

LA EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN SALUD DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

EVALUATION OF THE IMPACT OF AIR POLLUTION ON HEALTH

Ferran Ballester Díez *, en nombre del Grupo APHEIS **

Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, EVES

RESUMEN

En los últimos años un número importante de estudios realizados en distintas ciudades han encontrado que, aún por debajo de los niveles de calidad del aire considerados como seguros, los incrementos de los niveles de la contaminación atmosférica se asocian con efectos nocivos sobre la salud. La epidemiología ha jugado un papel crucial en la evaluación de impacto en salud de la contaminación atmosférica al proporcionar pruebas de la asociación en poblaciones humanas en condiciones naturales. Por su parte la toxicología y las ciencias clínicas aportan pruebas convincentes acerca de los mecanismos etiopatogénicos de dichas asociaciones.

El propósito de la evaluación de impacto en salud es cuantificar el número esperado de personas con un efecto en salud que puede ser atribuido a una situación específica de exposición. En Europa, desde hace tres años, el proyecto APHEIS, en el que participan 26 ciudades, ha establecido un sistema de vigilancia en salud ambiental que incluye una base de datos de contaminación atmosférica y salud. Con ello se pretende cuantificar los efectos de la contaminación atmosférica en la salud pública a nivel local, nacional y europeo así como distribuir informes estandarizados sobre el impacto de la contaminación atmosférica en salud pública.

PALABRAS CLAVE: contaminación atmosférica, evaluación de impacto en salud, epidemiología, APHEIS.

INTRODUCCIÓN

A pesar de ser un riesgo ambiental conocido desde antiguo, la exposición a contaminación atmosférica ha pasado a ser uno de los problemas de salud pública que más atención recibe. Desde principios de la pasada década, un número importante de estudios realizados en distintas ciudades han encontrado que, aún por debajo de los niveles de calidad del aire considerados como seguros, los incrementos de los niveles de la contaminación atmosférica se asocian con efectos nocivos sobre la salud. Entre estos estudios destacan el proyecto APHEA^{1,2} (Air Pollution and Health: an European Assessment) en el que participan 35 ciudades europeas y el estudio NM-

ABSTRACT

In recent years, an important number of studies, carried out in different cities, have found that, even below air quality levels considered as safe, increases in the levels of air pollution are associated with harmful effects on health. Epidemiology has played a major role in the evaluation of the impact of air pollution on health, since it provides proofs of the association among human populations within natural conditions. Also, toxicology and clinical sciences provide convincing proofs on the etiopathogenic mechanisms of such associations.

The purpose of the evaluation of impact on health is to quantify the expected number of people whose health is affected due to a specific exposure situation. In Europe, since three years ago, the APHEIS project, with 26 participating cities, has established an environmental health surveillance system which includes a database of air pollution and health. This is aimed at quantifying the effects of air pollution on public health at local, national and European levels, as well as distributing standardised reports about air pollution impact on public health.

KEY WORDS: air pollution, health impact assessment, epidemiology, APHEIS

MAPS (National Mortality and Morbidity Air Pollution Study)^{3,4} que incluye las 100 ciudades estadounidenses de mayor población. En España, el proyecto EMECAM ha evaluado la asociación de la contaminación atmosférica con la salud en 14 ciudades⁵.

Un estudio reciente llevado a cabo en Francia, Suiza y Austria⁶ indica que el 6% de la mortalidad y un número muy importante de nuevos casos de enfermedades respiratorias en estos países puede ser atribuido a la contaminación atmosférica. La mitad de este impacto es debido a la contaminación emitida por los vehículos a motor. Por

Correspondencia: Ferran Ballester, Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, EVES, C/ Juan de Garay, 21. 46017 Valencia. Tel.: 963 86 93 61. Fax: 963 8693 70. Correo electrónico: ballester_fer@gva.es

** **Convenio:** El programa APHEIS está financiado por la Comisión Europea, DG SANCO, Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades relacionadas con la contaminación, y por las instituciones participantes.

otro lado, aumenta la preocupación sobre los posibles riesgos de agentes para los que no existe una evaluación satisfactoria. En definitiva, importantes sectores de la población se encuentran expuestos a contaminantes atmosféricos con posibles repercusiones negativas sobre su salud. Y todo ello a pesar del ajuste de las normas de emisión de contaminantes, el mayor control de los niveles de contaminación atmosférica y el descenso de los niveles de ciertos tipos de contaminantes.

