafinas<sup>23</sup> (menos de 0,1 micras de diámetro) las que poseen mayor capacidad tóxica.

Para poder proporcionar estimadores del posible impacto en salud, los estudios epidemiológicos que analizan la relación a corto plazo entre contaminación atmosférica y salud deben tener la calidad y validez suficientes. Para ello son necesarios un diseño adecuado, la obtención de datos fiables (de las variables respuesta, exposición y control) y un método de análisis que tenga en cuenta los factores implicados en la relación contaminación-salud, así como su relación funcional. En este sentido, es importante valorar la relación dosis-respuesta entre el contaminante y el indicador en salud, la estructura de su relación dinámica (es decir, la secuencia temporal de la asociación), así como la posible confusión y modificación de los estimadores ob-

tenidos debidas a otros contaminantes o a variaciones estacionales<sup>24</sup>.

Además de la validez interna, es importante evaluar la consistencia de los resultados obtenidos con otros estudios y la coherencia en cuanto a la asociación con diferentes indicadores de salud<sup>25</sup>. Este principio consiste, básicamente, en valorar los resultados alcanzados para indicadores de salud relacionados entre sí, cuestión que solamente puede ser evaluada de forma adecuada si el análisis se ha llevado a cabo en la misma localización geográfica, en similares períodos y aplicando una metodología estandarizada.

El objetivo principal de este estudio es estimar la asociación a corto plazo entre los valores de contaminación atmosférica por partículas en suspensión y diferentes indicadores de morbilidad y mortalidad en la ciudad de Valencia, valorando la consistencia y la coherencia de los resultados. Al mismo tiempo se pretende revisar los aspectos metodológicos fundamentales en este tipo de estudios.

## Material y métodos

Se trata de un estudio de series temporales en el que se relacionan las variaciones diarias en los valores de contaminación atmosférica y de diferentes indicadores de salud en Valencia para el período 1994-1996.

### Datos

En la tabla 1 se exponen los indicadores de salud incluidos en el estudio, las fuentes de información, las poblaciones de referencia y el número diario de casos correspondiente. Para hacer comparables las magnitudes de los diferentes indicadores se presentan también como la tasa de incidencia diaria para una población hipotética de 1.000.000 habitantes. Del Registro de Mortalidad se obtuvo la información del número diario de defunciones en Valencia por todas las causas excepto las externas (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.ª edición [CIE-9]: 1-799), mortalidad por causas del aparato circulatorio (CIE-9: 390-459) y mortalidad por causas respiratorias (CIE-9: 460-519). De la revisión de todas las historias clínicas de urgencias médicas en personas mayores de 14 años del Hospital Clínico Universitario de Valencia durante los años 1994 y 1995 se obtuvo el número diario de casos

**Tabla 1. Indicadores de salud estudiados, cobertura, fuentes de información y descriptivos. Valencia 1994-1996**

	Cobertura	Fuente	Número diario de casos	Tasa de incidencia diaria (por un millón de habitantes)		
				Todo el período	Semestre cálido <sup>a</sup>	Semestre frío <sup>a</sup>
Mortalidad	Toda la ciudad (746.683 habitantes)	Registro de mortalidad				
Todas las causas menos externas			16,1	21,5	19,7	23,2
Causas circulatorias			6,2	8,3	7,3	9,3
Causas respiratorias			1,5	2,0	1,6	2,4
Visitas a urgencias <sup>b</sup>	Área de referencia del Hospital Clínico (207.602 habitantes)	Revisión activa de hojas de urgencias				
Asma			1,0	5,0	4,5	5,5
EPOC			1,8	9,0	6,5	11,5
Ingresos hospitalarios	Área de referencia de los hospitales Clínico y La Fe (376.681 habitantes)	Base de datos hospitalarios (CMBD)				
Enfermedades circulatorias			7,0	17,5	16,5	18,5
Enfermedades cardíacas			3,9	9,8	9,3	10,5
Enfermedades cerebrovasculares			1,5	3,8	3,5	4,0

<sup>a</sup>Semestre cálido: mayo a octubre. Semestre frío: noviembre a abril. <sup>b</sup>Período 1994-1995.

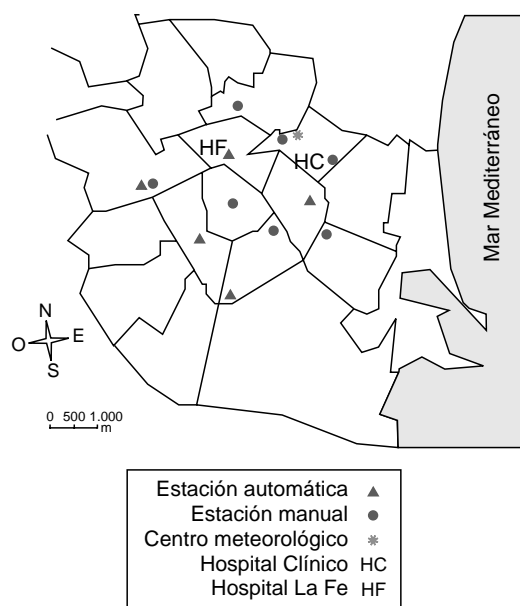
diagnosticados de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El procedimiento de recogida de datos de las visitas a urgencias y su fiabilidad se han descrito anteriormente<sup>26</sup>. Por último, el número diario de ingresos hospitalarios por enfermedades del aparato circulatorio (CIE-9: 390-459), de enfermedades cardíacas (CIE-9: 410-414, 427, 428) y de enfermedades cerebrovasculares (CIE-9: 430-438) en los dos principales hospitales de la ciudad (Hospital Clínico Universitario y Hospital Universitario La Fe) se obtuvo de las bases de datos de los registros del Conjunto Mínimo de Bases de Datos hospitalarios (CMBD). Únicamente se incluyeron los ingresos urgentes, a fin de examinar los efectos agudos de la contaminación. Por otro lado, para los tres tipos de indicadores se excluyeron los casos de personas no residentes en la ciudad.

Los valores de contaminación atmosférica se recogieron de la red de vigilancia de la ciudad. Las estaciones de medición seleccionadas para el estudio cumplieron los criterios siguientes: estar orientadas a monitorizar los valores de inmisión de la población, no haber sido sometidas a cambios de emplazamiento y presentar datos válidos en más del 75% de los días de estudio. Se incluyeron seis captadores manuales (para los datos de humos negros) y cinco estaciones automáticas (para el resto de contaminantes) (fig. 1). La correlación entre las diferentes estaciones varió de 0,30 a 0,62 para la red manual (humos negros) y de 0,46 a 0,78 en la red automática (contaminantes gaseosos). En la tabla 2 se exponen los descriptivos correspondientes a las variables de contaminación y a las meteorológicas, así como el método de determinación analítica para las primeras. No se dispuso de información de PM<sub>10</sub> durante el período de estudio y, aunque sí se

medía el total de partículas en suspensión, los datos disponibles eran menos completos que los de los humos negros.

En la tabla 3 se puede observar las correlaciones entre estas variables. Los humos negros, el SO<sub>2</sub> y el CO presentan en Valencia un patrón estacional simi-

**Figura 1. Mapa de la ciudad de Valencia con indicación de los distritos municipales. Ubicación de las estaciones manuales (círculo) y de las estaciones automáticas (triángulo) incluidas en el estudio. La estación meteorológica se indica con una estrella. Localización del Hospital Clínico Universitario (HC) y del Hospital Universitario La Fe (HF).**



**Tabla 2. Descriptivos y método de determinación analítica de las variables de contaminación atmosférica y descriptivos de las variables meteorológicas de Valencia, período 1994-1996**

	Método de determinación	Todo el período			Semestre cálido <sup>a</sup>	Semestre frío <sup>a</sup>
		Media	Mínimo	Máximo	Media	Media
Humos negros 24 h ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Reflectometría	44,2	8,0	136,2	37,2	51,3
SO <sub>2</sub> 24 h ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Fluorescencia ultravioleta	25,6	4,4	68,4	21,6	29,7
NO <sub>2</sub> 24 h ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Quimioluminiscencia	66,8	11,9	155,1	66,8	66,9
CO 24 h ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	Absorción infrarroja	2,75	0,25	6,71	2,23	3,28
O <sub>3</sub> 8 h ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Absorción ultravioleta	45,5	10,2	125,0	54,2	36,6
Temperatura media diaria (°C)		18,6	6,5	33,8	22,9	14,3
Humedad relativa (%)		63,2	23,0	96,0	65,3	61,0

<sup>a</sup>Semestre cálido: mayo a octubre. Semestre frío: noviembre a abril.

lar con valores más elevados en invierno y más bajos en verano. El ozono presenta un patrón estacional distinto con una correlación positiva con la temperatura. Por último, el NO<sub>2</sub> no presentó un patrón claro, pero sí una correlación positiva, aunque baja, con humos negros y SO<sub>2</sub>.

