

2019

# IMPACTO SOBRE LA SALUD DE LA CALIDAD DEL AIRE EN ESPAÑA

---

Respuesta y desarrollo de la Medida Info 5 recogida en el  
Plan Nacional del Aire 2017-2019 (Plan Aire II)

**Madrid, 27 de diciembre de 2019**

## TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción .....	3
1.1. Objetivos .....	7
2. Efectos del aire contaminado en el organismo.....	8
2.1. Efectos sobre el Sistema Respiratorio .....	10
2.2. Efectos sobre el Sistema Cardiovascular .....	14
2.3. Efectos sobre el Sistema Nervioso.....	20
2.4. Sistema Reproductivo .....	25
2.5. Otros sistemas.....	30
2.6. Grupos de riesgo y vulnerables.....	31
3. Evaluación del impacto de la calidad del aire sobre la salud en Europa - Proyecto HRAPIE ....	35
3.1. Metodología del proyecto .....	35
3.2. Impacto sobre la mortalidad.....	37
3.3. Impacto sobre las enfermedades respiratorias .....	42
3.4. Impacto sobre las enfermedades cardiovasculares.....	44
3.5. Inconvenientes del método .....	46
4. Evaluación del impacto de la calidad del aire sobre la salud en España .....	48
4.1. Metodología aplicada por la ENS.....	48
4.2. Impacto sobre la mortalidad.....	51
4.3. Impacto sobre el nacimiento .....	60
4.4. Impacto sobre enfermedades del SNC .....	66
4.5. Impacto sobre enfermedades respiratorias .....	68
4.6. Impacto sobre enfermedades cardiovasculares.....	70
5. Evaluación del impacto económico y sociopolítico de la calidad del aire .....	72
5.1. Impacto sobre los días de actividad reducida.....	72
5.2. Impacto sobre la economía y sociopolítica europea .....	73
5.3. Impacto sobre la economía y sociopolítica española .....	79
6. Conclusiones .....	85
REFERENCIAS.....	87

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Esquema de los mecanismos más relevantes a través de los que actúa la contaminación del aire en el organismo.....	19
Figura 2. Agregado de las muertes atribuibles a las PM, O <sub>3</sub> y NO <sub>2</sub> por provincia durante el periodo 2000-2009.....	57
Figura 3. Número de zonas y CCAA que las contienen que superan los límites establecidos por la legislación por concentraciones horarias de NO, anuales de NO <sub>2</sub> , diarias de PM <sub>10</sub> y anuales de PM <sub>10</sub> .....	79
Figura 4. Porcentaje de contribución de cada comunidad a los niveles anuales medios de NO <sub>2</sub> y PM <sub>2.5</sub> registrados en las CCAA desde el 2000 al 2020.....	80
Figura 5. Mejoras en el número de muertes atribuibles al O <sub>3</sub> y en los años de vida perdidos atribuibles a las PM <sub>2.5</sub> entre el 2000 y 2020 por CCAA.....	81
Figura 6. Acumulación de ahorros debidos a la reducción del impacto de la contaminación atmosférica en cultivos, salud humana y sociedad.....	82
Tabla 1. Enfermedades y complicaciones de cada sistema del organismo relacionadas con la contaminación del aire y su plazo de exposición más relacionado.....	28
Tabla 2. Resultados de los análisis contaminante-respuesta realizados por el HRAPIE.....	44
Tabla 3. RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a PM para cada tipo de mortalidad.....	51
Tabla 4. RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a O <sub>3</sub> para cada tipo de mortalidad.....	53
Tabla 5. RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a NO <sub>2</sub> para cada tipo de mortalidad.....	56
Tabla 6. RRs y partos prematuros en el periodo 2000-2009 atribuibles a la exposición aguda a PM y NO <sub>2</sub> .....	59
Tabla 7. RRs y nacimientos de bajo peso en el periodo 2000-2009 atribuibles a la exposición aguda a PM y NO <sub>2</sub> .....	61
Tabla 8. Coste asociado a cada efecto sobre la salud atribuido a la calidad del aire.....	72
Tabla 9. Impacto de la calidad del aire en Europa y España en 2010 sobre las medidas de salud poblacional propuestas.....	74
Tabla 10. Coste estimado de los efectos adversos atribuibles a la calidad del aire en el año de su evaluación (2025 arriba y 2030 abajo) en millones de euros anuales.....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico	MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
AERIS	Sistema de Evaluación Atmosférica e Investigación Integrada para España	MSSSI	Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad
BBB	Barrera sangre-cerebro	mmHg	Milímetro de mercurio
CCAA	Comunidades Autónomas	NO <sub>x</sub>	Óxidos de nitrógeno
CD14	Conjunto de diferenciación 14	NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrógeno
CIAM	Centro para el modelado de evaluación integrado	O <sub>3</sub>	Ozono
CRP	Proteína C reactiva	OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
DALY	Años de vida ajustados por discapacidad	OMS	Organización Mundial de la Salud
DAR	Días de actividad reducida	PAH	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
DFM	Displasia fibromuscular	PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
ECG	Electrocardiograma	PEFR	Pico de tasa de flujo espiratorio
EEA	Agencia Europea de Medio Ambiente	PM	Material particulado
EEG	Electroencefalograma	RCIU	Retraso en el crecimiento intrauterino
ENS	Escuela Nacional de Sanidad	REVIHAAP	Revisión de las evidencias de la contaminación en los efectos sobre la salud
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RA	Riesgo atribuible
FCC	Función de Correlación Cruzada	RNS	Especie reactiva de nitrógeno
FCR	Función Concentración-Respuesta	ROS	Especie reactiva de oxígeno
FEV1	Volumen de espiración forzado en 1 segundo	RR	Riesgo relativo
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>	sICAM-1	Molécula de adhesión soluble intercelular 1
FT	Factor tisular	SNEI	Inventario Español de Emisiones Nacionales
FVII	Factor VII	SNC	Sistema Nervioso Central
GBD	Carga global de enfermedades	SO <sub>2</sub>	Dióxido de azufre
HRAPIE	Riesgos para la salud de la contaminación del aire en Europa	sVCAM-1	Molécula de adhesión soluble de células vasculares
IC	Intervalo de confianza	TLR4	Receptor de tipo Toll 4
IgE	Inmunoglobulina E	VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
INE	Instituto Nacional de Estadística	vWF	Factor de von Willebrand
IL-6	Interleucina 6	YOLL	Años de vida perdidos
LPS	Lipopolisacárido		
µg/m <sup>3</sup>	Microgramos por metro cúbico		
MAGRAMA	Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente		

# 1.Introducción

La evaluación del impacto que tiene la calidad del aire sobre la salud humana es una actividad fundamental para conocer la manera en que afecta la contaminación a una población determinada, tanto en los efectos epidemiológicos como en la economía y la política. Por ello, se pretende realizar una valoración de este carácter en España que permita conocer la situación actual del país en este ámbito.

Esta actividad se enmarca en el Plan Nacional de Calidad del Aire 2017-2019 (Plan Aire II), en el cual se propone el desarrollo de la *Medida Info 5* con el objetivo de “Evaluar el impacto sobre la salud de la calidad del aire en España”. Dicha medida persigue evaluar el impacto de los principales contaminantes presentes en el aire atmosférico (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>) en la salud poblacional del país.

Se pretende, de esta manera, aportar una visión técnica y rigurosa que marque la dirección correcta en la aprobación de planes y programas de ámbito estatal necesarios para prevenir y reducir la contaminación atmosférica y minimizar sus impactos negativos, tal y como señala la Ley 34/2007, 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. Además, con estas medidas se quiere alcanzar los objetivos propuestos por las diferentes directivas europeas sobre el tema. En concreto, la Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa, busca principalmente definir y establecer objetivos de calidad del aire ambiente para evitar, prevenir o reducir los efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente. En esta valoración se ha de tener en cuenta el horizonte propuesto en la Directiva (UE) 2016/2284 del Parlamento Europeo y del Consejo de 14 de diciembre de 2016 relativa a la reducción de las emisiones nacionales de determinados contaminantes atmosféricos y los compromisos de reducción de contaminantes que ha asumido España.

Esta normativa, al igual que el Plan Aire II y la mayoría de estudios científicos, se centra y realiza principal hincapié en los contaminantes que han demostrado una mayor presencia en la atmósfera e impacto sobre la salud humana y el medio ambiente. Estos compuestos son las PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>, el NO<sub>2</sub> y el O<sub>3</sub>; a los que se les suele añadir el SO<sub>2</sub>, un contaminante

considerablemente presente en el aire pero del que no se han conseguido tantas evidencias científicas en su impacto en salud como del resto.

El **material particulado** (PM) es el término genérico que describe aquellos contaminantes que se encuentran en suspensión en el aire y consiste en complejas y variadas mezclas de compuestos. El tamaño de estas partículas es igualmente variado, pero se clasifican según su diámetro máximo, ya que es el principal determinante de la zona en la que van a afectar al organismo. Las más importantes, y en las que se centran trabajos como este, son aquellas partículas con un diámetro menor a 2,5  $\mu\text{m}$  (**PM<sub>2,5</sub>**) y las que tienen diámetros entre 2,5 y 10  $\mu\text{m}$  (**PM<sub>10</sub>**). No solo el tamaño de las partículas está relacionado con el efecto que producen en la salud, sino también los compuestos que las componen. Aunque pueden estar compuestas de todo tipo de elementos, los que se suelen encontrar en las PM analizadas son metales, compuestos orgánicos, material de origen biológico, sulfatos, nitratos y gases reactivos. Dependiendo de la cantidad de éstos y el tamaño de la partícula van a provocar un efecto u otro, siendo los PAHs y otros componentes orgánicos como las endotoxinas los que aportan una alta toxicidad a las PM. La procedencia de estas partículas es tan variada como su composición, ya que incluye todas las fuentes que generan pequeñas partículas que pasan a estar en suspensión. Este contaminante es, sin duda, el que ha sido más estudiado en profundidad, debido a su alta proporción en el aire y numerosos efectos adversos sobre la salud (Kampa and Castanas, 2008).

El **dióxido de nitrógeno** (NO<sub>2</sub>) se trata de un contaminante gaseoso que resulta de la quema de combustibles fósiles, por lo que es el principal indicador de la contaminación por tráfico de vehículos, su fuente fundamental. Cuando se da la combustión a altas temperaturas se generan diferentes NO<sub>x</sub> que, al reaccionar con el ozono y los compuestos oxidantes de la atmósfera, pueden dar lugar a este contaminante. El NO<sub>2</sub> es un compuesto tóxico por sí mismo al poder inhalarse fácilmente, pero también se puede encontrar asociado a las PM (Katsouyanni, 2003). Su alta toxicidad para el organismo y su amplia presencia en las ciudades más pobladas lo convierten en un importante objeto de estudio.

El **ozono** (O<sub>3</sub>) es un compuesto gaseoso fotoquímico con alto poder oxidante. Se trata de un contaminante secundario ya que se forma por la acción de la radiación solar sobre contaminantes primarios (liberados directamente desde la fuente), principalmente por la reacción entre el NO<sub>2</sub> y COVs. El O<sub>3</sub> que provoca serios problemas en la salud es el ozono troposférico, el cual ha de ser diferenciado del estratosférico que forma la capa de ozono que otorga protección contra la radiación ultravioleta. Debido a esta formación, provoca más

problemas durante los meses cálidos y con más horas de luz. Como este compuesto oxida rápidamente a otros contaminantes, como los NO<sub>x</sub>, se encuentra en menor concentración en el centro de las grandes ciudades y en mayor proporción en las afueras de las mismas (Katsouyanni, 2003). Los graves problemas respiratorios a los que se ha asociado y su efecto independiente a otros contaminantes lo hace un importante candidato a estudio en esta evaluación.

Por último, también se aconseja considerar al **dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>)** en las valoraciones del impacto de la calidad del aire en general. Este contaminante está directamente relacionado con las PM y en numerosas ocasiones se estudian juntos. Se encuentra sobre todo en las grandes ciudades con un alto tráfico de vehículos, ya que es un indicador de la quema de combustibles fósiles (Katsouyanni, 2003). Al ser el principal responsable de la lluvia ácida y haber presentado una alta toxicidad en el organismo, se recomienda su incorporación en los modelos de multicontaminantes para la evaluación completa de la calidad del aire.

Respecto a la evaluación de impacto en la salud que tienen los contaminantes anteriores, es una tarea complicada realizarla a nivel estatal. Hay varios modelos y enfoques desarrollados por diferentes organismos que persiguen este objetivo, pero es difícil que se puedan adaptar a la situación concreta de España y es necesaria la modificación de los mismos con criterios específicos del país.

Uno de estos enfoques utilizados en otros países se basa en dividir el territorio en pequeñas cuadrículas de unos 10 km<sup>2</sup>, y evaluar los registros de contaminación del aire y de la morbilidad que se dan en cada cuadrícula. De esta manera, se pueden relacionar fácilmente ambos factores y monitorizar la variación de uno respecto al otro. El problema de trasladar esta aproximación a España se debe al incremento de la acumulación de la población en grandes ciudades. Esto supondría un gran número de cuadrículas con una población inexistente o muy reducida en las que esta relación sería poco significativa para la evaluación real del impacto y podría alterar el resultado de otras cuadrículas.

Otro de los métodos considerados para esta valoración es el basado en la determinación de zonas de igual contaminación y su relación con la morbilidad presente en la zona, tal y como se realiza con las temperaturas extremas en el Plan Nacional de Actuaciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud (MSCBS, 2018). Así se solucionaría el problema de las cuadrículas vacías y los datos sanitarios arrojarían una visión de conjunto que podría ser más significativa. Sin embargo, estas zonas serían muy pocas como para ser significativas de análisis, ya que el medio rural se comporta de manera semejante en su



conjunto, así como las grandes ciudades que agrupan a la mayoría de la población; por lo que el problema seguiría persistiendo.

Por ello, la manera más eficaz de solventar el problema de la acumulación de los datos poblacionales es valorar todo el territorio en su conjunto. De esta forma, la relación entre la morbimortalidad de la población y los niveles de contaminación registrados en cada punto se puede realizar de una manera más eficaz y permitir valorar el impacto que tiene sobre la salud de la población de un territorio determinado. Con este enfoque se pueden desarrollar modelos estadísticos y funciones de dosis-respuesta que recojan los efectos adversos encontrados en el organismo y la influencia que tienen los contaminantes en ellos. Estudios de este tipo se han desarrollado por parte de la UE en el continente europeo, con el proyecto HRAPIE, y por la ESN en España. Dichos estudios se verán en detalle más adelante, junto con sus ventajas y desventajas, para poder obtener una amplia visión del efecto de la calidad del aire en España.

Para poder llevar a cabo estos estudios de una manera rigurosa es necesario conocer la manera en la que los contaminantes afectan al organismo del ser humano. En este aspecto, la principal complicación consiste en la valoración de la acción conjunta de los contaminantes sobre la salud. También es relevante conocer las posibles enfermedades y efectos adversos con los que están relacionados, para evaluar los estudios epidemiológicos sobre ellas que se incluyen o no en el estudio. A partir de estos estudios se puede obtener el análisis estadístico que persigue este enfoque.

Por último, una vez se conoce el impacto sobre la salud poblacional que tiene la calidad del aire se puede estimar la variación de la misma si se mejoran los niveles de contaminantes. Además, el cálculo de estos efectos adversos también permite la valoración de los costes económicos que tiene la calidad del aire en la economía del país. La cuantificación tanto del impacto económico como sobre la salud es importante para arrojar una imagen fácilmente comprensible y con mayor capacidad de impresión. Este hecho es importante para resaltar la necesidad del desarrollo de políticas y medidas que disminuyan los niveles de contaminantes atmosféricos y mejoren la calidad del aire. Asimismo, permite el seguimiento de las medidas que han sido tomadas y la evaluación de la eficacia de las mismas, ayudando a enfocar y determinar la dirección en la que se debe avanzar para lograr el objetivo.

## 1.1. Objetivos

Los principales objetivos generales que pretende alcanzar esta medida son:

- I. **Estudiar los efectos adversos para la salud humana** relacionados con los contaminantes atmosféricos.
- II. **Evaluar el impacto de la calidad del aire** sobre la salud de la población española.
- III. Informar y orientar a los organismos competentes en el **desarrollo de medidas que minimicen el impacto** de la contaminación en la población.

Con la finalidad de conseguir alcanzar los objetivos propuestos, se pretenden desarrollar una serie de acciones que permitan lograrlos. Estas acciones se enmarcan en los siguientes objetivos específicos:

- i. **Recopilar las enfermedades y efectos adversos** provocados por los contaminantes presentes en el aire en el organismo.
- ii. **Atisbar la acción conjunta de los contaminantes** sobre la salud humana para conocer las etapas de las rutas en las que se puede influir.
- iii. **Estudiar los grupos de riesgo más vulnerables** sobre los que las medidas y reducción de niveles de contaminación podrían presentar un mayor beneficio.
- iv. **Valorar los métodos de análisis y estudio** que permitan una evaluación más realista de la situación de la calidad del aire.
- v. **Cuantificar el impacto de la contaminación atmosférica** en la salud de la población europea y española para lograr una correcta perspectiva actual.
- vi. **Estimar el impacto económico y sociopolítico** de la contaminación atmosférica y la mejora de la calidad del aire en Europa y España.



## 2.Efectos del aire contaminado en el organismo

El efecto sobre la salud humana de los contaminantes analizados en este documento ha sido ampliamente estudiado, ya que es una parte primordial para los organismos legisladores y ejecutivos a la hora de desarrollar políticas fundamentadas. La mayoría de los estudios analiza independientemente a cada contaminante o una respuesta determinada en profundidad. Sin embargo, para obtener una visión completa del efecto sobre el organismo que tienen los principales contaminantes atmosféricos se deben poner en común todos los descubrimientos y valorarlos en su conjunto. Esta perspectiva se ve reforzada por la posible actuación conjunta de algunos contaminantes sobre varios puntos del organismo, ya que no suelen atacar únicamente sobre un sistema específico. Es importante añadir que, a diferencia de lo que sugiere la OMS en su última actualización (WHO, 2006), se ha demostrado que no existen umbrales de concentración por debajo de los cuales no se observan efectos adversos en la salud, por lo que toda reducción de la contaminación del aire corresponderá con una mejora en la salud pública.

También es conveniente conocer el mecanismo de acción de la contaminación en los diferentes sistemas del organismo para poder estimar su efecto y su riesgo asociado si varía la concentración en el ambiente. Por ello, podemos observar en la Figura 1 los mecanismos más importantes y su interconexión, para hacerse una idea de los efectos generales que pueden desarrollar en nuestro organismo. Se muestran con colores los sistemas en los que ese mecanismo es más destacable, lo que no quiere decir que en el resto de sistemas no se observe, tal y como se describe en el texto. De la misma manera, no es recomendable basar las políticas regulatorias en un solo contaminante. Por ejemplo, la OMS se basa principalmente en el efecto a la exposición a las PM<sub>2.5</sub> en general (Lelieveld et al., 2015), sin tener en cuenta que las partículas carbonosas y metálicas son más tóxicas que las nitrificadas o sulfatadas (Tuomisto et al., 2008). Por otra parte, no se debería incluir las PM de polvo como peligrosas en este sentido ni considerar en actuar sobre ellas como se haría frente a las tóxicas (Thurston et al., 2013).

De entre todos los efectos, el más estudiado es el que presenta el aire contaminado sobre la mortalidad. Se suele estudiar por separado la mortalidad general, por todas las causas, y la específica, por complicaciones respiratorias o cardiovasculares. En este caso, se refiere al número de muertes atribuidas a los contaminantes del aire y no del mecanismo de acción, ya que se puede medir específicamente. El resultado de este análisis varía entre estudios, pero prácticamente la totalidad de los más recientes afirman una clara relación entre la mortalidad y la contaminación atmosférica. El estudio de Lelieveld et al., (2015) es uno de los más relevantes en el tema y estima que unas 3,15 millones de muertes están relacionadas con la exposición al aire contaminado. Las principales causas de muerte son por enfermedades cerebrovasculares (1,31 millones) y cardiopatías isquémicas (1,08 millones), mientras que las secundarias son la EPOC (416.000), problemas agudos de las vías respiratorias inferiores (230.000) y cáncer de pulmón (161.000). Estos números totales se presentan como más preocupantes en relación con la población mundial, ya que 5 de cada 10.000 personas mueren al año a causa de la contaminación del aire. Como se indica, dentro de la mortalidad específica, dos tercios de la misma son debidas a enfermedades o complicaciones cardiovasculares (Anderson et al., 2012).

Respecto a la exposición a largo plazo a la contaminación atmosférica, numerosos estudios han demostrado su relación con la mortalidad (Brunekreef and Holgate, 2002; WHO, 2006; Pope and Dockery, 2006). Este tipo de exposición está más relacionada con la mortalidad por efectos respiratorios y cardiovasculares que con la mortalidad general. Este hecho se puede explicar al observar que las PM más grandes obstruyen las vías pulmonares al exponerse a ellas y agravan los brotes de enfermedades respiratorias que pueden provocar la muerte. Por otro lado, las PM más pequeñas son capaces de trasladarse al torrente sanguíneo, demorando de esta manera unos días en desencadenar el efecto que acaba provocando la muerte por problemas cardiovasculares (Rückerl et al., 2011; Hoek et al., 2013). Es importante destacar que no existe un umbral de concentración de los contaminantes a partir del cual no se observen efectos sobre la mortalidad (Pope et al., 2002). En este caso, los contaminantes que presentan una mayor relación con la mortalidad por exposición a largo plazo a la contaminación atmosférica son las PM y el SO<sub>2</sub> (Chen and Kan, 2008).

Por otra parte, la exposición aguda a episodios de alta contaminación del aire se ha relacionado principalmente con la mortalidad general. Esto no quiere decir que la mortalidad por causas cardiovasculares (Ljungman et al., 2008; Brook et al., 2010) o respiratorias (WHO, 2006; Hoek et al., 2013) no se vean influenciadas por la exposición a corto plazo a los contaminantes. En el caso de las PM, la alta penetración de las mismas y sus numerosos

efectos en el organismo hacen más complicado asociar la exposición aguda a una causa específica de mortalidad (Rückerl et al., 2011). Por ello, cuanto menor sea el diámetro de las PM más se asocia a este tipo de mortalidad, aunque la mortalidad presenta un retraso de 3 a 7 días desde el pico de contaminación (Rückerl et al., 2011). Sin embargo, en este tipo de exposición presentan una mayor importancia el NO<sub>2</sub> y el O<sub>3</sub> a la hora de generar complicaciones que aumenten el número de muertes (Chen and Kan, 2008).

La importancia fundamental de poseer estos conocimientos para una nación, se evidencia en los estudios realizados tras la imposición de políticas enfocadas a este problema. Se ha comprobado en estudios tanto de exposición aguda (Breitner et al. 2009) como crónica (Laden et al., 2006) que la mortalidad desciende al tomar medidas para reducir la contaminación del aire. Sin embargo, se sabe que la contaminación presenta otros efectos en el cuerpo humano más allá de la muerte. Como se comenta anteriormente, es importante conocer las respuestas que se pueden dar en el organismo cuando se experimenta una exposición a los contaminantes analizados. Por ello, es conveniente pasar a informar los efectos de la mala calidad del aire en los diversos sistemas de un organismo expuesto a la contaminación. En la Tabla 1 se presentan resumidas aquellas enfermedades y complicaciones que la mala calidad del aire contribuye a aumentar el riesgo de sufrir. Además, se puede observar el plazo de exposición al que están más relacionados, si lo hubiera, para facilitar su comprensión y futuros estudios. De esta manera se puede estimar más fácilmente las enfermedades y el impacto que van a encontrarse en cada población del país.

## **2.1. Efectos sobre el Sistema Respiratorio**

Los primeros efectos que se dan al estar expuestos a los contaminantes del aire son en el sistema respiratorio, debido a que la principal vía de entrada de los mismos en el organismo es a través de la respiración. La manera en la que los contaminantes reaccionen en este aparato va a derivar en unas enfermedades o en otras. Estas complicaciones pueden estar relacionadas con el Sistema Respiratorio o con otra parte del organismo, ya que se puede generar una cascada de efectos que acaben alterando la homeostasis de numerosos órganos y sistemas. Como se comenta con anterioridad, es importante conocer el mecanismo de acción de sus efectos en el organismo para poder evaluar de qué otra manera va a afectar al cuerpo humano. Además, si se sabe el mecanismo mediante el que dañan al organismo, se puede

estimar si va a estar más presente en la población española o no. Por ejemplo, las complicaciones relacionadas con el estrés oxidativo provocado por estos contaminantes van a ser menores en aquellos sitios en los que predomine una dieta mediterránea con alto contenido en antioxidantes.

### ***2.1.1. Mecanismos de acción***

Numerosos mecanismos por parte de los contaminantes han sido descritos, pero hay consenso en que la inducción de **estrés oxidativo** es el primero que se da en el Sistema Respiratorio. Los radicales libres, metales y componentes orgánicos presentes en la superficie de las PM inducen la producción de radicales que oxidan y dañan las células pulmonares (Greenwell et al., 2002; Kelly, 2003; Donaldson and Beswick, 2011). Las PM pueden presentar hierro, cobre, zinc, manganeso, hidrocarburos aromáticos, lipopolisacáridos y demás compuestos que, además de incrementar la producción de radicales libres, consumen antioxidantes. Los ROS creados producen, activados por metales, radicales hidroxilo, los cuales son el principal factor de daño oxidativo en el ADN. Cuando se produce este hecho y el ADN no se puede reparar a tiempo, se induce la carcinogénesis, teratogénesis, mutagénesis y otros daños irreversibles (Valavanidis et al., 2005; Xing et al., 2016).

Tras la peroxidación de las células propia del estrés oxidativo, se cree que se desencadena un **desequilibrio de la homeóstasis del calcio intracelular**. El calcio es uno de los más importantes segundos mensajeros que regula las funciones celulares, por lo que una alta concentración de calcio activa reacciones inflamatorias que dañan la célula pulmonar (Xing et al., 2016). De manera retroalimentativa, los ROS generados oxidan los lípidos de membrana haciendo que entre más calcio y se produzca más daño (Kim et al., 1997). Además se ha comprobado que este hecho, si perdura, puede llevar a la apoptosis de célula y a necrosis, ya que se sobreexpresan receptores de calcio y se interfiere en las rutas de señalización entre células (Kampa and Castanas, 2008; Xing et al., 2011). Otros mecanismos de las células pulmonares que se ven alterados por estos contaminantes son las **reacciones enzimáticas** y la **conformación de las proteínas**, ya que los metales presentes en las PM sustituyen a los cofactores y elementos estructurales de las moléculas impidiendo su correcta función. Estos mecanismos también pueden provocar alteración en mitocondrias y ADN, siendo otra manera en la que inducir la carcinogénesis. Además, estos elementos pueden acumularse en los

orgánulos y vacuolas celulares provocando que sean expulsados un tiempo después de su incorporación (Kampa and Castanas, 2008).

Por otra parte, la inhalación de aire contaminado es conocida por producir **daño inflamatorio** en pulmones y otros órganos. La presencia de contaminantes estimula la sobreexpresión de numerosos factores de transcripción y citoquinas relacionadas con la inflamación que provocan este tipo de daño (Xing et al., 2016). Por ejemplo, se incrementa la respuesta a IgE (Diaz-Sanchez et al., 1997), metacolina (Nordehall et al., 2001) y decrece la difusión del tóxico CO y del flujo respiratorio medio (Pietropaoli et al., 2004). También, se ha observado que este hecho provoca que se incremente el número de neutrófilos y macrófagos alveolares (Sigaud et al., 2007). El macrófago conocido como M1 es inducido por citoquinas de tipo Th1 y promueve la inflamación, mientras que el M2 es activado por citoquinas Th2 e inhibe la inflamación. Se ha comprobado en humanos expuestos a contaminación que hay una alta expresión de macrófagos M1 y bajos niveles de M2 (He et al., 2010; Park et al., 2011). Estos resultados indican que las citoquinas producidas por la contaminación inducen la migración de neutrófilos y demás células inmunitarias a los pulmones y otros tejidos. La interacción entre estas células y las citoquinas dañan sinérgicamente las células del pulmón (Xing et al., 2016).

### ***2.1.2. Enfermedades y epidemiología***

Hay numerosos estudios que relacionan la exposición al aire contaminado con una amplia cantidad de efectos adversos y complicaciones respiratorias. El estrés oxidativo ha sido ampliamente relacionado con el desarrollo de **EPOC** (Riva et al., 2011), sobre todo después de un episodio agudo. Asimismo, se ha comprobado el aumento de los casos y síntomas de **asma** tras una exposición a corto plazo, probablemente relacionado con la respuesta inmunitaria de las IgE y la inflamación (Anderson et al., 2011). En el caso de los niños con asma, se han observado niveles de FEV1 y PEF, lo cual indica una **disminución de la capacidad pulmonar** (Gauderman et al., 2004; Barraza-Villarreal, 2008). El principal problema en niños es que si la exposición a la contaminación perdura, se va a producir un **desarrollo pulmonar deficiente** que va a llevar a numerosas complicaciones en la edad adulta (Rückerl et al., 2011). En contraparte, la exposición a largo plazo está mayormente vinculada con la **remodelación de vías aéreas** y la **inflamación crónica**, esta última principalmente unida a la inspiración de O<sub>3</sub> (Hogg et al., 2004). Aunque también existen estudios que relacionan la exposición crónica a dichos contaminantes con el desarrollo de **EPOC** y una **función pulmonar deficiente** (Grigg,

2009). Una de los efectos adversos más comunes producidos por la exposición al aire contaminado son las **infecciones respiratorias**. En este caso no hay que limitarse a estudiar infecciones pulmonares, como bronquitis o neumonía, sino que los contaminantes también pueden penetrar la mucosa nasal y provocar otro tipo de infecciones, como la rinitis (Rückerl et al., 2011). La baja función pulmonar y la inflamación de las vías respiratorias debidas a la alta concentración de PM parecen ser una causa significativa de numerosos casos de **fibrosis quística** (Goss et al., 2004). Por supuesto, dos de las enfermedades más estudiadas y relacionadas con la presencia de estos contaminantes en el aire son el **enfisema** y el **cáncer de pulmón** (Xing et al., 2016). Desde hace tiempo se conoce que la alta concentración de SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y PM metálicas están significativamente relacionadas con la **irritación** de las vías respiratorias, incluyendo nariz y garganta; la **broncoconstricción** y la **disnea** (Balmes et al., 1985; Kampa and Castanas, 2008).

Respecto a la epidemiología de las complicaciones anteriores por los contaminantes del aire, hay estudios de caso-control que indican que un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM conlleva un 12% más de hospitalizaciones por síntomas de asma, siendo en niños de un 40% por incrementos de 19 µg/m<sup>3</sup> (McConnell et al., 1999; Slaughter et al., 2003). También se observó un aumento del 41% de exacerbaciones de síntomas severos de asma en adultos tras un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM en aire (Desqueyroux et al., 2002). Un estudio de cohortes estadounidense durante 26 años establece que la mortalidad y los casos de cáncer de pulmón aumentan de un 15 a un 27% cuando las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> aumentan en 10 µg/m<sup>3</sup> (Turner et al., 2011). Todos estos datos tienen repercusión en la esperanza de vida media de la población, habiéndose estimado que se extiende alrededor de medio año por cada disminución de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub> (Correia et al., 2013). Estas correlaciones son más obvias y marcadas en grupos de riesgo, como puede ser la gente mayor, las embarazadas, los niños o personas con problemas cardiorrespiratorios (Martinelli et al., 2012; de Oliveira et al., 2012). Estudios sobre complicaciones relacionadas con la concentración de NO<sub>2</sub> también refuerzan estos argumentos, siendo en este caso medidas horarias y no diarias. En concreto, se ha sugerido que las muertes por causas respiratorias aumentan en un 1,3% al observarse un aumento de 50 µg/m<sup>3</sup> (Touloumi et al., 1997). Además, el O<sub>3</sub> ha demostrado tener una alta implicación también en el incremento de la morbilidad cuando se presenta en altas concentraciones. En cuanto a la mortalidad, se ha observado que un aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> en su concentración conlleva un aumento del 0,64% en la mortalidad específica por causas respiratorias (Bell et al., 2004; Chen and Kan, 2008).