Debido a la importancia del problema, los políticos y responsables de los servicios, profesionales de salud pública y de medio ambiente y los ciudadanos necesitan información, comprensible y actualizada, sobre contaminación atmosférica y salud pública a que les ayude a tomar decisiones informadas sobre las cuestiones políticas, profesionales e individuales que les interesan. Sin embargo, en muchos países de Europa y, especialmente en España, las funciones de vigilancia y control de los riesgos ambientales se han ido alejando de los Servicios de Salud Pública. Esto ha llevado, entre otras consecuencias, a una falta de coordinación en las estrategias de los servicios de salud pública y medio ambiente y a un desconocimiento técnico sobre la manera de controlar y ayudar a resolver los problemas relacionados con los riesgos ambientales.

En Europa, desde hace tres años, el proyecto APHEIS^{7,8} en el que participan 26 ciudades, intenta dar respuesta a dicha necesidad por medio de la creación de un sistema de vigilancia en salud ambiental en Europa que incluya una base de datos comprensiva de contaminación atmosférica y salud. Con ello se pretende cuantificar los efectos de la contaminación atmosférica en la salud pública a nivel local, nacional y europeo así como distribuir informes estandarizados sobre el impacto de la contaminación atmosférica en salud pública.

Los objetivos de esta ponencia son:

- Presentar una síntesis de los efectos probados de la contaminación atmosférica sobre la salud.
- Presentar los elementos fundamentales, concepto y método, de la evaluación de impacto en salud relacionado con la contaminación atmosférica.
- Presentar el proyecto APHEIS y los resultados de la evaluación de impacto ambiental del proyecto.
- Discutir acerca de las asunciones y limitaciones de la evaluación de impacto ambiental de la contaminación atmosférica, así como de las perspectivas y necesidades de futuro.

Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud

La epidemiología juega un papel crucial en la evaluación de impacto en salud al proporcionar pruebas de la asociación en poblaciones humanas en condiciones naturales. Además, aporta la estimación de las funciones de exposición-respuesta. Por su parte la toxicología y las ciencias clínicas aportan pruebas convincentes acerca de los mecanismos etiopatogénicos de dichas asociaciones.

Entre los estudios epidemiológicos que han aportado información relevante sobre la relación de la contaminación atmosférica con la salud destacan los que han utili-

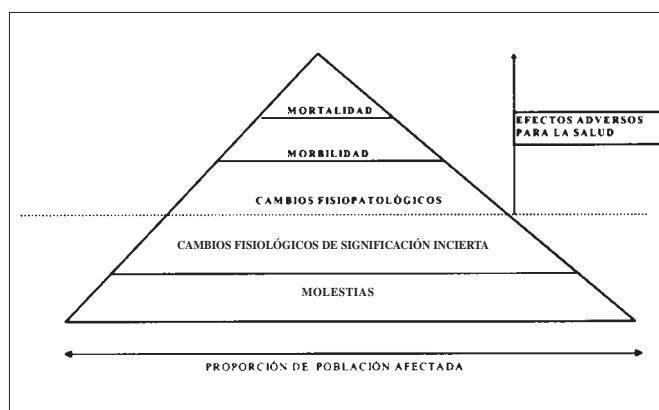
zando diseños de series temporales y los de cohortes. En los últimos 10 ó 12 años ha habido un número importante de estudios de series temporales que han utilizado datos secundarios existentes en las redes para el control de la contaminación atmosférica, en los servicios de vigilancia de epidemiología y salud pública, así como en otras fuentes de datos como los institutos de meteorología.