Los datos de las variables meteorológicas se obtuvieron de la estación meteorológica de Valencia, situada en los Jardines de Viveros de la ciudad (fig. 1). Este emplazamiento se prefirió al del aeropuerto ya que refleja de manera más cercana la situación meteorológica en la ciudad. Los casos semanales de gripe se obtuvieron de los registros del sistema de declaración de enfermedades (sistema EDO).

Por último, hay que destacar que se contó con la totalidad de los datos en las series correspondientes a defunciones, ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, incidencia de gripe, temperatura, humedad y humos negros. En el caso de los contaminantes gaseosos el porcentaje de valores perdidos no alcanzó el 0,1% (un día).

#### Método

El modelo teórico sobre el que se sustentan las

bases para el análisis de las series de indicadores en salud asume algunas hipótesis. La más importante es que las variaciones diarias en el número de defunciones o ingresos hospitalarios pueden explicarse, en parte, por factores que varían en el tiempo (p. ej., fenómenos meteorológicos o incidencia de gripe)<sup>27</sup>. En consecuencia, estas variables deben ser consideradas para controlar la posible confusión en la estimación del efecto entre los indicadores de salud y los contaminantes atmosféricos. Otra asunción importante es que el número de acontecimientos diarios (defunciones, urgencias, ingresos hospitalarios) sigue un proceso de Poisson no estacionario y con sobredispersión. En consecuencia, la magnitud de la asociación se estima mediante una autorregresión de Poisson. Por último, se entiende que la relación entre los indicadores de salud y las otras variables no tiene por que ser lineal; por ello, para el análisis se utilizan modelos aditivos generalizados (GAM) que permiten la incorporación de funciones de suavizado no paramétricas, de modo que el efecto de las variables se puede controlar sin fijar la forma de su relación con la variable respuesta<sup>28</sup>.

El método de análisis empleado se estructuró en dos fases: en la primera se construyó un modelo basal para cada indicador de salud que se pretendía analizar, y en él se incluyeron las principales variables confuso-

**Tabla 3. Correlación de Pearson entre las variables meteorológicas y contaminantes atmosféricos. Valencia, período 1994-1996**

	Temperatura	Humedad	Humos negros	SO <sub>2</sub> 24 h	NO <sub>2</sub> 24 h	CO 24 h	O <sub>3</sub> 8 h
Temperatura	1	0,07	-0,41	-0,42	-0,12	-0,55	0,45
Humedad		1	0,07	-0,18	0,11	-0,02*	-0,10
Humos negros			1	0,63	0,36	0,64	-0,57
SO <sub>2</sub>				1	0,28	0,74	-0,35
NO <sub>2</sub>					1	0,05*	-0,27
CO						1	-0,42
O <sub>3</sub>							1

Todas las variables como medias diarias excepto el ozono (máxima media móvil de 8 h).

\*p > 0,05.

ras (estacionalidad y tendencia a largo plazo, periodicidad semanal, temperatura y humedad relativa, incidencia de gripe y acontecimientos no habituales [huelga de médicos en mayo 1995]); en la segunda fase se introdujeron los contaminantes a estudio en el modelo basal. En nuestro caso la variable de humos negros se incorporó primero en forma no paramétrica y, mediante un test de bondad de ajuste que compara las razones de verosimilitudes de los dos modelos, se comprobó su adaptación a la forma lineal. En caso de linealidad se obtuvo el estimador paramétrico de la asociación. Por último se comprobó la correlación seriada hasta el sexto orden y, en caso de existir, se controló mediante la introducción de los términos autorregresivos necesarios. Modelo y procedimiento han sido descritos anteriormente<sup>29</sup>.

Dado que el efecto de las partículas sobre la salud puede no ser inmediato sino ocurrir algún día después de la exposición<sup>30</sup>, se realizó una exploración de la relación dinámica evaluando el efecto de las partículas desde el mismo día de la exposición (retardo 0) hasta 5 días después. Por razones de síntesis y comparabilidad, se decidió utilizar promedios de la concentración de contaminantes en lugar de retardos. Así se evita también el riesgo de presentar únicamente los valores más significativos (usualmente positivos) cuando se han llevado a cabo comparaciones múltiples. Los promedios se seleccionaron basándose en los resultados propios y en los seleccionados en otros trabajos de la bibliografía<sup>30,31</sup>.

Además de las partículas en suspensión otros contaminantes pueden causar un efecto para la salud<sup>20</sup>. Aunque cada uno se mide (y se regula) por separado, en la vida real respiramos una mezcla de partículas y gases distinta en cada ambiente. Por ello, cuando se evalúa el efecto de uno de los contaminantes en una ciudad se debe tener en cuenta el resto de contaminantes. En nuestro estudio se valoró tanto la confusión como la modificación de efecto que las variaciones de los contaminantes gaseosos hubieran podido causar sobre los estimadores de las partículas.

En primer lugar, se valoró la confusión mediante la comprobación del cambio producido en los coeficientes de las partículas al introducir, alternativamente, cada uno de los otros cuatro contaminantes. En segundo lugar, se comprobó la posible modificación de efecto. Para ello, se utilizó un modelo de interacción entre el indicador de partículas y las cuatro categorías determinadas por los cuartiles del mismo indicador del contaminante gaseoso.

Varios estudios<sup>31,32</sup> han demostrado que el efecto de las partículas puede ser distinto según la época del año. Con objeto de evaluar esta posible modificación del efecto se utilizó un modelo que incluía la concentración de partículas, la variable calor (variable indicadora que distingue el semestre cálido [mayo a octubre] del frío) y

la interacción de ambas, para disponer de la estimación del efecto del contaminante en el período frío. Análogamente, se utilizó la variable frío en la construcción del modelo dirigido a captar el efecto en el período cálido. Los resultados de la asociación se presentan como el incremento porcentual esperado en el número diario del indicador de salud correspondiente por incremento en 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los valores de humos negros.

---

## Resultados

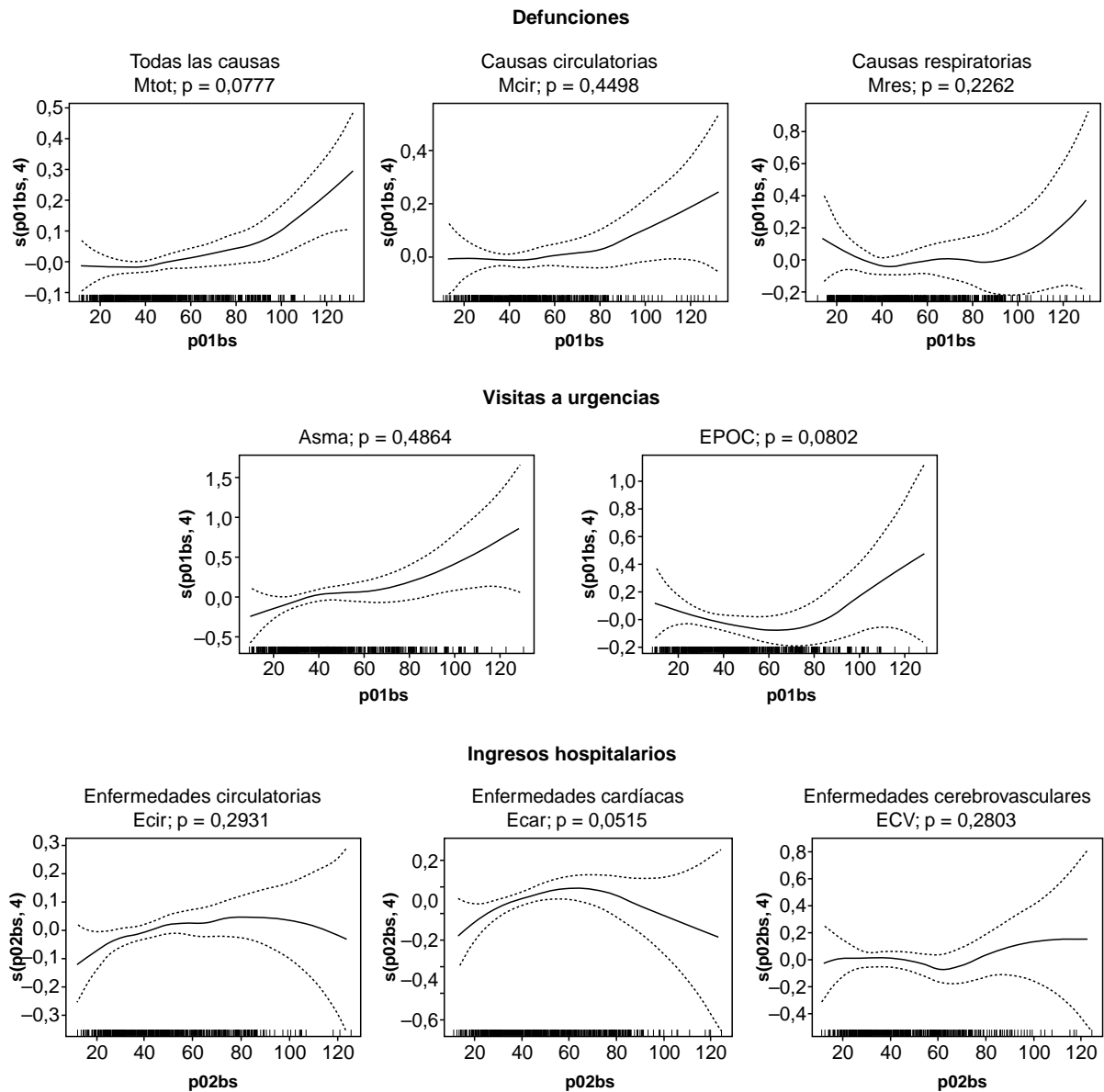
En la figura 2 se ilustra la relación entre cada uno de los indicadores de salud analizados y los valores de humos negros. Aunque algunas de las curvas parecen sugerir formas de la relación no lineales, los resultados de la prueba de contraste indican que en dicha relación no se puede rechazar la asunción de linealidad.