## 2.2. Efectos sobre el Sistema Cardiovascular

Aunque en un principio puede parecer que la contaminación del aire exterior afecta en mayor medida al Sistema Respiratorio, el mayor riesgo para la salud surge por los efectos en el Sistema Cardiovascular (Rückerl et al., 2011). Se ha estimado que para cualquier incremento en la mortalidad causada por exposición a la contaminación, sobre todo a PM, dos de cada tres muertes son debidas a enfermedades cardiovasculares (Anderson et al., 2012). Los cambios sistémicos que provocan los contaminantes del aire en los pulmones desencadenan unos efectos en el Sistema Cardiovascular que pueden acarrear el desarrollo de enfermedades y graves problemas para la salud (Kampa and Castanas, 2008). A su vez, los efectos desarrollados en este aparato pueden desencadenar otros en el respiratorio o en cualquiera. Una vez que se estudia el modo de acción de estos contaminantes en el aparato cardiovascular se puede comprender por qué la mayoría de estudios relacionados sugieren que estos efectos requieren de una exposición prolongada a la contaminación para surgir. A pesar de que también se han encontrado efectos agudos, los más graves y con una relación más pronunciada se dan tras 5-7 días de media tras la exposición (Rückerl et al., 2011). Por ello, se han de conocer los mecanismos que afectan a estos aparatos y cómo se interrelacionan para poder valorar y estimar sus efectos en la salud poblacional y los puntos específicos más eficaces que controlar para mejorarla. Además, conocer los marcadores presentes en sangre y su relación con la contaminación puede ser una gran ventaja a la hora de estudiar el efecto de la misma en la salud.

### 2.2.1. Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción a través de los cuales los contaminantes ejercen su efecto en el Sistema Cardiovascular son muchos y muy diversos. Antes de adentrarse en los mecanismos específicos, es conveniente conocer las rutas generales que siguen los compuestos analizados hasta llevar a las enfermedades y complicaciones cardiovasculares. En resumen, estas tres rutas y vías de acción (Rückerl et al., 2011) desde un punto de vista panorámico son:

- 1) Las PM depositadas en los pulmones pueden **alterar el equilibrio del sistema nervioso**, llevando a la activación del sistema nervioso simpático o a la desactivación del parasimpático. Este desequilibrio se puede dar: directamente por translocación de

partículas, estimulando los reflejos neuronales en los pulmones, provocando estrés oxidativo e inflamación o por combinación de ellos. Estas alteraciones neuronales contribuyen a la inestabilidad de la placa vascular e inicia arritmias.

- 2) Los mediadores pro-inflamatorios y pro-oxidativos (citoquinas, hormonas vasoactivas, reactantes de fase aguda y leucocitos activados) que circulan por la sangre al ser expulsados por los pulmones tras su exposición a contaminantes llevan a **disfunciones endoteliales** y un **estado pro-coagulatorio**.
- 3) Tras la inhalación, las **PM** más finas pueden pasar directamente a la **circulación** desde el epitelio pulmonar e interactuar directamente con el Sistema Cardiovascular. Este hecho no solo puede afectar al endotelio vascular y las placas ateroscleróticas, sino también puede volver a provocar inflamación local y estrés oxidativo allá donde se encuentren. El daño directo en el corazón y los órganos por esta vía se da apenas unas horas después de la exposición, mientras que el estrés oxidativo y la inflamación provocan efectos más retrasados y respuestas cardiovasculares crónicas.

Como se ha observado en el apartado anterior, la inhalación de contaminantes lleva a la inflamación alveolar, la cual incrementa el nivel de **coagulación de la sangre**. La viscosidad del plasma ha sido ampliamente observada durante los episodios de alta contaminación del aire (Rückerl et al., 2011). Esta viscosidad ocurre principalmente debido a los altos niveles de fibrinógeno en sangre, un factor de coagulación estimulado por la IL-6 liberada tras el daño pulmonar (Gabay and Kushner, 1999). Altos niveles de este factor también se relacionan con un desequilibrio homeostático y desórdenes de oclusión arterial (Danesh et al., 2005). Una enzima clave en la coagulación es el FVII, activada por el FT que, al igual que la IL-6, es una citoquina liberada tras la inflamación del Sistema Respiratorio. Ambos componentes favorecen la formación de trombina, que media la conversión de fibrinógeno en fibrina, y que ha sido relacionada con la exposición a PM (Sun et al., 2008). Otro marcador que ha sido relacionado con la exposición a la contaminación es el PAI-1 (Chuang et al., 2007).

Otro mecanismo relacionado con la coagulación es la **activación de trombocitos** o plaquetas sanguíneas. Esta activación se da principalmente por el ligando CD40, una proteína transmembrana de la familia la necrosis tumoral, que promueve la inflamación y el estado pro-trombótico (Freedman, 2003). Este ligando activa las células vasculares y produce citoquinas pro-inflamatorias como las que hemos visto antes y moléculas de adhesión (Phipps, 2000). Aunque no se ha estudiado ampliamente su relación con la contaminación del aire, algunos estudios han encontrado un efecto sobre este ligando tras la exposición a las PM (Harding et al., 2004; Rückerl et al., 2007b).

El endotelio está formado por células que ayudan a mantener la homeostasis vascular y el equilibrio dinámico entre vasodilatación y vasoconstricción. Por ello, la **alteración de la función endotelial** es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Ganz and Vita, 2003). Dicha alteración está relacionada con una gran cantidad de cambios vasculares, como pueden ser: la disminución de la vasodilatación, el desarrollo de estados pro-trombóticos y pro-inflamatorios o la proliferación de células musculares planas. La alteración de la función endotelial puede darse por el descenso en la producción de NO por las células endoteliales o por cambios en las células musculares planas que recubren los vasos sanguíneos (Rückerl et al., 2011). La función endotelial es principalmente regulada por la E-selectina, P-selectina, sICAM-1 y sVCAM-1; las cuales permiten el paso de leucocitos a través de la pared endotelial. Varios estudios han mostrado la relación entre los bajos niveles de estas moléculas y la exposición a alta contaminación del aire (Calderón-Garciduenas et al., 2008c; Hildebrandt et al., 2009). Sin embargo, existen otros estudios que demuestran lo contrario, haciendo de este tema un asunto controvertido y digno de estudio (O'Neill et al., 2007). Por otra parte, encontramos el factor de coagulación vWF que sirve como marcador de la función endotelial. Éste llena el hueco entre las plaquetas y el colágeno expuesto por las células endoteliales dañadas. El aumento de sus niveles se ha relacionado con las complicaciones coronarias (Gardiner et al., 2004) y la exposición a contaminación por PM (Khandoga et al., 2004), por lo que se presenta como un marcador útil en este ámbito.

En el caso de la **inflamación sistémica**, se utiliza la proteína de fase aguda CRP como un marcador de complicaciones cardiovasculares. Esta posibilidad ha provocado que se consiga relacionar las altas concentraciones de CRP con la alta contaminación (Peters et al., 2001; Delfino et al., 2008). La CRP es casi exclusivamente sintetizada en el hígado gracias a altos niveles de IL-6, la principal citoquina liberada tras la inflamación pulmonar. Esto explica la interrelación entre los mecanismos y efectos de los aparatos respiratorio y cardiovascular. Se han observado asociaciones entre estos marcados pro-inflamatorios y marcadores de contaminación. Por ejemplo, en un estudio a largo plazo fueron relacionados con la exposición a las PM y el NO<sub>2</sub> procedentes del tráfico de vehículos (Panasevich et al., 2009). Dicha inflamación también hace que aumente el tráfico prolongado de leucocitos al pulmón debido al aumento de moléculas adhesión, provocando vasoconstricción.

## ***2.2.2. Enfermedades y epidemiología***

Una vez se conocen las vías y los mecanismos por los que los contaminantes estudiados influyen sobre el organismo, se pueden relacionar fácilmente con las enfermedades y complicaciones cardiovasculares que provocan cada uno. Empezando por el principio, el desequilibrio del sistema nervioso autónomo es el principal contribuyente en el desarrollo de las **arritmias cardiacas** y, como consecuencia, en la incidencia de la **muerte súbita por daño cardiaco** (Singer, 1995). Estos efectos son medidos principalmente por los registros diarios de VFC, y se ha asociado un descenso en la misma con la exposición a diferentes contaminantes del aire (Schneider et al., 2010). Estas enfermedades también pueden generarse debido a la repolarización alterada de las células cardiacas, medida por la amplitud y complejidad de las ondas T del ECG y asociada con las PM de un menor diámetro y el NO<sub>2</sub> (Henneberger et al., 2005; Berger et al., 2006). Respecto a la función endotelial, unos bajos niveles en sangre de las moléculas que la regulan, sobre todo sICAM-1, han sido relacionados con eventos coronarios agudos y **angina de pecho** (Luc et al., 2003).

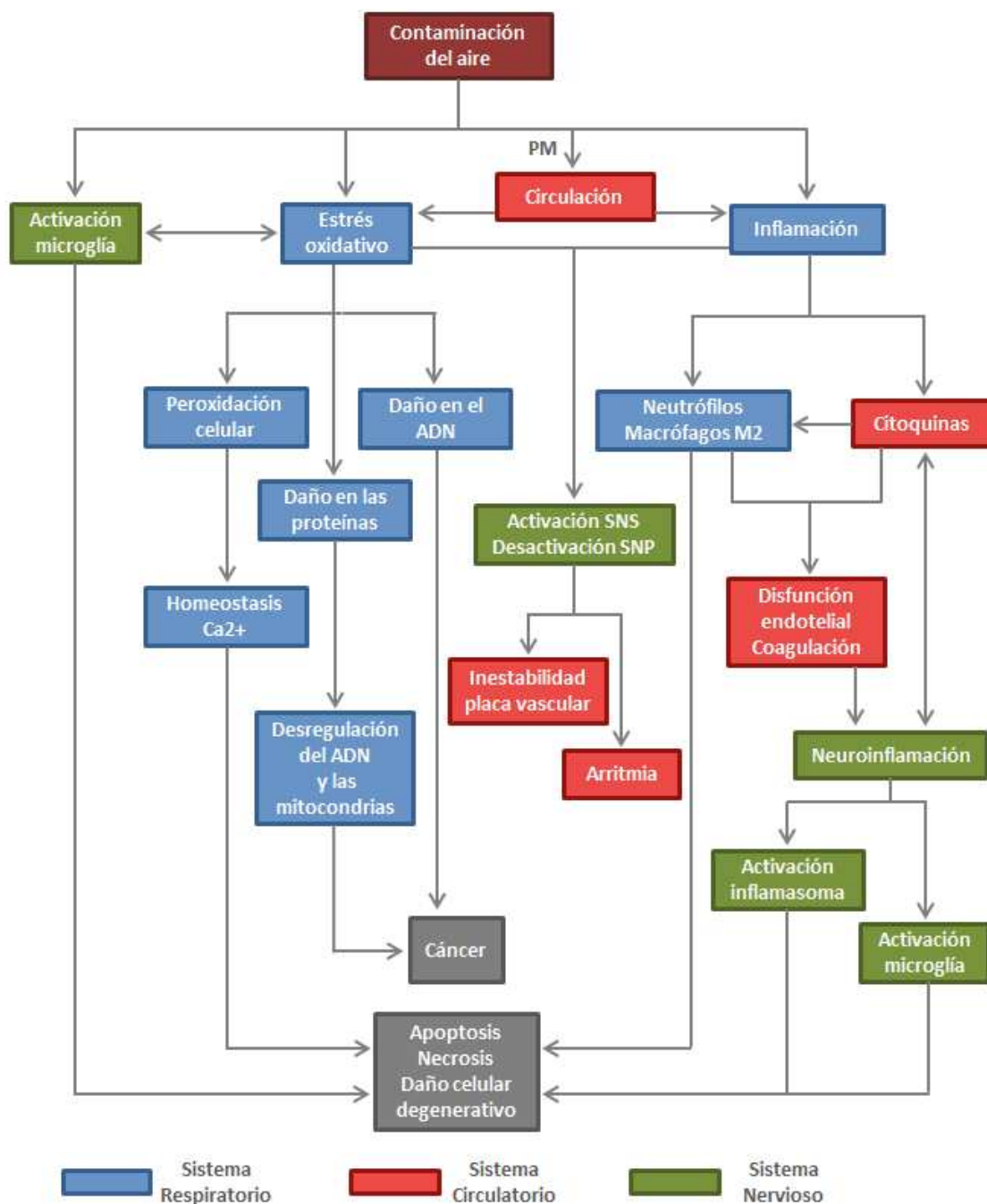
La inflamación pulmonar provocada por los efectos en el Sistema Cardiovascular juega un papel importante en la alteración del tono vascular y la función endotelial. Estos efectos y la vasoconstricción producida por los contaminantes son una explicación significativa para los casos de **isquemia**, medida por la depresión del segmento ST en un ECG (Chuang et al., 2008). Además, la isquemia es favorecida por el aumento del nivel de coagulación de la sangre y la formación de trombos. En este campo también encontramos la mayor causa de mortalidad debido a enfermedades crónicas, la **hipertensión** (Ezzati et al., 2002). Aunque es difícil relacionarla con la exposición al aire contaminado, Mordukhovich et al., (2009) muestra, por cada incremento de 0,43 µg/m<sup>3</sup>, un incremento de 1,5 mmHg y 0,9 mmHg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente. La subida de la presión sanguínea también es un gran instigador de eventos de isquemia e **inestabilidad de la placa aterosclerótica** (Brook et al., 2009). Por último, los metales y las dioxinas presentes en las PM han resultado ser causantes de síntomas como la **taquicardia** y la **anemia** (Huang and Ghio, 2006) y el **aumento de triglicéridos** (Dalton et al., 2001), respectivamente.

Los efectos asociados a la alteración de la función endotelial anteriormente comentados contribuyen a la formación y la progresión de **lesiones ateroscleróticas crónicas** (Widlansky et al., 2003). Estos efectos ateroscleróticos son medidos por la DFM de la arteria braquial, lo cual

ha permitido relacionarlos con la exposición a contaminantes del aire en personas sanas (Briet et al., 2007; Rundell et al., 2007). Por otra parte, existe una fuerte relación entre la producción de factores pro-inflamatorios y las enfermedades coronarias, como el **síndrome coronario agudo**. La inflamación sistémica también puede desestabilizar e incluso romper las placas ateroscleróticas, acarreando fuertes eventos isquémicos. De otra manera, los altos niveles de IL-6 y, por tanto, de CRP presentes en sangre han sido relacionados con el **infarto de miocardio** mortal y no mortal (Ridker et al., 2000). La traslocación de partículas a la sangre ha sido significativamente asociada a la **trombosis** (Nemmar et al., 2002). También se ha relacionado la exposición crónica a las PM con el desarrollo de **aterosclerosis** por vía de inflamación sistémica (Chen and Nadziejko, 2005; Sun et al., 2005).

Cuantitativamente, numerosos estudios han evaluado el desarrollo de enfermedades cardiovasculares debido al incremento de la contaminación del aire. Por ejemplo, Nemmar et al. (2006) señaló que un incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  aumenta la mortalidad por isquemia en un 18% y por arritmia, y por fallo o paro cardíaco en un 13%. En estudios a largo plazo resultó en un incremento del 24% en problemas cardiovasculares por cada aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM (Miller et al., 2007). También, se ha estudiado que los trabajadores de exterior con una exposición crónica a la contaminación presentaban un 12% más de mortalidad por enfermedad cardiovascular que los controles (Toren et al., 2007). Finalmente, se ha estimado que un descenso de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de partículas contaminantes haría decrecer la mortalidad estadounidense en un 27% (Laden et al., 2006).

En cuanto a la exposición a corto plazo, Morris (2001) concluyó que un incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM provoca un aumento del 0,8% y 0,7% de hospitalizaciones por fallo cardíaco e isquemia, respectivamente. Dominici et al. (2006) agrupó numerosos estudios epidemiológicos que acabaron mostrando un aumento del 0,44% de casos de isquemia y un 1,28% de casos de fallo cardíaco por cada incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Asimismo, se encuentran otros estudios de gran amplitud que sitúan la tasa de aumento de eventos coronarios en un 4,5% por cada incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM (Pope et al., 2006). Por último, existen estudios de mortalidad general y específica por exposición a corto plazo que muestran una subida del 0,5% y 0,7% respectivamente en cada subida de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Samet et al., 2000). Otras investigaciones más amplias muestran un incremento de la mortalidad específica en un 9% por el mismo aumento de contaminación (Pope et al., 2004). Entre estos valores se encuentran una gran cantidad de estudios intermedios, pero la conclusión de que la exposición a la contaminación del aire aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares sigue manteniéndose en la gran mayoría de ellos.



**Figura 1.** Esquema de los mecanismos más relevantes a través de los que actúa la contaminación del aire en el organismo. *Fuente:* Elaboración propia.

## 2.3. Efectos sobre el Sistema Nervioso

Aunque este sistema no ha sido estudiado tan ampliamente como los dos anteriores, recientemente ha cobrado relevancia en los estudios sobre la salud y la contaminación del aire exterior. Desde que en la última década se propuso al SNC como órgano diana de los contaminantes analizados y, además, se encontraron restos o indicios de ellos en el cerebro, el estudio de este aparato se considera fundamental para comprender la acción total de la calidad del aire sobre la salud humana. Debido a este interés despertado hace relativamente poco tiempo, se pueden encontrar estudios bien diseñados que indican resultados relevantes, sin embargo, es necesario un mayor número de análisis que puedan algunas de las conclusiones asociadas a este campo. Además, las distintas vías de entrada de los contaminantes al SNC hacen que sea un buen candidato a la hora de justificar que la disminución de la exposición a un ambiente contaminado o la mejora de la calidad del aire, tienen efectos beneficiosos para la salud, tal y como demuestran numerosos estudios epidemiológicos. Por último, los mecanismos de acción de los contaminantes en el Sistema Nervioso permiten completar el cuadro que se había configurado gracias a los aparatos más estudiados y comprender cómo se interrelacionan entre ellos. Por ello, y aunque el estudio de los efectos sobre las enfermedades del sistema nervioso es complicado en un campo tan moderno, es conveniente continuar el esquema que se viene siguiendo. Es decir, comprender los mecanismos mediante los cuales se generan las complicaciones nerviosas para facilitar su futuro estudio y analizar cómo reducir el riesgo a las mismas.

### 2.3.1. Mecanismos de acción

En primer lugar, se han de estudiar las vías de entrada de los contaminantes al SNC o cómo llegan las respuestas a ellos hasta el mismo. Intuitivamente, podría parecer que el SNC y el cerebro son elementos perfectamente aislados que no pueden ser alcanzados por los compuestos contaminantes. Sin embargo, se han encontrado PM de diferentes tamaños en el cerebro y en neuronas del SNC tras una exposición prolongada a una mala calidad del aire, lo que indica que se puede dar una traslocación directa de estas partículas (Genc et al., 2012). Dicho proceso se puede dar desde la circulación sanguínea vista anteriormente, que irriga a todo el organismo, o mediante la mucosa olfativa, la cual trata un epitelio neuronal en

contacto directo con el aire (Wang et al., 2007; Wang et al., 2008). Una vez incorporadas a las neuronas de cualquier parte del cuerpo, pueden ser transportadas por los axones neuronales hasta lugares alejados (Illum, 2004). Por otra parte, no es necesario que las partículas alcancen directamente el SNC para causar daños en el mismo. Como se verá a continuación, los elementos resultantes del estrés oxidativo o la respuesta inflamatoria provocados por los contaminantes en contacto con el organismo pueden alcanzar este aparato y generar efectos nocivos para el mismo (Genc et al., 2012).

Empezando por el final, es importante recalcar que el cerebro es especialmente vulnerable al **estrés oxidativo** por su alta actividad metabólica, la baja actividad de enzimas antioxidantes en él, su bajo contenido en neutralizadores endógenos de radicales libres como la vitamina C, su alto contenido celular en lípidos y proteínas fáciles de peroxidar, y sus grandes dosis de metales como el hierro o el cobre que pueden catalizar la producción de ROS (Migliore and Coppede, 2009; Jomova et al., 2010). Estudios postmortem e *in vivo* han revelado recientemente una fuerte relación entre el estrés oxidativo y los daños en el SNC inducidos por la contaminación atmosférica (Zanchi et al., 2008; Calderon-Garcidueñas et al., 2008).

La producción de las citoquinas inflamatorias y otros elementos del Sistema Inmune estimulada por los contaminantes en otros órganos, tal y como se han descrito anteriormente, puede ocasionar que estos compuestos alcancen el SNC en altas proporciones y provocar que se de lugar la **neuroinflamación** y la **activación del inflammasoma**. Las células del sistema inmunitario en el SNC, microglías y astrocitos, expresan unos receptores, como el TLR4, que reconocen patrones que participan en el ensamblaje y activación del inflammasoma (Chakraborty et al., 2010). Este compuesto protéico promueve la maduración de citoquinas inflamatorias que inducen, a su vez, la apoptosis o muerte celular por inflamación (Bauernfeind et al., 2011). Aunque se conoce la manera en que los elementos inflamatorios generados por contaminantes inducen a la neuroinflamación, no se han realizado amplios estudios que aseveren si el inflammasoma es activado por la mala calidad del aire.

Uno de los mecanismos más relevantes por los que se producen efectos sobre el organismo es mediante la **activación de las microglías**. Una microglía es una célula parecida al macrófago pero del SNC, y son las responsables de la respuesta inmune innata del cerebro, fagocitando agregados de proteínas y patógenos asociados a enfermedades (Ransohoff and Cardona, 2010). La activación de estas células resulta en la producción y liberación de mediadores del estrés oxidativo (ROS y RNS) y de la inflamación (NO, citoquinas inflamatorias, quimiocinas, etc.). Estos mediadores están claramente asociados por la degeneración neuronal y la



apoptosis presentes en enfermedades neurodegenerativas humanas (Lynch, 2009; Cameron and Landreth, 2010). Un importante receptor de las microglías, que ya se ha visto, es el TLR4 que inicia la cascada inflamatoria. El LPS es una endotoxina presente en las PM que se unen al TLR4 y, consecuentemente, al receptor CD14 y permite la señalización de la inflamación. Pues bien, numerosas autopsias han mostrado evidencias de altos niveles en la expresión de CD14 en humanos tras una exposición crónica al aire contaminado (Welge-Lüssen, 2009). Otros elementos como las partículas procedentes del tráfico (Block et al., 2004) o el manganeso derivado de las partículas industriales (Zhang et al., 2007), también han mostrado neurotoxicidad dopaminérgica vía estrés oxidativo.

La traslocación de partículas al SNC también puede generar una pérdida y **muerte neural** directa, además de la mediada por otros elementos. Una de las maneras en la que lo logran es produciendo cambios en los neurotransmisores glutamatérgicos en las terminaciones presinápticas en las que se encuentran (Fedorovich et al., 2010). La interacción de las PM con la vía autofágica de las neuronas puede ser disruptiva para las neuronas, llevando a cambios estructurales en las mismas y acabando en muerte celular (Xilouri and Stefanis, 2010). En este caso, se han demostrado estos mecanismos inducidos por contaminantes en estudios *in vitro* y experimentos con mamíferos, pero es necesaria su ratificación en humanos (Genc et al., 2012).

Los astrocitos son unas células gliales que quintuplican en número a las neuronas en el cerebro y llevan a cabo cambios bioquímicos en el tejido endotelial de la BBB, nutren el tejido nervioso, mantienen la homeostasis iónica, eliminan el exceso de neurotransmisores, controlan el flujo de sangre en el cerebro, ayudan a la generación de nuevas neuronas y reparan daños cerebrales (Sofroniew and Vinters, 2010). Cuando la regulación de estas células se altera, se produce una **astrogliosis reactiva** que activa y contribuye a la neuroinflamación y neurodegeneración. La astrogliosis se muestra activada en humano crónicamente expuestos a altos niveles de contaminación (Calderón-Garcidueñas et al., 2004; 2008) y en animales expuestos a O<sub>3</sub> (Araneda et al., 2008). Como sucede en muchos de estos casos, es necesario un mayor estudio del tema para aseverar la relación que se puede intuir entre la calidad del aire y la activación de la astrogliosis.

La BBB anteriormente mencionada es la mayor barrera protectora del cerebro y regula el intercambio entre la sangre y el SNC. Su principal función en este aspecto es proteger al SNC de compuestos tóxicos y patógenos que pueden circular por el torrente sanguíneo, controlando el tráfico celular y molecular (Abbott et al., 2010). La inflamación sistémica inducida por los contaminantes inhalados puede provocar la **perturbación de la BBB** y su

integridad debido a las citoquinas y el LPS que llegan al endotelio cerebral (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009). Además, un incremento en ROS directamente compromete a la BBB por daño oxidativo en sus componentes (Pun et al., 2009). Por estos mecanismos, se ha relacionado dicha alteración con la contaminación atmosférica. Algunas evidencias se han observado al respecto, como la identificación de PM en capilares y la parénquima cerebral humana, indicando que la BBB no ha cumplido su función (Calderón-Garcidueñas, 2008). También se ha comprobado su relación con la exposición a contaminación en estudio *ex vivo*, pero son necesarios estudios más profundos para atreverse a sentenciarlo.

### ***2.3.2. Enfermedades y epidemiología***

Como viene sucediendo en todo este apartado, pocos estudios son capaces de presentar unos resultados esclarecedores sobre la influencia de la contaminación del aire en las enfermedades del Sistema Nervioso. Esto es debido a que las complicaciones suscitadas en este aparato suelen darse tras una exposición a largo plazo. Este hecho, junto al reciente interés por este tema, ha provocado que aún no haya sido posible estudiar ampliamente los efectos adversos de una mala calidad del aire sobre el SNC. Sin embargo, es importante conocer los resultados a los que se ha llegado hasta ahora y los indicios que se tienen para poder desarrollar estudios futuros que desentrañen las dudas actuales.

Una de las enfermedades de este sistema que sí se ha correlacionado con la contaminación atmosférica es el **derrame cerebral**. El derrame es una de las más frecuentes complicaciones del SNC (Genc et al., 2012). Por ello, un amplio número de estudios demuestran la relación positiva que existe entre las tasas de mortalidad y morbilidad por derrame cerebral y la contaminación del aire exterior (Lisabeth et al., 2008; Vidale et al., 2010; Yorifuji et al., 2011). Sin embargo, también se encuentran resultados contradictorios en este aspecto (Le Tertre et al., 2002). Entre estos últimos, es destacable un estudio en Canadá que sólo encuentra relación con el riesgo de derrame entre los pacientes que sufrían de diabetes mellitus (O'Donnell et al., 2011). En relación al sistema cardiovascular, se encuentra una relación entre los altos niveles de CRP y la generación de derrames (Calabrò et al., 2011). Por otra parte, se ha observado que entre los derrames relacionados con la contaminación, son más comunes los derrames isquémicos que los hemorrágicos, siendo un buen marcador de calidad del aire (Herontin et al., 2007; Mateen and Brook, 2011). Gracias a varios estudios del sistema estadounidense Medicare se ha establecido un aumento del 1,03% de admisiones hospitalarias por derrame

isquémico por cada incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM (Wellenius et al., 2005). En estudios con animales, se ha comprobado que la inhalación de  $\text{SO}_2$  causa cambios cerebrales que agravan los cambios histológicos en regiones isquémicas del cerebro (Sang et al., 2010). Respecto al tipo de exposición, el riesgo de derrame incrementa con la exposición a corto y largo plazo, siendo esta última la que presenta efectos menos frecuentes (Johnson et al., 2010). Es posible que estos resultados sean debidos al hecho que se ha mencionado y que no sean efectos menos extendidos, sino que, simplemente, no se hayan estudiado con la extensión temporal necesaria.

Otras enfermedades que presentan indicios de verse influidas por la contaminación atmosférica son las neurodegenerativas. Entre ellas, el **Alzheimer** es la más extendida y se caracteriza por la deposición de placas peptídicas (placas amiloideas) y fibras intracelulares (Ballard et al., 2011). La segunda en impacto es la enfermedad de **Parkinson**, causada por la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y la neurotoxicidad dopaminérgica probablemente causada por el estrés oxidativo y mecanismos relacionados. Estas enfermedades neurodegenerativas a menudo comparten mecanismo, como la agregación de proteínas, el estrés oxidativo, la neuroinflamación o la activación de las microglías (Shulman et al., 2011). Además, se ha comprobado que la pérdida olfativa es uno de los primeros síntomas de estas enfermedades. Dichos mecanismos recuerdan a los producidos por la contaminación y son respaldados por estudios que comparan zonas más y menos contaminadas, mostrando resultados coherentes con la influencia de la calidad del aire (Calderón-Garcidueás et al., 2002). Estudios en humanos muestran que aquellos que residen en zonas urbanas contaminadas presentan una mayor expresión y acumulación de las proteínas que forman las placas amiloideas (Calderón-Garcidueñas et al., 2004; Peters et al., 2006). Algo semejante sucede con la  $\alpha$ -sinucleína un marcador asociado al Parkinson, que se han encontrado acumulada en cerebros de gente joven expuesta a la contaminación atmosférica (Calderón-Garcidueñas et al., 2008).

Recientemente, se ha relacionado epidemiológicamente la exposición crónica a la contaminación procedente del tráfico con el **descenso de las funciones cognitivas** (Ranft et al., 2009; Power et al., 2011). Estudios de este mismo tipo, junto con otros forénsicos y toxicológicos, también han asociado la exposición crónica a una calidad del aire deficiente con el exceso de riesgo de sufrir **complicaciones en el desarrollo neuronal** (Genc et al., 2012). El cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable por su alta diferenciación y proliferación neuronal, su metabolismo inmaduro y su BBB imperfecta (Sunyer, 2008). Un estudio de cohortes español con niños de 4 años asoció los niveles de  $\text{NO}_2$  exteriores con el desarrollo

cognitivo, lo que sugiere que la contaminación por tráfico puede tener un efecto negativo sobre el desarrollo infantil incluso a bajas concentraciones (Freire et al., 2010). También se han relacionado epidemiológicamente la exposición crónicas a PM y O<sub>3</sub> con **efectos neuroconductuales** (Chen and Schwartz, 2009), entre los que destaca el **comportamiento depresivo** (Fronken et al., 2011). La exposición a contaminantes del tráfico provocó un incremento en la actividad de onda en un EEG (Crüts et al., 2008). Finalmente, Volk et al. (2011) muestra la existencia entre los altos niveles de contaminación en el aire y el riesgo del desarrollo de **autismo**.

## 2.4. Sistema Reproductivo

Tal y como sucedía con el sistema nervioso, los efectos sobre este aparato también son difíciles de estudiar debido a su retraso en el tiempo. Sin embargo, es relevante evaluar el impacto que tiene la calidad del aire en este sistema y en las complicaciones asociadas al embarazo y nacimiento. Como indica la OMS, hay suficientes evidencias para relacionar la contaminación del aire con los efectos adversos sobre el embarazo y la natalidad, a los cuales enfatiza debido a su uso como marcador de la salud y el desarrollo poblacional (WHO, 2005). Se puede comprobar que la infertilidad ha disminuido, también en España, en las últimas décadas y, aunque el principal factor de riesgo pueda ser el retraso de la maternidad, los contaminantes ambiental presentan un importante peso en ella (Checa-Vizcaíno et al., 2016). A pesar de las dificultades para su estudio y los pocos estudios que promueven esta hipótesis, es coherente estudiar la manera en la que los contaminantes afectan al Sistema Reproductivo, embarazo y nacimientos.