Por otro lado, los estudios toxicológicos experimentales, en el hombre o los animales, han aportado evidencias fundamentales para el establecimiento de los mecanismos etiopatogénicos para el daño que la exposición a contaminantes atmosféricos puede causar sobre la salud. La principal ventaja de estos estudios radica precisamente en el control de las condiciones de exposición, por lo que la medida de ésta es más precisa que en el caso de los estudios observacionales. En cuanto a los inconvenientes, radican fundamentalmente en el hecho de someter a los sujetos en experimentación a una situación artificial, ya que se utiliza un reducido número de contaminantes, en situación ideal, a grandes dosis y en circunstancias ambientales especiales. Además, las poblaciones con las que se experimenta podrían ser poco representativas.

Es de destacar que en los últimos años ha habido grandes avances en el desarrollo de estudios de los efectos a exposiciones controladas de contaminantes, en especial se ha avanzado sustancialmente en la comprensión de los efectos y mecanismos biológicos relacionados con el las partículas y el ozono⁹.

Los efectos que se han relacionado con la exposición a la contaminación atmosférica son diversos y de distinta severidad. Entre ellos destacan los efectos sobre el sistema respiratorio y el cardiocirculatorio. El efecto mantiene una gradación tanto en la gravedad de sus consecuencias como en la población a riesgo afectada (Figura 1).

Figura 1: Representación de los diferentes efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud.



Estudios epidemiológicos

Para el estudio de dichos efectos se han empleado diversos diseños epidemiológicos que se pueden dividir básicamente en cuatro categorías dependiendo de si el análisis se lleva a cabo a nivel poblacional o individual, y si se valoran los efectos debidos a exposiciones agudas o a más largo plazo, es decir, exposiciones crónicas (Tabla 1).

Tabla 1: Diseños básicos en los estudios epidemiológicos de contaminación atmosférica

Unidad de observación	Exposición	
	Aguda	Crónica
	Agregada	Serie temporales: Mortalidad Ingresos hospitalarios Urgencias
Individual	Estudios en Panel: Síntomas Enfermedades Función pulmonar Estudios de cohortes: Síntomas Enfermedades Función pulmonar	Estudios de cohortes: Mortalidad, Síntomas Enfermedades Función pulmonar Estudios de casos y controles

Adaptado de Antó y Sunyer¹⁰; y Pope y Dockery¹¹.

Uno de los diseños epidemiológicos más utilizados es el de series temporales. En estos estudios se analizan las variaciones en el tiempo de la exposición y el indicador de salud en una población (número de defunciones, ingresos hospitalarios, etc.). Una de las ventajas de estos estudios es que al analizar a la misma población en diferentes periodos de tiempo (día a día, generalmente) muchas de aquellas variables que pueden actuar como factores de confusión a nivel individual (hábito tabáquico, edad, género, ocupación, etc.) se mantienen estables en la misma población y pierden su potencial efecto de confusión¹².

En los últimos años se han llevado a cabo diversos proyectos multicéntricos utilizando criterios de análisis estandarizados para el estudio de diferentes aspectos de la relación contaminación atmosférica-salud. Como se dijo al principio, en Europa, el proyecto APHEA y en Estados Unidos el estudio NMMAPS se encuentran entre los que han aportado más al conocimiento del impacto agudo de la contaminación en la salud.