En la figura 3 se expone la secuencia de la relación dinámica entre los valores de humos negros y los diferentes indicadores de salud. El efecto de las partículas sobre la mortalidad parece ser mayor en los primeros 2 días tras la exposición. Por ello, para la mortalidad se eligió el promedio de los retardos 0 y 1 como indicador de la exposición a humos negros. En el caso de las urgencias por asma la secuencia del efecto presenta un patrón similar, por lo que se seleccionó el mismo promedio. Para la EPOC no se observa un efecto, por lo que en orden a la comparabilidad se eligió también el promedio 01. Por último, la relación con las enfermedades del aparato circulatorio presenta una secuencia algo más retardada, por lo que se seleccionó el promedio de los retardos 0, 1 y 2 como indicador de la exposición a humos negros.

En la tabla 4 se resume el resultado de la asociación entre los indicadores de salud y las concentraciones de partículas. Se encontró una asociación significativa con la mortalidad total, la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio y las urgencias por asma. La asociación es cercana a la significación estadística en el caso de los ingresos hospitalarios por enfermedades circulatorias y enfermedades cardíacas. No se encontró asociación con la mortalidad por enfermedades respiratorias, los ingresos hospitalarios por enfermedades cerebrovasculares ni las visitas a urgencias por EPOC.

En la figura 4 se presenta el resultado del análisis para controlar la confusión de los otros contaminantes. En general, los coeficientes de la asociación con humos negros no se vieron alterados sustancialmente al incluir cada uno de los otros contaminantes en los modelos correspondientes. Es de destacar, sin embargo, el cambio en la magnitud de la asociación de humos negros con mortalidad por todas las causas y

Figura 2. Representación gráfica del ajuste no paramétrico de la relación entre los valores de humos negros y cada uno de los indicadores de salud. En cada gráfico se indica el resultado del contraste de la prueba de linealidad correspondiente.

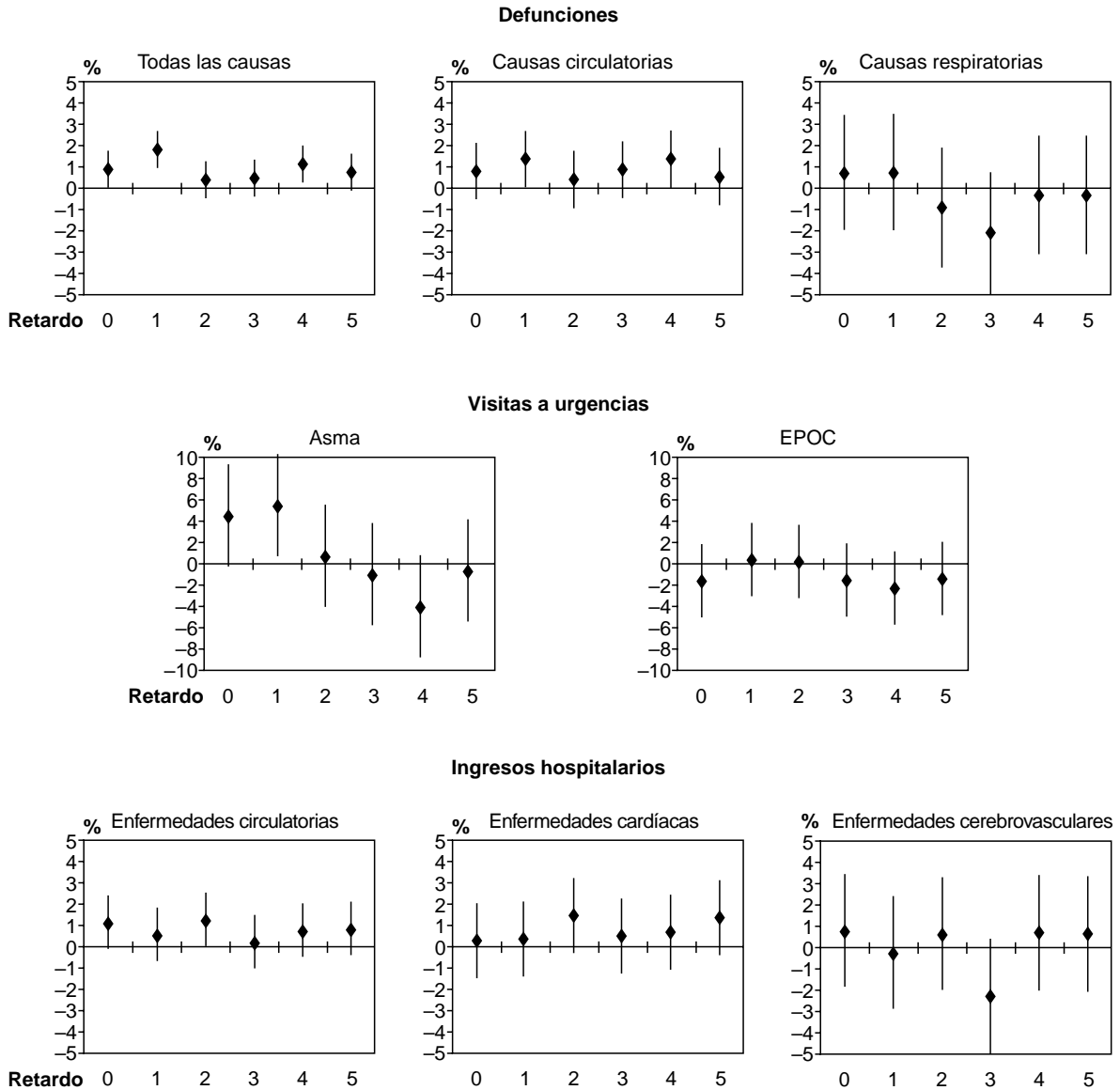


por enfermedades del aparato circulatorio al incluir la variable con las concentraciones de  $SO_2$  en el modelo. También llama la atención la variación de los estimadores de la asociación con ingresos por enfermedades circulatorias. Por un lado, el efecto de la inclusión del  $SO_2$  sobre los coeficientes es distinto del observado con mortalidad, es decir, en este caso la magnitud de la asociación disminuye. Por otro lado, el control por  $NO_2$  y CO conlleva el aumento de la mag-

nitud del estimador central y se alcanza la significación estadística de la asociación.