### 2.4.1. Mecanismos de acción

Es difícil conocer exactamente el modo en el que los contaminantes interactúan con el Sistema Reproductivo, ya que no suele ser un efecto directo. Sin embargo, uno de los mecanismos más reconocidos es la **alteración del intercambio placental**. Estas alteraciones pueden ser del útero y la placenta, del flujo sanguíneo umbilical, de la glucosa transplacental y del transporte de oxígeno (Slama et al., 2008). Como se ha comentado anteriormente, los altos

niveles de PM aumentan la viscosidad del plasma sanguíneo y la vasoconstricción. Estos hechos pueden llevar a dichas alteraciones y afectar al crecimiento y desarrollo fetal (Kaaja et al., 2005).

Otra de los mecanismos de consenso en este respecto parece ser la **disrupción endocrina**. Los metales presentes en las PM, sobre todo el cadmio, o los gases procedentes de la combustión del diesel funcionan como interferir en la génesis de esteroides, afectando a la producción de progesterona (Takeda et al., 2004; Tomei et al., 2007).

Ya se conoce la tremenda importancia del estrés oxidativo y la inflamación en organismo, siendo muy influyente en este sistema al **alterar los mecanismos de defensa** maternal. Los mecanismos de inflamación y las citoquinas generadas debido a los contaminantes pueden modular las defensas del hospedador y alterar la inmunidad materna, haciendola más susceptible a infecciones (Slama et al., 2008).

### ***2.4.2. Enfermedades y epidemiología***

También es conveniente estudiar, además de las enfermedades propias del Sistema Reproductivo, las complicaciones asociadas al embarazo y el desarrollo fetal. El feto es particularmente susceptible a los efectos adversos provocados por la contaminación ya que sus órganos están en desarrollo y tienen una alta tasa de proliferación y diferenciación celular. Cualquier alteración puede repercutir en problemas del desarrollo que se extiendan durante toda la vida (Rückerl et al., 2011).

El primero de estas complicaciones en los que pueden participar los contaminantes son los **partos prematuros**, es decir, bebés nacidos antes de las semana 37 de gestación. No es en sí mismo un efecto adverso, pero es importante para determinar la mortalidad y morbilidad neonatal y el nivel de salud pública (Villar et al., 2004). La mayoría de estudios al respecto encuentran una pequeña pero relevante relación entre el riesgo de parto prematuro y los altos niveles de SO<sub>2</sub> y PM (Rückerl et al., 2011). Como es complicado el estudio de estos efectos sobre el Sistema Reproductivo y las concentraciones puntuales en una zona, se suelen realizar estudios relacionados con madres que viven cerca de grandes vías de conducción. Por ejemplo, Genereux et al. (2008) mostró la elevada probabilidad de partos prematuros en mujeres cuya vivienda se encontraba a menos de 200 metros de una autovía.

Otro de los efectos adversos que es utilizado como marcadores de salud es el **bajo peso de nacimiento**, entendiéndose como bebés que pesan menos de 2500 gramos. En 2005, la OMS ya concluyó que existían pruebas consolidadas para relacionar el bajo peso de nacimiento con la contaminación del aire (WHO, 2005). Slama et al. (2007) también relacionó el riesgo de que el recién nacido sufriera de bajo peso con los niveles de  $PM_{2.5}$  alrededor de la casa materna, algo que también sustenta el estudio de Genereux et al. (2008) en relación a la distancia de las autopistas. Un efecto relacionado es el **crecimiento fetal**, el cual sólo ha sido relacionado con la contaminación por unos pocos estudios. Sin embargo, parece que un incremento de  $NO_2$  durante el tercer trimestre de desarrollo podría estar relacionado con la altura del bebé (Hansen et al., 2007).

También se recomienda incluir el **retraso del crecimiento intrauterino** como enfermedad del Sistema Reproductivo relacionada con la calidad del aire. Entre las mujeres embarazadas, la disrupción endocrina puede estar involucrada en el desarrollo de RCIU y también es un mecanismo involucrado en la fecundidad masculina (Sharpe and Irvine, 2004). Aunque aún son pocos los estudios al respecto, los resultados sugieren una asociación entre el RCIU y todos los contaminantes estudiados (Frutos et al., 2014). Además, se han encontrado relaciones entre esta enfermedad y las mujeres que viven a menos de 50 metros de una gran carretera (Brauer et al., 2008).

Entre las enfermedades más conocidas del recién nacido relacionadas con la contaminación se encuentran el **paladar y labio leporino**. Se ha demostrado el efecto adverso de altos niveles de  $O_3$  a los que está expuesta la madre y el riesgo de sufrir labio leporino (Hwang and Jaakola, 2008). También se encuentran **defectos cardiacos congénitos** relacionados con la contaminación, como pueden ser defectos en el septo ventricular, la arteria aortica o arterias pulmonares. Estos últimos defectos cardiacos han sido positivamente asociados con las  $PM_{10}$  y el  $SO_2$  (Gilboa et al., 2005).

La **calidad del esperma** también se puede ver comprometida por una mala calidad del aire. Este tema ha sido más ampliamente estudiado, debido a su mayor sencillez, desde que se observaron anomalías en la morfología e integridad del esperma en hombres jóvenes tras periodos de alta contaminación (Selevan et al., 2000). La cromatina espermática es esencial para su correcto funcionamiento y el desarrollo embrionario y defectos en ella están relacionados con malformaciones reproductivas (Wu and Chu, 2008). Se han encontrado anomalías en la cromatina espermática durante episodios de alta contaminación del aire (Rubes et al., 2005). Además, las ROS generadas en otra parte del organismo por los

contaminantes han sido negativamente correlacionadas con la concentración y motilidad del esperma (Agarwal et al., 2006). Sin embargo, como sucede en todos estos casos en continuo estudio, hay otros trabajos que no observan estas relaciones. Pero la mayoría siguen esta línea de asociación, incluyendo el relevante estudio de Guven et al. (2008) que encontró un peor ratio de morfología normal en el esperma de trabajadores de peajes expuestos continuamente a las emisiones del tráfico que en el esperma de trabajadores de oficina. Este problema está muy relacionado con la **fertilidad**. En un estudio realizado en Barcelona (España) se observó una reducción significativa de las tasas de fertilidad en la población general asociada a la contaminación derivada del tráfico (Nieuwenhuijsen et al., 2014). Éste ha sido respaldado por un estudio de cohortes en el que la infertilidad era mayor entre los individuos que vivían cerca de una gran carretera (Mahalingaiah et al., 2016).

Aunque no se considere un efecto adverso, es conveniente centrarse en los problemas para el **complicado embarazo clínico** que supone la mala calidad del aire. Se observan en varios estudios detrimentos en la tasa de implantación en tratamientos de FIV debido a la alta concentración de contaminantes en el aire (Checa-Vizcaíno et al., 2016). La exposición a corto plazo a alta contaminación mostró un descenso de la tasa de embarazo debido a las PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub> (Slama et al., 2013). En las clínicas de FIV en las que se encontraban mayores niveles de contaminación, las tasas de embarazo eran menor que en otras (Legro et al., 2010), por lo que se ha demostrado que en aquellas clínicas que disponían de filtro para reducir la contaminación en el interior los resultados eran mucho mejores (Esteves et al., 2013; Khoudja et al., 2013).

El efecto consecuente de muchos de los problemas anteriores es el **aborto** involuntario. Se ha observado un incremento significativo del riesgo de aborto en la población general con la exposición a altos niveles de NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> (Mohorovic et al., 2010; Faiz et al., 2012). Entre las mujeres que se practicaron FIV, también se relaciona su alta tasa de aborto con la exposición a las PM (Perin et al., 2010). Por último, encontramos un grave problema relacionado con la **mortalidad infantil**, en la cual tiene un amplio impacto los altos niveles de contaminación. En esta tasa de mortalidad se ha encontrado un fuerte peso de la exposición de corto plazo a las PM<sub>10</sub> (Perin et al., 2010). Un efecto importante es el que se da en las mujeres que se someten a FIV, sobre las cuales se ha demostrado que un incremento de NO<sub>2</sub> tiene un impacto negativo en la tasa de bebés nacidos vivos (Legro et al., 2010).

**Tabla 1.** Enfermedades y complicaciones de cada sistema del organismo relacionadas con la contaminación del aire y su plazo de exposición más relacionado. *Fuente:* Elaboración propia.

Sistema afectado	Enfermedad o complicación	Plazo de exposición
<i>General</i>	Mortalidad general	Corto plazo
	Mortalidad respiratoria	Largo plazo o crónica
	Mortalidad cardiovascular	Largo plazo o crónica
<i>Respiratorio</i>	Exacerbación/Desarrollo EPOC	Corto plazo/Largo plazo
	Exacerbación/Desarrollo del asma	Corto plazo/Largo plazo
	Cáncer de pulmón o enfisema	Largo plazo o crónica
	Disminución de la capacidad pulmonar	Corto plazo
	Inflamación crónica	Largo plazo o crónica
	Función pulmonar deficiente	Corto plazo
	Infecciones respiratorias	Corto plazo
	Desarrollo pulmonar deficiente	Largo plazo o crónica
	Fibrosis quística	Largo plazo o crónica
	Broncoconstricción	Corto plazo
	Disnea	Corto plazo
<i>Cardiovascular</i>	Arritmias y taquicardia	Corto plazo
	Muerte súbita	Corto plazo
	Angina de pecho	
	Isquemia	Corto plazo
	Hipertensión	Corto plazo
	Aumento de triglicéridos	Largo plazo o crónica
	Síndrome coronario agudo	
	Infarto de miocardio	Largo plazo o crónica
	Trombosis	Corto plazo
	Aterosclerosis	Largo plazo o crónica
	Anemia	Corto plazo
<i>Nervioso</i>	Derrame cerebral	Corto plazo
	Enfermedad de Alzheimer	Largo plazo o crónica
	Enfermedad de Parkinson	Largo plazo o crónica
	Descenso de las funciones cognitivas	Corto plazo
	Complicaciones en el desarrollo neuronal	Largo plazo o crónica
	Efectos neuroconductuales	Corto plazo



	Autismo	Largo plazo o crónica
<i>Reproductivo</i>	Partos prematuros	Corto plazo
	Bajo peso de nacimiento	Corto plazo
	Crecimiento fetal	Corto plazo
	Retraso del crecimiento intrauterino	Largo plazo o crónica
	Paladar y labio leporino	Corto plazo
	Defectos cardiacos congénitos	Corto plazo
	Calidad del esperma	Largo plazo o crónica
	Infertilidad	Largo plazo o crónica
	Complicado embarazo clínico	Corto plazo
	Aborto	Corto plazo
	Mortalidad infantil	Corto plazo

## 2.5. Otros sistemas

Aunque no están tan estudiados, los contaminantes presentes en el aire pueden afectar a otros sistemas del organismo. Por ejemplo, se ha sugerido que los metales presentes en las PM pueden provocar daño y **pedras en los riñones**. Aunque son necesarios más estudios, hay evidencias para considerar relevante el papel de la contaminación atmosférica en la **disfunción tubular, descenso de la filtración y cáncer renal**. Relacionado con el Sistema Excretor también podemos deducir un posible daño en el hígado debido a la transformación o acumulación de productos presentes en la atmósfera, sobre todo aquellos asociados a las PM. Se ha demostrado que las dioxinas provocan daño celular y **cáncer de hígado** (Kampa & Castanas, 2008).

Los contaminantes del aire pueden ser tragados por aerofagia y afectar directamente al Sistema Digestivo. El contaminante más relacionado con las enfermedades de este sistema es el NO<sub>2</sub>, pudiendo provocar **úlceras** o cáncer (Tian et al., 2017). Por otra parte, como se ha visto en los mecanismos anteriores, la alteración del Sistema Inmune provocada por los contaminantes es fundamental para que se den efectos adversos en todo el organismo. Sin embargo, la exposición a la contaminación del aire también provoca enfermedades propias de

este sistema. Por ejemplo, está asociada con el desarrollo de una gran cantidad de **alergias** que alteran la respuesta inmune (Saxon and Díaz-Sánchez, 2005). Aun así, todos estos efectos deben ser consolidados con estudios más recientes que contemplen las nuevas técnicas de análisis e información.

## 2.6. Grupos de riesgo y vulnerables

El riesgo de sufrir complicaciones de salud asociadas a la calidad del aire no es uniforme entre toda la población. Respecto a la susceptibilidad a los contaminantes, existen subpoblaciones vulnerables que presentan un mayor riesgo de sufrir los efectos adversos anteriores si están expuestas a la contaminación atmosférica. Como resultado de esta vulnerabilidad, un cambio en la exposición puede tener mayores efectos en un grupo poblacional. Por lo tanto, la reducción de los niveles de contaminación puede llevar a unos beneficios especialmente pronunciados para estos grupos, por pequeños que sean. Esta vulnerabilidad se puede clasificar entre innata o adquirida, perteneciendo a la primera aquellos factores congénitos y a la segunda aquellos que se obtienen a lo largo de la vida. Es importante resaltar que los factores adquiridos pueden ser también biológicos, como enfermedades desarrolladas o la edad, mientras que los innatos se refieren a los factores congénitos, como enfermedades de nacimiento o etnia (Makri and Stilianakis, 2008). Es por ello que conviene conocer los grupos más vulnerables a la contaminación del aire, para completar la visión acerca de la repercusión que los contaminantes analizados pueden tener sobre la población y sus individuos de riesgo.

El primero y más estudiado de estos factores de riesgo es la edad, a partir de la cual se pueden identificar dos grupos vulnerables que presentan claramente un riesgo añadido a la contaminación atmosférica. En primer lugar, encontramos el grupo poblacional de **los niños** (0-13 años), en los cuales se ha relacionado el incompleto desarrollo de sus órganos con el mayor impacto que tienen los contaminantes en su organismo. Además, se ha mostrado determinante la inmadurez de su sistema inmunitario y de defensa que no les permite contrarrestar los efectos adversos que provoca la mala calidad del aire (WHO, 2005). A estas condiciones se le suma una mayor exposición a los contaminantes. Los niños inhalan más aire por unidad de tiempo y peso corporal, mientras que la pequeña superficie de sus pulmones hace que, relativamente, más aire contaminado alcance estos órganos. También influye en este aspecto que sus vías respiratorias sean más estrechas y su función pulmonar no se encuentre al máximo que se alcanza durante la madurez (Makri and Stilianakis, 2008). El

problema radica, en este caso, que en esta etapa del desarrollo es más sencillo desarrollar una complicación o enfermedad que acabe derivando en un problema grave durante toda la vida y que puede adelantar la muerte. Se ha demostrado que los niños tienen un mayor riesgo de sufrir un peor comportamiento neuronal y desarrollo neurofisiológico por exposición a la contaminación (Block et al., 2012). En el otro extremo de este factor encontramos a otro grupo de riesgo, **los ancianos** o personas mayores (<65 años). En este caso, la susceptibilidad a los contaminantes está más relacionada con el daño que se da en sus órganos deteriorados. En este caso es más complicado realizar estudios que relacionen directamente a este subgrupo poblacional con la calidad del aire, ya que existen otras condiciones que pueden afectar a los efectos adversos que presentan, como pueden ser enfermedades respiratorias o cardiovasculares. Sin embargo, se considera que la debilidad de sus órganos y de la respuesta inmune está relacionada con un mayor riesgo a los contaminantes y conviene considerarlos como sujetos vulnerables (Makri and Stilianakis, 2008).

Otro factor que ha demostrado una alta correlación con el aumento del riesgo por mala calidad del aire es la previa **existencia de enfermedades** relacionadas. Entre las enfermedades que pueden provocar un mayor riesgo o agravamiento de los efectos provocados por los contaminantes predominan las respiratorias y cardiovasculares. Estos individuos enfermos tienen afectada su capacidad fisiológica de responder a la exposición y de mantener estable el correcto funcionamiento de sus órganos afectados. Por ello, se debe considerar como individuos vulnerables aquellos que sufran déficits respiratorios (asma, EPOC, etc.) y problemas cardiovasculares (arritmia, fallos cardíacos, arteriosclerosis, etc.). Se ha declarado un fuerte efecto de la contaminación entre los supervivientes de infarto de miocardio, mostrando una alta correlación con la mortalidad diaria de este grupo (Berglind et al., 2009). Sin embargo, también se han encontrado asociaciones con otras enfermedades concretas, como la diabetes y la obesidad, que suponen factores de riesgo (Goldberg et al., 2006; Makri and Stilianakis, 2008).

Como hemos visto anteriormente, los fetos son altamente susceptibles de ver alterado su desarrollo en presencia de una mala calidad del aire (WHO, 2005). Esta vulnerabilidad, sobre todo, se centra en los problemas congénitos que pueden desarrollar antes de nacer o en la susceptibilidad de sufrir enfermedades con más riesgo durante su vida. Sin embargo, considerar a los fetos como un grupo poblacional en riesgo no supondría ninguna ventaja para disminuir su exposición. Por ello, el grupo que se considera vulnerable son **las embarazadas**, las cuales además presentan un organismo alterado sobre el cual puede tener mayor impacto directo los contaminantes (Makri and Stilianakis, 2008).

Además de estos factores biológicos o naturales, existen otros factores adquiridos más relacionados con la exposición y la actividad. Uno de ellos que incluye varias actividades relacionadas es el **bajo nivel socioeconómico**. En este grupo destaca la alta relación establecida entre residir cerca de una gran carretera y el desarrollo de efectos adversos en el organismo. Normalmente, los barrios con menor ingreso suelen estar cerca de estas vías o grandes polígonos industriales que han sido ampliamente relacionadas con el riesgo de enfermedades por la acción de contaminantes (Krzyzanowski et al., 2005; Bayer-Oglesby et al., 2006). Además, las viviendas que se pueden permitir los individuos de este grupo presentan peores instalaciones y protección contra la contaminación del aire exterior, aumentando de esta manera la exposición a la misma aunque se permanezca en interiores. También es relevante el acceso de este grupo a los servicios sanitarios, el cual en España está garantizado pero que presenta diferencias entre centros sanitarios en zonas más empobrecidas y otras con mayores recursos (Makri and Stilianakis, 2008). Por último, el bajo nivel educativo asociado a este grupo provoca una peor nutrición, la cual permitiría contrarrestar eficazmente el efecto fisiológico de los contaminantes, y una mayor tasa de fumadores (Brook et al., 2004). Se puede considerar a **los fumadores** como un grupo de riesgo propio, ya que sobre ellos tiene mayor influencia la acción de los contaminantes. Sin embargo, es difícil realizar estudios que los relacionen con un aumento de riesgo ya que el efecto del tabaco presenta un gran peso en el desarrollo de enfermedades.

Otro grupo de riesgo e individuos vulnerables asociado a estos factores adquiridos de actividad son **los trabajadores de exterior**. Los oficios en los que se está más expuesto a la contaminación del aire presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la calidad del aire. Por ejemplo, los transportistas que pasan muchas horas cerca del tráfico o los trabajadores de la construcción presentan un riesgo añadido de sufrir complicaciones por los contaminantes (Filleul et al., 2004). Además, hay que sumar el riesgo asociado a desarrollar una actividad física en el exterior, lo cual aumenta la tasa de respiración y la entrada de contaminantes al organismo (Makri and Stilianakis, 2008).

Analizar la interacción de los efectos entre los factores de vulnerabilidad analizados será importante en un futuro. Por ejemplo, el estrés asociado al bajo nivel socioeconómico o el amplio tiempo que pasan los niños en el exterior son asociaciones de factores que pueden otorgar nuevos resultados. Sin embargo, en estudios epidemiológicos es complicado considerar conjuntamente estos factores y aislar su riesgo en este panorama. Por lo tanto, es importante la consideración de los grupos de riesgo e individuos vulnerables a la hora de contemplar el efecto de la contaminación atmosférica sobre una población, ya que los efectos

adversos pueden sufrirse en mayor grado y a menor nivel de contaminación. En resumen, los grupos de riesgo que requieren un análisis específico y mayor atención son:

- Los niños (0-13 años).
- Las personas mayores (>65 años).
- Las embarazadas.
- Los individuos con problemas respiratorios y cardiovasculares.
- Los diabéticos y las personas con sobrepeso y obesidad.
- Las personas con bajo nivel socioeconómico.
- Los fumadores.
- Las personas que realizan habitualmente trabajos físicos en el exterior.
- Los trabajadores expuestos al tráfico o a contaminación industrial.



## **3. Evaluación del impacto de la calidad del aire sobre la salud en Europa - Proyecto HRAPIE**

En primer lugar, para conocer específicamente el riesgo para la salud de los contaminantes es necesario conocer el marco europeo sobre este aspecto en el que se engloba cualquier país de la UE, incluido España. Por ello, la Oficina Regional de Europa de la OMS realizó en 2013 (Año Europeo del Aire) dos proyectos que tenían como objetivo proveer a la Comisión Europea una sólida base científica de los efectos sobre la salud de la contaminación atmosférica. Las cuestiones abarcadas por estos proyectos se tratan de aspectos generales de la importancia del control de la calidad del aire y los efectos sobre la salud de los contaminantes más importantes (PM, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>). Los resultados del proyecto HRAPIE se compilaron en un informe (WHO Regional Office for Europe, 2013) que resume el meta-análisis de los últimos estudios epidemiológicos realizados en Europa hasta la fecha. De esta manera, consigue trazar una amplia visión de los efectos que tienen dichos contaminantes en la salud de la población europea, más semejante a la española que cualquier otra.

### **3.1. Metodología del proyecto**

Para cumplir con el objetivo anterior, el proyecto HRAPIE se centra en analizar el coste-efectividad de la reducción de la contaminación que presentan los estudios epidemiológicos europeos. Dichos estudios suelen arrojar datos del aumento de la incidencia o del riesgo de sufrir un efecto adverso sobre la salud por un determinado incremento en la concentración de un contaminante. Así pues, se puede desarrollar una FCR que relacione la concentración del contaminante con la respuesta provocada en la salud pública, lo cual permite calcular la efectividad que tendría la reducción de los niveles de contaminación y compararlo con el coste que supondría llevarla a cabo. Este método se sugirió con el fin de obtener una manera fácil y

sencilla de comparar la eficiencia de las políticas propuestas y poder elegir entre ellas a partir de un punto de vista científico.

El primer punto del método consiste en clasificar parejas de contaminante-respuesta en dos categorías para el análisis de coste-beneficio:

- Grupo A: pareja contaminante-respuesta que consta de suficiente información para permitir una cuantificación significativa de los efectos sobre la salud.
- Grupo B: pareja contaminante-respuesta para la que existe más inexactitud sobre la precisión de los datos usados para cuantificar los efectos sobre la salud.

Una vez se han clasificado los contaminantes y las respuestas provocadas en la salud pública, se identifican aquellas parejas cuyo efecto estimado contribuye al efecto total de cada grupo. Es decir, cuando sus efectos son aditivos se crea una nueva categoría dentro de los grupos anteriores y se marca con un asterisco. Así pues, se calculan los rangos de costes y los de beneficios siguiendo las siguientes lógicas:

- Se calcula el conjunto limitado de impactos basado en la suma de las parejas del Grupo A\*.
- El rango de error del conjunto limitado se obtiene utilizando los intervalos de confianza de los RR de cada estudio del Grupo A y A\*. La suma de los mínimos y los máximos de cada intervalo de confianza se puede combinar con el algoritmo de Monte Carlo para obtener mejores errores.
- Se calcula el conjunto extendido de impactos basado en la suma de las parejas del Grupo A\* y Grupo B\*.
- El rango de error del conjunto extendido también se obtiene con los intervalos de confianza de los RR y el algoritmo de Monte Carlo. Sin embargo, en este caso la suma de los mínimos y los máximos se realiza con las cuatro categorías descritas (A, A\*, B y B\*).

De esta manera, se puede obtener un conjunto de impactos limitado, si se requiere un análisis más seguro con efectos más contrastados; o uno extendido, si se desea un análisis más amplio de los efectos de la contaminación pero con un mayor rango de error.

Para evitar que una respuesta de un contaminante sea contada por duplicado, es necesario tener en cuenta el desfase temporal de las mismas. Los efectos agudos de la contaminación pueden ocurrir con un retraso de pocos días o incluso más. Como con este método no se

pueden tener en cuenta las series temporales de las respuestas, a la hora de seleccionar los valores a utilizar en el cálculo es recomendable tener en cuenta las respuestas provocadas por la exposición a corto plazo. Considerando este hecho es posible ajustar mejor el resultado, aunque aun así se minusvalore el efecto total de la contaminación.

Siguiendo esta metodología, las FCR y los RR de los estudios incluidos en el proyecto se agruparon y se decidió a que grupos pertenecían, obteniendo así las parejas de contaminante-respuesta que deberían usarse para estimar los efectos sobre la salud. Tras ello, se puede estimar el efecto sobre la salud pública que tendría la implantación de según qué medidas y políticas y transformarlo a valores monetarios.

## **3.2. Impacto sobre la mortalidad**

El impacto de la contaminación del aire sobre la mortalidad ha sido ampliamente demostrado, tal y como se ha relatado anteriormente. En el HRAPIE se recogen los estudios europeos realizados hasta enero de 2013 en este respecto y se diferencia entre la respuesta producida por exposición a largo plazo y de corto plazo.

### ***3.2.1. Exposición a largo plazo***

Entre todos los estudios que han analizado contaminantes, 13 de ellos se han centrado en el impacto sobre la mortalidad por todas las causas de la exposición a largo plazo a las PM<sub>2.5</sub>. Dicho par contaminante-respuesta, en este caso PM<sub>2.5</sub>-mortalidad general, está lo suficientemente analizado y presenta tales significancias que es posible incluirlo en el Grupo A\*. La inclusión de esta respuesta en el Grupo A\* se basa en la amplia disponibilidad de RR estimados en estudios a largo plazo de la mortalidad general y la pequeña heterogeneidad de este efecto observada en estudios epidemiológicos. Además, los datos nacionales de mortalidad general tienen una gran precisión, mucho más que las causas específicas, permitiendo una mayor exactitud en los cálculos. Gracias a estos estudios y el método HRAPIE, se ha conseguido estimar un RR de 1,062 (95% IC = 1,040; 1,083) por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub> (Tabla 1).



Además de los estudios que explican la influencia del NO<sub>2</sub> en la mortalidad, el proyecto REVIHAAP (WHO, 2013) se recomienda realizar un análisis de coste-beneficio a largo plazo de este par contaminante-respuesta. Se considera que el cálculo del impacto de este contaminante en la mortalidad general debe hacerse considerándolo como parte del Grupo B\* para que contribuya al efecto total de la contaminación del conjunto extendido pero a la vez se evite el solapamiento y el conteo por duplicado de su efecto con el de otros contaminantes. Por ejemplo, se sabe que el efecto del NO<sub>2</sub> y el de las PM<sub>2.5</sub> pueden solapar, ya que pueden afectar de maneras semejantes y es difícil que los estudios analizados los hayan podido considerar por separado.

EL HRAPIE considera oportuno aplicar una FCR lineal a las poblaciones adultas para el par NO<sub>2</sub>-mortalidad general, obteniendo de esta manera un RR de 1,055 (95% IC = 1,031; 1,08) por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de NO<sub>2</sub>. Sin embargo, en este caso, a diferencia de lo que ocurría con las PM, los cálculos y los estudios epidemiológicos realizados sugieren la presencia de un posible umbral para Europa. Por ello, se considera que el impacto debe ser calculado de esta manera para los valores de contaminación por encima de 20 µg/m<sup>3</sup>. De los estudios utilizados para la obtención de este resultado, seis de los más importantes usaban indicadores de tráfico, por lo que es necesario ajustar los efectos estimados con los valores de PM.

Las estimaciones para los niveles esperados en 2020 y los análisis compilados en el REVIHAAP (WHO, 2013) sugieren que es razonable usar una FCR lineal para estimar los riesgos dentro de Europa. Este hecho es más notable si cabe en los casos de mortalidad por todas las causas, pudiendo ajustar mejor una función supralineal con mayor pendiente a concentraciones más bajas para enfermedades más específicas. Los estudios realizados en este caso fueron principalmente de cohortes, por lo que no se han contemplado las diferencias provocadas por la edad, algo que también podría facilitar un mejor ajuste de las FCR.

Debido a estas limitaciones, en el caso del análisis de la mortalidad específica se sigue el enfoque publicado por el GBD que incluye la estimación de los efectos tras exposición a largo plazo a las PM<sub>2.5</sub> en regiones de todo el mundo a partir de una edad de 30 años (Lim et al., 2012). De esta manera, se pretende reducir la falta de ajuste de la FCR por la influencia de la edad y la zona en las causas específicas que llevan a la muerte. Por ejemplo, los estudios analizados muestran con incremento del RR de sufrir isquemia y un ataque de corazón con la edad, lo cual afecta al cálculo de las FCR. Por ello, en este caso la FCR aplicada se basa en un modelo de saturación exponencial que refleja un incremento en el riesgo más pronunciado a

concentraciones más bajas de  $PM_{2,5}$ , tal y como se observa en los estudios epidemiológicos realizados (IHME, 2013).

Estos estudios analizados mediante el método que se propone en el trabajo del IHME (2013), arrojan unos riesgos significativos que cuadran con los estudios de cohortes realizados en este mismo aspecto. La mortalidad específica por causas cardiovasculares, en particular isquemia y ataque al corazón, presentan unos RR de 1,05 (95% IC = 1,03; 1,1) y de 1,08 (95% IC = 1,01; 1,14) respectivamente para un aumento de la concentración de  $PM_{2,5}$  de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Por el lado de la mortalidad por causas respiratorias, en concreto por cáncer de pulmón, el RR presentado es de 1,09 (95% IC = 1,06; 1,12) para el mismo aumento del contaminante. Como se puede observar, estos riesgos son significativos pero probablemente subestimen el impacto del contaminante en dicho efecto, ya que se centran sólo en unas pocas causas de mortalidad.

Respecto a la mortalidad postneonatal (1-12 meses), hay indicios de sufrir un considerable impacto de la contaminación del aire. Sin embargo, no hay estudios europeos suficientes para obtener un resultado significativo y una FCR confiable. Por ello, en el HRAPIE se recomienda basarse en un estudio estadounidense en el que participaron 4 millones de bebés y que puede ser extrapolable para la situación y valoración europea. Algo que sí propone este proyecto europeo es considerar el par  $PM_{10}$ -mortalidad postneonatal parte del Grupo B\*, ya que los estudios para la estimación cuantitativa del riesgo son moderados. Esta asociación arroja un RR de 1,04 (95% IC = 1,02; 1,07) por cada  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{10}$  para esta relación, siendo necesarios estudios específicos de la mortalidad postneonatal de cada país para un mejor ajuste.

Algo semejante ocurre con el impacto de la exposición a largo plazo a  $O_3$  sobre la mortalidad por causas respiratorias. Este par ha sido demostrado, como ya se ha observado, pero no existen todavía estudios europeos que recojan su influencia en la población del continente. Por ello, se recurre a estudios de cohortes en múltiples ciudades estadounidenses. Como sucedía en el caso anterior, el aporte de HRAPIE es considerar el par  $O_3$ -mortalidad respiratoria como parte del Grupo B. Esto es debido a que los estudios son insuficientes para una resolutive estimación cuantitativa del riesgo y, además, se considera que influye en este efecto pero no al conjunto extendido. Así pues, los resultados se resumen en la estimación de un RR de 1,014 (95% IC = 1,005; 1,024) por cada  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $O_3$  en los meses cálidos (Abril – Septiembre). Además, se sugiere que para el cálculo del coste-efectividad es recomendable establecer un umbral de 35 ppb ( $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) por debajo del cual esta estimación no se puede extrapolar, ya que influye en mayor medida el peso de otros contaminantes y factores.