En la segunda fase del proyecto, APHEA2, participan 30 ciudades europeas (entre ellas cuatro españolas: Barcelona, Bilbao, Madrid y Valencia), con información más completa sobre exposición y otras variables. Ello ha permitido evaluar la consistencia de las asociaciones así como un mayor control de los posibles factores de confusión y modificadores de efecto. Para las partículas la relación con la mortalidad mostró un incremento de 0,6 por ciento en el número de defunciones diarias por aumento de 10 mg/m₃ en los niveles de humos negros y lo mismo para PM₁₀. La investigación de los factores modificadores de efecto mostró asociaciones de mayor magnitud en aquellas ciudades con niveles medios de NO₂ más altos, con clima más cálido y con tasas de mortalidad más baja². La asociación entre el número de ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias fue de alrededor de 1 por ciento para las PM₁₀ y de menor magnitud para humos negros¹³. Por el contrario, los niveles de humos negros mostraron una asociación más clara con el número de ingresos por causas del aparato circulatorio que las PM₁₀ 1,1 por ciento y 0,5, respectivamente¹⁴.

En varios países europeos como Francia¹⁵ o Italia¹⁶ se han llevado estudios multicéntricos a nivel nacional que han valorado el impacto de la contaminación teniendo en cuenta las características ambientales, sanitarias y sociales. En España el proyecto EMECAS está llevando a cabo un estudio sobre el impacto de la contaminación atmosférica que incluye a 16 ciudades y que desarrolla las investigaciones iniciadas en el proyecto EMECAM^{5,17,18}. Estos estudios, además de aportar estimaciones de la asociación en las poblaciones a estudio, pueden ser de utilidad para la toma de decisiones en cuanto a medidas relacionadas con el control de la contaminación y la mejora de los sistemas de información en cada país.

Aunque en mucha menor cuantía que los estudios de series temporales, existen varios estudios de cohortes sobre el impacto de la contaminación en la salud. El primero de ellos, es conocido como el estudio de las seis ciudades. En él se siguieron, desde 1974, a 8.111 adultos de 6 ciudades de los Estados Unidos¹⁹. Sus resultados indican que, una vez controlado por el hábito de fumar y otros factores de riesgo, las tasas de mortalidad están asociadas con la contaminación del aire. El riesgo de morir en las ciudades más contaminadas fue un 26 por ciento más alto comparado con las menos contaminadas. En otro estudio, Pope y colaboradores²⁰, evaluaron los efectos de la contaminación atmosférica por partículas sobre la mortalidad en los participantes el estudio de seguimiento de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) como parte del Estudio II para la Prevención del Cáncer. En total se recogieron datos sobre factores de riesgo y contaminación atmosférica para unos 500.000 adultos de 151 áreas metropolitanas de los Estados Unidos y desde 1982. Se encontró que el riesgo de morir por todas las causas en las áreas más contaminadas era un 15 por ciento más alto que en las menos contaminadas. En marzo de 2002 se ha publicado los resultados del seguimiento hasta el año 1998 de dicha cohorte²¹. Las partículas finas (PM_{2,5}) y los óxidos de azufre mostraron una asociación con la mortalidad por todas las causas, por causas del aparato circulatorio y por cáncer de pulmón. Cada aumento de 10 µg/m³ en los niveles atmosféricos de partículas finas se asoció con aproximadamente un au-

mento de un 4%, 6%, y 8% del riesgo de morir por todas las causas, por causas del aparato circulatorio y por cáncer de pulmón, respectivamente.

En otro estudio en EEUU se siguió a unos 4.000 adultos no fumadores (Adventistas del Séptimo Día) y se encontró un incremento en el riesgo de morir asociado al nivel de contaminantes en la región²². En este estudio también se ha descrito la relación de las partículas con síntomas crónicos del aparato respiratorio²³.

El primer estudio de cohortes en Europa sobre el impacto a largo plazo de la contaminación atmosférica en la salud ha sido publicado recientemente²⁴. Se trata de una cohorte de 5.000 adultos holandeses seguidos durante 7 años. Los resultados muestran una asociación entre la mortalidad cardiopulmonar y vivir cerca de una calle con mucho tráfico. Sin embargo, no se ha descrito una asociación clara con los niveles de contaminantes medidos por la red de vigilancia y control.