Las estimaciones de la asociación de las partículas demostraron ser robustas al análisis, considerando los valores de los otros contaminantes. En la figura 5 se ilustra la posible modificación de efecto tanto para defunciones como para ingresos hospitalarios por enfermedades del aparato circulatorio, indicadores que en el análisis anterior habían de-

**Figura 3. Relación dinámica en el tiempo entre contaminación atmosférica por humos negros y los indicadores de salud, desde el día simultáneo (retardo 0) al quinto día después de la exposición. Todos los resultados se exponen como el incremento porcentual (y su intervalo de confianza del 95%) en el número de casos correspondiente a cada indicador de salud (defunciones, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios) asociado con un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en los valores diarios de cada uno de los retardos de humos negros.**



mostrado ser más sensibles a la inclusión de un segundo contaminante. Aunque no se encontró interacción estadísticamente significativa se observa cierta tendencia a obtener estimadores de mayor magnitud a cocentraciones más elevadas de NO<sub>2</sub> y de CO.

Por último, en la figura 6 se observan los estima-

dores para los dos semestres analizados (frío y cálido) junto con el estimador correspondiente a todo el período de estudio. Los coeficientes de la asociación con mortalidad son ligeramente mayores para los meses fríos, en especial para la mortalidad respiratoria y urgencias por asma y EPOC. Por contra, existe un efecto diferente para los ingresos por enfermedades del

**Tabla 4. Asociación entre contaminación atmosférica por humos negros y los indicadores de salud. Todos los resultados se exponen como el incremento porcentual (y su intervalo de confianza [IC] del 95%) en el número de casos correspondiente a cada indicador de salud (defunciones, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios) asociado a un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en los valores diarios de cada uno de los retardos de humos negros. Modelos de un contaminante.**

Indicador	Retardo <sup>a</sup>	Incremento (%) de riesgo (IC de 95%)	Promedio <sup>b</sup>	Incremento (%) de riesgo (IC del 95%)
Mortalidad				
Todas las causas menos externas	1	1,8 (0,9; 2,7)	01	1,7 (0,7; 3,0)
Circulatorias	1	1,5 (0,1; 2,8)	01	1,4 (-0,1; 3,0)
Respiratorias	3	-2,1 (-4,9; 2,8)	01	0,9 (-2,1; 4,0)
Urgencias (> 14 años)				
EPOC	4	-2,4 (-5,8; 1,1)	01	-0,8 (-4,4; 3,0)
Asma	1	5,4 (0,6; 10,4)	01	5,7 (0,6; 11,1)
Ingresos hospitalarios por enfermedades				
Circulatorias	2	1,3 (-0,0; 2,6)	02	1,4 (-0,1; 2,9)
Cardíacas	2	1,4 (-0,4; 3,3)	02	1,0 (-1,0; 3,2)
Cerebrovasculares	3	-2,3 (-5,1; 0,5)	02	0,5 (-2,7; 3,7)

<sup>a</sup>Retardo con el valor de p más bajo en el test de Wald. <sup>b</sup>Promedio de varios retardos (p. ej., 01: promedio de los retardos 0 y 1).

aparato circulatorio, y la asociación es mayor en los meses más calurosos.

## Discusión

Los resultados de este estudio demuestran la relación a corto plazo de la contaminación atmosférica por partículas y distintos indicadores de mortalidad y morbilidad en la ciudad de Valencia durante el período 1994-1996.

El método de análisis utilizado en este estudio introduce algunas variaciones, como el uso de modelos aditivos generalizados, sobre análisis anteriores en Valencia<sup>13-15</sup>. Los resultados obtenidos con los dos métodos proporcionan estimadores del efecto consistentes, aunque con el método utilizado aquí se obtienen resultados más precisos<sup>29</sup>; además permite examinar y controlar formas de relación no lineales entre variables. La asociación lineal de humos negros con los indicadores de salud encontrada en nuestro estudio es consistente con lo encontrado en estudios realizados en los EE.UU.<sup>24,33</sup>, e incluso en España<sup>34</sup>. Ello implica que no se puede asumir un valor umbral por debajo del cual no exista riesgo de efectos adversos para la población.

Los resultados del análisis de los modelos de dos contaminantes sugieren que las asociaciones encontradas no fueron debidas a confusión por otros contaminantes. Sin embargo, debido a la elevada correlación entre humos negros, SO<sub>2</sub> y CO, los estimadores pueden verse afectados por problemas de multicolinealidad. Por ello creemos recomendable no introducir más de dos contaminantes a la vez en los modelos y comparar, posteriormente, los cambios en los coeficientes

del contaminante sujeto a estudio.

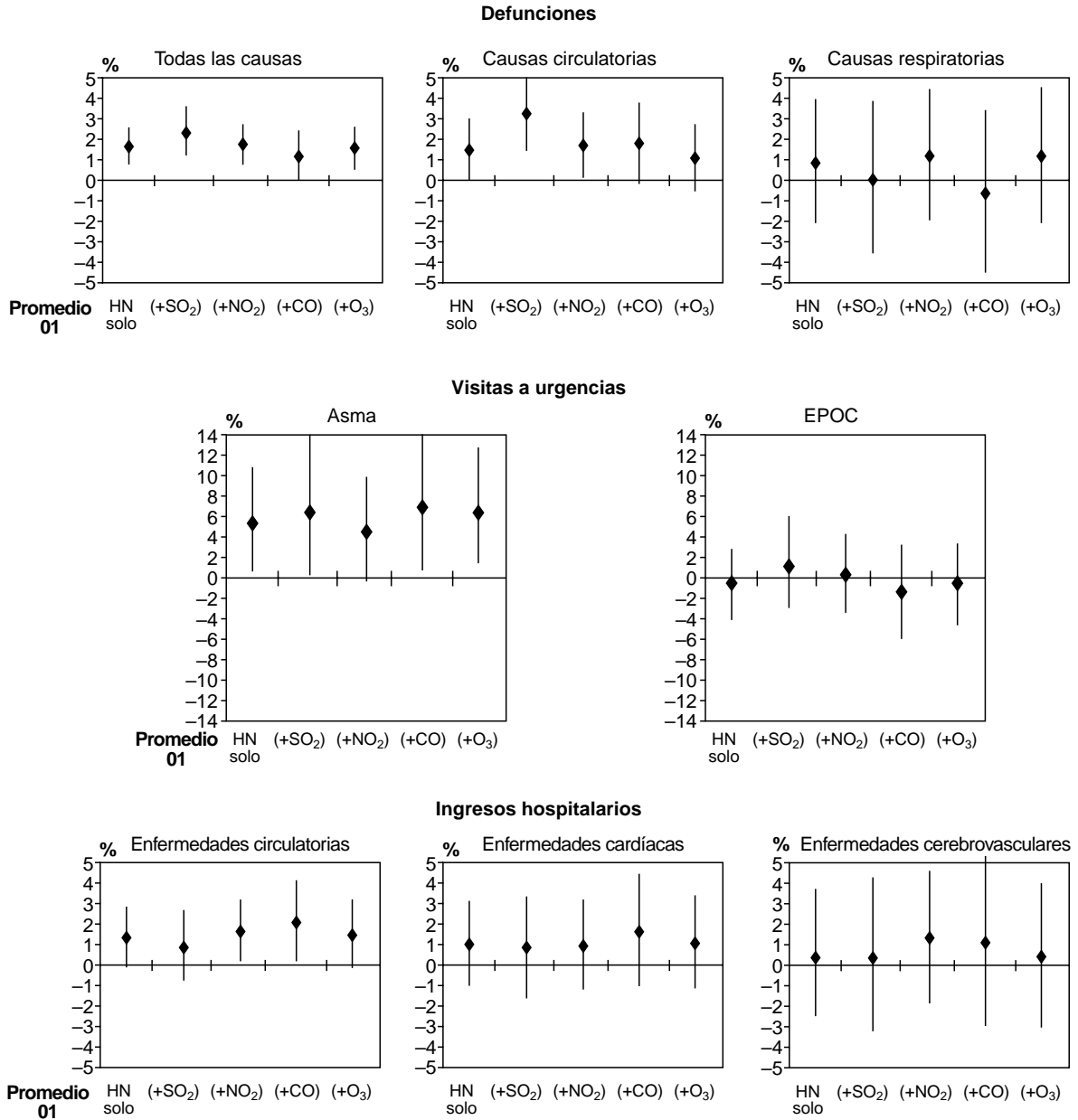
Por otro lado, aunque la correlación con el NO<sub>2</sub> es más baja, los resultados indican que con valores más elevados de NO<sub>2</sub> (y también de CO) el efecto de las partículas es mayor. Este hallazgo concuerda con lo encontrado en el estudio APHEA2<sup>35</sup> y podría indicar que cuando los valores de NO<sub>2</sub> y CO son más elevados las partículas en suspensión proceden en mayor medida de los combustibles del tráfico de vehículos.