### ***3.2.2. Exposición a corto plazo***

Numerosos estudios han analizado el impacto que tiene sobre la salud la exposición aguda a la contaminación. Sin embargo, hay que tener en cuenta su solapamiento con los estudios a largo plazo para las mismas condiciones, si se dispone de ellos. Por ejemplo, las muertes prematuras atribuidas a la exposición a corto plazo a PM suelen encontrarse también en los efectos calculados para la exposición a largo plazo. Por ello, no se propone el análisis de este par como alternativa a la cuantificación a largo plazo, sino como mayor información. Cabe recordar que el par PM<sub>2.5</sub>-mortalidad general había sido clasificado en el Grupo A\*, mientras que en la exposición a corto plazo se considera parte del Grupo A. Para calcular el coste-beneficio de los estudios de este tipo se recomienda utilizar series temporales que tengan en consideración el desfase temporal de estos efectos. Los resultados recogidos por el HRAPIE para calcular su FCR se basan en 12 estudios de series temporales en tantas ciudades europeas, entre las que se incluyen Barcelona, Las Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife. En este caso, se obtiene como resultado el incremento de la mortalidad general en un 1,23% (95% IC = 0,45%; 2,01%) por cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub>. A este metaanálisis se le suma el proyecto MED-PARTICLES que analiza el impacto de las PM en 10 ciudades del Mediterráneo, una de ellas Barcelona. Dicho estudio encontró un incremento de la mortalidad general diaria de un 0,55% (95% IC = 0,27%; 0,84%) asociado al aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub>.

En el caso del par O<sub>3</sub>-mortalidad general tras una exposición a corto plazo, se considera relevante su análisis para ser incluido en el coste-beneficio de la contaminación, ya que está fuertemente relacionado. Por ello, se incluye este par en esta exposición dentro del Grupo A\*, teniendo un gran peso en el análisis de coste-efectividad. Su metaanálisis fue realizado gracias al proyecto APHENA, el cual incluye diversos estudios de los niveles de ozono en 22 ciudades europeas (entre las que se incluyen Barcelona, Bilbao, Valencia y Madrid) y su relación con la mortalidad general (Katsouyanni et al., 2009). Dicho análisis tiene en cuenta la contaminación por PM, por lo que los resultados están ajustados a una visión de multicontaminantes más realista. Se calculó de acuerdo a una FCR lineal que el RR es de 1,0029 (95% IC = 1,0014; 1,0043) por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de O<sub>3</sub>. Sin embargo, los estudios analizados no tenían en cuenta el umbral sugerido anteriormente, por lo que para el análisis de coste-efectividad era necesario ajustarlo en base a ello. Por lo tanto, se consideró este par del Grupo A para unos valores de ozono entre 10 y 30 ppb.

El APHENA-2, la segunda parte del proyecto anterior, y el REVIHAAP recomiendan estimar los efectos de la exposición aguda al NO<sub>2</sub> en la mortalidad general en todas las edades. Los episodios de altos niveles en este contaminante son de los más estudiados y se ha demostrado altamente influyente en los efectos adversos estudiados. Por ello, el par para la exposición aguda de NO<sub>2</sub>-mortalidad general debe incluirse en el Grupo A\*. En este caso, el proyecto cubre 30 ciudades europeas y muestra la relación entre la mortalidad y este tipo de exposición al NO<sub>2</sub>. Estos resultados vienen ajustados para varios contaminantes, como puede ser las PM<sub>10</sub>. Tras analizar estos estudios, el HRAPIE recomienda considerar el menor de los estimados entre ellos, lo cual supone un aumento del 0,27% (95% IC = 0,16%; 0,38%) en la mortalidad general por incrementos de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de NO<sub>2</sub>. Samoli et al. (2013) demostró que la FCR para dicho par debería ser lineal pero, en vez de diaria como para las PM o cada 8 horas como en el O<sub>3</sub>, los resultados deben calcularse para cada hora. Además de la amplia variación de las concentraciones según el tiempo y el espacio, los efectos adversos de este contaminante son muy agudos. Por ello, el análisis se debe realizar lo más concretamente posible. Este hecho es importante a la hora de comparar el impacto de cada contaminante sobre un mismo efecto, como puede ser la mortalidad. No son directamente comparable los RR diarios calculados para las PM que los RR calculados cada 8 horas para el ozono, es necesario convertirlo a la misma escala temporal.

Respecto a la mortalidad específica, la mayoría de estudios se centran en la influencia del O<sub>3</sub> sobre ella en una exposición a corto plazo. Esto es debido a la conocida y ampliamente estudiada relación de este contaminante con las complicaciones respiratorias. En este caso también se analizan estudios recogidos en el proyecto APHENA, aunque en este metaanálisis se tiene en cuenta el umbral establecido y sólo se considera el impacto de niveles por encima de las 35 ppb (70 µg/m<sup>3</sup>). Los resultados obtenidos tras aplicar un FCR lineal arrojan un RR de 1,0049 (95% IC = 1,0013; 1,0085) y de 1,0029 (95% IC = 0,9989; 1,0070) para la mortalidad por causa cardiovascular y respiratoria, respectivamente. Como se ha comentado, estos resultados se calculan realizando medias de concentración cada 8 horas. Además, en este caso se han tenido en cuenta las proporciones europeas de población de cada rango de edad para ajustar los resultados y tener en cuenta este factor. Por último, la clasificación de este par O<sub>3</sub>-mortalidad específica tras exposición aguda se hace en el Grupo A, ya que es difícil estudiar la contribución del mismo al conjunto extendido de efectos.

## 3.3. Impacto sobre las enfermedades respiratorias

### 3.3.1. Exposición a largo plazo

Una de las enfermedades respiratorias más relacionadas con la contaminación del aire es la bronquitis. Además, sus síntomas (tos crónica y esputos) facilitan la posibilidad de realizar estudios a largo plazo. Por ello, el HRAPIE se basa en estudios de 10 años de duración realizados en ciudades europeas o semejantes para el cálculo de la FCR del par PM-bronquitis crónica tras exposición a largo plazo. En este caso se recomienda incluirlo en el Grupo B\*, debido a que, aunque existen mecanismos biológicos plausibles y buenas evidencias de cómo afecta este contaminante al Sistema Respiratorio, los estudios a largo plazo son limitados. Así pues, se establece una relación entre la bronquitis crónica por contaminación de PM principalmente por un estudio de cohortes de 7.000 personas realizado en Suiza. Los resultados de dicho análisis se resumen en una probabilidad de sufrir bronquitis crónica de 0,78 (95% IC = 0,62; 0,98) por un descenso de la concentración de las PM de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Es decir, la disminución de la concentración de este contaminante resulta un factor de protección para el desarrollo de bronquitis crónica. Se considera que dicho descenso supondría un 22% menos de casos de esta enfermedad en la población estudiada. Esto se traduce en un RR para bronquitis crónica de 1,117 (95% IC = 1,040; 1,189) por un incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM.

El desarrollo de la enfermedad anterior tiene un punto clave de desarrollo en la infancia, por eso se ha estudiado también el impacto de la contaminación en la prevalencia de bronquitis en niños. La FCR calculada en este caso se basa en estudios realizados en 11 países con más de 40.000 niños, la gran mayoría habitantes de ciudades europeas. Este metaanálisis resulta una asociación del par PM-bronquitis infantil tras exposición a largo plazo y un RR asociado de 1,08 (95% IC = 0,98; 1,19) por un aumento anual de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM. Además, se establece una tasa de prevalencia del 18,6% de casos de la enfermedad, debido a la contaminación por el incremento anterior. La heterogeneidad en la asociación de los estudios analizados sugiere que este par sea incluido en el Grupo B\*. Esta FCR y categorización también contribuyen también al cálculo de días de actividad restringida que sirven para calcular la carga total de la contaminación en el análisis de costes.

Como se ha visto, el impacto del NO<sub>2</sub> en las enfermedades respiratorias es significativo y también en el caso de la bronquitis en niños asmáticos. Sin embargo, la escasez de estudios confiables en este aspecto lleva al HRAPIE a basarse en poblaciones estadounidenses que se pueden asemejar a las europeas. El metaanálisis de estos estudios muestra que los efectos de los síntomas de bronquitis en niños que sufren de asma arroja un RR de 1,021 (95% IC = 0,99; 1,06) por el incremento anual de 1 µg/m<sup>3</sup> en la concentración media de NO<sub>2</sub>. Se estima que la tasa de niños asmáticos es de un 15,8% en los países de Europa occidental y de un 5,1% en Europa oriental y del norte. Por lo tanto, el par NO<sub>2</sub>-bronquitis en niños con asma tras una exposición a largo plazo es un asunto relevante que influye en el total del impacto por contaminación. Sin embargo, la variabilidad de esta tasa y el reducido número de estudios que se ocupan del tema, ha llevado al HRAPIE a considerar este par como parte del Grupo B\*.

### ***3.3.2. Exposición a corto plazo***

En la exposición aguda a los contaminantes es más intuitivo analizar las hospitalizaciones provocadas por la contaminación que las enfermedades desarrolladas en ese corto plazo de tiempo. Para estudiar las complicaciones respiratorias por la exposición aguda a PM<sub>2.5</sub>, el HRAPIE se basa en estudios de tres ciudades europeas, entre ellas Madrid (Linares and Díaz, 2010), para calcular su FCR. Además, considera este par como suficientemente probado y relevante a la hora de evaluar el impacto total sobre la salud, por lo que lo incluye en el Grupo A\*. De esta manera, obtiene unos efectos estimados que se resumen en el aumento de estas hospitalizaciones en un 1,9% por incremento diario de PM<sub>2.5</sub> en 10 µg/m<sup>3</sup>, siendo en Madrid de un 6,77%. Esto se puede expresar también como un RR de 1,0190 (95% IC = 0,9982; 1,0402) para el mismo incremento diario. Por otra parte, el proyecto MED-PARTICLES que analiza ocho ciudades del Mediterráneo, como Barcelona, reporta un incremento diario en las admisiones hospitalarias por complicaciones respiratorias de un 1,25% por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub>. Estas hospitalizaciones también afectan al cálculo de los días de actividad restringidos relevantes para el análisis coste-beneficio deseado.

Un estudio semejante se llevó a cabo para analizar el efecto de la exposición a corto plazo al O<sub>3</sub> sobre las hospitalizaciones por problemas respiratorios en mayores de 65 años. En este caso se encontró que dicho efecto aumentaba diariamente un 0,44% (95% IC = 0,07%; 0,83%) por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de ozono. Lo que se traduce en un RR de 1,0044 (95% IC = 1,0007; 1,0083) por ese mismo aumento de los niveles de O<sub>3</sub>. Este par analizado ha

mostrado tanta significancia en varios estudios y se comprende su mecanismo, que se ha decidido incluirlo en el Grupo A\*.

Aunque existen efectos adversos tras una exposición a largo plazo al NO<sub>2</sub>, la exposición aguda a mayores valores de este contaminante es más peligrosa y ha sido más ampliamente estudiada. Los estudios analizados muestran que existe una relación evidente entre las PM y el NO<sub>2</sub>, productos ambos de la contaminación del tráfico rodado. Al tener numerosas pruebas de su efecto en las hospitalizaciones y la contribución al efecto total junto a otros contaminantes, se ha incluido dicho par en el Grupo A\*. Así pues, se ha obtenido una FCR a partir de estudios relevantes publicados hasta el 2006, la mayoría de ellos europeos, que arroja el aumento de estas hospitalizaciones de un 0,15% por el incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración horaria y un RR de 1,018 (95% IC = 1,0115; 1,0245) en la concentración diaria de NO<sub>2</sub>.

Como se explicó anteriormente, la exacerbación del asma está fuertemente relacionada con la exposición a PM<sub>10</sub>, sobre todo en la exposición a corto plazo. Para analizar su impacto, se realiza un metaanálisis de estudios de 36 ciudades europeas que incluyen niños que padecen la enfermedad. Los resultados procedentes de dicho estudio reflejan un aumento del 2,8% de los síntomas del asma tras cada incremento diario de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>10</sub>. Esto se puede expresar como un RR de 1,028 (95% IC = 1,006; 1,051) por el mismo incremento, habiéndose calculado considerando este par como parte del Grupo B\*. Sin embargo, estos resultados no se deben incluir en el análisis de los días de actividad restringidos, ya que solapan con otros grupos y estudios.

## **3.4. Impacto sobre las enfermedades cardiovasculares**

### ***3.4.1. Exposición a corto plazo***

En el caso de las enfermedades cardiovasculares, el proyecto HRAPIE sólo analiza los estudios más significativos y éstos son los que evalúan el impacto de la exposición aguda sobre las hospitalizaciones diarias. En el caso del par PM<sub>2,5</sub>-hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares se recomienda incluir en el Grupo A\* para calcular la FCR. En función de esta, el metaanálisis realizado muestra un aumento de las hospitalizaciones diarias por exposición aguda a PM<sub>2,5</sub> del 0,91% por cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> del contaminante. Esto es lo mismo

que presentar un RR de 1,0091 (95% IC = 1,0017; 1,0166) para ese mismo incremento, algo muy lejano a la tasa de 7,70% de aumento que se observa en Madrid (Linares and Díaz, 2010). Dicho par también fue analizado por el proyecto MED-PARTICLES que estudia 8 ciudades mediterráneas y concluyó en un aumento diario del 0,43% de las hospitalizaciones por estas complicaciones por un incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de  $\text{PM}_{2.5}$ .

Un metaanálisis similar se realizó para obtener la FCR del par  $\text{O}_3$ -hospitalizaciones por problemas cardiovasculares tras exposición aguda. En este caso, se consideran los resultados por encima del umbral de 35 ppb (70  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) a partir del cual esta FCR es lineal y significativa. Con estas condiciones, se obtienen unos resultados que se resumen en el RR de 1,0049 (95% IC = 1,0013; 1,0085) para cada aumento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de 8 horas de ozono.

**Tabla 2.** Resultados de los análisis contaminante-respuesta realizados por el HRAPIE. Fuente: Elaboración propia a partir de la información de WHO Regional Office for Europe, 2013.

Efecto	Exposición	Contaminante	RR (95% IC) por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Categoría	Fuente de la FCR
Mortalidad general	Largo plazo	$\text{PM}_{2.5}$	1,062 (1,040 - 1,083)	Grupo A*	Hoek et al., 2013
		$\text{NO}_2$	1,055 (1,031 - 1,08)	Grupo B*	Hoek et al., 2013
	Corto plazo	$\text{PM}_{2.5}$	1,23% (0,45% - 2,01 %)	Grupo A	Perez et al., 2008; López-Villarrubia et al., 2010; etc.
		$\text{PM}_{2.5}$	0,55% (0,27% - 0,84%)	Grupo A	Samoli et al., 2013
		$\text{O}_3$	1,003 (1,0014 - 1,0043)	Grupo A*	Katsouyanni et al., 2009
		$\text{NO}_2$	0,27% (0,16% - 0,38%)	Grupo A*	Samoli et al., 2003
Mortalidad cardiovascular	Largo plazo	$\text{PM}_{2.5}$	1,08 (1,01 - 1,14)	Grupo A	IHME, 2013
	Corto plazo	$\text{O}_3$	1,005 (1,0013 - 1,0029)	Grupo A	Katsouyanni et al., 2009
Mortalidad respiratoria	Largo plazo	$\text{O}_3$	1,014 (1,005 - 1,024)	Grupo B	Jerrett et al., 2009
		$\text{PM}_{2.5}$	1,09 (1,06 - 1,12)	Grupo A	IHME, 2013
	Corto plazo	$\text{O}_3$	1,0029 (0,999 - 1,007)	Grupo A	Katsouyanni et al., 2009
Mortalidad postneonatal	Largo plazo	$\text{PM}_{10}$	1,04 (1,02 - 1,07)	Grupo B*	Woodruff et al., 1997
Hospitalización respiratoria	Corto plazo	$\text{PM}_{2.5}$	1,0190 (0,9982 - 1,0402)	Grupo A*	Samoli et al., 2013



Efecto	Exposición	Contaminante	RR (95% IC) por 10 µg/m <sup>3</sup>	Categoría	Fuente de la FCR
<i>Hospitalización cardiovascular</i>	Corto plazo	O <sub>3</sub>	1,0044 (1,0007 - 1,0083)	Grupo A*	Katsouyanni et al., 2009
		NO <sub>2</sub>	1,0180 (1,0115 - 1,0245)	Grupo A*	Anderson et al., 2007
		PM <sub>2.5</sub>	1,0091 (1,0017 - 1,0166)	Grupo A*	Samoli et al., 2013
		O <sub>3</sub>	1,0089 (1,005 - 1,0127)	Grupo A*	Katsouyanni et al., 2009
<i>Bronquitis crónica</i>	Largo plazo	PM	1,117 (1,040 - 1,189)	Grupo B*	Schlinder et al., 2009
<i>Bronquitis infantil</i>	Largo plazo	PM	1,08 (0,98 - 1,19)	Grupo B*	Hoek et al., 2012
		NO <sub>2</sub>	1,021 (0,99 - 1,06)	Grupo B*	McConnel et al., 2003
<i>Exacerbación asma infantil</i>	Corto plazo	PM <sub>10</sub>	1,028 (1,006 - 1,051)	Grupo B*	Weinmayr et al., 2010

### 3.5. Inconvenientes del método

Este método utilizado por el proyecto HRAPIE presenta algunos inconvenientes si se desea conocer el riesgo y el impacto de la contaminación en zonas determinadas de una manera muy exacta. Podemos resumir dichas desventajas en los siguientes puntos:

- El ratio de la FCR calculada se hace a partir de una media europea o estudios en determinados países que pretenden representar a toda la población de la UE. Por ello, un estudio y estimado local es preferible, siempre que sea lo suficientemente amplio y poderoso, a este método para calcular el impacto de la contaminación en una zona determinada.
- En la gran mayoría de los casos no se considera el desfase temporal de los efectos de la contaminación atmosférica, por lo que se minusvalora el efecto total. Para resolver dicho problema, se recomienda el uso de series temporales que tomen en cuenta la variabilidad de estos desfases y ajusten mejor la función.
- En el análisis realizado se usan con mucha más confianza los efectos considerados del Grupo A (par contaminante-respuesta significativamente cuantificable) que los del Grupo B. Por lo tanto, se subestima el riesgo de algunos contaminantes por el hecho

de considerar que no existen amplios estudios sobre el mismo. Por ejemplo, no se consideran las PM como carcinógenos, ya que esta clasificación fue posterior a la finalización del HRAPIE, y no se incluye el impacto sobre el desarrollo del cáncer, sólo sobre la mortalidad.

- Los estudios incluidos en el metaanálisis en su gran mayoría sólo consideran el efecto de un contaminante sin tener en cuenta el efecto de otros o realizando un ajuste para otro contaminante. De esta manera no se considera la acción conjunta de ambos e incluso su interacción (sinergia, antagonismo, etc.).
- Los estudios incluidos en el proyecto son, como máximo, previos al año 2013.
- Los estudios con una mejor evaluación presentan un pendiente en la FCR más pronunciada y, al considerar todos como iguales para el cálculo de la función, se minusvalora el efecto.
- La mayoría de estudios analizados no tienen en cuenta otros factores que influyen sobre el efecto en la salud poblacional como pueden ser las olas de calor y frío y la estacionalidad de numerosas enfermedades.
- En algunos estudios, como el principal para el análisis de las PM sobre la mortalidad general (Hoek et al., 2013), no se tiene en cuenta el factor de la edad del paciente en la respuesta provocada aunque se haya demostrado significativo.



## 4. Evaluación del impacto de la calidad del aire sobre la salud en España

El campo de la evaluación de la influencia de la contaminación del aire sobre diferentes efectos en la salud poblacional española ha sido ampliamente estudiado en los últimos años por la ENS. En concreto, el Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la ENS perteneciente a la Universidad Carlos III ha realizado recientemente numerosos análisis que presentan los riesgos de sufrir determinados efectos, debido a la presencia de contaminantes en el aire. Estos resultados son altamente relevantes al haberse obtenido de una manera muy específica en la mayoría de los casos, para la situación de cada provincia del país y para cada contaminante y efecto sobre la salud. Estos estudios son los que incluyen los datos más significativos y recientes del total del país, pudiendo así otorgar una visión más completa y actual de la situación en España. Además, encontramos otros estudios realizados en España que complementan los análisis de la ENS y permiten realizar una mejor evaluación del impacto de la calidad del aire. Conociendo la población afectada por la calidad del aire se podrá evaluar la misma en términos de salud pública y valorar las medidas y políticas a implantar con análisis coste-beneficio basados en pruebas científicas de peso.

### 4.1. Metodología aplicada por la ENS

En los estudios más recientes realizados por la ENS se utilizan los datos de mortalidad y morbilidad del INE recogidos y revisados entre los años 2000 y 2009. Los análisis realizados se basan en **series temporales** que tienen en cuenta el desfase de los efectos sobre la salud que presenta la exposición aguda a los contaminantes. Es decir, relacionan los niveles de contaminación de un día con los efectos resultantes unos días después del episodio, además de los de ese mismo día. De esta manera, se consigue una evaluación del riesgo más certera y se ajusta mejor la relación entre los efectos y los contaminantes. Es importante conocer el enfoque tomado por este grupo de investigación con el fin de realizar análisis del mismo tipo

cuando se disponga de datos revisados más actuales y de exposición a largo plazo. Los pasos que se siguen en este método son los siguientes:

## 1. Definición de variables

En primer lugar, se establece la variable dependiente (efecto sobre la salud) a partir de los datos del INE en un determinado intervalo de tiempo y zona, normalmente por día y provincia. Esta variable puede ser tanto mortalidad general o específica como cualquier enfermedad o complicación que se haya registrado en ese periodo de tiempo. Tras acordar la variable dependiente de cada estudio, se procede a encontrar las variables independientes que completen la función y expliquen las variaciones en la variable dependiente. La primera variable que se quiere comprobar si se incluye en la función es la concentración media diaria de un contaminante, medido en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . En estas variables independientes o de control se incluyen factores que se han demostrado influyentes en el efecto sobre la salud, como puede ser la temperatura máxima y mínima de la zona, la presencia de epidemias de gripe u otros contaminantes.

Para la inclusión de algunas de estas variables de control no lineales puede ser necesaria una parametrización y creación de variables derivadas, como pasa en el caso de las temperaturas o el ozono. En el caso de las temperaturas es ampliamente conocido que estos factores muestran una relación gráfica en forma de U, correspondiendo la parte derecha al efecto de las altas temperaturas y la izquierda al de las bajas. Por ello, cada provincia determina un umbral de temperaturas a partir del cual se considera una ola de calor o frío y que permiten parametrizar estas variables de la siguiente manera para incluirlas en la función:

$$\text{Si } T_{\text{max}} < T_{\text{umbral}} \quad T_{\text{calor}} = 0$$

$$\text{Si } T_{\text{max}} > T_{\text{umbral}} \quad T_{\text{calor}} = T_{\text{max}} - T_{\text{umbral}}$$

$$\text{Si } T_{\text{min}} < T_{\text{umbral}} \quad T_{\text{frío}} = T_{\text{umbral}} - T_{\text{min}}$$

$$\text{Si } T_{\text{min}} > T_{\text{umbral}} \quad T_{\text{frío}} = 0$$

De esta manera se pueden incluir el factor temperatura mediante las variables  $T_{\text{max}}$  y  $T_{\text{min}}$  en la función de una manera más exacta. En el caso de los contaminantes, las PM y el  $\text{NO}_2$  muestran una relación lineal con la mayoría de efectos analizados. Sin embargo, el  $\text{O}_3$  presenta

un comportamiento semejante al de las temperaturas y se parametriza de la misma manera (si  $O_3 > O_{3\text{Umbral}}$ ,  $O_3 = O_3 - O_{3\text{umbral}}$ ) (Díaz et al., 2018).

Por último, se ha comentado que el efecto de la exposición aguda en los efectos sobre la salud puede no ser inmediato, y estar desfasado hasta 13 días (Carmona et al., 2016). Para tener este hecho en cuenta, todas las variables anteriores que se hayan decidido incluir en la función se multiplican por el número de días que se consideren oportunos para un efecto determinado. En otras palabras, se generan tantas nuevas variables de cada una de las anteriores como días de desfase presenten los efectos tras la exposición a la contaminación. Este paso es el que otorga la mayor ventaja sobre estos métodos y el que permite realizar las series temporales.

## 2. Ajuste y determinación del Modelo de Impacto

Una vez establecidas las variables que explicarían con mayor probabilidad las variaciones en el efecto sobre la salud, es necesario conocer cuáles de ellas son significativamente relevantes para ese fin. Una metodología utilizada por la ESN es el *Backward-Step*, un método que ajusta un modelo a los datos. La metodología se basa en incluir en el primer modelo todas las variables que se hayan definido e ir retirando las que no se muestren significativas para el ajuste. Una vez retiradas se vuelve a repetir gradual y sucesivamente hasta que se obtenga un modelo en el que todas las variables presentes tengan un peso relevante en el ajuste del modelo y en la variable independiente. Además, se le puede aplicar la metodología *Box-Jenkins* que, asegurándose de la estacionalidad de la series y la autocorrelación de las variables, permite calcular las series temporales y los desfases de las variables a los que las asociaciones pueden establecerse (Tobías et al., 2001).

Con el enfoque anterior se obtienen FCC que explican la variable dependiente a partir de variables significativas y sus derivadas temporales. Con estas funciones y una regresión lineal de Poisson de los datos, se puede calcular un modelo lineal generalizado que incluye la variable independiente (concentración del contaminante) y las de control con sus correspondientes desfases.

### 3. Cálculo de los riesgos asociados

Gracias a este modelo y la regresión de Poisson se puede calcular el RR de sufrir el efecto que constituye la variable dependiente asociada a cualquier variación de la variable independiente. Como la variable independiente puede ser cualquier efecto medido en cada provincia española, se pueden obtener diferentes RR para cada provincia y efecto. Una vez tenemos el RR, podemos calcular el RA, entendido como el impacto del contaminante, en términos del número de muertes evitables, por un incremento de contaminante (q). Como se ha mostrado en los apartados anteriores, los resultados se suelen dar en este formato y es más utilizado para comparar y evaluar medidas de reducción de contaminantes. Sin embargo, también se puede calcular el RA a partir de los datos que se tienen para un tiempo y zona determinados.

$$RA = 1 - \frac{1}{RR^q} = \frac{RR - 1}{RR} \times 100$$

## 4.2. Impacto sobre la mortalidad

### 4.2.1. Exposición a corto plazo a PM

La evaluación de la mortalidad atribuible a la exposición aguda a PM en España se basa en el estudio realizado recientemente por Ortiz et al. (2017). Los resultados de este estudio muestran una relación lineal y sin umbral entre la mortalidad diaria y las concentraciones de PM diarias. Esto quiere decir que la mera presencia de PM en el aire, por muy bajos que sean sus niveles, ya tiene un impacto en el riesgo de mortalidad. Este hecho se comprueba en 16 provincias que presentan una asociación estadísticamente significativa entre estas variables. El hecho de que sólo se haya encontrado relación en estas provincias se puede deber a tres razones: 1) no hay datos de las PM o las series temporales no están completas en el periodo analizado, 2) hay asociación entre las PM y la mortalidad pero no ha llegado al umbral para ser considerado estadísticamente significativa o 3) existen un efecto conjunto entre dos contaminantes, como pueden ser las PM y el NO originados principalmente por el tráfico.

Además, se descubrió que, en estas condiciones, el efecto de la concentración de PM en la mortalidad tenía un efecto a muy corto plazo (desfases de 0 o 1 día) tras la exposición. Sin embargo, en unas pocas provincias, además de este efecto inmediato, se muestra un efecto tras 4 o 5 días. Unos hechos que pueden ser explicados gracias a los mecanismos de acción anteriormente descritos y la asociación de la mortalidad general con el efecto inmediato y la mortalidad específica más retardada en el tiempo. Dentro de esta última se conoce que la mortalidad por causas cardiovasculares ocurre antes que aquella debida a causas respiratorias.

En cuanto a las muertes atribuibles a la exposición a corto plazo a las PM, en España se consideran unas 2.638 muertes anuales por todas las causas, de las cuales 651 serían debidas a causas respiratorias y 556 a causas cardiovasculares. En la Tabla 3, se pueden observar las muertes atribuibles a esta causa en cada provincia y el RR de cada mortalidad en las provincias que han demostrado una asociación significativa. Se puede comprobar que las ciudades con mayor mortalidad general debido a las PM son San Sebastián y Oviedo. Los resultados obtenidos son concordantes con aquellos presentados por el proyecto MED-PARTICLES para las ciudades españolas consideradas (Samoli et al., 2013). Los RA para toda España por cada incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de PM muestran un aumento diario del 0,89% (95% IC = 0,59%; 1,09%) de la mortalidad general, del 2,53% (95% IC = 1,86%; 3,19%) de la mortalidad respiratoria y del 0,89% (95% IC = 0,59%; 1,19%) de la mortalidad cardiovascular. Es relevante destacar que 9 de cada 10 muertes atribuibles a las PM se producen en escenarios en los que los niveles del contaminante se encuentran en rangos considerados seguros por la guía de la OMS (WHO, 2005), por lo que estas guías deben ser actualizadas teniendo en cuenta los nuevos análisis.

**Tabla 3.** RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a PM para cada tipo de mortalidad (se indican sólo aquellas ciudades que han demostrado una relación significativa). *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Ortiz et al. (2017).

Ciudad	Mortalidad general		Mortalidad respiratoria		Mortalidad cardiovascular	
	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles
<b>Albacete</b>	1,007	975	*	*	*	*
<b>Bilbao</b>	1,008	1.551	1,018	362	1,012	777
<b>Córdoba</b>	1,009	2790	1,020	835	*	*
<b>Guadalajara</b>	1,028	1.328	1,043	272	*	*
<b>Madrid</b>	1,004	2.798	1,022	1.720	1,007	717

Ciudad	Mortalidad general		Mortalidad respiratoria		Mortalidad cardiovascular	
	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles
Oviedo	1,006	2.963	*	*	1,007	1173
Pamplona	1,010	1.523	*	*	1,012	626
Salamanca	1,011	1.244	*	*	1,016	635
Santander	1,012	2.116	1,043	963	1,011	619
San Sebastián	1,020	3.110	1,046	785	1,012	562
Sevilla	*	*	1,015	774	*	*
Toledo	1,006	1.109	1,024	551	1,009	449
Valencia	1,005	1.858	*	*	*	*
Vitoria	1,009	488	*	*	*	*
Zamora	*	*	1,038	247	*	*
Zaragoza	1,005	1.729	*	*	*	*
<b>Total España</b>	<b>1,009</b>	<b>26.830</b>	<b>1,026</b>	<b>6.509</b>	<b>1,009</b>	<b>5.558</b>

#### ***4.2.2. Exposición a corto plazo a O<sub>3</sub>***

En este caso, el estudio que analiza la mortalidad de la población española atribuible a la exposición aguda al ozono es el llevado a cabo por Díaz et al. (2018). En este estudio se puede comprobar que la relación entre la media diaria de la concentración de ozono y la mortalidad diaria se ajusta a una función cuadrática en forma de U. Esto no quiere decir que menores concentraciones de O<sub>3</sub> impliquen un mayor impacto sobre la mortalidad, si no que a bajas concentraciones existe una correlación con otros contaminantes más abundantes. Por ejemplo, la alta mortalidad que se observa en invierno correspondería con valores bajos de ozono, ya que los niveles son menores en esta estación. Sin embargo, la explicación proviene del hecho de que los contaminantes primarios, como las PM o el NO<sub>2</sub>, alcanzan su pico en el invierno y sesgan este lado de la función. Por ello, conviene establecer un umbral a partir del cual se puedan considerar fiables los cálculos realizados. El análisis realizado en este estudio establece un umbral de ozono para cada provincia, con el cual se puede parametrizar y linealizar la variable independiente del ozono.