Guías para la evaluación de impacto en salud

El propósito de la evaluación de impacto en salud es cuantificar el número esperado de personas con un efecto en salud que puede ser atribuido a una situación específica de exposición. En nuestro contexto la evaluación de impacto en salud puede desempeñar un papel en la evaluación de los escenarios alternativos para la reducción de la contaminación atmosférica a nivel local, regional o nacional.

Siguiendo las recomendaciones de la OMS²⁵ y APHEIS⁷ los pasos a seguir en la evaluación de impacto en salud son:

- Especificar el objetivo de la evaluación, con la participación conjunta de decisores, científicos y profesionales encargados del control y vigilancia
- Especificar los métodos utilizados para la cuantificación de la incertidumbre, teniendo en cuenta las asunciones consideradas
- Especificar la exposición a considerar.
- Definir los indicadores de salud adecuados
- Especificar la función de exposición-respuesta que debería estar basada en estimadores combinados robustos y adecuados a las poblaciones a estudio
- Obtener indicadores de salud estandarizados de las poblaciones a estudio
- Calcular el número atribuible de casos
- Interpretar los resultados considerando las asunciones consideradas y las limitaciones del método
- Llevar a cabo análisis de sensibilidad para explorar la consistencia de las estimaciones

Evaluación de impacto en salud en el programa APHEIS

Uno de los objetivos del programa APHEIS es proporcionar información clara, exhaustiva y actualizada sobre el impacto en salud de la contaminación atmosférica. Para ello, se ha llevado a cabo la evaluación de impacto en salud de la contaminación atmosférica en 26 ciudades de 12 países europeos, entre las que se encuentran Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla y Valencia.

Los Centros APHEIS creados en todas las ciudades participantes en el programa han adoptado las recomendaciones de la OMS para la evaluación del riesgo ambiental en salud, implantando una metodología común para la recogida y análisis de los datos. APHEIS ha estimado el impacto a corto plazo de las partículas (PM₁₀) y humos negros-HN) sobre la mortalidad anticipada y los ingresos hospitalarios⁸, utilizando las funciones de exposición-riesgo recientemente desarrolladas en el programa APHEA2. Asimismo, se han estimado los efectos crónicos de las partículas sobre la mortalidad, en base a las funciones de exposición-riesgo utilizadas en el estudio de impacto en salud de la contaminación atmosférica en Austria, Francia y Suiza, basadas a su vez en dos estudios de cohorte en EEUU. Se realizó la presente evaluación del impacto en salud cuantificando los beneficios en salud esperables para diferentes escenarios de reducción de los niveles de PM₁₀ y HN.

La población total cubierta por esta evaluación del impacto en salud incluye cerca de 39 millones de habitantes europeos. Diez y nueve ciudades proporcionaron medidas de PM₁₀. En la mayoría de ellas, los niveles medios de PM₁₀ se encuentran entre 20 y 50 µg/m³; las ciudades suecas presentan los niveles más bajos, por debajo de 20 µg/m³. Catorce ciudades midieron HN. Atenas presenta los niveles más elevados, mientras que los niveles más bajos se dan en Lille, Le Havre, Londres y Rouen. La tasa de mortalidad estandarizada varía entre 456 por 100.000 habitantes en Toulouse y 1.127 por 100.000 habitantes en Bucharest. En conjunto, una reducción de 5 µg/m³ de los niveles de PM₁₀ conllevaría una disminución en la mortalidad a largo plazo de 5.000 muertes anuales, de las cuales 800 serían fallecimientos a corto plazo. A su vez, una reducción de 5 µg/m³ en los niveles de HN supondría una disminución de 500 fallecimientos a corto plazo.

El programa APHEIS ha creado una red activa de información en salud pública y medio ambiente sobre los efectos de la contaminación atmosférica en la salud en Europa, utilizando una metodología estandarizada y común para la evaluación del impacto en salud. Los resultados muestran que la contaminación atmosférica continua siendo un riesgo para la salud de los ciudadanos en Europa. Esta evaluación proporciona una estimación cuantitativa de los beneficios potenciales de la disminución de los niveles de los contaminantes.