Se ha observado un mayor efecto de las partículas sobre los ingresos hospitalarios cardiovasculares durante los meses cálidos. Este hallazgo se ha observado también en otros estudios, especialmente en el área mediterránea<sup>31,32</sup>. Además de la posible interacción biológica entre contaminación atmosférica y la temperatura en el desencadenamiento de procesos cardiovasculares agudos<sup>36</sup>, este hecho podría deberse a diferentes razones: por un lado, la medida de la contaminación atmosférica durante los meses cálidos podría ser un indicador más aproximado de la exposición total de la población, ya que la gente pasa más tiempo en la calle y las ventanas están más tiempo abiertas<sup>37</sup>; por otro lado, podría haber una emigración selectiva de la población en las ciudades durante el período estival, con mayor permanencia de las personas de mayor edad<sup>31</sup>.

Para la mortalidad por causas respiratorias y las urgencias por asma, sin embargo, se ha encontrado cierta diferencia entre los estimadores por estaciones, con valores mayores (aunque no significativos) para los meses de invierno. Un posible argumento a favor de esta diferencia de efecto sería que la exposición a partículas podría incrementar la susceptibilidad de la población de padecer infecciones respiratorias<sup>38</sup>. En un análisis realizado en Filadelfia se encontró que las defunciones por causa cardiovascular en los días de contaminación más alta presentaban infecciones res-



**Figura 4. Efecto de la inclusión de los contaminantes gaseosos en la estimación del riesgo de los humos negros sobre cada uno de los indicadores de salud estudiados. El riesgo está expresado como el incremento porcentual (y su intervalo de confianza del 95%) en el número de casos correspondiente a cada indicador de salud asociado con un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en los valores de humos negros del promedio de los retardos 0 y 1 (para mortalidad e ingresos por asma y por EPOC) y en los valores del promedio de los retardos 0, 1 y 2 para los ingresos hospitalarios.**

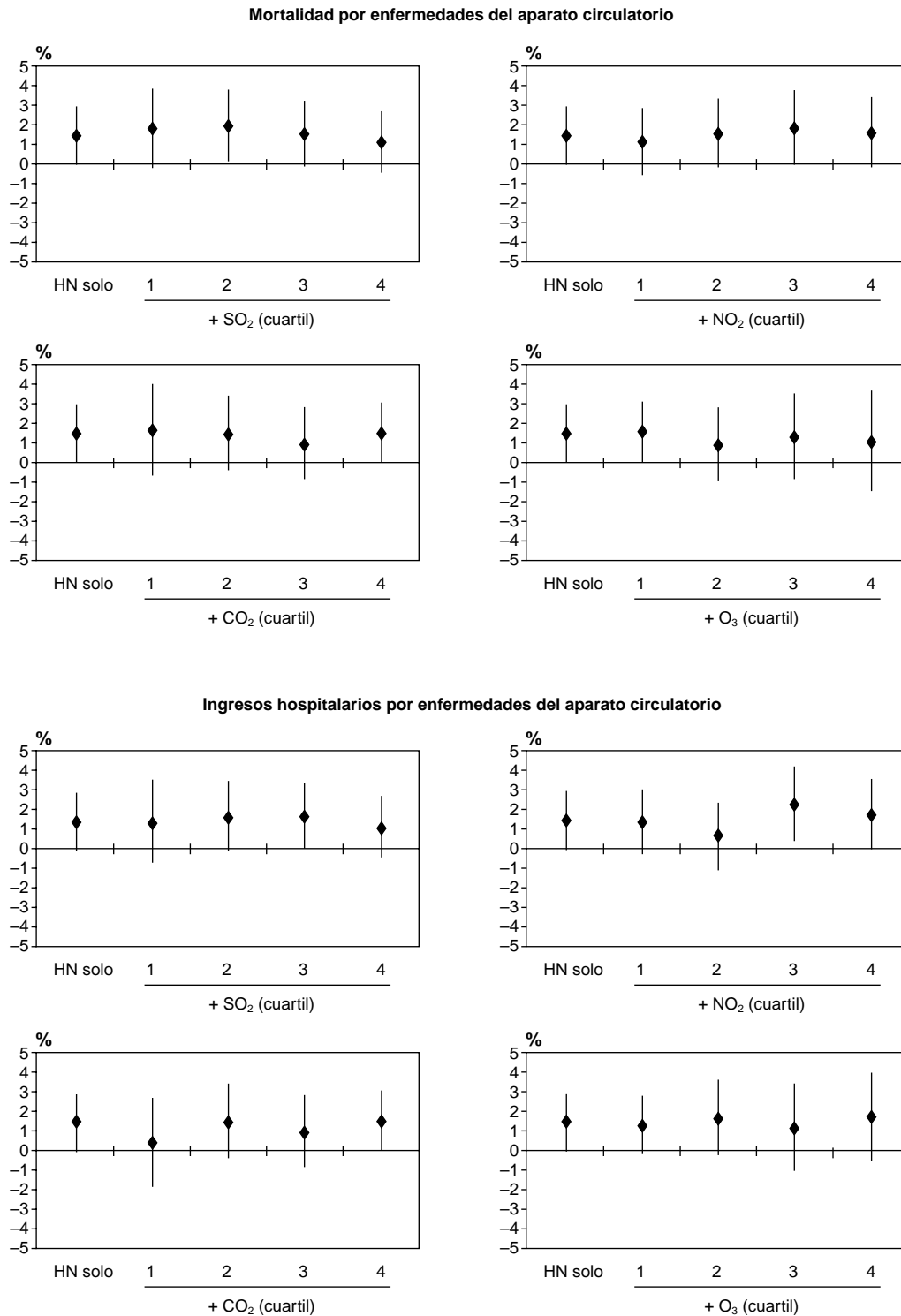


piratorias como causas contribuyentes, mientras que en los días de contaminación más baja esto no ocurría<sup>39</sup>.

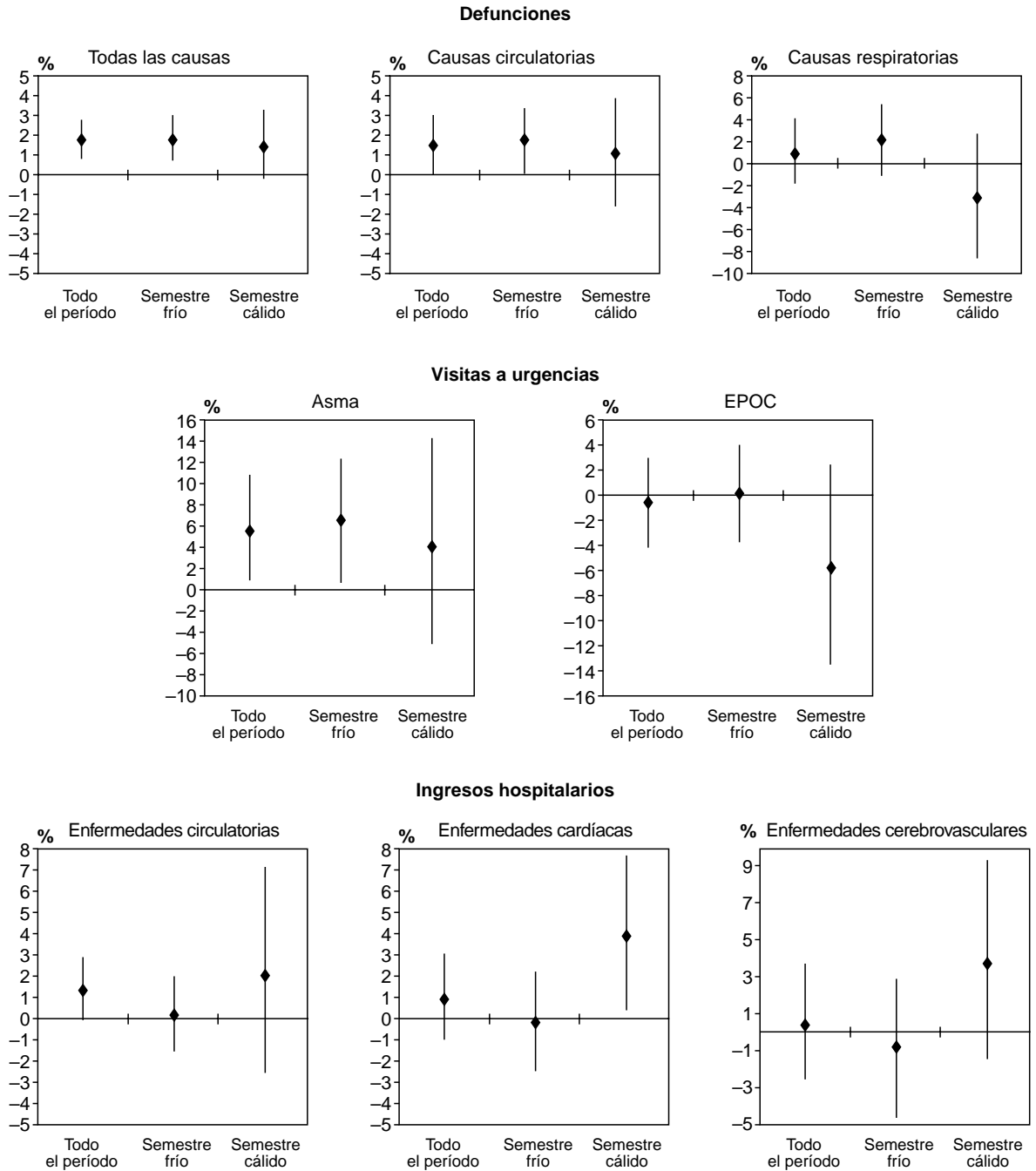
La magnitud de las asociaciones encontradas varía según los indicadores estudiados, y es parecida para las defunciones y los ingresos hospitalarios, y sensi-