Las concentraciones de O<sub>3</sub> son muy amplias en las diferentes capitales de provincia españolas. Por ejemplo, la media diaria en Madrid se sitúa en 35,7 µg/m<sup>3</sup> mientras que en Cáceres alcanza los 89,9 µg/m<sup>3</sup>. Este hecho concuerda con el alto poder oxidante del ozono, que si se crea en lugares con altos niveles de otros contaminantes del aire, reacciona rápidamente con ellos y desaparece. Por ello, las concentraciones más altas de ozono se encuentran en la periferia de grandes ciudades y las proximidades de los parques y zonas con vegetación. En su conjunto, los valores diarios de ozono por encima del umbral de su provincia fueron asociados con la mortalidad diaria en prácticamente la mitad de las ciudades, de las cuales 13 con la mortalidad general, 14 con la respiratoria y 11 con la cardiovascular. Para todas las provincias en las que la relación se ha mostrado significativa, la media española se centra en un RR de 1,033 (95% IC = 1,023; 1,044) para la mortalidad general, un 1,089 (95% IC = 1,018; 1,120) para la respiratoria y un 1,025 (95% IC = 1,018; 1,033) para la respiratoria. En resumen, el efecto del ozono fue mayor para la mortalidad por causas respiratorias que para el resto, algo que concuerda con la manera en la que el O<sub>3</sub> afecta al organismo y los estudios epidemiológicos previos. En la Tabla 4 se pueden observar los RRs de cada mortalidad por provincia y las muertes atribuibles a este contaminante. Destacan las 499 muertes atribuibles cada año a dicho contaminante, 126 de las cuales son por causas respiratorias y 167 a causas cardiovasculares.

Como se puede observar, la relación con las complicaciones respiratorias es mucho más consistente. Aunque este estudio sigue la línea de otras investigaciones recientes, que relacionan la exposición a ozono con las enfermedades cardiovasculares (Schwartz, 2016) y muestra que el desfase es menor para éstas que para las respiratorias. En ciudades donde hay asociaciones estadísticas entre este contaminante y la mortalidad, los bajos umbrales de O<sub>3</sub> se relacionan con bajos RRs y viceversa. Este resultados concuerda con otros semejantes relacionados con las temperaturas umbral y las olas de calor, factores muy relacionados con los niveles de ozono (Díaz et al., 2015). En comparación con el estudio anterior, las muertes atribuibles al ozono en España corresponden a una quinta parte de aquellas atribuidas a las PM y es relativamente bajo al compararlo con la media de 1720 de la Agencia Europea de Medio Ambiente (EEA, 2016). Por otra parte, el umbral establecido en Europa es de 33 ppb o 66 µg/m<sup>3</sup> de ozono, un valor mucho menor de los obtenidos en este estudio.

**Tabla 4.** RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a O<sub>3</sub> para cada tipo de mortalidad (se indican sólo aquellas ciudades que han demostrado una relación significativa). *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Díaz et al. (2018).

Ciudad	Mortalidad general		Mortalidad respiratoria		Mortalidad cardiovascular	
	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles
Albacete	1,164	24	*	*	*	*
Ávila	*	*	1,034	90	*	*
Barcelona	*	*	1,028	101	1,017	204
Bilbao	*	*	*	*	1,023	196
Cádiz	1,063	521	1,157	123	1,057	170
Córdoba	1,058	79	1,494	62	1,083	39
Guadalajara	*	*	1,049	72	1,030	137
Huelva	1,032	545	1,109	184	1,020	133
Jaén	1,059	118	*	*	*	*
León	*	*	1,047	59	1,029	111
Murcia	*	*	1,158	22		
Oviedo	1,013	895	*	*	1,014	336
Pamplona	1,034	646	1,075	163	*	*
Salamanca	1,015	204	*	*	1,022	105
Segovia	1,017	237	*	*	*	*
Sevilla	*	*	1,058	42	*	*
San Sebastián	1,060	979	1,065	113	*	*
Tarragona	*	*	1,255	9	*	*
Teruel	1,040	165	*	*	1,050	71
Toledo	1,017	242	1,098	156	*	*
Valladolid	1,016	335	1,032	64	1,025	168
<b>Total España</b>	<b>1,033</b>	<b>4.990</b>	<b>1,089</b>	<b>1.260</b>	<b>1,025</b>	<b>1.670</b>

### ***4.2.3. Exposición a corto plazo a NO<sub>2</sub>***

El mismo grupo de investigación citado anteriormente, realizó el análisis bioestadístico para analizar cómo afecta y la influencia que tiene la exposición a corto plazo al NO<sub>2</sub> en la mortalidad del país, en este caso los resultados se muestran en el estudio de Linares et al. (2018). Como se ha sugerido, el NO<sub>2</sub> suele estar correlacionado con las PM porque ambos son productos resultantes de la quema de combustibles utilizados por los vehículos. En España se puede observar una gran variedad de valores en este sentido, desde una correlación de 0,6821 en Madrid a una de 0,1503 en Las Palmas, siendo generalmente mayor en el norte del país. Sin embargo, con esto se comprueba que la relación entre la media diaria de NO<sub>2</sub> y la mortalidad es significativa e independiente del efecto de las PM y de las temperaturas.

También se muestran las asociaciones significativas entre dicho contaminante y la mortalidad general y específica. Un hecho relevante es que el NO<sub>2</sub> parece tener un efecto casi inmediato sobre este efecto, ya que la mortalidad se presenta tras uno o dos días tras la exposición al mismo. Esto induce a pensar que hay una mayor asociación entre la exposición aguda a este contaminante y la mortalidad general que con la específica. Respecto a la mortalidad por todas las causas, se observa una relación estadísticamente significativa en 20 provincias, con un RR medio de 1,012 (95% IC = 1,010; 1,014) para toda España. La mortalidad respiratoria se observa significativa en 11 provincias y la cardiovascular en 16, con unos riesgos de 1,028 (95% IC = 1,019; 1,037) y 1,016 (95% IC = 1,012; 1,021), respectivamente. En cuanto a las muertes atribuibles a esta exposición encontramos un total de 60.852 muertes en todo el periodo de estudio, siendo unas 19.775 por causas cardiovasculares y 10.306 por causas respiratorias. En la Tabla 5 se pueden observar tanto las muertes atribuibles como los RRs que han sido definidos para cada provincia que muestra una relación significativa entre ambas y la concentración de NO<sub>2</sub>. Siguiendo con los datos, este estudio sugiere que un 1,18% de las muertes diarias pueden ser atribuidas a un incremento de la concentración media diaria de NO<sub>2</sub> de 10 µg/m<sup>3</sup>.

Estos cálculos se han realizado únicamente en aquellas provincias (44) que superaban el umbral perjudicial para la salud que establece la OMS en una media diaria de 20 µg/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> (WHO, 2013). La relación entre la concentración media diaria de NO<sub>2</sub> y la mortalidad sigue un modelo lineal, por lo que a mayores niveles, más muertes atribuibles a dicha exposición.

El uso de la mortalidad de la provincia entera puede justificar el hecho de que no haya asociación entre el NO<sub>2</sub> y la mortalidad diaria en ciudades con una alta concentración de este contaminante, como Valencia y Zaragoza, ya que en el resto de la provincia son muy bajos y el efecto se diluye en el análisis. Sin embargo, los niveles medios de NO<sub>2</sub> en España han ido decreciendo durante los últimos 20 años, gracias principalmente a la implantación de medidas controladoras y restricciones en las emisiones y, recientemente, como consecuencia de la crisis económica y la disminución de la actividad industrial. Este hecho sugiere que es posible que, si vuelve a haber un crecimiento económico y se recupera la actividad, los niveles de NO<sub>2</sub> vuelvan a subir considerablemente si no se siguen aplicando nuevas políticas más restrictivas.

La EEA aproxima las muertes en España relacionadas con la calidad del aire en 30.000 al año y estima que 6.740 de ellas son debidas directamente al NO<sub>2</sub>. Esta misma Agencia sugiere que la situación en España es más preocupante para el NO<sub>2</sub> que para las PM, siendo ambos contaminantes productos principales en las emisiones de tráfico rodado (EEA, 2017). Esto concuerda con el resultado de este estudio que sugiere que, tanto los RR como las muertes atribuibles, son mayores para el NO<sub>2</sub> que para las PM, siendo más del doble de muertes atribuibles al primero que al segundo (6.085 frente a 2.683). Algo semejante a lo que ocurre con la mortalidad por causas respiratorias y cardiovasculares. De los contaminantes analizados, el NO<sub>2</sub> es el que muestra relación con la mortalidad en el mayor número de ciudades (17), mientras que las PM (14) y el O<sub>3</sub> (13) se muestran relevantes en menos ciudades. Sin embargo, en lo que respecta a la mortalidad por causas respiratorias, el O<sub>3</sub> (14) parece más relacionado que las PM (9) y el NO<sub>2</sub> (14). Por último, en la mortalidad cardiovascular el NO<sub>2</sub> vuelve a ser el contaminante más relacionado en un mayor número de ciudades (17), frente a las PM (9) y el O<sub>3</sub> (14).

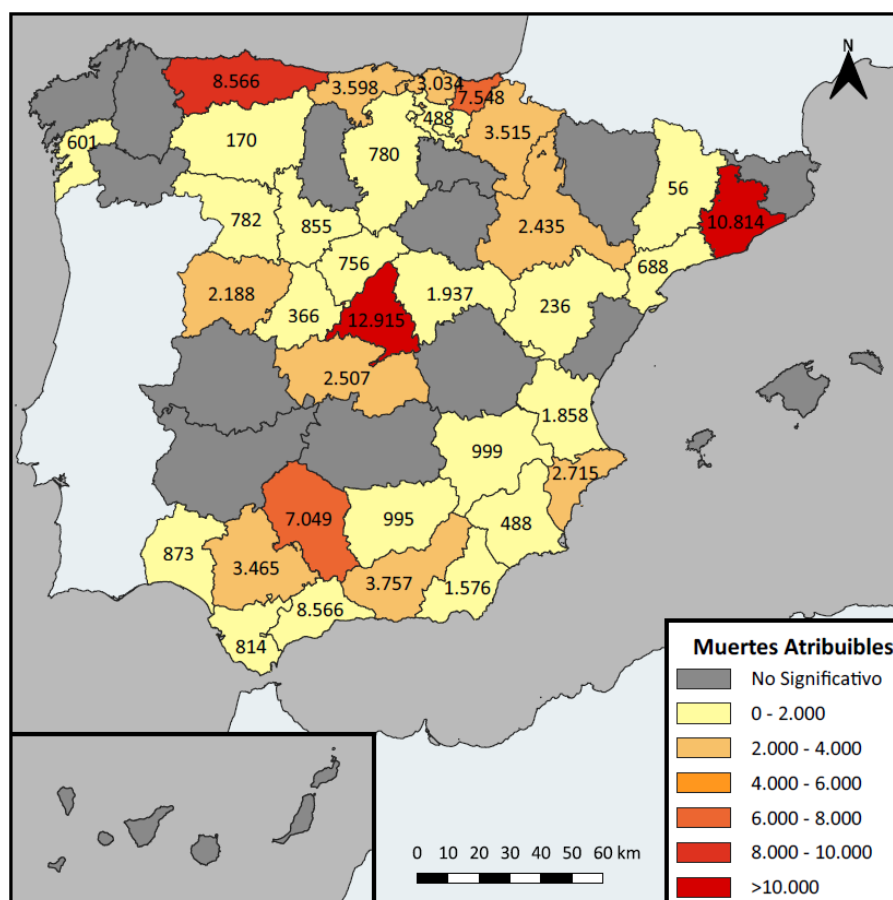
En el caso del NO<sub>2</sub>, los valores límites estipulados por la legislación europea es igual al recomendado por la OMS, una concentración media anual de 40 µg/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> (WHO, 2013). Con los datos obtenidos por este estudio, se puede observar que en este periodo de tiempo (2000 - 2009) la mayoría de las ciudades exceden u oscilan sobre este límite anual. Sin embargo, al igual que pasaba con las PM, el 55,5% de la mortalidad atribuible al NO<sub>2</sub> debida a todo tipo de causas se da en zonas que estaban por debajo de este valor límite establecido por la OMS. Por ello, es igualmente recomendable que se realicen nuevas actualizaciones de estas guías y se replanteen los umbrales definidos.

**Tabla 5.** RRs y muertes atribuibles en el periodo 2000-2009 por la exposición aguda a NO<sub>2</sub> para cada tipo de mortalidad (se indican sólo aquellas ciudades que han demostrado una relación significativa). *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Linares et al. (2018).

Ciudad	Mortalidad general		Mortalidad respiratoria		Mortalidad cardiovascular	
	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles	RR	Muertes atribuibles
Alicante	1,008	1.503	1,014	503	1,010	709
Almería	1,016	1.292	1,040	284	*	*
Ávila	*	*	*	*	1,022	276
Barcelona	1,007	6.980	1,018	1.869	1,006	1.660
Burgos	1,011	437	1,031	134	1,019	209
Córdoba	1,019	1.986	1,024	263	1,026	995
Granada	1,012	2.170	1,022	392	1,019	1.195
Guadalajara	*	*	*	*	1,030	128
Huelva	1,017	7	*	*	1,023	4
Jaén	1,017	877	*	*	*	*
Lleida	*	*	1,029	56	*	*
Madrid	1,009	7.680	*	*	*	*
Málaga	*	*	*	*	1,012	1.344
Murcia	*	*	*	*	1,017	466
Orense	1,023	383	*	*	*	*
Oviedo	1,008	2.378	1,023	821	*	*
Pamplona	1,009	325	1,052	232	*	*
Pontevedra	1,020	406	1,045	195	*	*
San Sebastián	1,011	1.197	*	*	1,024	802
Segovia	1,020	756	*	*	*	*
Sevilla	1,007	2.649	*	*	*	*
Tarragona	1,024	444	1,028	79	1,019	136
Valladolid	1,011	864	*	*	1,012	288
Vitoria	*	*	*	*	1,014	148
Zamora	1,011	535	*	*	*	*
Zaragoza	*	*	*	*	1,009	706
<b>Total España</b>	<b>1,012</b>	<b>32.879</b>	<b>1,028</b>	<b>4.828</b>	<b>1,016</b>	<b>9.063</b>

#### 4.2.4. Muertes atribuibles a la calidad del aire

En resumen, el número de muertes que se pueden atribuir significativamente a los altos niveles de los contaminantes presentes en el aire exterior son altamente considerables. En la Figura 2, se puede observar el acumulativo de las muertes atribuibles a los tres contaminantes descritos previamente durante el periodo 2000-2009. Como se ha indicado, este número corresponde a la suma total de todas las mortalidades que presentan una relación significativa con los contaminantes, por lo que es un número estimativo y probablemente las muertes atribuidas a uno de ellos solape y esté incluida en las atribuibles a otro. Sin embargo, puede servir para señalar las zonas que más sufrieron el impacto de la calidad del aire. Era de esperar que el mayor número de muertes se diera en las grandes ciudades, las cuales presentan una mayor cantidad de población y altos niveles de contaminación. Aunque, por ejemplo, es ilustrativa la alta cantidad de muertes que se observaron en el norte de España, siendo especialmente notables los casos de Asturias y Gipuzkoa, zonas caracterizadas tradicionalmente por su actividad industrial.



**Figura 2.** Agregado de las muertes atribuibles a las PM, O3 y NO2 por provincia durante el periodo 2000-2009. *Fuente:* Elaboración propia en base a los estudios relacionados de la ENS.

## 4.3. Impacto sobre el nacimiento

### 4.3.1. Partos prematuros

La mala calidad del aire es un factor de riesgo importante para los partos prematuros, por lo que Arroyo et al. (2019a) decidieron aplicar el método de la ENS y evaluar el impacto de la contaminación en dicho efecto. Reducir la contaminación del aire no sólo tiene un efecto directo en el porcentaje de partos prematuros, sino que provoca una disminución de los costes económicos derivados del cuidado del neonato prematuro y la madre. El parto prematuro se define como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, por lo que el desfase del efecto se puede dar hasta 37 semanas después de la exposición. Por este motivo, se crean 37 variables de desfase temporal para observar en qué momento hay un mayor riesgo al exponerse a los contaminantes del aire.

Las FCC para el ozono muestran una relación significativa con este efecto en Ciudad Real, Ourense y Pontevedra, aunque al ser tan pocas no se incluyen en las tablas descriptivas. Este hecho sucede por la falta de datos en algunos plazos de tiempo, algo que en otros casos se podía subsanar estadísticamente pero en este no se pueden llevar a cabo los análisis con datos muy incompletos. Sin embargo, las PM mostraron una asociación significativa con los partos prematuros en 16 de las 46 provincias analizadas y el NO<sub>2</sub> en 10 de ellas. El número de partos prematuros atribuibles a las PM en España en todo el periodo de tiempo analizado es de 15.860, lo que corresponde con un RR de 1,071 (95% IC = 1,049; 1,093), mientras que el NO<sub>2</sub> se relaciona con 5.731 partos prematuros presentando un RR de 1,150 (95% IC = 1,084; 1,220). En la Tabla 6 se pueden observar los RRs de cada contaminante y los partos prematuros atribuibles a cada contaminante en cada provincia. Cabe destacar que en S.C. de Tenerife (9,7%) y en Murcia (9,4%) las prevalencias de partos prematuros son las más altas y tienen, también, los niveles más elevados de contaminantes. En estos casos la edad de maternidad no parece ser el factor decisivo, ya que la edad de las madres es la tercera y cuarta más joven del país, respectivamente. Sin embargo, el factor socioeconómico sí que parece ser altamente relevante en este aspecto, tal y como se había comentado previamente. Las cantidades de partos prematuros son mucho mayores en las provincias del sur del país, las cuales presentan un nivel socioeconómico más bajo, aunque una menor edad de maternidad.

Gracias a este método de series temporales, se ha podido comprobar que el efecto por exposición a PM es mayor conforme avanza el embarazo, mostrando una especial relevancia en los últimos dos meses del mismo. Esto se explica a través de los mecanismos indicados, sobre todo por el estrés oxidativo y la inflamación producida por estas partículas y que promueve el parto prematuro. Por otra parte, se encontró que el efecto atribuible al NO<sub>2</sub> era mucho más relevante en el primer trimestre de gestación. Este resultado también concuerda con lo explicado, ya que el NO<sub>2</sub> es conocido por producir daño congénito y el primer trimestre es el más susceptible a sufrir esta complicación, lo cual deriva en parto prematuro. La relación entre el contaminante y el efecto, también se ha mostrado significativa en el segundo trimestre del embarazo, periodo en el que se suele desarrollar hipertensión e infecciones, ambas relacionadas con el NO<sub>2</sub>. Las conclusiones de este estudio epidemiológico son apoyadas por un estudio de cohortes realizado en España en el que se establece una relación entre los partos prematuros y el NO<sub>2</sub> presente en el interior de las viviendas (Estarlich et al., 2016).

A nivel de país, el impacto sobre los partos prematuros parece tener un mayor RR para el NO<sub>2</sub> que para las PM. Parece ser que el NO<sub>2</sub> es más irritante en el periodo clave del desarrollo. Sin embargo, es posible que parte del riesgo provocado por las PM sea atribuido por error al NO<sub>2</sub> al estar fuertemente correlacionados. Por otra parte, si se consideran los números totales de partos prematuros, existen más atribuibles a las PM que al NO<sub>2</sub>. Esto puede ser debido a que el número de provincias con altos niveles de PM es mayor que aquellas con NO<sub>2</sub> alto.

**Tabla 6.** RRs y partos prematuros en el periodo 2000-2009 atribuibles a la exposición aguda a PM y NO<sub>2</sub> (se indican sólo aquellas ciudades han demostrado una relación significativa).

*Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Arroyo et al. (2019a).

Ciudad	PM		NO <sub>2</sub>	
	RR	Partos prematuros	RR	Partos prematuros
Almería	1,072	364	*	*
Badajoz	*	*	1,175	116
Bilbao	1,058	487	*	*
Burgos	*	*	1,508	282
Cáceres	1,201	102	1,243	62
Castellón	*	*	1,097	278
Guadalajara	1,075	171		
Lleida	*	*	1,085	277
Logroño	1,089	299	*	*



Ciudad	PM		NO <sub>2</sub>	
	RR	Partos prematuros	RR	Partos prematuros
Madrid	1,021	8.287	*	*
Murcia	1,098	409	*	*
Oviedo	1,049	612	*	*
Pamplona	1,097	471	*	*
P. Mallorca	1,060	626	1,045	1.153
Santander	1,112	337	*	*
S.C. Tenerife	1,018	772	*	*
Sevilla	*	*	1,025	2.817
Soria	*	*	1,215	72
Tarragona	*	*	1,178	253
Valladolid	1,166	339	*	*
Vitoria	1,065	352	1,100	422
Zamora	1,173	91	*	*
Zaragoza	1,033	2142	*	*
<b>Total España</b>	<b>1,071</b>	<b>15.860</b>	<b>1,150</b>	<b>5.731</b>

### 4.3.2. Bajo peso de nacimiento

El efecto de bajo peso de nacimiento se encuentra en aquellos bebés que, al nacer, pesan menos de 2.500 gramos. Este es uno de los indicadores más usados para evaluar el desarrollo y la salud poblacional y tiene una prevalencia del 15-20% de los nacimientos del mundo (WHO, 2004). Según la OCDE, la prevalencia media del bajo peso de nacimiento en los países que la conforman se sitúa en un 6,6%; lo que corresponde con uno de cada 15 nacimientos (OECD, 2015). Sin embargo, en España esta prevalencia viene aumentando en los últimos años, siendo poco mayor del 5% en 1990, de 6,9% en el año 2000 y de 8,2% en 2014 (MSSSI, 2017). Como este efecto ha sido relacionado con la contaminación del aire, el estudio epidemiológico de Arroyo et al. (2019b) pretende cuantificar este riesgo en España y atribuirlo a los diferentes contaminantes, para poder realizar una correcta evaluación del impacto de la calidad del aire. Como en el apartado anterior, las series temporales se alargan más en este efecto para cubrir todo el posible impacto por exposición a los contaminantes.

Por orden de número de provincias relacionadas, el NO<sub>2</sub> (13), las PM (13) y el O<sub>3</sub> (2) muestran una relación significativa entre su concentración y el bajo peso de nacimiento. Como en el caso del ozono eran tan pocas las relaciones, no se continúa con su análisis por no poder proporcionar resultados significativos. Respecto a las PM y el NO<sub>2</sub>, los RR a nivel nacional para un bajo peso de nacimiento por cada incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> de la concentración del contaminante fueron 1,104 (95% IC = 1,072; 1,138) y 1,091 (95% IC = 1,059; 1,124), respectivamente. En la cuenta de este tipo de nacimientos, suman 6.105 los casos atribuibles a las PM y 9.385 los atribuibles al NO<sub>2</sub>. En la Tabla 7 se pueden observar los casos y los RRs atribuidos a cada contaminante para este efecto. Este estudio muestra una prevalencia de bajo peso de nacimiento de un 7,6% en este periodo de tiempo, lo cual concuerda con los datos previos difundidos por el MSSSI. Como sucedía con los partos prematuros, existe una amplia diferencia de este efecto entre las diferentes zonas del país, teniendo mayor incidencia en el sur de España y pudiendo relacionarse con el bajo nivel socioeconómico.

El impacto de las PM se ha demostrado relevante a lo largo de todo el periodo de gestación, llegando a poder reducir hasta 8,9 gramos del peso del recién nacido, incluso tras un ajuste para el factor socioeconómico. Esta relación parece más importante en el primer y el tercer mes de embarazo. Este primer trimestre es el más susceptible al daño congénito que ha sido relacionado con la exposición a PM, lo cual explicaría este resultado. En el caso del NO<sub>2</sub> y a diferencia de lo que ocurría con los partos prematuros, muestra un amplio efecto para toda la duración del embarazo, llegando a explicar hasta la reducción de 16,2 gramos del bebé. Estos resultados son respaldados por el estudio INMA llevado a cabo en España, en el que se establece una reducción del peso de nacimiento en un 1,6% para el primer trimestre y de un 2,1% para los otros dos (Íñiguez et al., 2016). Ambos concuerdan en el mayor efecto del NO<sub>2</sub> en los últimos trimestres, sugiriendo un efecto acumulativo y a más corto plazo que en el caso de las PM.

En este estudio se muestra que el riesgo para la población española de sufrir bajo peso al nacer es mayor si se está expuesto a PM que a NO<sub>2</sub>, probablemente debido al mayor efecto en el decisivo primer trimestre de gestación. El riesgo atribuible poblacional es mayor para las PM (9,42%) que para el NO<sub>2</sub> (8,34%). Sin embargo, se puede observar que existen más casos atribuibles al NO<sub>2</sub> que a las PM, lo cual se puede razonar al presentar niveles medios relativos de contaminación mayor.

**Tabla 7.** RRs y nacimientos de bajo peso en el periodo 2000-2009 atribuibles a la exposición aguda a PM y NO<sub>2</sub> (se indican sólo aquellas ciudades han demostrado una relación significativa). *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Arroyo et al. (2019b).

Ciudad	PM		NO <sub>2</sub>	
	RR	Bajo peso de nacimiento	RR	Bajo peso de nacimiento
Albacete	*	*	1,108	289
Almería	1,237	759	*	*
Ávila	*	*	1,083	127
Burgos	1,108	411	1,097	407
Cáceres	1,210	255	*	*
Castellón	*	*	1,125	413
Córdoba	*	*	1,084	844
Granada	*	*	1,045	449
Jaén	1,160	480	*	*
León	*	*	*	*
Madrid	*	*	1,021	3.982
Murcia	1,056	275	*	*
Oviedo	1,055	398	*	*
Pamplona	*	*	*	*
P. Mallorca	1,156	1.162	1,044	737
S.C. Tenerife	1,051	432	*	*
Soria	*	*	1,263	203
Tarragona	*	*	1,136	457
Valladolid	1,069	270	1,064	575
Vitoria	1,080	380	1,073	452
Zamora	1,264	258	1,331	449
Zaragoza	1,039	1.025	*	*
<b>Total España</b>	<b>1,104</b>	<b>6.105</b>	<b>1,091</b>	<b>9.385</b>

### 4.3.3. Complicaciones del nacimiento

Un estudio de este tipo pero con un carácter más general se realizó con la misma metodología y periodo de tiempo para la ciudad de Madrid por parte de Arroyo et al. (2016). En él se

consideran las complicaciones del nacimiento atribuibles a la calidad del aire, incluyendo los partos prematuros, el bajo peso de nacimiento y la mortalidad fetal y neonatal. El estudio se realiza solamente en Madrid, por ser la zona donde se conocen la mayor cantidad de datos en este ámbito y porque ha demostrado estar en línea con la media que establece el informe de salud perinatal Euro-PERISTAT para España en relación a estas complicaciones (European Health Perinatal Report, 2014). Como se ha visto, el factor que aporta el mayor peso a estas complicaciones es el nivel socioeconómico, por lo que hay que ajustar este factor para obtener la carga aportada por la contaminación del aire.

Tal y como se observó en el apartado anterior, el NO<sub>2</sub> muestra una relación significativa con estas complicaciones y parece tener un efecto acumulativo a lo largo del embarazo. La asociación más fuerte se detectó en las semanas 17 y 23 del embarazo, resultados que concuerdan con un estudio de cohortes realizado en España, el cual encontró un descenso de hasta el 9% del peso del bebé al incrementarse 38 µg/m<sup>3</sup> la concentración de NO<sub>2</sub> alrededor de la semana 20 (Íñiguez et al., 2012). En este aspecto, se establece un RR de 1,014 (95% IC = 1,011; 1,017) para la semana 17 y de 1,011 (95% IC = 1,007; 1,014) para la semana 23. Por otra parte, este contaminante parece tener alguna influencia relevante también hacia el final de la gestación, ya que se han encontrado relaciones con la mortalidad fetal sobre la semana 33 de embarazo.

En el caso de las PM, se observa una relación con los partos prematuros alrededor de la semana 17 de embarazo, alcanzando un RR de 1,026 (95% IC = 1,018; 1,034) para dicha semana. Estos resultados no concuerdan con los explicados anteriormente que sugerían una mayor influencia de las PM en los últimos estadios del embarazo. Sin embargo, el efecto de las PM sí que se muestra más importante en las últimas semanas (semana 31) cuando se estudia la mortalidad fetal o neonatal.

En concordancia a los estudios previamente explicados, el O<sub>3</sub> no parece tener una influencia significativa sobre los efectos adversos que pueden darse durante la gestación y tras el embarazo. Todavía no se resuelve su posible mecanismo de acción en estos casos, pero lo que podemos comprobar es que su impacto es mucho menor que el provocado por el NO<sub>2</sub> o las PM.

## 4.4. Impacto sobre enfermedades del SNC

### 4.4.1. Enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad se ha relacionado, como hemos visto, con la exposición a los contaminantes analizados, por lo que Culqui et al. (2017) han querido comprobar si esta asociación se daba en la ciudad de Madrid. Este punto se considera importante ya que el 10% del presupuesto de sanidad español, unos 8.200 millones de euros, se dedican al cuidado de demencias como el Alzheimer (Prieto et al., 2016).

De los contaminantes analizados, sólo se ha relacionado la exposición aguda a PM con la admisión en urgencias de pacientes de Alzheimer por síntomas de la enfermedad. Además, esta asociación se ha observado significativa dos días después del episodio de exposición. Los resultados se pueden expresar como que un aumento de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración diaria de PM provoca un aumento del 27,5% en las hospitalizaciones por síntomas de Alzheimer. En otras palabras, si se consiguiera reducir  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  los niveles diarios de PM, se produciría 240 admisiones hospitalarias menos; con el ahorro que esto conlleva.

La relación entre las PM y la exacerbación del Alzheimer con el desfase de un par de días puede ser explicada por los mecanismos que se han descrito anteriormente. En primer lugar, las PM pueden provocar neuroinflamación, lo cual es un claro síntoma de Alzheimer. Además, están fuertemente relacionadas con complicaciones cardiovasculares que pueden inducir un mayor riesgo de sufrir los síntomas esta enfermedad.

### 4.4.2. Demencia

El caso de la demencia es muy relevante en España, ya que presenta la tercera tasa de demencia más alta de la OCDE en la población de mayor de 60 años: un 6,3% de los españoles mayores de 60 años sufren de esta enfermedad. Este valor está muy por encima de la media de la OCDE que se sitúa en un 5.5% y sólo es superado por Francia (6,5%) e Italia (6,4%) (OECD, 2013). Por ello, el estudio realizado por Linares et al. (2017) analiza la relación entre varios contaminantes y las hospitalizaciones por casos relacionados con la demencia en Madrid.