Por último es importante destacar que la implantación de los modelos organizativos y de los criterios técnicos para el desarrollo de APHEIS es amplia y diversa con respecto al grado de implicación técnica y científica. Los centros cuentan además con una participación efectiva de los niveles de responsabilidad en el campo de la salud pública y del medioambiente, tanto locales como regionales. Dicha integración puede ser un elemento clave que ayude a gestionar y relacionar los resultados de la evaluación de impacto en salud y las acciones de mejora de calidad del aire.

Los resultados de la evaluación de impacto en salud, así como cada uno de los informes completos y guías metodológicas de APHEIS se encuentran disponibles en la página web del programa: www.APHEIS.net

Necesidades de investigación y perspectivas de futuro en la evaluación de impacto ambiental en salud

Cuando se pretende, como es el objetivo de la evaluación de impacto ambiental, obtener estimadores del impacto, en forma de casos atribuibles o la reducción de la esperanza de vida debidos a la exposición a contaminación atmosférica en una población concreta, los estimadores más completos serían los que provienen de los estudios de cohortes^{25,26}. Sin embargo, hasta el momento no existen estimaciones directas llevadas a cabo en poblaciones europeas. El único estudio de cohortes publicado hasta el momento²⁴ no proporciona estimadores cuantitativos de la asociación entre algún contaminante atmosférico y los indicadores de salud que permita ser aplicado de manera efectiva en la evaluación de su impacto en salud. Debido a ello, para llevar a cabo dicha evaluación se debe recurrir a los estimadores obtenidos en los estudios realizados en Estados Unidos, con los problemas mencionados anteriormente. Serían necesarios estudios adicionales realizados en Europa para la confirmación de la aplicación de los estimadores existentes hasta el momento.

Los estudios de series temporales han sido los más numerosos hasta ahora. Desde el punto de vista de la Evaluación de Impacto en Salud proporcionarían una infraestimación del impacto. Ello, no obstante, no debe minimizar su utilidad, ya que desde el punto de vista de la Salud Pública son los que nos indican que está ocurriendo en una población como conjunto, y permiten evaluar la relación entre los cambios en la medida de la exposición (incluyendo episodios de contaminación atmosférica), tal como se controla cotidianamente, con la salud de la población expuesta, además de servir como base para los sistemas de alarma de la contaminación atmosférica. Sin embargo existen una serie de puntos sobre los que se debería profundizar. Uno de ellos, muy importante es el de la valoración de la exposición ambiental. La información sobre la contaminación atmosférica debería responder a los estándares establecidos de manera que permitiera una estimación adecuada de la exposición de la población a la contaminación atmosférica. Todavía una parte importante de las redes de vigilancia y control de las ciudades europeas, incluyendo las españolas, están orientadas a la contaminación por tráfico. Por otro lado, en algunos lugares no se están controlando la totalidad de contaminantes contemplados en la Directiva Europea, como, por ejemplo las PM_{10} .

La otra cuestión se refiere al indicador de contaminación por partículas utilizado en este estudio, los humos negros. A pesar de haber sido sustituido por las PM_{10} en los estándares de la Unión Europea, hay estudios que indican que son un buen marcador de los efectos de las partículas sobre la salud. Además los humos negros han demostrado ser un mejor marcador de la exposición a partículas derivadas del tráfico que las PM_{10} e incluso que las $PM_{2.5}$. Lo anterior junto con la existencia de series históricas de medidas fiables de humos negros nos lleva a recomendar, desde el punto de vista de la epidemiología y la salud pública, que junto a la puesta en marcha de estaciones que midan las PM_{10} , con el fin de cumplir con la nueva normativa Europea^{27,28} se mantengan las mediciones de humos negros. Además de estos dos indicadores sería de gran interés que se fuera extendiendo el número de estaciones para la determinación de partículas finas ($PM_{2.5}$) para las cuales ya existe una norma europea contrastada²⁹.