blemente mayor para las urgencias por asma. La asociación no fue significativa en la mortalidad por causas respiratorias, las urgencias por EPOC ni los ingresos por enfermedades cerebrovasculares. Sin embargo, en otros estudios realizados en Valencia se ha encontra-

**Figura 5. Análisis estratificado de la asociación de humos negros con la mortalidad (a) y los ingresos hospitalarios (b), ambas por causas del aparato circulatorio, según cuartiles de los contaminantes gaseosos. El riesgo está expresado como el incremento porcentual (y su intervalo de confianza del 95%) en el número de casos correspondiente a cada indicador de salud asociado a un incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los valores de humos negros del promedio de los retardos 0 y 1 (para mortalidad) y en los valores del promedio de los retardos 0, 1 y 2 para los ingresos hospitalarios. Los contaminantes gaseosos se introdujeron en los mismos retardos que los humos negros.**



**Figura 6. Asociación entre contaminación atmosférica por humos negros y los indicadores de salud, para todo el período y para los semestres frío (noviembre a abril) y cálido (mayo a octubre). El riesgo está expresado como el incremento porcentual (y su intervalo de confianza del 95%) en el número de casos correspondiente a cada indicador de salud asociado con un incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los valores de humos negros del promedio de los retardos 0 y 1 (para mortalidad e ingresos por asma y por EPOC) y en los valores del promedio de los retardos 0, 1 y 2 para los ingresos hospitalarios.**



**Tabla 5. Resumen de los estimadores de los efectos adversos agudos demostrados para las partículas en estudios epidemiológicos de series temporales, expresados como el incremento porcentual aproximado por aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> en los valores diarios de partículas**

Estudio	Pope y Dockery <sup>19</sup>	Pope <sup>22</sup>	APHEA <sup>a</sup>		MISA <sup>b</sup>	NMMAAPS <sup>c</sup>
Tipo de estudio	Revisión	Revisión	Estudio multicéntrico		Estudio multicéntrico	Análisis combinado
Contaminante	PM <sub>10</sub>	PM <sub>2,5</sub>	PM <sub>10</sub>	Humos negros	PM <sub>10</sub>	PM <sub>10</sub>
<b>Mortalidad</b>						
Todas las causas	0,8	1,8	0,6	0,6	1,3	0,5
Cardiovasculares	1,4	2,8	0,2	0,4	1,4	0,7
Respiratorias	3	6	0,6 NS	0,8	2,1	
<b>Ingresos hospitalarios/visitas a urgencias</b>						
Asma	2	4	1,1	0,7 NS		
EPOC	2,5	5	1,0	0,2 NS		
Enfermedades respiratorias	0,8	1,6	1,0	0,1 NS	2,4	2,0
Enfermedades cardiovasculares	0,7	1,4	0,5	0,8	1,1	1,2

<sup>a</sup>APHEA: estudio multicéntrico europeo sobre los efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica en la salud. Todos los resultados corresponden a los del proyecto APHEA2 (35 ciudades para el estudio de mortalidad<sup>35</sup> y ocho para ingresos [sólo 5 en el caso de humos negros])<sup>41,42</sup> excepto los de mortalidad por causas específicas que corresponden a los del proyecto APHEA-1. En este caso los estimadores para PM<sub>10</sub> corresponden a TSP y a sólo dos ciudades (cuatro en el caso de humos negros)<sup>2</sup>. Los ingresos por asma corresponden a personas de 15 a 64 años y los ingresos por EPOC y asma a personas de 65 y más años<sup>42</sup>.

<sup>b</sup>MISA: metaanálisis de los estudios de los efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica en ocho ciudades italianas<sup>31</sup>. Los datos originales de contaminación atmosférica en seis de las ciudades participantes corresponden a TSP, que fueron convertidos a PM<sub>10</sub> mediante la aplicación de un factor de conversión.

<sup>c</sup>NMMAAPS: estudio sobre la relación de la contaminación atmosférica con la mortalidad y la morbilidad en los EE.UU. Los indicadores de mortalidad incluyen el estudio en 20 ciudades y los de morbilidad en 14 ciudades<sup>5</sup>. Lo indicado en mortalidad cardiovascular corresponde a mortalidad por causas cardiovasculares y respiratorias.

NS: los resultados no alcanzan la significación estadística (intervalo de confianza del 95%).

do relación significativa entre las urgencias por EPOC con otros contaminantes, como el O<sub>3</sub> y el CO<sup>40</sup>.

En general, los resultados obtenidos en Valencia se encuentran en el espectro de los obtenidos en otros estudios (tabla 5). A la hora de comparar nuestros resultados con los de la bibliografía hay que considerar tres aspectos importantes: por un lado, la mayoría de los estudios provienen de Norteamérica, con características ambientales, sociales y de sistemas de información sanitaria distintas de las nuestras; por otro lado, el indicador de contaminación por partículas rara vez se corresponde con el que nosotros hemos dispuesto (humos negros) excepto en el estudio APHEA<sup>35</sup>; por último, los resultados de la tabla 5 provienen de la combinación de resultados individuales de un número considerable de estudios, por lo que su precisión será mayor que la obtenida en Valencia.

Para la mortalidad los estimadores del efecto en Valencia son algo más elevados que los obtenidos en los EE.UU. y se asemejan más a los obtenidos en el estudio italiano<sup>31</sup>. Tanto en Italia como en el proyecto APHEA se ha encontrado cierto patrón norte-sur con un efecto de la contaminación mayor en las ciudades con temperatura media más alta. En concreto, las ciudades incluidas en el proyecto APHEA que se situaron por encima del percentil 75 de la distribución de la temperatura media presentaron un incremento del riesgo del 0,8 y el 0,7%, para PM<sub>10</sub> y humos negros, respectivamente, frente al 0,6% global<sup>35</sup>. En el estudio APHEA

no se encontró asociación significativa de partículas (PM<sub>10</sub>) con la mortalidad respiratoria, al igual que sucedió en Valencia con los humos negros. En cuanto a los indicadores de morbilidad, los resultados para enfermedades cardiovasculares en Valencia concuerdan con los obtenidos en los otros estudios<sup>41</sup>. Por otro lado, en el estudio APHEA2 no se encontró una asociación significativa entre humos negros e ingresos por enfermedades respiratorias<sup>42</sup>, similar a lo encontrado en Valencia.

A la hora de interpretar los resultados obtenidos hay que tener en cuenta que el estudio presenta algunas limitaciones: el corto período analizado (2 años para las series de urgencias), junto con el número escaso de algunos indicadores de salud, resulta en estimadores poco precisos; por otro lado, al tratarse de riesgos pequeños el error aleatorio podría tener una influencia relativa importante en los estimadores obtenidos. Por ello es recomendable llevar a cabo estudios multicéntricos que permitan reducir este problema y explorar los factores que pudieran explicar la heterogeneidad en los resultados.