Como en los estudios previos, se considera solamente la capital española al presentar una gran cantidad de datos de morbilidad y registros de contaminantes suficientes para que dicha relación sea estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos por este trabajo descubren únicamente una relación entre las hospitalizaciones por demencia y los niveles diarios de ozono. El resto de contaminantes no presentan una relación significativa, aunque sí que lo hacen el ruido y las altas temperaturas. En el caso del ozono, se encuentra un umbral a partir del cual sus efectos atribuibles sobre la enfermedad son mayores. Esto concuerda con los estudios anteriormente analizados, aunque en este caso lo sitúan en  $45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . El RR que presenta el incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de  $\text{O}_3$  sobre las hospitalizaciones por demencia es de 1,09 (95% IC = 1,04; 1,15) y se sugiere que el 8,5% de los casos son atribuibles a la exposición al ozono troposférico. Gracias a las series temporales realizadas, se observa que el efecto significativo del ozono sobre esta enfermedad se da 5 días después de la exposición a altos niveles del mismo. Otros estudios también relacionan este contaminante con las enfermedades del SNC (Lim et al., 2012) y proponen, al igual que este, dos mecanismos de acción: el daño cerebral por citoquinas generadas tras el efecto inflamatorio causado por la respiración del contaminante y el daño directo de los nervios olfativos y sus funciones relacionadas.

#### ***4.4.3. Desarrollo cognitivo y problemas de comportamiento***

Otros estudios, ajenos a la ENS, se han desarrollados en España con la intención de estudiar la relación de los contaminantes del aire y el desarrollo de diferentes problemas neuronales. Por ejemplo, Freire et al. (2010) analizó el desarrollo cognitivo de un grupo de niños que estaban expuestos a diferentes niveles de contaminación relacionada con el tráfico. Para ello, se realizó un estudio de cohortes en Granada basado en el proyecto INMA, un estudio poblacional español que estudia la influencia de la exposición prenatal a factores ambientales en el desarrollo. Entre 2000 y 2002 se eligieron 700 niños y se les realizó un seguimiento médico neuropsicológico (memoria verbal, a corto plazo, funciones motoras, etc.) durante 4 años. Tras este periodo de tiempo se eligieron al azar un tercio de los niños, de los cuales 220 completaron el experimento. En este estudio se encontró una relación significativa entre la concentración de  $\text{NO}_2$  y el menor desarrollo cognitivo y de áreas motoras y deficiencias perceptuales. Estos resultados, gracias al diseño de la cohorte del experimento, pudieron ser

ajustados para el peso de nacimiento, la edad materna, el nivel educativo paterno y el tabaco consumido por la madre durante el embarazo.

Otro estudio similar al anterior fue desarrollado por Forns et al. (2016) en el área de Barcelona. En este caso, también se analizó la asociación entre la contaminación del aire y el desarrollo neurofisiológico de niños en edad escolar, pero centrándose en los problemas conductuales. Se seleccionaron 39 escuelas de Barcelona para que los 2.897 participantes finales hubieran pasado al menos seis años en ese centro y presentaran niveles equilibrados de nivel socioeconómico y exposición a PM y NO<sub>2</sub> en la escuela. Se encontró que los altos niveles de estos contaminantes presentes en el colegio presentan una clara relación con los problemas de comportamiento que presentaban los alumnos, explicando hasta un 4% de los casos. El mecanismo propuesto para explicar este hecho es la activación de la microglía por neuroinflamación, pero es posible que también esté involucrada la activación endotelial, las citoquinas y los nervios olfativos, entre otros.

## **4.5. Impacto sobre enfermedades respiratorias**

### ***4.5.1. Función pulmonar deficiente***

La disminución de la capacidad o función de los pulmones puede estar relacionada con la exposición a contaminantes en los primeros momentos de la vida. Por ello, Aguilera et al. (2013) estudiaron la asociación entre la exposición de fetos y recién nacidos a altos niveles de NO<sub>2</sub> y una función pulmonar deficiente. Con este objetivo se reclutó a 2.199 embarazadas de Asturias, Guipúzcoa, Sabadell y Valencia y se midió la concentración de este contaminante en la residencia materna durante el embarazo y el primer año del bebé. Para asegurar un resultado robusto, se controlaron variables que podían afectar como las horas que pasaban las madres en casa, los partos prematuros, el peso de nacimiento, el tabaquismo de los padres, la dieta de la madre y el nivel socioeconómico familiar. De esta manera, se encontró una relación positiva entre las concentraciones de NO<sub>2</sub> y las infecciones del tracto respiratorio que conllevaban una mala capacidad pulmonar. Cuantitativamente, se encuentra un RR de 1,08 (95% IC = 0,97; 1,21) de sufrir estos efectos adversos por cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de la concentración de NO<sub>2</sub>. Además, se encontró una mayor relación e impacto cuando la mayor exposición se producía durante el segundo trimestre de embarazo. Este hecho se puede

explicar con el impacto de la contaminación sobre el desarrollo del sistema inmune que pueden provocar una mayor susceptibilidad a infecciones tras el nacimiento, ya que se altera el equilibrio entre linfocitos. Esta alteración y desarrollo deficiente puede llevar al desarrollo del asma y jadeo crónico, así como otros efectos que provoquen una función pulmonar disminuida.

En este mismo contexto, Morales et al. (2015) alargan el estudio de 1175 participantes de un estudio de cohortes de Sabadell y Guipúzcoa entre 2004 y 2008 hasta los 4,5 años. El diseño de este trabajo es el mismo que el del anterior, con variables de control semejantes para aproximarse a un resultado más exacto, aunque añaden otras como el historial alérgico de padres e hijos y la duración del periodo de lactancia materna. Este estudio arroja una relación inversa entre los niveles de NO<sub>2</sub> en las residencias y los parámetros de las pruebas respiratorias realizadas a los 4,5 años del nacimiento. Se estima que el volumen respiratorio disminuye en un 2,7% por un incremento en la concentración de NO<sub>2</sub> de 10 µg/m<sup>3</sup>. Por lo tanto, el RR de sufrir una función pulmonar deficiente es de 1,30 (95% IC = 0,97; 1,76) por este mismo aumento del contaminante. Análogamente al estudio anterior, se encuentra una mayor relación en el segundo trimestre del embarazo, aunque además se muestra más fuerte en los niños con alergia y la familia con bajo nivel socioeconómico. Esta relación se observa tanto en los marcadores de volumen como en los de flujo pulmonar, sugiriendo tanto obstrucción de las vías respiratorias como baja capacidad pulmonar.

#### ***4.5.2. Hospitalizaciones por contaminación***

La simultaneidad de enfermedades crónicas y el deterioro general de la salud que se encuentra en las personas mayores los convierten en un grupo de riesgo sobre el que es importante realizar estudios específicos. Por ello, el trabajo de Linares y Díaz (2010) trata de evaluar, siguiendo la probada metodología de la ENS, el impacto que tienen las PM<sub>2,5</sub> y otros contaminantes en las hospitalizaciones de mayores de 75 años, como indicador del efecto que provoca la calidad del aire en los mayores. Este estudio se realiza entre 2003 y 2005 en el hospital Gregorio Marañón de Madrid, ya que este centro sanitario cubre el 14% de las hospitalizaciones anuales en el área urbana y las características de los pacientes son representativas del resto de la ciudad. Aunque se busca fortalecer los resultados que sugieren la fuerte relación de este efecto con las PM, también se controlan otros contaminantes, el ruido, los alérgenos, la gripe, la periodicidad y las variables meteorológicas. Así pues, se



registran 23.016 admisiones por urgencias de mayores de 75 años durante este periodo de estudio, siendo 7.672 por causas circulatorias y 6.357 por causas respiratorias y más pronunciadas en invierno. El análisis estadístico de estos datos sugieren que el RR de ancianos de sufrir problemas que les lleven a ingresar en urgencias es de 1,038 (95%IC = 1,022; 1,053) por todas las causas, de 1,062 (95%IC = 1,036; 1,089) por causas cardiovasculares y de 1,049 (95%IC = 1,019; 1,078) por causas respiratorias por un aumento en la concentración de PM<sub>2,5</sub> de 10 µg/m<sup>3</sup>. El impacto de las PM muestra una relación lineal con este efecto y no tiene umbral, lo que sugiere que cualquier mejora en la calidad del aire se ve directamente representada en una bajada de las hospitalizaciones de personas mayores. Es digno de destacar que tanto las hospitalizaciones por todas las causas y por causas cardiovasculares se presentan el mismo día del aumento de la contaminación, mientras que las respiratorias muestran un retraso de 3 días. Estos resultados concuerdan con los efectos y mecanismos que se han explicado anteriormente, ya que la exacerbación de problemas cardiovasculares lleva a infartos o ataques agudos y la de los problemas respiratorios afecta a través de obstrucción crónica e infecciones.

## **4.6. Impacto sobre enfermedades cardiovasculares**

### **4.6.1. Aterosclerosis**

Como se ha visto anteriormente, la aterosclerosis es una de las enfermedades cardiovasculares más importantes relacionadas con la calidad del aire. Por ello, el estudio ajeno a la ENS de Rivera et al. (2013) analiza la relación entre la exposición al aire contaminado por tráfico de vehículos y el desarrollo de aterosclerosis. Este trabajo se enmarca y utiliza los datos del proyecto REGICOR, un estudio de cohortes que evalúa el impacto de la calidad del aire en las enfermedades cardiovasculares. En este caso, se cuenta con 562 pacientes sanos procedentes de 12 ciudades de la provincia de Girona reclutados entre 1995 y 2005. Durante estos 10 años se midió la concentración de NO<sub>2</sub> en las residencias de los participantes. Los resultados obtenidos se ajustaron por edad, sexo, tabaquismo, nivel socioeconómico y estado civil para tratar de controlar el resto de factores que puedan tener una influencia significativa sobre la aterosclerosis. Tras este análisis se llegó a la conclusión que la exposición a largo plazo a NO<sub>2</sub> y tráfico residencial presentaban unos RRs de desarrollar esta enfermedad de 1,98 (95% IC =

1,09; 3,60) por el incremento de  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración del contaminante. Además, se considera que esta deficiente calidad del aire puede ser responsable de un estrechamiento de hasta el 2% del grosor de la íntima de la carótida.

#### ***4.6.2. Presión sanguínea***

Respecto a la presión sanguínea, el trabajo de Foraster et al. (2014) trató de estudiar su relación con el tráfico, por lo que utilizó el  $\text{NO}_2$  como marcador. Para ello, realizaron un estudio de cohortes transversal también implicado en el proyecto REGICOR. En este caso se contaron con 3.700 individuos entre 2003 y 2006 y se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el tabaquismo, la actividad física, la ingesta de alcohol, el historial familiar de enfermedades cardiovasculares, el estado civil, la dieta y el nivel socioeconómico para controlar estos factores que pueden afectar a la presión sanguínea. Además, se excluyeron los individuos que sufrían de alta presión sistólica y los que tenían otras enfermedades que pudieran influenciar. Este planteamiento llevó a la posibilidad de sugerir como resultado que el incremento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de la concentración media anual de  $\text{NO}_2$  conlleva a un aumento de 1,34 mmHg de la presión sistólica. Esta es la única relación que se encuentra en el grupo general, ya que no se asocia la concentración de dicho contaminante con la presión diastólica o la hipertensión. Sin embargo, en el grupo de los pacientes que se medican para controlar la presión sanguínea no se encuentra esta relación, lo que sugiere que el tratamiento funciona y enmascara los efectos de la contaminación atmosférica.



## 5. Evaluación del impacto económico y social de la calidad del aire

Todos los efectos adversos de la calidad del aire sobre la salud expuestos anteriormente conllevan unos costes económicos derivados. Este impacto económico es altamente relevante en la economía, tanto europea como española. En este apartado se analizan los costes económicos derivados del impacto sobre la salud de la calidad del aire, como gastos sanitarios o pérdida de capacidad laboral. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen otros gastos derivados del efecto de la calidad del aire sobre otros factores, como pueden ser la industria y los cultivos. Como es deducible, el factor económico actúa de catalizador a la hora de desarrollar e implantar políticas que puedan llevar a reducir los contaminantes atmosféricos y, consecuentemente, mejorar la salud poblacional. Los resultados anteriormente expuestos permiten realizar un análisis coste-beneficio en base a conocimientos científicos sólidos que posibilitan un mejor análisis y evaluación de las medidas a implementar para mejorar la situación.

### 5.1. Impacto sobre los días de actividad reducida

Un enfoque para calcular los costes económicos de la contaminación es analizar los días de actividad reducida (DAR) y extrapolar las pérdidas que provocan. Los días de actividad reducida son aquellos en los que los individuos ven disminuidas sus actividades normales por cuestiones de salud, incluyendo días de trabajo, absentismo escolar y otras reducciones menores de la actividad diaria.

El proyecto HRAPIE se centra en analizar los DARs provocados por la exposición aguda a las  $PM_{2.5}$  del aire en Europa. Al no haber estudios tan grandes realizados en territorio europeo, para calcular la FCR se basan en un estudio estadounidense de seis años de duración en el que se incluyen 12.000 adultos por año en 49 ciudades (Ostro, 1987). El metaanálisis del HRAPIE

sobre los resultados obtenidos y los niveles de  $PM_{2.5}$  en esas fechas estima la subida de un 4,7% (95% IC = 4,2%; 5,3%) en los DARs por el aumento diario de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de  $PM_{2.5}$ . Por otra parte, un estudio realizado en el Reino Unido, que se ajusta para esa FCR, encuentra que se dan unos 23 DARs por persona al año, siendo de 17 en el grupo de 16 a 44 años y aumentando a 32 para las personas del rango de 45 a 64 años (Ali et al., 2010).

Por otra parte, se calcularon por separado los días de trabajo perdidos por contaminación de  $PM_{2.5}$  para la población laboralmente activa. En este caso, el metaanálisis arrojó un cambio del 4,6% (95% IC = 3,9%; 5,3%) por el aumento diario de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de  $PM_{2.5}$ . Este cálculo se puede realizar para cada país, ya que la base de datos *European Health for All* contiene los días de absentismo laboral debido a enfermedad o visitas al doctor de cada país de la UE. Sin embargo, estos días no hay que sumarlos a los DARs anteriores, ya que en muchos casos se solaparían y contarían por duplicado, sino que deben ser calculados por separado.

Asimismo, se consideró relevante el efecto de la exposición aguda al  $O_3$  para calcular el peso de los DARs, mostrándose una relación significativa entre ambos. La FCR del HRAPIE para este par se ajusta según los resultados obtenidos con las  $PM_{2.5}$  con el fin de evitar un solapamiento en la carga de ambos contaminantes sobre los DARs. Así pues, se encuentra un aumento del 0,111% de los DARs por cada aumento horario de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de  $O_3$ , o lo que es lo mismo, un aumento del 1,54% (95% IC = 0,6%; 2,49%) por el aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración media de 8 horas de  $O_3$ . Estos resultados se pueden presentar de una manera más intuitiva al resumirse en que se pierden de media 7,8 días por año en la gente empleada entre 18 y 64 años, aunque se sugiere que se debería calcular por rangos de edad separados.

## 5.2. Impacto sobre la socioeconomía europea

Gracias a los resultados anteriores obtenidos por el proyecto HRAPIE, Holland (2014b) realizó un análisis coste-beneficio de la situación del momento y la estimada con las FCR obtenidas y los diferentes escenarios propuestos por la UE. Dichos escenarios se adoptaron en 2013 por la Comisión Europea en un Paquete de Políticas de Limpieza del Aire con el fin de reducir el impacto de las emisiones atmosféricas (EC, 2013). Este programa de medidas establece unos objetivos a corto plazo para obtener resultados relevantes antes de 2030. Estos escenarios incluyen desde la legislación del momento hasta el estadio de máxima reducción técnicamente

posible (MRTP), un ideal en este aspecto que sirve como referencia. En relación a la reducción de la mortalidad actual atribuida a la contaminación del aire prevista con su aplicación se pueden encontrar los siguientes escenarios:

- Legislación actual: reduce el 0% de la mortalidad del momento.
- Escenario B1: se establece hasta 2025 y reduce un 25% la mortalidad.
- Escenario B2: se establece hasta 2025 y reduce un 50% la mortalidad.
- Escenario B6: se establece hasta 2025 y reduce un 70% la mortalidad.
- Escenarios B3 y B4: se establecen hasta 2025 y reducen un 75% la mortalidad.
- Escenario B7: se establece hasta 2030 y reduce un 67% la mortalidad. Es la propuesta de la Comisión Europea, ya que se considera un plazo y una reducción razonables.
- Escenario MRTP: se establece hasta 2025 y 2030 y reduce un 100% la mortalidad.

Este método se basa en el llevado a cabo en el Programa CAFE (Holland et al., 2005), el primer análisis coste-beneficio realizado sobre el impacto económico de los problemas de salud provocados por la contaminación del aire. Sin embargo, a ese método se le incorporan algunos cambios de concepto y actualizaciones del tema desarrollados en el Protocolo de Gotemburgo (Holland et al., 2011) y en el estudio de beneficios EC4MACS (Holland et al. 2013). Pero sobre todo, se incluyen las conclusiones sobre la consideración de la mortalidad atribuida a la calidad del aire explicadas en el REVIHAAP y los resultados y FCR obtenidos por el HRAPIE previamente explicados, permitiendo una cuantificación más exacta del impacto sobre la salud.

La valorización se realiza multiplicando los impactos por una estimación apropiada del coste de cada impacto. Estas estimaciones pretenden describir el efecto económico de cada impacto con los que están relacionados, como pueden ser los gastos sanitarios, la pérdida de productividad o la muerte prematura. En la Tabla 8 podemos observar el coste estimado en este estudio en euros (de 2019) de cada efecto previamente descrito.

**Tabla 8.** Coste asociado a cada efecto sobre la salud atribuido a la calidad del aire. *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Holland et al. (2014b).

Efecto	Coste
<b>Mortalidad a largo plazo</b>	71.665-165.189 €/año de vida perdido
	1,35-2,76 millones de €/muerte
<b>Mortalidad a corto plazo</b>	71.665-165.189 €/año de vida perdido
<b>Mortalidad infantil</b>	1,99-4,1 millones de €/muerte
<b>Hospitalizaciones respiratorias</b>	2.732 €/admisión hospitalaria
<b>Hospitalizaciones cardiovasculares</b>	2.732 €/admisión hospitalaria

Efecto	Coste
Síntomas de asma	161 €/día
Bronquitis crónica en adultos	66.572 €/caso
Bronquitis en niños	730 €/caso
Días de trabajo perdidos	161 €/día
Días de actividad reducida	114 €/día
Días de actividad reducida menor	52 €/día

Además, la base de datos de morbilidad de la OMS indica que por cada admisión hospitalaria por problemas respiratorios se prolonga 7,3 días y por cardiovasculares 8,6 días para los países de la UE. Este hecho debe ser considerado a la hora de realizar el cálculo, ya que 347€ son gastados al día de media sólo en gastos de residencia en el hospital (Holland et al., 2014b). Las pérdidas económicas se pueden cuantificar, además de los gastos sanitarios directos para tratar el efecto, como: años de vida perdidos, número de años en los que la vida se acorta por una muerte prematura; años de vida perdidos por discapacidad, impacto relativo de diferentes enfermedades en la población, y años de vida perdidos ajustados por discapacidad, la suma de los dos anteriores que se expresa también como la carga de la enfermedad. Los años de vida perdidos, en relación con los ajustados por discapacidad, expresa la prevalencia de la enfermedad en el país y su habilidad de tratar a los pacientes de la misma y alargar sus vidas. Si se expresa en porcentaje, en España representan el 9,40% de los años ajustados, mientras que la media europea es de 4,85%. Esto indica que la prevalencia en España es mayor y que se responde peor a las mismas, lo que sugiere tanto una necesaria reducción de los niveles de contaminación para disminuir la prevalencia como una mayor calidad del tratamiento para alargar las vidas de los pacientes de dichas enfermedades (WHO and OECD, 2015). En la Tabla 4 se puede observar el número de estas medidas que se obtuvieron en 2010 en España y en Europa debido a la contaminación del aire.

Sin embargo, es posible que el coste financiero directo de una muerte prematura pueda presentarse como muy nulo o incluso negativo para los gobiernos, debido al ahorro en gastos sanitarios (sueldos de personal médico, materiales, energía, etc.) y pensiones. Este hecho no debe enmascarar la pérdida de ingresos que supone la muerte prematura de un individuo en edad laboral por los impuestos derivados del trabajo y de la producción del mismo. Además, también se reduce el periodo de consumo de dicho individuo, el tiempo de ocio en el que puede consumir productos y servicios que reporten beneficio a las cuentas generales del país. El estudio principal en el que se basa este apartado, realizado por la OMS y la OCDE (WHO and OECD, 2015), respalda resultados anteriores en los que se deducen que el coste de la

mortalidad es del 90% y el de la morbilidad, alrededor del 10%. Estos valores indican que los costes económicos derivados de la muerte prematura son mayores a los costes, principalmente sanitarios, que provocan el desarrollo de enfermedades, aunque en la mortalidad también se incluyen costes de este tipo. En la Tabla 9 se presentan los costes económicos (en dólares de 2010) de cada medida de impacto atribuidos a la calidad del aire que se observan en 2010 en Europa y España. A pesar de que, hasta el día de hoy, los costes directos de las muertes prematuras han disminuido debido a la reducción de la mortalidad por la mejora de la calidad del aire, la pérdida de un individuo activo ha aumentado debido, principalmente, a los salarios y precios más altos.

**Tabla 9.** Impacto de la calidad del aire en Europa y España en 2010 sobre las medidas de salud poblacional propuestas. *Fuente:* Elaboración propia en base al estudio de WHO y OCDE (2013).

Medida	Europa	España
Muertes prematuras	498.538 muertes	14.042 muertes
	1.156.118 millones \$	42.951 millones \$
	*	2.8% del PIB
Años de vida perdidos	*	19.895 años
Años de vida perdidos ajustados por discapacidad	9.256.004 años	211.686 años

Estos datos fueron analizados y se valoraron como de suma importancia, por lo que se estableció la legislación actual para reducir el impacto de la contaminación del aire. Estas políticas consiguieron reducir, desde 2002 a 2011, los niveles de PM en un 15% y los de NO<sub>x</sub> en un 27%. El efecto de la implantación de estas medidas ha demostrado su eficacia, reduciendo un 12% la mortalidad media de los 53 países que conforman la región europea de la OMS, lo que se traduce en 68.000 muertes prematuras evitadas al año. Estas medidas se muestran aún más positivas cuando se comparan con otros países de la OCDE que no han seguido las mismas políticas. La media de los 34 países de la OCDE se sitúa en una reducción de la mortalidad anual del 4%, disminución principalmente aportada por los países de la UE, ya que países como Canadá, México o Japón no han conseguido disminuir dicho impacto de la calidad del aire. Sin embargo, se puede comprobar que Estados Unidos también ha reducido sus niveles de contaminantes y la mortalidad atribuida a ellos, lo que sugiere que el desarrollo económico y la mejora de la calidad del aire pueden avanzar paralelamente y de manera sinérgica (WHO and OECD, 2015).

En relación a los costes e impacto económico que supone la implantación de políticas relacionadas con el control de emisiones y la reducción de contaminantes presentes en el aire, se calcula que el ratio beneficios/costes es de 42:1. Esto quiere decir que la inversión, tanto directa como impacto indirecto asumido, de un millón de euros para reducir la contaminación acabará reportando un beneficio de 42 millones de euros en ganancias o reducción de pérdidas (WHO and OECD, 2015). Los economistas sostienen que el beneficio general es maximizado cuando el precio pagado por algo es igual al coste adicional. Sin embargo, debido a imperfecciones del mercado los precios se pueden desviar de este punto y, en ese caso, la ganancia para el beneficiario es menor que la pérdida para toda la sociedad, lo que supone una pérdida del beneficio general. Por ello, se recomienda establecer una tasa para aumentar el precio marginal de un producto para el consumidor hasta que el coste marginal impuesto por su uso suponga un beneficio neto para la sociedad. De esta manera, la tasación y la inversión, en ese orden, son vitales para establecer políticas que reduzcan el impacto de la calidad del aire sobre la salud sin perjudicar la economía estatal. Si en este escenario no se tiene toda la información, como es el caso de la evaluación de los efectos provocados por los contaminantes, no se debe esperar a disponer de ella para aplicar las políticas más beneficiosas; es preferible desarrollar políticas en la dirección correcta que luego se vayan refinando. Este hecho es consolidado por las políticas imperfectas que se han venido adoptando en Europa con un relativo buen conocimiento del tema, pero que presenta unos vacíos que ahora se pueden ir rellenando. Así pues, la legislación actual ha demostrado ser eficaz en Europa hasta ahora, pero los nuevos estudios han llevado a sugerir unos nuevos escenarios que refinen las políticas para maximizar el beneficio. Además, al haberse iniciado un camino en la dirección correcta, en el futuro será más sencillo aplicar medidas más ambiciosas en esa dirección, por lo que se recomienda ir avanzando lo posible con la información de la que se dispone actualmente (WHO and OECD, 2015).

En esta tesitura, el estudio de Holland (2014b) analiza las mejoras alcanzadas tras la implantación de la legislación actual y el beneficio al que se podría llegar si se aplican las nuevas medidas sugeridas tras los últimos estudios realizados sobre el tema. Se estima que si se mantiene la legislación actual hasta 2030, la mortalidad se reduciría en un 27% para aquella atribuida a los niveles de O<sub>3</sub> y en un 37 para la atribuida a las PM. Esto llevaría a un ahorro anual entre 100.000 y 220.000 millones de euros anuales para los 28 países de la UE. En el otro extremo observamos que la aplicación del escenario MRTP añadiría a estas cifras un ahorro por los problemas de salud derivados de la calidad del aire de entre 14.000 y 50.000 millones de euros. Entre medias de esos dos escenarios encontramos los anteriormente comentados y



propuestos a la Comisión Europea. En la Tabla 10 se puede observar el coste monetario del total de los 28 países de la UE para el año de evaluación de cada escenario.

Cada tipo de impacto tiene una característica y una evaluación diferente, como se ha visto para las admisiones hospitalarias. Por ello, se observa que la mortalidad aguda no tiene costes sanitarios adicionales, mientras que en la mortalidad crónica e infantil el tratamiento aporta numerosos costes hasta la muerte. Entre los DAR, cada día de trabajo perdido está valorado en 130 euros. El caso de la bronquitis es diferente en adultos que en niños, provocando la primera un gasto europeo medio de 1.358 euros por paciente al año (3.238 en España) y la segunda unos 45 euros por consulta realizada.

**Tabla 10.** Coste estimado de los efectos adversos atribuibles a la calidad del aire en el año de su evaluación (2025 arriba y 2030 abajo) en millones de euros anuales. *Fuente:* Elaboración propia en base a la información de Holland et al. (2014b).

	CLE	B1	B2	B6	B3	B4	B7	M RTP
Impactos en salud	742.028	692.812	642.763	603.285	593.234	593.255		543.651
	733.734						595.030	526.681
DAR	10.635	9.921	9.228	8.658	8.511	8.512		7.805
	9.893						8.018	7.096
Recursos sanitarios	3.037	2.834	2.631	2.472	2.431	2.431		2.227
	2.935						2.384	2.110

Como se ha comprobado, el impacto sobre la salud y los efectos derivados de una mala calidad del aire tiene un fuerte peso en la economía y la política mundial y europea. La contaminación del aire también afecta a otros factores diferentes a los relacionados con la salud que no han sido analizados en este apartado, como puede ser el daño material por deposición ácida o la pérdida del rendimiento de cultivos por exposición al ozono. Debido al beneficio económico y sobre la salud que ha demostrado la reducción de los contaminantes del aire, numerosas medidas han sido propuestas en este sentido. Aquellas que reducen la mortalidad presentan un mayor beneficio, debido a la gran carga de ésta en los costes totales. Por ello es importante seguir realizando estudios en este sentido que puedan mejorar las medidas a implantar, presentando un mejor coste-beneficio. También, se ha comprobado que el impacto económico que se da en la UE tiene una gran repercusión en España, así como la legislación que se desarrolle a nivel continental. Una vez estudiada la situación española dentro del marco europeo como otro de sus componentes, es necesario analizar aisladamente la realidad del país para conseguir evaluar el impacto de la calidad del aire sobre la salud de su población.

### 5.3. Impacto sobre la socioeconomía española

El peso de la calidad del aire también se muestra altamente relevante en España, teniendo fuertes repercusiones tanto en su economía como en las cuestiones sociales. Desde que en 1999 España se adscribiera al Protocolo de Gotemburgo, el cual pretendía combatir la contaminación atmosférica, se han diseñado e implementado diferentes regulaciones para abatir los altos niveles de contaminantes del aire. En 2011 se llevó a cabo un amplio trabajo científico dirigido por el CIAM con el objetivo de evaluar el efecto producido por el Protocolo de Gotemburgo. Los resultados de este estudio muestran una mejora general de la calidad del aire tanto en España como en Europa, por la implantación de las medidas acordadas o algunas aproximaciones (Amman et al., 2012).

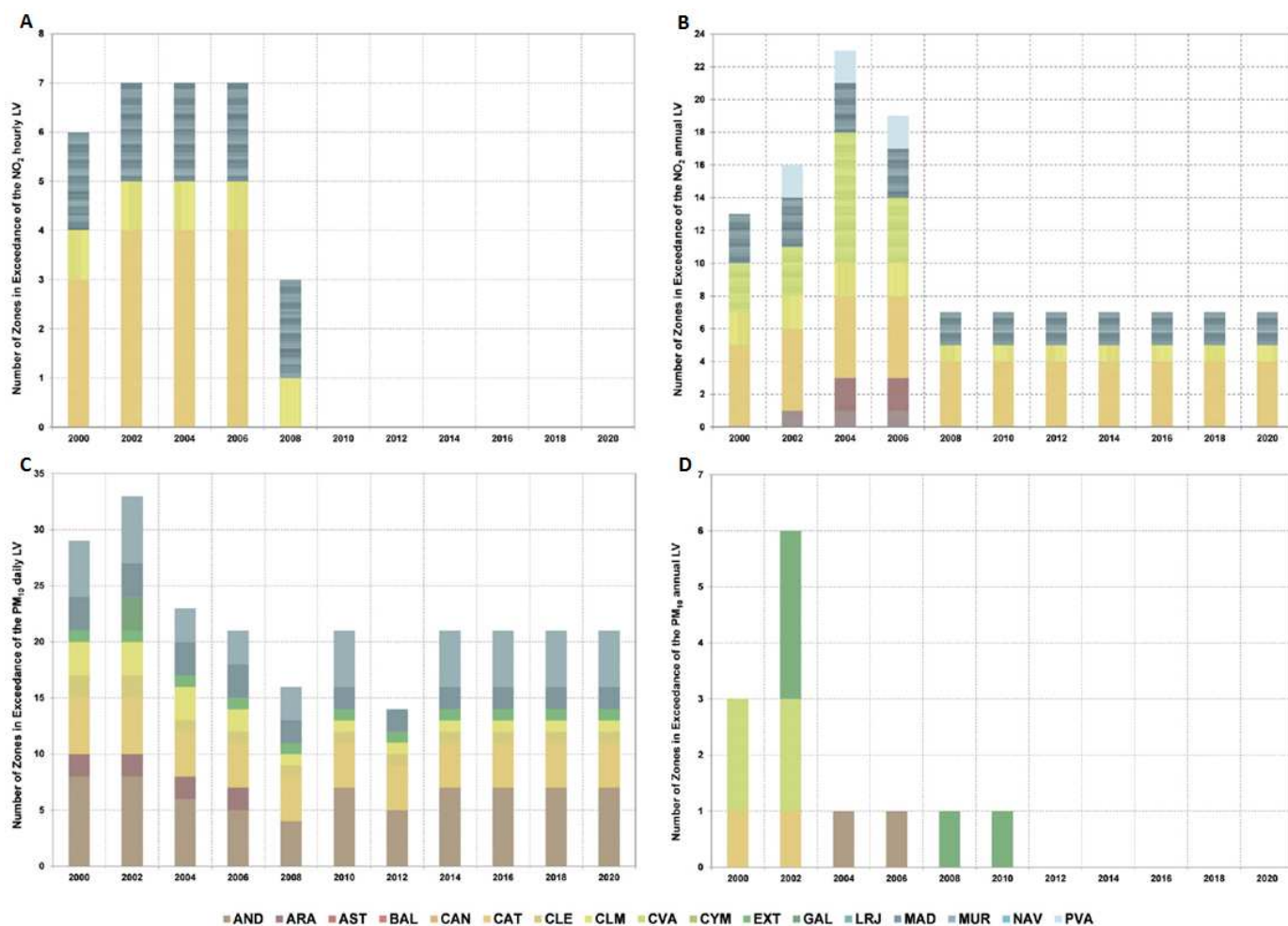
En el caso español, la legislación que ha llevado a esta mejora viene definida por la Directiva 2008/50/CE, de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa y su respectiva transposición al ámbito estatal a través del Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire y la Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. Actualmente, dicha legislación ha sido actualizada por la Directiva 2016/2284/CE, de 14 de diciembre de 2016, relativa a la reducción de las emisiones nacionales de determinados contaminantes atmosféricos y su adaptación española en el Real Decreto 818/2018, de 6 de julio, sobre medidas para la reducción de las emisiones nacionales de determinados contaminantes atmosféricos. Sin embargo, este último reajuste empezará a arrojar resultados en la nueva década, por lo que es necesario realizar una evaluación del impacto de las medidas anteriores para comprobar si se está siguiendo el camino correcto y su magnitud.