Otro aspecto se refiere a la disponibilidad de los indicadores de salud. La recogida sistemática de los datos sobre los ingresos hospitalarios en nuestro país es bastante reciente y, aún presenta problemas de calidad y de heterogeneidad entre las diferentes fuentes. Por otro lado, es una lástima que la información sobre las urgencias atendidas en los hospitales no se recoja de manera sistemática y homogénea en los centros sanitarios. El conocimiento sistemático del número de urgencias cardiovasculares atendidas sería un indicador muy útil en la vigilancia de los efectos de variables ambientales.

Por último, teniendo en cuenta la situación mundial en cuanto a la contaminación atmosférica, sería muy importante considerar el impacto en salud de la contaminación sobre la salud. Los países en desarrollo con un importante crecimiento en cuanto a la industrialización, el uso de vehículos a motor y otras fuentes de energía están situándose como las zonas del mundo con unos niveles de contaminación mayores. La OMS estima que la contaminación atmosférica podría relacionarse con una 4 a 8% de la morbilidad total, es decir, aproximadamente 3 millones de muertes al año²⁵. En este sentido, es importante mencionar que más del 80% de dicho impacto se relacionaría con la contaminación en interiores en los países menos desarrollados. Por otro lado, una estimación de los beneficios que una reducción de la contaminación atmosférica tendría en cuatro ciudades americanas (Santiago de Chile, Sao Paulo, Méjico y Nueva York) indica que si se adoptaran las tecnologías disponibles para reducir la contaminación atmosférica y el calentamiento global se reduciría 65.000 defunciones y los correspondientes casos de bronquitis y actividad restringida³⁰. Estos resultados ilustran los beneficios que a escala local y cercana en el tiempo tendrían las políticas de reducción de las emisiones de gases que provocan el calentamiento global.

Agradecimientos: A todos los participantes del grupo APHEIS y, especialmente a los coordinadores del programa, Sylvia Medina y Antoni Plasència, y a los componentes de los grupos españoles de Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla y Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Pönkä A, Anderson HR, Le Moulec Y, Wojtyniak B, Vigotti MA. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *European Respiratory Journal* 1995; 8, 1030-1038.
2. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopoli Y, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boumghar A, Anderson HR, Wojtyniak B, Paldy A, Braunstein R, Pekkanen J, Schindler C, Schwartz J. Confounding and Effect Modification in the Short-Term Effects of Ambient Particles on Total Mortality: Results from 29 European Cities within the APHEA2 Project. *Epidemiology* 2001; 12, 521-531.
3. Samet JM, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and Methodologic Issues. Boston: Health Effects Institute; 2000.
4. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. 2000c, The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. Boston: Health Effects Institute; 2000.