Las limitaciones del uso de los datos sobre ingresos en estudios epidemiológicos se han planteado anteriormente, tanto de manera general<sup>43</sup> como específica, para los estudios de contaminación atmosférica<sup>44</sup>. El análisis de la calidad de las bases de datos del CMBD en la Comunidad Valenciana ha evidenciado pocos errores en la gestión de los datos, excepto en la residen-

cia<sup>43</sup>. Este problema podría producir un sesgo de mala clasificación, que sería no diferencial, ya que no parece lógico que los errores en los datos sobre residencia del paciente (u otros campos) se relacionen con las variaciones diarias de partículas en suspensión. Por otro lado, un estudio llevado a cabo en Canadá<sup>45</sup> puso de manifiesto un buen grado de concordancia ( $\kappa$ : 0,84) en la clasificación de las enfermedades cardíacas.

Otro motivo de crítica para el uso de los datos de visitas y/o ingresos hospitalarios es el posible efecto de los reingresos en los estimadores obtenidos. En otro reciente estudio en Canadá<sup>44</sup> se ha investigado este tema construyendo dos tipos de series de ingresos: una para pacientes con un solo ingreso durante el período de estudio y otra con los pacientes con múltiples ingresos. Los estimadores de efecto no difirieron o fueron más pequeños en el caso de pacientes con más de un ingreso. Esta evaluación sugeriría que el efecto de incluir las visitas repetidas sería, en caso de ocurrir, hacia la nulidad. Por otro lado, se debería tener en cuenta que el número de ingresos hospitalarios en un día concreto depende de la disponibilidad del sistema sanitario, y en situaciones epidémicas, por ejemplo, puede haber una disponibilidad limitada de camas hospitalarias. En este sentido, se ha argumentado que dado que el análisis efectuado se basa en las variaciones diarias esto no debería producir graves distorsiones<sup>31</sup>. En cualquier caso, la puesta en marcha reciente de este sistema de información (CMBD), sus objetivos orientados a la gestión sanitaria y las posibles fuentes de error en los datos recomiendan precaución a la hora de interpretar los resultados en estudios epidemiológicos en los que se hayan utilizado.

Un último aspecto que cabe considerar se relaciona con el diseño utilizado. Una crítica común a los estudios de series temporales es su naturaleza ecológica. Sin embargo, cuando el interés se centra en valorar la relación entre las variaciones en el tiempo y los distintos contaminantes, en salud a escala poblacional, el diseño de series temporales tiene validez, además de ser eficiente y de utilidad para la actuación en salud pública. La limitación fundamental de este diseño es que las estimaciones que se obtienen únicamente nos permiten medir los acontecimientos desencadenados por la contaminación a corto plazo. Por ello, para valorar de forma adecuada el impacto, a corto y largo plazo, de la contaminación sobre la salud (p. ej., años de vida perdidos) se necesitan estudios de cohortes.

A pesar de la consistencia de los resultados de los estudios epidemiológicos, la falta de una explicación del mecanismo fisiopatológico ha hecho que se cuestionara dicha asociación como causal, generando un interesante debate entre unos autores que consideraban la evidencia suficiente y abogaban por una intervención más decidida<sup>39,46,47</sup>, por un lado, y otros autores que cuestionaban que el impacto en salud estuviera causado por las

partículas<sup>48,49</sup>. Todo esto ha constituido un impulso para la investigación toxicológica y para más estudios epidemiológicos que han aportado evidencias más firmes acerca de la coherencia biológica y la robustez de los resultados. Dada la vía de entrada de las partículas, existen menos dudas acerca de los mecanismos que podían causar problemas respiratorios, causando daño oxidativo o inflamación pulmonar<sup>22,50</sup>. Sin embargo, la plausibilidad biológica de la asociación de la contaminación atmosférica por partículas con el sistema cardiovascular era cuestionada.

En los últimos años se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos<sup>51</sup>. Una de las principales hipótesis es que las partículas inducen una activación de algunos mediadores que provocan un incremento de la coagulabilidad sanguínea<sup>52,53</sup>. Otros mecanismos estudiados están relacionados con el control autonómico cardíaco en los que se ha demostrado una asociación significativa de las partículas con un aumento de la frecuencia cardíaca y con la disminución de su variabilidad<sup>54-56</sup>. De forma reciente también se ha encontrado una asociación de las partículas con la hipertensión arterial<sup>57</sup>. Por último, en estudios experimentales en humanos se han encontrado cambios inflamatorios y un incremento de valores de fibrinógeno, leucocitos y plaquetas en la zona alveolar asociados con partículas<sup>58,59</sup>.

Dos cuestiones relacionadas con la medida de la exposición, tal como se ha utilizado en este trabajo, merecen mención. Una de ellas hace referencia a una limitación general de los estudios que utilizan estaciones medidoras del ambiente exterior. Debido a las diferencias individuales entre lo medido por las estaciones y por monitores personales, se ha puesto en duda la asociación encontrada en estudios de series temporales. Sin embargo, cuando se han comparado las variaciones diarias de las partículas entre los dos tipos de medidas, se ha encontrado una correlación alta<sup>61</sup>. Por otro lado, el examen estadístico de las implicaciones del error de medida de la exposición en este tipo de estudios sugiere que el posible error derivaría en un sesgo que, en todo caso, subestimaría la asociación encontrada<sup>61</sup>.

La otra cuestión se refiere al contaminante utilizado en este estudio: los humos negros. A pesar de haber sido sustituido por las PM<sub>10</sub> en los estándares de la Unión Europea<sup>21</sup>, hay estudios que indican que son un buen marcador de los efectos de las partículas sobre la salud<sup>62,63</sup>. Además, los humos negros han demostrado ser un mejor marcador de la exposición a partículas derivadas del tráfico que las PM<sub>10</sub> e incluso que las PM<sub>2,5</sub><sup>64</sup>. Lo anterior, junto con la existencia de series históricas de medidas fiables de humos negros, nos lleva a recomendar, desde el punto de vista de la epidemiología y la salud pública, que se mantengan las mediciones de humos negros. Junto con estos dos indicadores sería de gran interés que se fuera extendiendo el nú-

mero de estaciones que determinen la concentración de partículas finas (PM<sub>2,5</sub>) para las cuales ya existe una norma europea contrastada<sup>65</sup>. Por último, dada la mezcla compleja que representa la contaminación atmosférica urbana, con fuentes comunes y alta correlación entre contaminantes, es difícil atribuir los efectos a un único contaminante. Más bien las partículas deben considerarse un marcador de los valores de contaminación en una ciudad.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que los valores de partículas en suspensión en Valencia se asocian de forma estadísticamente significativa con las urgencias por asma, los ingresos por enfermedades circulatorias y las defunciones diarias. Esta asociación no está confundida por los valores de otros contaminantes. La asociación encontrada es consistente con los resultados de otros estudios realizados y es coherente con conocimientos recientes sobre los mecanismos fisiopatológicos. Por otro lado, la forma de la relación lineal indica que las medidas encaminadas a reducir los valores medios de contaminación atmosférica serían más eficientes que aque-

llas encaminadas a evitar unos pocos días con valores altos<sup>34</sup>. A pesar de que los riesgos observados son pequeños, las implicaciones para la salud pública son importantes debido a que la exposición afecta a toda la población<sup>66</sup>. Entre 1985 y 1998 la contaminación atmosférica por humos negros en la ciudad de Valencia se ha reducido prácticamente en un 50%<sup>67</sup>, aunque como indican los resultados de este estudio aún representa un riesgo para la salud de la población. Además, otros contaminantes como el NO<sub>2</sub>, el ozono o las partículas más finas podrían presentar una situación más desfavorable. Todo ello hace que sigan siendo necesarias estrategias y acciones encaminadas a que mejore la calidad ambiental y, por tanto, la salud de los ciudadanos.

### Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los profesionales del Laboratorio de Medio Ambiente y del Servicio de

### Bibliografía

1. 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.
2. Zmirou D, Schwartz J, Saéz M, Zanobetti A, Wojtyniak B, Touloumi G, et al. Time-series analysis of air pollution and cause-specific mortality. *Epidemiology* 1998;9:495-503.
3. Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce A, Barumandzadeh T, Touloumi G, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax* 1997;52:760-5.
4. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064-71.
5. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS). Part 2. Morbidity and mortality from air pollution in the United States. 2000. Health Effects Institute.
6. Romieu I, Meneses F, Ruiz S, Sierra Monge JJ, Huerta J, White MC, et al. Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:300-7.
7. Xu X, Gao J, Dockery DW, Chen Y. Air pollution and daily mortality in residential areas of Beijing, China. *Arch Environ Health* 1994;49:216-22.
8. Sunyer J, Sáez M, Murillo C, Castellsague J, Martínez F, Antó JM. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137:701-5.
9. Castellsague J, Sunyer J, Sáez M, Antó JM. Short-term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona. *Thorax* 1995;50:1051-6.
10. Tobías A, Sunyer J, Castellsague J, Sáez M, Antó JM. Impacto de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad y las urgencias por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en Barcelona. *Gac Sanit* 1998;12:219-26.
11. Díaz J, Alberdi JC, Montero JC, Mirón IJ. Asociación entre la contaminación atmosférica por dióxido de azufre y partículas totales en suspensión y la mortalidad en la ciudad de Madrid (1986-1992). *Gac Sanit* 1998;12:203-11.
12. Díaz J, García R, Ribera P, Alberdi JC. Modeling of air pollution and its relationship with mortality and morbidity in Madrid, Spain. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:366-76.
13. Ballester F, Corella D, Pérez-Hoyos S, Hervás A. Air pollution and mortality in Valencia, Spain: a study using the APHEA methodology. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:527-33.
14. Tenías JM, Ballester F, Rivera ML. Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environ Med* 1998;55:541-7.
15. Ballester F, Tenías JM, Pérez-Hoyos S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:57-65.
16. Grupo EMECAM. El proyecto EMECAM: estudio multicéntrico español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:105-314.
17. Ballester F, Saez M, Perez-Hoyos S, Iñiguez C, Gandarillas A, Tobías, et al. The EMECAM project: a multi-center study on air pollution and mortality in Spain. Combined results for particulates and for sulphur dioxide. *Occup Environ Med* 2002;59:300-8.
18. Saez M, Ballester F, Barceló MA, Pérez-Hoyos S, Bellido J, Tenías JM, et al. A combined analysis of the short-term effects of photochemical air pollutants on mortality within the

- EMECAM project. *Environ Health Perspect* 2002;110:221-8.
19. Pope CA, Dockery DW. Epidemiology of particles effects. In: Holgate ST, Samet JM, Koren H, Maynard RL, editors. *Air pollution and health*. San Diego: Academic Press, 1999; p. 673-705.
  20. A Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
  21. Council Directive 1999/30/EC of 22 April 1999 relating to limit values for sulphur dioxide, nitrogen dioxide and oxides of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air. *Official Journal of the European Communities* 1999;L163.
  22. Pope CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 4):713-23.
  23. Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. *Occup Environ Med* 2001.
  24. Schwartz J. Assessing confounding, effect modification, and thresholds in the association between ambient particles and daily deaths. *Environ Health Perspect* 2000;108:563-8.
  25. Bates DV. Health indices of the adverse effects of air pollution the question of coherence. *Environ Res* 1992;59:336-49.
  26. Merelles A, Rivera ML, Ballester F, Antó JM, Oterino D. Identificación de urgencias por asma y EPOC en el servicio de urgencias de un hospital. Estudio de concordancia. *Gac Sanit* 1999;13:34-41.
  27. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumandzadeh T, Le Tertre A, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(Suppl 1):S3-11.
  28. Hastie TJ, Tishbirani RJ, Hastie TJ, Tishbirani RJ, editors. *Generalized additive models*. London: Chapman and Hall, 1990.
  29. Iñíguez C, Pérez-Hoyos S, Ballester F, Saez M, Gómez F, Tenías JM. Comparación de dos metodologías estadísticas para el análisis de los efectos a corto plazo de la contaminación en la salud [resumen]. *Gac Sanit* 2001;15(Supl 2):31.
  30. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000;11:320-6.
  31. Biggeri A, Bellini P, Terracini B, editors. *Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution*. *Epidemiologia Prevenzione* 2001;25.
  32. Michelozzi P, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA, Ostro B, Ancona C, et al. Air pollution and daily mortality in Rome, Italy. *Occup Environ Med* 1998;55:605-10.
  33. Daniels MJ, Dominici F, Samet JM, Zeger S. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 Largest US cities. *Am J Epidemiol* 2000;152:397-406.
  34. Schwartz J, Ballester F, Saez M, Bellido J, Cambra K, Arribas F, et al. The concentration-response relation between air pollution and daily deaths. *Environ Health Perspect* 2001;109:1001-6.
  35. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopolis Y, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 Project. *Epidemiology* 2001;12:521-31.
  36. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000;57:818-22.
  37. Katsouyanni K. Health effects of air pollution in southern Europe: are there interacting factors? *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 2):23-7.
  38. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001;12:55-61.
  39. Schwartz J. What are people dying of on high air pollution days? *Environmental Research* 1994;64:26-35.
  40. Tenías JM, Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML. Hospital emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease and air pollution in Valencia, Spain. *Arch Environ Health* 2002;57:41-7.
  41. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, et al. Short term effects of particulate air pollution on cardiovascular disease in eight European cities: a quantitative summary. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:773-9.
  42. Atkinson RW, Ross AH, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions. Results from APHEA 2 project. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-6.
  43. Libro J, Ordiñana R, Peiró S. Análisis automatizado de la calidad del conjunto mínimo de datos básicos. Implicaciones para los sistemas de ajuste de riesgos. *Gac Sanit* 1998;12:9-21.
  44. Lippmann M, Ito K, Nadas A, Burnnet RT. Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. Health Effects Institute, 2000.
  45. Stieb DM, Beveridge RC, Rowe BH, Walter S, Judek S. Assessing diagnostic classification in an emergency department: implications for daily time series studies of air pollution. *Am J Epidemiol* 1998;148:666-70.
  46. Pope CA, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 1995;103:472-80.
  47. Bates DV. Lines that connect: assessing the causality inference in the case of particulate pollution. *Environ Health Perspect* 2000;108:91-2.
  48. Moolgavkar SH, Luebeck EG. A critical review of the evidence on particulate air pollution and mortality. *Epidemiology* 1996;7:420-8.
  49. Gamble JF, Lewis RJ. Health and respirable particulate (PM10) air pollution: a causal or statistical association? *Environ Health Perspect* 1996;104:838-50.
  50. Pope CA, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:365-72.
  51. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-8.
  52. Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997;349:1582-7.
  53. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect* 2001;109(Suppl 3):405-9.
  54. Pope CA, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999;138:890-9.
  55. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999;107:521-5.
  56. Peters A, Perz S, Döring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann HE. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999;150:1094-8.
  57. Ibalid-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A.

- Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health* 2001;91:571-7.
58. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:702-9.
  59. Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:981-8.
  60. Janssen NA, Hoek G, Brunekreef B, Harssema H, Mensink I, Zuidhof A. Personal sampling of particles in adults: relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *Am J Epidemiol* 1998;147:537-47.
  61. Zeger S, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery DW, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect* 2000;108:419-26.
  62. Brunekreef B, Janssen NA, De Hartog J, Harssema H, Knappe M, Van Vliet P. Air pollution from truck traffic and lung function in children living near motorways. *Epidemiology* 1997;8: 298-303.
  63. Schwartz J, Marcus A. Mortality and air pollution in London: a time series analysis. *Am J Epidemiol* 1990;131: 185-94.
  64. Roemer W, Van Wijnen JH. Differences among black smoke, PM<sub>10</sub>, and PM<sub>1.0</sub> levels at urban measurement sites. *Environ Health Perspect* 2001;109:151-4.
  65. Ramos MC, Rubio L, Martín D, Hernández P, García dos Santos R, Fernández R. Desarrollo de la norma europea (EN) para la determinación de las partículas PM<sub>2,5</sub> (respirables) en aire ambiente. Método de captación por un filtro y posterior análisis gravimétrico [abstract]. *Rev Salud Ambient* 2001;1:102.
  66. Künzli N, Kaiser J, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public Health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a european assessment. *Lancet* 2000;356: 795-801.
  67. Fernández-Patier R, Ballester F. Objetivo 21: mejorar la calidad del aire. En: Álvarez-Dardet C, Peiró S, editores. Informe SESPAS 2000. Barcelona: Doyma, 2000; p. 279-89.
-