Para ello, el grupo de trabajo de Vedrenne realizó en 2015 una profunda valoración de las políticas adoptadas desde el Protocolo de Gotemburgo y una estimación del impacto económico hasta final de década. En este ámbito se realiza una evaluación integrada que se basa en la información ambiental relevante de la que se dispone para cuantificar los efectos más importantes que tiene la calidad del aire en la sociedad y salud española desde el año 2000 hasta el 2020. Para este estudio, se utilizan el sistema AERIS desarrollado por la Universidad Politécnica de Madrid (Vedrenne et al., 2014), para combinar el diagnóstico de los años anteriores y el pronóstico de los siguientes a partir de los datos obtenidos en el SNEI (MAGRAMA, 2014). Este estudio analiza varios ámbitos de impacto de la calidad del aire, pero

en el caso de la salud pública se consideran los cambios en la expectativa de vida por persona, los años de vida perdidos (YOLL), los años de vida ajustados por discapacidad (DALY) y la mortalidad prematura como medida del efecto. Para la cuantificación de los costes y beneficios económicos asociados a la implantación de medidas se utilizan la tasa de interés de 0,55% y la inflación del 2,5% publicadas por el Banco de España (BDE, 2014).

Las diferentes políticas adoptadas por las tres principales autoridades españolas (nacional, regional y local) muestran una bajada en los niveles de los contaminantes entre el 2000 y 2014, mientras que no se sigue la misma tendencia entre 2014 y 2020. Esto puede ser explicado porque se aplicaron medidas básicas con frutos observables a corto plazo, como la limitación de sulfuros en los combustibles, pero que necesitan de reajustes más complejos para continuar la mejora de la calidad del aire. El deterioro de la economía española durante la crisis también ha sido un gran obstáculo a la hora de implantar políticas que permitieran una reducción más sustancial de los niveles de contaminantes en el aire, debido a las limitaciones presupuestarias y los cambios de hábitos desfavorables de la población (Saffari et al., 2013).

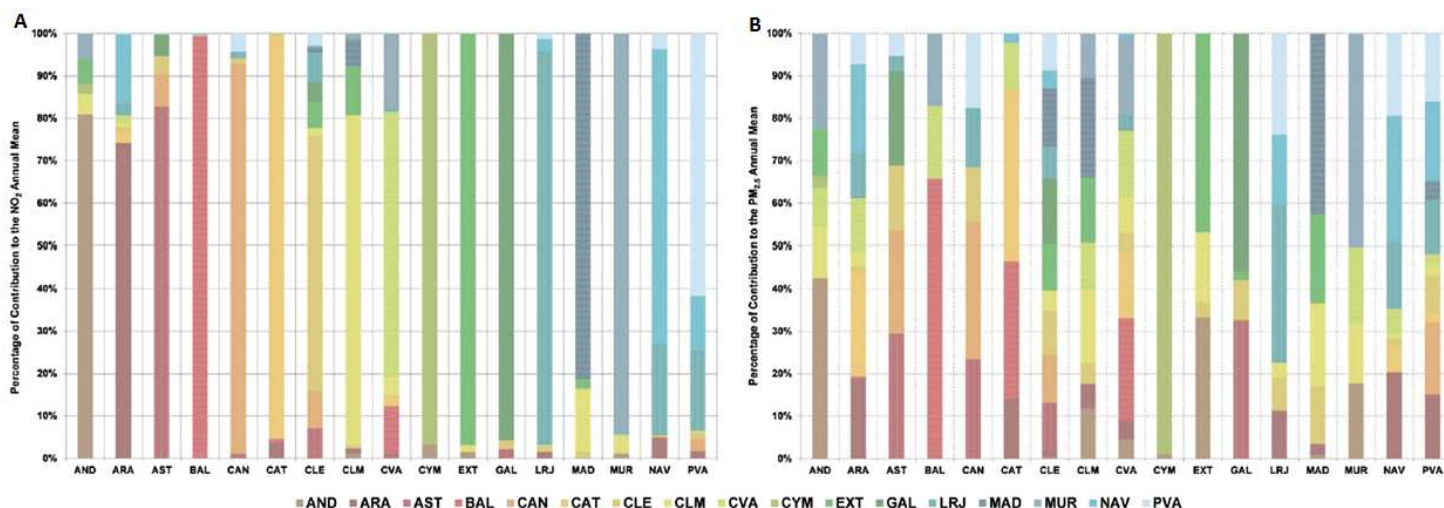
Sin embargo, no hay que olvidar que la situación ha mejorado y la superación de los niveles de contaminación recomendados por esta legislación se ha reducido ampliamente en España. Si lo analizamos por zonas, se puede observar que de las 6 que infringían la legislación referente a las concentraciones horarias de NO<sub>2</sub> en el 2000 ninguna supera estos umbrales desde 2008 (Figura 3a). En el caso de las concentraciones anuales, también se han reducido de 13 en el año 2000 a 5 en el 2020 (Figura 3b). La correlación de este contaminante con el tráfico también se puede observar en estos resultados, ya que las CCAA que muestran mayores infracciones son las que contienen las ciudades más grandes (Cataluña y Madrid). En el caso de las PM<sub>10</sub> la mejora ha sido más limitada, ya que se pasa de las 28 zonas que superaban los umbrales de concentración diaria de PM<sub>10</sub> en el 2000 a 21 en 2020 (Figura 3c) y de 3 a ninguna en el caso de las concentraciones anuales (Figura 3d). Las CCAA que principalmente incumplen la legislación son Andalucía, Asturias, Cataluña, Galicia, Madrid y la Comunidad Valenciana.



**Figura 3.** Número de zonas y CCAA que las contienen que superan los límites establecidos por la legislación por concentraciones horarias de NO<sub>2</sub> (A), anuales de NO<sub>2</sub> (B), diarias de PM<sub>10</sub> (C) y anuales de PM<sub>10</sub> (D). Fuente: Vedrenne et al. 2015.

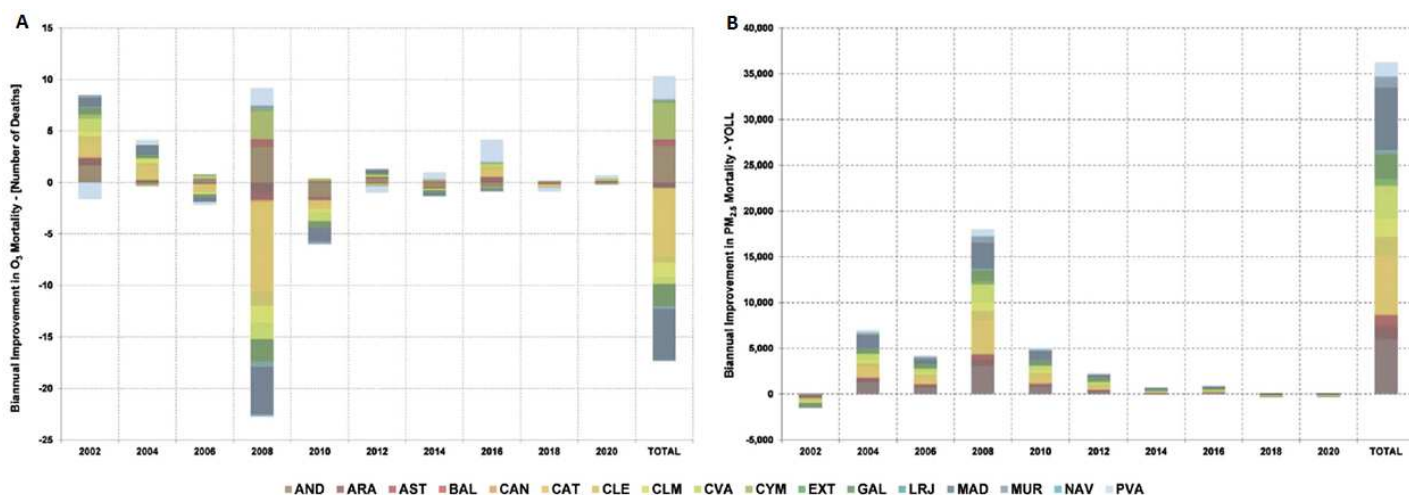
Por otra parte, es importante conocer que las altas concentraciones de contaminantes de estas CCAA por los cuales superan los umbrales pueden ser producto de su actividad y falta de control o por la influencia de otras comunidades. En la Figura 4 se puede observar la procedencia de la contribución a los niveles tanto de NO<sub>2</sub> como de PM<sub>2.5</sub>. Aquí se pueden observar ambos extremos, desde el caso de las Islas Baleares, en las que el 99% de NO<sub>2</sub> procede de ella misma, al País Vasco, el cual sólo genera un 62% del NO<sub>2</sub> que se encuentra en su atmósfera (Figura 4a). Para las PM<sub>2.5</sub> también se muestra un diferente grado de contribución para cada CCAA, aunque no tan variable como en el caso anterior. Por ejemplo, se muestra que Castilla y León aporta no más de un 12% de sus niveles de PM<sub>2.5</sub> totales y que Ceuta y Melilla generan el 98% de las que presentan (Figura 4b). En el caso de este contaminante, las medias anuales son prácticamente el producto de las emisiones producidas por sólo 10 CCAA: Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Extremadura, Galicia, La

Rioja, Madrid, Navarra y el País Vasco. En esta tesitura, es completamente relevante conocer las zonas más problemáticas con el fin de orientar los esfuerzos de las autoridades regionales y locales para reducir las emisiones de los contaminantes, por lo que en España es crucial un análisis por CCAA.



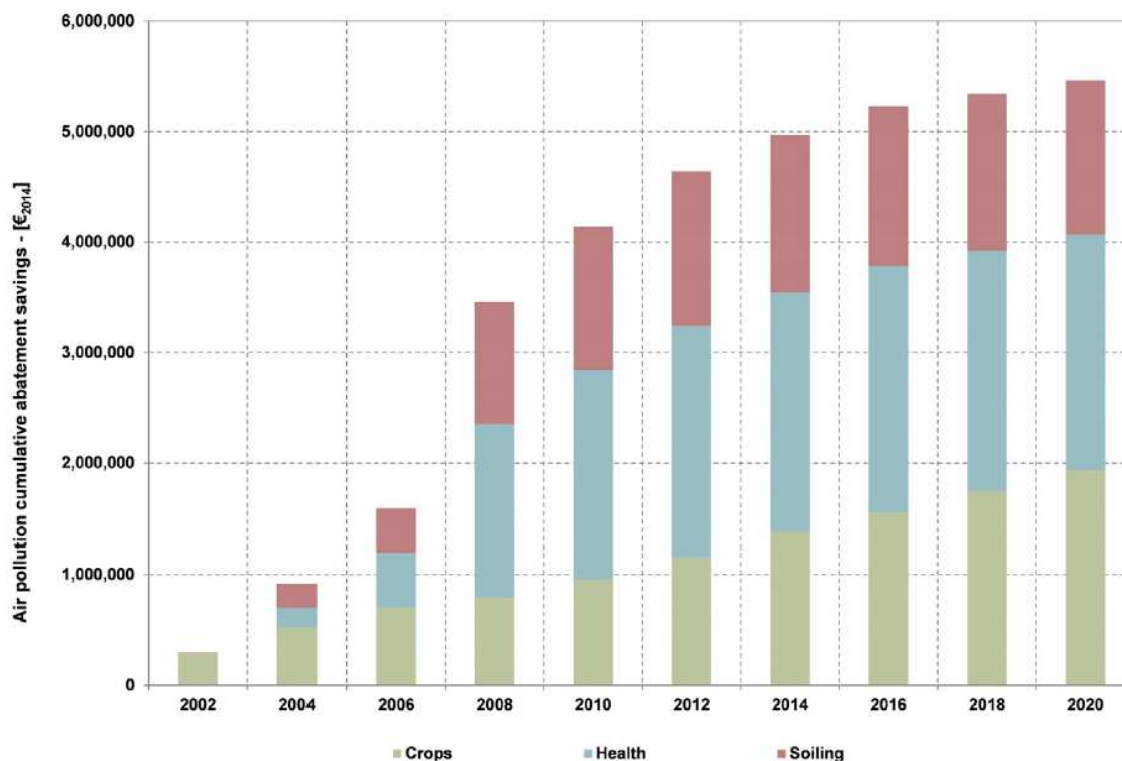
**Figura 4.** Porcentaje de contribución de cada comunidad a los niveles anuales medios de NO<sub>2</sub> (A) y PM<sub>2.5</sub> (B) registrados en las CCAA desde el 2000 al 2020. *Fuente:* Vedrenne et al. 2015.

Con estos datos y la cuantificación de las reducciones de los contaminantes en el aire, se pueden calcular los beneficios reportados en la salud humana. Éstos se apoyan en varios estudios epidemiológicos, como los que se han explicado anteriormente para mostrar el impacto de los contaminantes en la salud pública. Como se puede observar en la Figura 5a, el impacto del O<sub>3</sub> en la mortalidad en España no ha mejorado en el periodo estudiado, siendo especialmente marcado en Andalucía, Cataluña y Madrid. Por otra parte, las mejoras en la salud relacionadas con la disminución de PM<sub>2.5</sub> son producto del descenso de las emisiones de partículas y contaminantes asociados a ellas. En la Figura 5b se puede atisbar una mejoría en prácticamente todos los años, alcanzando la máxima mejora en el 2008. En total, se han estimado 36.271 años ganados en España en el periodo de estudio gracias a las medidas implementadas para el control de la calidad del aire. Las mejoras se ven concentradas en Andalucía (16%), Cataluña (17%), Comunidad Valenciana (9%) y Madrid (18%); las cuales son las CCAA que aglutinan el 47% de la población española en sus centros urbanos.



**Figura 5.** Mejoras en el número de muertes atribuibles al O<sub>3</sub> (A) y en los años de vida perdidos atribuibles a las PM<sub>2.5</sub> (B) entre el 2000 y 2020 por CCAA. *Fuente:* Vedrenne et al. 2015.

Finalmente, este trabajo recoge los costes asociados a estas mejoras de la calidad del aire producidas a partir de la implementación de las medidas comentadas. El coste se puede dividir entre el que se produce por la pérdida de cultivos, la suciedad y el impacto en salud pública. Los beneficios económicos derivados de estas medidas, tanto los ahorros como las ganancias, se estiman en comparación con un escenario de inactividad en el que no se hubiera cambiado nada. Dichos beneficios se pueden interpretar como la cantidad de dinero que evitan desembolsar los inversores (autoridades o particulares) debido a la toma de decisiones en la gestión de la calidad del aire. En la Figura 6 se puede observar que el ahorro total desde el 2000 al 2020 se estima en 5.463.362 euros de 2014, de los cuales aproximadamente un 40% (2.1 millones de euros) proceden de la disminución del impacto sobre la salud humana. De acuerdo a los resultados anteriores, en este aspecto también se encuentra un máximo de mejora entre 2006 y 2008, probablemente asociado a la disminución de años perdidos y DAR. Es destacable que este cálculo sólo considera los DAR, en cuanto el descenso en remuneraciones asociadas al absentismo laboral, y no las discapacidades severas como hospitalizaciones o enfermedades infantiles. Por lo tanto, en este contexto estos números son altamente fiables para España aunque probablemente el impacto económico sea mayor al mostrado.



**Figura 6.** Acumulación de ahorros debidos a la reducción del impacto de la contaminación atmosférica en cultivos, salud humana y suciedad (en términos de euros de 2014). *Fuente:* Vedrenne et al. 2015.

Indudablemente, la implantación de medidas dispuestas a mejorar la calidad del aire ha tenido un amplio impacto en la economía española y en la política social del país en este periodo. El descenso observado en los niveles de NO<sub>2</sub> se ha debido principalmente a las medidas sobre los combustibles de vehículos y los procesos industriales, mientras que la mitigación de las PM está asociada a la generación de energía más limpia y el control del tráfico. Sin embargo, se puede observar que las medidas se han quedado prácticamente obsoletas y ya no presentan una mejora sustancial a la calidad del aire. Por ello, es necesario basarse en estos resultados para desarrollar nuevas políticas que puedan generar una mejora más pronunciada en temas más complicados que los atajados hasta el momento. Un estudio semejante se ha de realizar en la próxima década para evaluar las últimas medidas adoptadas y conocer su alcance. Como se ha comentado anteriormente, el hecho de que estas políticas vayan a retribuir un gran ahorro económico puede facilitar la implantación de medidas más estrictas y un cambio en los hábitos y la concienciación de la población.



## 6. Conclusiones

En este documento se han recogido las informaciones relevantes para cumplir con el objetivo de la medida propuesta de conseguir evaluar el impacto de la calidad del aire en la salud de la población española. Además, se ha tratado de responder a los objetivos planteados con el fin de proporcionar un amplio estudio que permita la toma de decisiones relacionadas con este ámbito con una sólida base científica.

En relación a los problemas de salud relacionados con los contaminantes del aire, se han recogido las diferentes **enfermedades y efectos adversos que pueden provocar en un organismo humano**. En este punto son destacables los **mecanismos de acción de los contaminantes de manera conjunta**. Este hecho permite acercarse y conocer más la situación real de un aire contaminado por diferentes compuestos, alejando así del enfoque de los antiguos análisis que estudia el efecto de los contaminantes por separado. La acción conjunta también permite valorar los efectos que pueden contribuir a una enfermedad relacionada y conocer su ruta de acción, teniendo unos puntos clave sobre los que se puede influir de una manera más eficaz. En este sentido, se han identificado los **grupos de personas más vulnerables** al impacto de la calidad del aire sobre su salud: niños, personas mayores, embarazadas, individuos con problemas respiratorios y cardiovasculares, diabéticos y personas con sobrepeso y obesidad, personas con bajo nivel socioeconómico, fumadores, personas que realizan habitualmente trabajos físicos en el exterior y trabajadores expuestos al tráfico o a polución industrial. De esta manera, las medidas que se tomen teniéndolos en cuenta llevarán consecuentemente a una reducción más eficaz del impacto.

Esta información recopilada se ve apoyada por estudios epidemiológicos de dichas enfermedades que sugieren el impacto que tiene la calidad del aire en diferentes poblaciones. Por otra parte, se han estudiado los métodos que se usan en Europa y en España para **evaluar el impacto de la calidad del aire en la población**, tanto europea como española. **Valorando las ventajas e inconvenientes de cada método de análisis**, se pueden observar la útil información que muestran los diferentes proyectos. Sin embargo, el enfoque que más se aproxima a la situación actual en España es el que ha desarrollado la ENS. Este **método de series temporales ha permitido estudiar y cuantificar** en profundidad un amplio número de enfermedades y



efectos adversos atribuibles a la calidad del aire en territorio español a nivel provincial. Gracias a estos estudios se ha podido determinar, por ejemplo, las más de 70.000 muertes que pueden ser estadísticamente atribuibles a una mala calidad del aire. Este hecho permite observar el impacto que tiene en cada zona y los puntos que necesitan de medidas para mejorar su situación con más urgencia. Sin embargo, estos enfoques se pueden refinar para tener en cuenta la situación de cada territorio y actualizar con los nuevos datos epidemiológicos y conocimiento científico que se disponga.

Por último, se ha podido realizar una síntesis de los estudios económicos relacionados con la contaminación atmosférica en Europa y España. Este estudio del **impacto sobre la economía de la calidad del aire** arroja unos números que pueden ayudar a respaldar **la dirección en la que se deben seguir tomando medidas**. En el caso de España, los estudios europeos más optimistas cifran el coste de la contaminación atmosférica sobre un 3% del PIB, mientras que los años de vida perdidos por los individuos del país por la misma ascienden aproximadamente a 20.000 por año. Además, los estudios exclusivamente españoles sitúan el coste de la contaminación del aire en los 5,5 millones de euros en 2018. En este caso, se puede observar una mejora de la situación gracias a las medidas tomadas en años anteriores y las CCAA que siguen presentando una situación preocupante en este aspecto, como Madrid o Andalucía.

En resumen, esta evaluación del impacto de la calidad del aire muestra su relación con numerosos efectos adversos en el organismo, lo cual provoca unos costes sociales y económicos de una magnitud considerable. Las medidas tomadas parecen mostrar una mejora de la situación, aunque no es totalmente resolutive y hace patente la necesidad de seguir evaluando y controlando la calidad del aire.



## REFERENCIAS

- Abbott** NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ (2010). Structure and function of the bloodbrain barrier. *Neurobiology of Disease* 37:13–25
- Agarwal** A, Makker K, Sharma R (2008). Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: An update. *American Journal of Reproductive Immunology* 59:2–11
- Aguilera** I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea M, Esplugues A, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Tardón A, Sunyer J (2013). Early-Life Exposure to Outdoor Air Pollution and Respiratory Health, Ear Infections, and Eczema in Infants from the INMA Study. *Environmental Health Perspectives* 121:387–392
- Ali** R, Curtis D, Bugler D (2010). General lifestyle survey 2008: Overview report. *Office of National Statistics* (<http://www.ons.gov.uk/ons/rel/ghs/general-lifestyle-survey/2008-report/index.html>)
- Amann** M, Bertok I, Borken-Kleefeld J, Cofala J, Heyes C, Höglund Isaksson L, Klimont Z, Rafaj P, Schöpp W, Wagner F (2012). Environmental improvements of the 2012 revision of the Gothenburg protocol. [CIAM Report 1/2012]. Centre for Integrated Assessment Modelling (CIAM) - International Institute for Applied Systems Analysis (IIASA), Laxenburg.
- Anderson** HR, Atkinson RW, Bremner SA, Carrington J, Peacock J (2007). Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. *Report to Department of Health revised following first review*
- Anderson** JO, Thundiyil JG, Stolbach A (2011). Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology* 8:166–175
- Araneda** S, Commin L, Atlagich M, Kitahama K, Parraguez VH, Pequignot JM, Dalmaz Y (2008). VEGF overexpression in the astroglial cells of rat brainstem following ozone exposure. *NeuroToxicology* 29:920–927
- Arroyo** V, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C (2016). Impact of air pollution and temperatures on adverse birth outcomes: Madrid, 2001–2009. *Environmental Pollution* 218:1154–1161
- Arroyo** V, Linares C, Díaz J (2019a). Premature births in Spain: Measuring the impact of air pollution using time series analyses. *Science of the Total Environment* 660:105–114
- Arroyo** V, Díaz J, Salvador P, Linares C (2019b). Impact of air pollution on low birth weight in Spain: An approach to a National Level Study. *Environmental Research* 171:69–79
- Ballard** C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet* 377:1019–1031
- Bauernfeind** F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, Hornung V (2011). Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cellular and Molecular Life Sciences* 68: 765–783
- Barraza-Villarreal** A, Sunyer J, Hernandez-Cadena L, Escamilla-Nunez M, Sienra-Monge J, Ramírez-Aguilar M, Cortez-Lugo M, Holguin F, Diaz-Sánchez D, Olin AC, Romieu I (2008). Air pollution, airway inflammation, and lung function in a cohort study of Mexico city schoolchildren. *Environ Health Perspectives* 116:832–838
- Bayer-Oglesby** L, Schinder C, Hazenkamp-von Arx ME, Braun-Fahrlander C, Keidel D, Rapp R, Kunzli N, Braendli O, Burdet L, Sally Liu LJ, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U, SAPALDIA Team (2006). Living near main streets and respiratory symptoms in adults: the Swiss Cohort Study on air pollution and lung diseases in adults. *American Journal of Epidemiology* 164:1190–1198
- Bell** ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F (2004). Ozone and short-term mortality in 95 urban communities, 1987–2000. *JAMA* 292:2372–2378
- Berger** A, Zareba W, Schneider A, Rückerl R, Ibalid-Mulli A, Cyrus J, Wichmann HE, Peters A (2006). Runs of ventricular and supraventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48: 1149–1158
- Berglind** N, Bellander T, Forastiere F, von Klot S, Aalto P, Elosua R, Kulmala M, Lanki T, Löwel H, Peters A, Picciotto S, Salomaa V, Stafoggia M, Sunyer J, Nyberg F; HEAPSS Study Group (2009). Ambient air pollution and daily mortality among survivors of myocardial infarction. *Epidemiology* 20:110–118
- BDE** (2014). Tipos de Interés y Tipos de Cambio. Mercado Interbancario, Madrid (<http://www.bde.es/webbde/es/estadis/infoest/tipos/tipos.html>)
- Block** ML, Wu X, Pei Z, Wang T, Li G, Qin L, Wilson B, Yang J, Hong JS, Veronesi B (2004). Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *The FASEB Journal* 18:1618–1620
- Block** ML and Calderón-Garcidueñas L (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences* 32:506–516
- Block** ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, Cory-Slechta DA, Costa D, Diaz-Sanchez D, Dorman DC, Gold D, Gray K, Jeng HA, Kaufman JD, Kleinman MT, Kirshner A, Lawler C, Miller DS, Nadadur S, Ritz B, Semmens EO, Tonelli LH, Veronesi B, Wright RO, Wright R (2012). The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 33:972–984
- Brauer** M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C (2008). A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental Health Perspectives* 116:680–686
- Breitner** S, Stölzel M, Cyrus J, Pitz M, Wölke G, Kreyling W, Küchenhoff H, Heinrich J, Wichmann HE, Peters A (2009). Short-term mortality rates during a decade of improved air quality in Erfurt, Germany. *Environmental Health Perspectives* 117:448–454

- Briet M**, Collin C, Laurent S, Tan A, Azizi M, Agharazii M, Jeunemaitre X, Alhenc-Gelas F, Boutouyrie P (2007). Endothelial function and chronic exposure to air pollution in normal male subjects. *Hypertension* 50:970–976
- Brook RD**, Urch B, Dvonch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, Morishita M, Marsik FJ, Kamal AS, Kaciroti N, Harkema J, Corey P, Silverman F, Gold DR, Wellenius G, Mittleman MA, Rajagopalan S, Brook JR (2009). Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension* 54:659–667
- Brook RD**, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, Whitsel L, Kaufman JD (2010). Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American heart association. *Circulation* 121:2331–2378
- Brook RD**, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I, Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association (2004). Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 109:2655–2671
- Brunekreef B** and Holgate ST (2002). Air pollution and health. *Lancet* 360:1233–1242
- Calabrò P**, Golia E, Yeh E (2011). Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13:4-16
- Calderón-Garcidueñas L**, Azzarelli B, Acuna H, Garcia R, Gambling TM, Osnaya N, Monroy S, Tizapantzi M, Carson JL, Villarreal-calderón A, Rewcastle B (2002). Air pollution and brain damage. *Toxicologic Pathology* 30: 373–389
- Calderón-Garcidueñas L**, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, Dragustinovis I, Franco-Lira M, Aragón-Flores M, Solt AC, Altenburg M, Torres-Jardón R, Swenberg JA (2004). Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicologic Pathology* 32: 650–658
- Calderón-Garcidueñas L**, Solt AC, Henríquez-Roldán, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, Villarreal-Calderón R, Osnaya N, Stone I, García R, Brooks DM, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Delgado-Chávez R, Reed W (2008a). Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid  $\beta$ -42 and  $\alpha$ -synuclein in children and young adults. *Toxicologic Pathology* 36: 289–310
- Calderón-Garcidueñas L**, Villarreal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardón R, Osnaya-Brizuela N, Romero L, Torres-Jardón R, Solt A, Reed W (2008b). Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhalation Toxicology* 20:499–506
- Cameron B** and Landreth GE (2010). Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 37:503–509
- Carmona R**, Díaz J, Mirón IJ, Ortíz C, León I, Linares C (2016). Geographical variation in relative risks associated with cold waves in Spain: the need for a cold wave prevention plan. *Environmental International* 88:103–111
- Carmona R**, Linares C, Recio A, Ortiz C, Días J (2018). Emergency multiple sclerosis hospital admissions attributable to chemical and acoustic pollution: Madrid (Spain), 2001-2009. *Science of the Total Environment* 612:111-118
- Chakraborty S**, Kaushik DK, Gupta M, Basu A (2010). Inflammasome signaling at the heart of central nervous system pathology. *Journal of Neuroscience* 88:1615–1631
- Checa-Vizcaíno MA**, González-Comadran M, Jacquemin B (2016). Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertility and Sterility* 106:897-904
- Chen L**, Nadziejko C (2005). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. *Inhalation Toxicology* 17:217–224
- Chen B** and Kan H (2008). Air pollution and population health: a global challenge. *Environmental Health and Preventive Medicine* 13:94-101
- Chen JC** and Schwartz J (2009). Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *NeuroToxicology* 30: 231–239
- Chuang K**, Chan C, Su T, Lee C, Tang C (2007). The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176:370–376
- Chuang KJ**, Coull BA, Zanobetti A, Suh H, Schwartz J, Stone PH, Litonjua A, Speizer FE, Gold DR (2008). Particulate air pollution as a risk factor for ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 118:1314–1320
- Correia AW**, Pope CA 3rd, Dockery DW, Wang Y, Ezzati M, Dominici F (2013). Effect of air pollution control on life expectancy in the United States: an analysis of 545 U.S. counties for the period from 2000 to 2007. *Epidemiology* 24:23-31
- Crüts B**, van Etten L, Törnqvist H, Blomberg A, Sandström T, Mills NL, Borm PJA (2008). Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers. *Particle and Fibre Toxicology* 5: 11
- Culqui DR**, Linares C, Ortiz C, Carmona R, Díaz J (2017). Association between environmental factors and emergency hospital admissions due to Alzheimer's disease in Madrid. *Science of the Total Environment* 592:451-457
- Dalton TP**, Kerzee JK, Wang B, Miller M, Dieter MZ, Lorenz JN, Shertzer HG, Nerbert DW, Puga A (2001). Dioxin exposure is an environmental risk factor for ischemic heart disease. *Cardiovascular Toxicology* 1:285-298