5. Grupo EMECAM. El proyecto EMECAM: Estudio español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. *Revista Española de Salud Pública* 1999; 73: 165-314.
6. Künzli N, Kaiser J, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F, Buybonnieux-Texier V, Quenel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H. Public Health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet* 2000; 356 795-801.
7. APHEIS. Air Pollution and Health: a European Information System. Monitoring the Effects of Air Pollution on Public Health in Europe. Scientific report 1999-2000. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2001.
8. APHEIS. Air Pollution and Health: a European Information System. Health Impact Assessment of Air Pollution in 26 European Cities. Second year report 2000-2001. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2002.
9. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *The Lancet* 2002; 360, 1233-1242.
10. Antó JM, Sunyer J. *Epidemiología Ambiental*. En: Salud Pública. Martínez Navarro et al (eds). Madrid: Interamericana, 1999.
11. Pope AC, Dockery D. *Epidemiology of Particles Effects*. En: Holgate ST, Samet JM, Koren H, Maynard RL, (eds). *Air Pollution and Health*. San Diego, California: Academic Press, 1999.
12. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumandzadeh T, Le Tertre A, Ponce A, Pönkä A, Rossi G, Sáez M, Schouten JP. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions, *Journal of Epidemiology and Community Health* 1996; 50 Suppl 1, S3-S11.
13. Atkinson RW, Ross AH, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J, Katsouyanni K. Acute Effects of Particulate Air Pollution on Respiratory Admissions. Results from APHEA2 project. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164, 1860-1866.
14. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, Vonk J M, Bellini A, Atkinson R, Ayres JG, Sunyer J, Schwartz J, Katsouyanni K. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities, *Journal of Epidemiology and Community Health* 2002; 56, 773-779.
15. Quenel P, Cassadou S, Declercq C, Eilstein D, Filleu L, Le Goaster C, Le Tertre A, Medina S, Pascal L, Prouvost H, Saviuc P, Zeghnoun A. Rapport Surveillance épidémiologique 'Air & Santé'. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. Paris: Institut de Veille Sanitaire; 1999.
16. Biggeri A, Bellini P, Terracini B, (eds). Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects of Air Pollution. *Epidemiologia & Prevenzione* 2001; 25 (Suppl), 1-72.
17. Saez M, Ballester F, Barceló MA, Perez-Hoyos S, Tenías JM, Bellido J, Ocaña R, Figueiras A, Arribas F, Aragonés N, Tobías A, Cirera LI, Cañada AM, on behalf of the EMECAS group (2002) A combined analysis of the short-term effects of photochemical air pollutants on mortality within the EMECAM project. *Environmental Health Perspectives* 110, 221-8.
18. Ballester F, Saez M, Pérez-Hoyos S, Iñiguez C, Gandarillas A, Tobias A, Bellido J, Taracido M, Arribas F, Daponte A, Alonso E, Cañada A, Guillen-Grima F, Cirera LI, Perez-Boillos MJ, Saurina C, Gómez F, Tenías JM, and on behalf of the EMECAM group. The EMECAM project: a multi-center study on air pollution and mortality in Spain. Combined results for particulates and for sulphur dioxide. *Occupational and Environmental Medicine* 2002; 59, 300-308.
19. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BGJ, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine* 1993; 329, 1753-1759.
20. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath C. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151, 669-674.
21. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution, *Journal of American Medical Association* 2002; 287, 1132-1141.
22. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence BW, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159, 373-382.
23. Abbey DE, Hwang BL, Burchette RJ, Vancuren T, Mills PK. Estimated long-term ambient concentrations of PM10 and development of respiratory symptoms in a non smoking population. *Archives of Environmental Health* 1995; 50, 139-152.
24. Hoek G., Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, Van Den Brandt P. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *The Lancet* 2002; 360: 1203-1209.
25. Kunzli N, Medina S, Kaiser R, Quenel P, Horak FJ, Studnicka M. Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies?, *American Journal of Epidemiology* 2001; 153, 1050-1055.
25. WHO. Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment. Bilthoven: European Centre for Environment and Health; 2000.
26. Krzyzanowski M, Cohen A, Anderson R. Quantification of health effects of exposure to air pollution. *Occupational and Environmental Medicine* 2002, vol. 59, no. 12, pp. 791-793.
27. Council Directive 1999/30/EC of 22 April 1999 relating to limit values for sulphur dioxide, nitrogen dioxide and oxides of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air.
28. Council Directive 2000/69/EC of 16 November 2000 relating to limit values for benzene, and carbon monoxide.
29. Ramos MC, Rubio L, Martín D, Hernández P, García dos Santos R, Fernández R. Desarrollo de la norma europea (EN) para la determinación de las partículas PM2,5 (respirables) en aire ambiente. Método de captación por un filtro y posterior análisis gravimétrico (resumen), *Revista Española Salud Ambiental* 2001, 1, 102.
30. Cifuentes L, Borja-Aburto VH, Gouveia N, Thurston G, Davis DL. Assessing the health benefits of urban air pollution reductions associated with climate change mitigation (2000-2020): Santiago, Sao Paulo, Mexico city, and New York city. *Environmental Health Perspectives* 2001; 109 Suppl 3:419-425.