- Danesh J**, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW (2005). Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA* 294:1799–1809
- de Oliveira BF**, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, Junger WL, Hacon S (2012). Risk assessment of PM(2.5) to child residents in Brazilian Amazon region with biofuel production. *Environmental Health* 11:64-75
- Delfino RJ**, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, Kleinman MT, Vaziri ND, Longhurst J, Zaldivar F, Sioutas C (2008). Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environmental Health Perspective* 116:898–906
- Desqueyroux H**, Pujet J, Prosper M, Squinzai F, Momas I (2002). Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Research* 89:29–37
- Díaz J**, Carmona R, Mirón IJ, Ortiz C, León I, Linares C (2015). Geographical variation in relative risks associated with heat: update of Spain's Heat Wave Prevention Plan. *Environmental International* 85:273-283
- Díaz J**, Ortiz C, Falcón I, Salvador C, Linares C (2018). Short-term effect of tropospheric ozone on daily mortality in Spain. *Atmospheric Environment* 187:107-116.
- Díaz-Sánchez D**, Tsiens A, Fleming J, Saxon A (1997). Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *Journal of Immunology* 158:2406–2413
- Dominici F**, Peng R, Bell M, Pham L, McDermott A, Zeger SL, Samet JM (2006). Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 295:1127–1134
- Donaldson K** and Beswick PS (1996). Free radical activity associated with the surface of the particles: a unifying factor in determining biological activity. *Toxicology Letters* 88:293-8
- EC** (2013). Impact Assessment accompanying the documents Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - a Clean Air Programme for Europe. European Commission (EC), Brussels, Belgium
- EEA** (2016). Air Quality in Europe – 2016 Report (<https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>)
- EEA** (2017). Air Quality in Europe - 2017 Report (<https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2017>)
- European Health Perinatal Report** (2014). Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 (<https://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>)
- Estarlich M**, Ballester F, Davdand P, Llop S, Esplugues A, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Guxens M, Basterrechea M, Tardón A, Sunyer J, Iñiguez C (2016). Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: a Spanish multicenter birth cohort study. *Environmental Research* 147:50–58
- Esteves SC** and Bento FC (2013). Implementation of air quality control in reproductive laboratories in full compliance with the Brazilian Cells and Germinative Tissue Directive. *Reproductive BioMedicine Online* 26:9–21
- Ezzati M**, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360:1347–1360
- Faiz AS**, Rhoads GG, Demissie K, Kruse L, Lin Y, Rich DQ (2012). Ambient air pollution and the risk of stillbirth. *American Journal of Epidemiology* 176:308–316
- Fedorovich SV**, Alekseenko AV, Waseem TV (2010). Are synapses targets of nanoparticles? *Biochemical Society Transactions* 38: 536–538
- Fonken LK**, Xu X, Weil ZM, Chen G, Sun Q, Rajagopalan S, Nelson RJ (2011). Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Molecular Psychiatry* 16:987–995
- Foraster M**, Basagaña X, Aguilera I, Rivera M, Agis A, Bouso L, Deltell A, Marrugat J, Ramos R, Sunyer J, Vila J, Elouisa R, Künzli N (2014). Association of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution with Blood Pressure and Hypertension in an Adult Population-Based Cohort in Spain (the REGICOR Study). *Environmental Health Perspectives* 122:404-412
- Forns J**, Davdand P, Foraster M, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, López-Vicente M, Suades-Gonzalez E, García-Esteban R, EsnaolaM, Cirach M, Grellier J, Basagaña X, Querol X, Guxens M, Nieuwenhuijsen MJ, Sunyer J (2016). Traffic-related air pollution, noise at school, and behavioral problems in Barcelona schoolchildren: a cross-sectional study. *Environmental Health Perspectives* 124:529-535
- Filleul L**, Rondeau V, Cantagrel A, Dartigues JF, Tessier JF (2004). Do subject characteristics modify the effects of particulate air pollution on daily mortality among the elderly? *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 46:1115–1122
- Freedman JE** (2003). CD40-CD40L and platelet function: Beyond hemostasis. *Circulation Research* 92:944–946
- Freire C**, Ramos R, Puertas R, Lopez-Espinosa MJ, Julvez J, Aguilera I, Cruz F, Fernandez MF, Sunyer J, Olea N (2010). Association of traffic-related air pollution with cognitive development in children. *Journal of Epidemiology and Community Health* 64:223–228
- Frutos V**, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, checa-Vizcaíno MA (2014). Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecological Endocrinology* 1:7-13
- Gabay C**, Kushner I (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* 340:448–454
- Ganz P**, Vita JA (2003). Testing endothelial vasomotor function: Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 108:2049–2053
- Gardiner E**, Andrews R, Shen Y, Berndt M (2004). Platelet Interactions in Thrombosis. *IUBMB Life* 56:13–18

- Gauderman J**, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D (2004). The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *NEJM* 351:1057–1067
- Genc S**, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K (2012). The adverse effects of air pollution on the Nervous System. *Journal of Toxicology* Article ID 782462
- Généreux M**, Auger N, Goneau M, Daniel M (2008). Neighbourhood socioeconomic status, maternal education and adverse birth outcomes among mothers living near highways. *Journal of Epidemiology and Community Health* 62:695–700
- Gilboa SM**, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, Herring AH, Fixler DE (2005). Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000. *American Journal of Epidemiology* 162:238–252
- Goldberg MS**, Burnett RT, Yale JF, Valois MF, Brook JR (2006). Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environmental Research* 100:255–267
- Goss C**, Newsom S, Scholdcrout J, Sheppard L, Kaufman J (2004). Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169:816–821
- Greenwell LL**, Moreno T, Jones TP, Richards RJ (2002). Particle induced oxidative damage is ameliorated by pulmonary antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 32:898-905
- Grigg J** (2009). Particulate matter exposure in children. *Proceedings of the American Thoracic Society* 6:564–569
- Guven A**, Kayikci A, Cam K, Arbak P, Balbay O, Cam M (2008). Alterations in semen parameters of toll collectors working at motorways: Does diesel exposure induce detrimental effects on semen? *Andrologia* 40:346–351
- Hansen C**, Neller A, Williams G, Simpson R (2007). Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environmental Research* 103:383–389
- Harding SA**, Sarma J, Josephs DH, Cruden NL, Din JN, Twomey PJ, Fox KA, Newby DE (2004). Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 109:1926–1929
- He M**, Ichinose T, Yoshida S, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R (2010). Urban particulate matter in Beijing, China, enhances allergen-induced murine lung eosinophilia. *Inhalation Toxicology* 22:709–18
- Henneberger A**, Zareba W, Ibalid-Mulli A, Rückerl R, Cyrus J, Couderc JP, Mykings B, Woelke G, Wichmann HE, Peters A (2005). Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environmental Health Perspective* 113:440–446
- Henrotin JB**, Besancenot JP, Bejot Y, Giroud M (2007). Short-term effects of ozone air pollution on ischaemic stroke occurrence: a case-crossover analysis from a 10-year population-based study in Dijon, France. *Occupational and Environmental Medicine* 64:439–445
- Hildebrandt K**, Rückerl R, Koenig W, Schneider A, Pitz M, Heinrich J, Marder V, Frampton M, Oberdörster G, Wichmann HE, Peters A (2009). Short-term effects of air pollution: A panel study of blood markers in patients with chronic pulmonary disease. *Particle and Fibre Toxicology* 6:25
- Hoek G**, Krishnan R, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD (2013). Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environmental Health* 12:43-58
- Hoek G**, Pattenden S, Willers S, Antova T, Fabianova E, Braun-Fahrländer C, Forastiere F, Gehring U, Luttmann-Gibson H, Grize L, Heinrich J, Houthuijs D, Janssen N, Katsnelson B, Kosheleva A, Moshhammer H, Neuberger M, Privalova L, Rudnai P, Speizer F, Slacgrova H, Tomaskova H, Zlotkowska R, Fletcher T (2012). PM<sub>10</sub> and children's respiratory symptoms and lung function in the PATY study. *European Respiratory Journal* 40:538–547
- Hogg J**, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott W, Buzatu L, Cherniak RM, Rogers RM, Sciruba FC, Coxson HO, Paré PD (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 350(26):2645–2653
- Holland M**, Pye S, Jones G, Hunt A, Markandya A (2013). The Alpha Benefit Assessment Model-EC4MACS Modelling Methodology.
- Holland M** (2014b). Cost-benefit Analysis of Final Policy Scenarios for the EU Clean Air Package. (<http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/TSAP%20CBA.pdf>)
- Holland M**, Hunt A, Hurley F, Navrud S, Watkiss P (2005). Methodology for the cost-benefit analysis for CAFE: volume 1: overview of methodology. *AEA Technology Environment*, Didcot
- Holland M**, Wagner A, Hurley F, Miller B, Hunt A (2011). Cost Benefit Analysis for the Revision of the National Emission Ceilings Directive: Policy Options for revisions to the Gothenburg Protocol to the UNECE Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution. *Report to European Commission* ED47788.
- Holland M**, Spadaro J, Misra A, Pearson B (2014a). Costs of air pollution from European industrial facilities 2008-2012. *Copenhagen: European Environment Agency*
- Huang YC** and Ghio AJ (2006). Vascular effects of ambient pollutant particles and metals. *Current Vascular Pharmacology* 4:199-203
- Hwang BF** and Jaakkola JJ (2008). Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environmental Health Perspectives* 116:1411–1415
- IHME** (2013). Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010) – ambient air pollution risk model 1990–2010. Seattle, WA, Institute for Health Metrics and Evaluation (<http://ghdx.healthmetricsandevaluation.org/record/global-burden-disease-study-2010-gbd-2010-ambient-air-pollution-risk-model-1990-2010>)
- Illum L** (2004). Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56:3–17

- Iñiguez C**, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Murcia M, Llop S, Plana A, Amorós R, Rebagliato M (2012). Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occupational and Environmental Medicine* 69:736-744
- Iñiguez C**, Esplugues A, Sunyer J, Basterrechea M, Fernández-Somoano A, Costa O, Estarlich M, Aguilera I, Lertxundi A, Tardón A, Guxens M, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F (2016). Prenatal exposure to NO<sub>2</sub> and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environmental Health Perspectives* 124:235-242
- Jerrett M**, Brunett RT, Pope CA, Ito K, Thurston G, Krewski D, Shi Y, Calle E, Thun M (2009a). Long-term ozone exposure and mortality. *New England Journal of Medicine* 360:1085-1095
- Jerrett M**, Finkelstein MM, Brook JR, Arain MA, Kanaroglou P, Stieb DM, Gilbert NL, Verma D, Finkelstein N, Chapman KR, Sears MR (2009b). A cohort study of traffic-related air pollution and mortality in Toronto, Ontario, Canada. *Environmental Health Perspectives* 117:772-777
- Johnson JY**, Rowe BH, Villeneuve PJ (2010). Ecological analysis of long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of stroke in Edmonton, Alberta, Canada. *Stroke* 41:1319-1325
- Jomova K**, Vondrakova D, Lawson M, Valko M (2010). Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry* 345:91-104
- Kaaja RJ** and Greer IA (2005). Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 294:2751-2757
- Kampa M** and Castanas E (2008). Human health effects of air pollution. *Environmental Pollution* 151:362-367
- Katsouyanni K** (2003). Ambient air pollution and health. *British Medical Bulletin*, 68:143-156
- Katsouyanni K**, Samet JM, Anderson HR, Atkinson R, Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Touloumi G, Burnett RT, Krewski D, Ramsay T, Dominici F, Peng RD, Schwartz J, Zanobetti A, HEI Health Review Committee (2009). Air Pollution and Health: a European and North American Approach (APHENA). *Health Effects Institute HEI Research Report* 142:5-90
- Kelly FJ** (2003). Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational and Environmental Medicine* 60:612-6
- Khandoga A**, Stampfl A, Takenaka S, Schulz H, Radykewicz R, Kreyling W, Krombach F (2004). Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109:1320-1325
- Khoudja RY**, Xu Y, Li T, Zhou C (2013). Better IVF outcomes following improvements in laboratory air quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 30:69-76
- Kim YK**, Jung JS, Lee SH, Kim YW (1997). Effects of antioxidants and Ca<sup>2+</sup> in cisplatin-induced cell injury in rabbit renal cortical slices. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 146:261-269
- Krzyzanowski M**, Kuna-Dibbert B, Schneider J (Eds.) (2005). Health Effects of Transport-Related Air Pollution. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen
- Laden F**, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW (2006). Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173:667-672
- Le Tertre A**, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, Vonk JM, Bellini A, Atkinson R, Ayres JG, Sunyer J, Schwartz J, Katsouyanni K (2002). Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *Journal of Epidemiology & Community Health* 56: 773-779
- Legro RS**, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, Liao D (2010). Effect of air quality on assisted human reproduction. *Human Reproduction* 25:1317-1324
- Lelieveld J**, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A (2015). The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 525:367-371
- Lim SS**, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, AlMazroa MA, Amann M, Anderson HR (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2224-2260
- Linares C** and Diaz J (2010). Short-term effect of PM<sub>2.5</sub> on daily hospital admissions in Madrid (2003-2005). *International Journal of Environmental Health Research* 20:129-140
- Linares C** and Diaz J (2010). Short-term effect of concentrations of fine particulate matter on hospital admissions due to cardiovascular and respiratory causes among the over-75 age group in Madrid, Spain. *Public Health* 124:28-36
- Linares C**, Culqui D, Carmona R, Ortiz C, Díaz J (2017). Short-term association between environmental factors and hospital admissions due to dementia in Madrid. *Environmental Research* 157:214-220
- Linares C**, Falcón I, Ortiz C, Díaz J (2018). An approach estimating the short-term effect of NO<sub>2</sub> on daily mortality in Spanish cities. *Environmental International* 116:18-28
- Lippmann M**, Chen LC, Gordon T, Ito K, Thurston GD (2013). National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: Integrated Epidemiologic and Toxicologic Studies of the Health Effects of Particulate Matter Components. *Health Effects Institute Research Report* 177:127-166.
- Lisabeth LD**, J. D. Escobar JD, J. T. Dvornich JT, Sánchez BN, Majersik KK, Brown DL, Smith MA, Morgenstern LB (2008). Ambient air pollution and risk for ischemic stroke and transient ischemic attack. *Annals of Neurology* 64: 53-59
- Ljungman PL**, Berglind N, Holmgren C, Gadler F, Edvardsson N, Pershagen G, Rosenqvist M, Sjögren B, Bellander T (2008). Rapid effects of air pollution on ventricular arrhythmias. *European Heart Journal* 29:2894-2901
- López-Villarrubia E**, Ballester F, Iñiguez C, Peral N (2010). Air pollution and mortality in the Canary Islands: a timeseries analysis. *Environmental Health* 9:8
- Luc G**, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Bard JM, Elkhailil L, Fruchart JC, Ducimetiere P; PRIME Study

- Group (2003). Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 170:169–176
- Lynch M** (2009). The multifaceted profile of activated microglia. *Molecular Neurobiology* 40:139–156,
- MAGRAMA** (2014). Sistema Español de Inventario (SEI)-2011 (Madrid).
- Mahalingaiah S**, Hart JE, Laden F, Farland LV, Hewlett MM, Chavarro J, Aschengray A, Missmet SA (2016). Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Human Reproduction* 31:638–647
- Makri A** and Stilianakis NI (2008). Vulnerability to air pollution health effects. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 211:326–336
- Martinelli N**, Girelli D, Cigolini D, Sandri M, Ricci G, Rocca G, Oliveiri O (2012). Access rate to the emergency department for venous thromboembolism in relationship with coarse and fine particulate matter air pollution. *PLoS One* 7:e34831
- Mateen FJ** and Brook RD (2011). Air pollution as an emerging global risk factor for stroke. *Journal of the American Medical Association* 305: 1240–1241
- McConnell R**, Berhane K, Gilliland F, London S, Vora H, Avol E, Gauderman WJ, Margolis HG, Lurmann F, Thomas DC, Peters JM (1999). Air pollution and bronchitic symptoms in southern California children with asthma. *Environ Health Perspectives* 107:757–760
- McConnell R**, Berhane K, Gilliland F, Molitor J, Thomas D, Lurmann F, Avol E, Gauderman WJ, Peters JM (2003). Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168:790–797
- Migliore L** and Coppede F (2009). Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research*:73–84
- Miller K**, Siscovick D, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan J, Anderson GL, Kaufman JD (2007). Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *NEJM* 356:447–458
- Mohorovic L**, Petrovic O, Haller H, Micovic V (2010). Pregnancy loss and maternal methemoglobin levels: an indirect explanation of the association of environmental toxics and their adverse effects on the mother and the fetus. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 7:4203–4212
- Morales E**, García-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, Martínez-López de Dicastillo M, Zabaleta C, Sunyer J (2015). Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 70:64–73
- Mordukhovich I**, Wilker E, Suh H, Wright R, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J (2009). Black carbon exposure, oxidative stress genes, and blood pressure in a repeated-measures study. *Environmental Health Perspective* 117:1767–1772
- Morris R** (2001). Airborne particulates and hospital admissions for cardiovascular disease: a quantitative review of the evidence. *Environmental Health Perspectives* 109:495–500
- MSCBS** (2018). Plan Nacional de Actuaciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud ([https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaBoral/planAltasTemp/2018/docs/Plan\\_Nacional\\_de\\_Exceso\\_de\\_Temperaturas\\_2018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaBoral/planAltasTemp/2018/docs/Plan_Nacional_de_Exceso_de_Temperaturas_2018.pdf))
- MSSSI** (2017). Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016 ([https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe\\_Anual\\_SNS\\_2016\\_general.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anual_SNS_2016_general.pdf))
- Nemmar A**, Hoylaerts M, Hoet P, Dinsdale D, Smith T, Xu H, Vermeylen J, Nemery B (2002). Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166:998–1004
- Nieuwenhuijsen MJ**, Basagaña X, Davvand P, Martínez D, Cirach M, Beelen R, Jacquemin B (2014). Air pollution and human fertility rates. *Environment International* 70:9–14
- Nordenhall C**, Pourazar J, Ledin M, Levin J, Sandstrom T, Adelroth E (2001). Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *European Respiratory Journal* 17:909–915
- OECD** (2015). Health at a Glance 2015. ([https://doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en))
- O'Donnell MJ**, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenien GA (2011). Fine particulate air pollution (PM<sub>2.5</sub>) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology* 22:–431
- O'Neill MS**, Veves A, Sarnat JA, Zanobetti A, Gold DR, Economides PA, Horton ES, Schwartz J (2007). Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: A mechanism for susceptibility. *Occupational and Environmental Medicine* 64:373–379
- Ostro BD** (1987). Air pollution and morbidity revisited: a specification test. *Journal of Environmental Economics Management* 14:87–98
- Ortiz C**, Linares C, Carmona R, Díaz J (2017). Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environmental Pollution* 224:541–551
- Panasevich S**, Leander K, Rosenlund M, Ljungman P, Bellander T, de Faire U, Pershagen G, Nyberg F (2009). Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. *Occupational and Environmental Medicine* 66:747–753
- Park EJ**, Roh J, Kim Y, Park K, Kim DS, Yu SD (2011). PM<sub>2.5</sub> collected in a residential area induced Th1-type inflammatory responses with oxidative stress in mice. *Environmental Research* 111:348–55
- Peters A**, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W (2001). Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *European Heart Journal* 22:1198–1204
- Perez L**, Tobias A, Querol X, Künzli N, Pey J, Alastuey A, Viana M, Valero N, González-Cabré M, Sunyer J (2008). Coarse particles from Saharan dust and daily mortality. *Epidemiology* 19:800–807
- Perin PM**, Maluf M, Czeresnia CE, Januario DANF, Saldiva PHN (2010). Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of

- the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility* 93:301–303
- Perin PM**, Maluf M, Czeresnia CE, Januario DANF, Saldiva PHN (2010). Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27:371–382
- Peters A**, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, Reed W, Rothen-Rutishauer B, Schürch S, Schulz H (2006). Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Particle and Fibre Toxicology* 3: 13
- Phipps RP** (2000). Atherosclerosis: The emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *PNAS* 97:6930–6932
- Pietropaoli A**, Frampton M, Hyde R, Morrow P, Oberdorster G, Cox C, Speers DM, Frasier LM, Chalupa DC, Huang LS, Utell MJ (2004). Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhalation Toxicology* 16:59–72
- Pope CA III**, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD (2002). Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287:1132–41
- Pope C**, Burnett R, Thurston G, Thun M, Calle E, Krewski D, Godleski JJ (2004). Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution. *Circulation* 109:71–77
- Pope C**, Muhlestein J, May H, Renlund D, Anderson J, Horne BD (2006). Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation* 114:2443–2448
- Pope CA** and Dockery DW (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *Journal of the Air & Waste Management Association* 56:709–742.
- Power MC**, Weisskopf MG, Alexeeff SE, Coull BA, Spiro A, Schwartz J (2011). Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environmental Health Perspectives* 119:682–687
- Pun PBL**, Lu J, Moolchala S (2009). Involvement of ROS in BBB dysfunction,” *Free Radical Research* 43:348–364
- Ranft U**, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U (2009). Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environmental Research* 109: 1004–1011
- Ransohoff RM** and Cardona AE (2010). The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* 468:253–262
- Ridker PM**, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767–1772
- Riva D**, Magalhães C, Lopes A, Lanças T, Mauad, Malm O, Valença SS, Saldiva PH, Faffe DS, Zin WA (2011). Low dose of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment
- Rivera M**, Basagaña X, Aguilera I, Foraster M, Agis D, de Groot E, Perez L, Mendez MA, Bouso L, Targa J, Ramos R, Sala J, Marrugat J, Elousa R, Künzli N (2013). Association between Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Subclinical Atherosclerosis: The REGICOR Study. *Environmental Health Perspectives* 121:223-231
- Rubes J**, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD (2005). Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Human Reproduction* 20:2776–2783
- Rückerl R**, Phipps RP, Schneider A, Frampton M, Cyrus J, Oberdörster G, Wichmann HE, Peters A (2007b). Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease—results from a prospective panel study. *Particle and Fibre Toxicology* 4:1
- Rückerl R**, Schneider A, Breitner S, Cyrus J, Peters A (2011). Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhalation Toxicology* 23:555-592
- Rundell KW**, Hoffman JR, Caviston R, Bulbulian R, Hollenbach AM (2007). Inhalation of ultrafine and fine particulate matter disrupts systemic vascular function. *Inhalation Toxicology* 19:133–140
- Saffari A**, Daher N, Samara C, Voutsas D, Kouras A, Manoli E, Karagkiozidou O, Vlachokostas C, Moussiopoulos N, Shafer MM, Schauer JJ, Sioutas C (2013). Increased biomass burning due to the economic crisis in Greece and its adverse impact on wintertime air quality in Thessaloniki. *Environmental Science and Technology* 47:13312-13320
- Samet J**, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Zeger S (2000). Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *NEJM* 343:1742–1749
- Samoli E**, Toloumi G, Zanobetti A, Le Tertre A, Schindler C, Atkinson R, Vonk J, Rossi G, Saez M, Rabczenko D, Schwartz J, Katsouyanni K (2003). Investigating the dose–response relation between air pollution and total mortality in the APHEA-2 multicity project. *Occupational and Environmental Medicine* 60:977–982
- Samoli E**, Stafoggia M, Rodopoulo S, Ostro B, Declercq C, Alessandrini E, Díaz J, Karanasiou A, Kelessis AG, Le Tertre A, Pandolfi P, Randi G, Scarinzi C, Zauli-Sajani S, Katsouyanni K, Forastiere F, MED-PARTICLES Study group (2013). Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environmental Health Perspectives* 121:932–938
- Sang N**, Yun Y, Li H, Hou L, Han M, Li G (2010). SO<sub>2</sub> Inhalation contributes to the development and progression of ischemic stroke in the brain. *Toxicological Sciences* 114:226–236
- Schindler C**, Keidel D, Gerbase MW, Zemp E, Bettschart R, Brändli O, Brutsche MH, Burdet L, Karrer W, Knöpfli B, Pons M, Rapp R, Bayer-Oglesby L, Künzli N, Schwartz J, Liu LJS, Ackermann-Liebrich U, Rochat T, SAPALDIA Team (2009). Improvements in PM<sub>10</sub> exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of



- Swiss adults (SAPALDIA). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179:579–587
- Schneider** A, Neas LM, Graff DW, Herbst MC, Cascio WE, Schmitt MT, Buse JB, Peters A, Devlin RB (2010). Association of cardiac and vascular changes with ambient PM<sub>2.5</sub> in diabetic individuals. *Particle and Fibre Toxicology* 7:14
- Schwartz** J (2016). The year of ozone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 193:1077–1079
- Selevan** SG, Borkovec L, Slott VL, Zudová Z, Rubes J, Evenson DP, Perreault SD (2000). Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environmental Health Perspectives* 108:887–894
- Shulman** JM, de Jager PL, Feany MB (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology* 6:193–222
- Sigaud** S, Goldsmith CA, Zhou H, Yang Z, Fedulox A, Imrich A, Kobzik L (2007). Air pollution particles diminish bacterial clearance in the primed lungs of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 223:1–9
- Sun** Q, Yue P, Kirk RI, Wang A, Moatti D, Jin X, Lu B, Schecter AD, Lippmann M, Gordon T, Chen LC, Rajagopalan S (2008). Ambient air particulate matter exposure and tissue factor expression in atherosclerosis. *Inhalation Toxicology* 20:127–137
- Slama** R, Morgenstern V, Cyrus J, Zutavern A, Herbarth O, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group (2007). Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: A study relying on a land-use regression exposure model. *Environmental Health Perspectives* 115:1283–1292
- Slama** R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R (2013). Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology* 24:871–879
- Slaughter** J, Lumley T, Sheppard L, Koenig J, Shapiro G (2003). Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 91:346–353
- Sofroniew** MV and Vinters HV (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica* 119:7–35
- Sunyer** J (2008). The neurological effects of air pollution in children. *European Respiratory Journal* 32:535–537
- Sun** Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, Aguinaldo JGS, Fayad ZA, Fuster V, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S (2005). Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA* 294:3003–3010
- Takeda** K, Tsukue N, Yoshida S (2004). Endocrine-disrupting activity of chemicals in diesel exhaust and diesel exhaust particles. *Environmental Science* 11:33–45
- Tian** L, Qiu H, Sun S, Tsang H, Chan KP, Leung WK (2017). Association between emergency admission for peptic ulcer bleeding and air pollution: a case-crossover analysis in Hong Kong's elderly population. *The Lancet Planetary Health* 1:74–81
- Tobias** A, Díaz J, Saez M, Alberdi JC (2001). Use of poisson regression and boxjenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *European Journal of Epidemiology* 17:765–771
- Tomei** G, Ciarrocca M, Bernardini A, Capozzella A, Rosati MV, Anzelmo V, caciari T, Cardella C, Monti C, Tomei F (2007). Plasma 17-alpha-OH-progesterone in male workers exposed to traffic pollutants. *Industrial Health* 45:170–176
- Touloumi** G, Katsouyanni K, Zmirou D, Schwartz J, Spix C, Ponce de Leon A, Tobias A, Quennel, Rabeczenko D, Bacharova L, Bisanti L, Vonk JM, Ponka A (1997). Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. Air pollution and health: a European approach. *American Journal of Epidemiology* 146:177–85
- Toren** K, Bergdahl I, Nilsson T, Jarvholm B (2007.) Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischaemic heart disease and cerebrovascular disease. *Occupational and Environmental Medicine* 64:515–519
- Turner** MC, Krewski D, Pope CA 3rd, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ (2011). Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184:1374–81
- Tuomisto** JT, Wilson A, Evans JS, Tainio M (2008). Uncertainty in mortality response to airborne fine particulate matter: combining European air pollution experts. *Reliability Engineering & System Safety* 93:732–744.
- Valavanidis** A, Fiotakis K, Bakeas E, Vlahogianni T (2005). Electron paramagnetic resonance study of the generation of reactive oxygen species catalysed by transition metals and quinoid redox cycling by inhalable ambient particulate matter. *Redox Report* 10:37–51
- Vedrenne** M, Borge R, Lumbreras J, Rodríguez ME (2014). Evaluation of air quality impacts with an integrated assessment model for Spain. In: Mitto, T., Fallmann, J., Mikolajczyk, U., Suppan, P., Singh, V., Sokhi, R.S. (Eds.), Proceedings of the 9th International Conference on Air Quality — Science and Application. ISBN: 978-1-909291-20-1
- Vedrenne** M, Borge R, Lumbreras J, Conlan B, Rodríguez ME, de Andrés JM, de la Paz D, Pérez J, Narros A (2015). An integrated assessment of two decades of air pollution policy making in Spain: Impacts, costs and improvements. *Science of The Total Environment* 527:351–361
- Vidale** S, Bonanomi A, Guidotti M, Arnaboldi M, Sterzi R (2010). Air pollution positively correlates with daily stroke admission and in hospital mortality: a study in the urban area of Como, Italy. *Neurological Sciences* 31:179–182
- Villar** J, Abalos E, Carroli G, Giordano D, Wojdyla D, Piaggio G, Campodonico L, Gülmezoglu M, Lumbiganon P, Bergsjø P, Baáqeel H, Farnot U, Bakketeig L, Al-Mazrou Y, Kramer M; World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group (2004). Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 104:78–87
- Volk** HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R (2011). Residential proximity to freeways and autism

- in the CHARGE study. *Environ Health Perspectives* 119:873-877
- Wang J**, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li Wei, Gu Y, Li Y, Ge C, Zhou G, Li B, Zhao Y, Chai Z, chen C (2008). Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Toxicology* 254:82–90
- Wang B**, Feng WY, Wang M, Shi JW, Zhang F, Ouyang H, Zhao YL, Chai ZF, Huang YY, Xie YN, Wang HF, Wang J (2007). Transport of intranasally instilled fine Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> particles into the brain: microdistribution, chemical states, and histopathological observation. *Biological Trace Element Research* 118:233–243
- Weinmayer G**, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F (2010). Short-term effects of PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives* 118:449–457
- Welge-Lüssen A** (2009). Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss," *B-ENT* 5:129–132
- Wellenius G**, Schwartz J, Mittleman M (2005). Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among Medicare beneficiaries. *Stroke* 36:2549–2553
- Widlansky ME**, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA (2003). The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 42:1149–116
- WHO** (2004). United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates.
- WHO** (2005). Effects of air pollution on children's health and development - A review of the evidence. WHO report.
- WHO** (2006). Systematic review of air pollution, a global update.
- WHO Regional Office for Europe** (2013). Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-risks-of-air-pollution-in-europe-hrapie-project-recommendations-for-concentrationresponse-functions-for-costbenefit-analysis-of-particulate-matter,-ozone-and-nitrogen-dioxide>)
- WHO** (2013). Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project ([http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/193108/REVIHAAP-Finaltechnical-report.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Finaltechnical-report.pdf))
- WHO and OECD** (2015). Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: Clean air, health and wealth. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe
- Woodruff TJ**, Grillo J, Schoendorf KC (1997). The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environmental Health Perspectives* 105:608–12
- Wu TF** and Chu DS (2008). Sperm chromatin: Fertile grounds for proteomic discovery of clinical tools. *Molecular & Cellular Proteomics* 7:1876–1886
- Xilouri M** and Stefanis L (2010). Autophagy in the central nervous system: implications for neurodegenerative disorders. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets* 9:701–719
- Xing WJ**, Kong FJ, Li GW, Qiao k, Zhang WH, Zhang L, Bai SZ, Xi YH, Tian Y, Ren H, Wu LY, Wang R, Xu CQ (2011). Calcium-sensing receptors induce apoptosis during simulated ischaemia-reperfusion in Buffalo rat liver cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 38:605-12
- Xing YF**, Xu YH, Shi MH, Lian YX (2016). The impact of PM<sub>2.5</sub> on the human respiratory system. *Journal of Thoracic Disease* 1:E69-E74
- Yorifuji T**, Kawachi I, Sakamoto T, Doi H (2011). Associations of outdoor air pollution with hemorrhagic stroke mortality. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53: 124–126
- Zanchi AC**, Venturini CD, Saiki M, Nascimento-Saldiva PH, Tannhauser-Barros HM, Rhoden CR (2008). Chronic nasal instillation of residual-oil fly ash (ROFA) induces brain lipid peroxidation and behavioral changes in rats. *Inhalation Toxicology* 20:795–800
- Zhang P**, Hatter A, Liu B (2007). Manganese chloride stimulates rat microglia to release hydrogen peroxide. *Toxicology Letters* 173: 88–100