

## **INFORME FINAL DICIEMBRE 2019**

# **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO RELATIVO A LA PLANTA DE VALORIZACIÓN ENERGÉTICA QUE FORMA PARTE DEL COMPLEJO MEDIOAMBIENTAL GIPUZKOA 2017/11-HH-ZE**

### ***LINEA 3:***

## ***EVALUACIÓN DE LA SALUD A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA POBLACIÓN EXPUESTA Y POBLACIÓN CONTROL***

**Jesús Ibarluzea Maurologoitia**

**Investigador Principal**

**Grupo de Investigación Epidemiología Ambiental y Desarrollo Infantil**

**CIBERESP (Centro de Investigación Biomédica en Red, Epidemiología y Salud Pública,  
Instituto de Salud Carlos III)**

## Contenido

RESUMEN .....	7
ABORDAJE DEL ESTUDIO .....	8
A) EVALUACIÓN DE LA SALUD A CORTO PLAZO DE LA POBLACIÓN EXPUESTA Y POBLACIÓN CONTROL .....	11
1. INTRODUCCIÓN: Contaminación del aire y salud .....	11
2. LINEA 3.1. EXPOSICIÓN PRENATAL A POSICIÓN PRENATAL A PM <sub>2.5</sub> Y PM <sub>10</sub> Y EFECTOS REPRODUCTIVOS EN LA POBLACIÓN GENERAL DE GIPUZKOA (antes de la puesta en marcha de la incineradora) .....	15
2.1. La contaminación del aire en la salud reproductiva .....	15
2.2. Objetivos .....	15
2.3. Metodología .....	16
2.3.1. Tipo de estudio y población .....	16
2.3.2. Variables relacionadas con las gestantes y sus hijos .....	16
2.3.3. Exposición prenatal a PM <sub>10</sub> y PM <sub>2.5</sub> .....	17
2.3.4. Análisis estadístico .....	20
2.4. Resultados y discusión .....	21
2.5. Conclusiones .....	29
3. LINEA 3.2. EXPOSICIÓN A CORTO PLAZO A PM <sub>2.5</sub> Y PM <sub>10</sub> Y SU RELACIÓN E IMPACTO EN LA MORTALIDAD E INGRESOS HOSPITALARIOS (antes de la puesta en marcha de la incineradora).....	29
3.1. Exposición a corto plazo a material particulado y su efecto en la salud	29
3.2. Objetivos.....	30
3.3. Metodología .....	31
3.3.1. Tipo de estudio y población .....	31
3.3.2. Variables utilizadas para el análisis.....	32
3.3.3. Exposición a PM <sub>10</sub> y PM <sub>2.5</sub> .....	33
3.3.4. Análisis estadístico .....	35

3.4. Resultados y discusión .....	36
3.5. Conclusiones .....	42
4. REFERENCIAS .....	44
<b>B) LINEA 3.3. ATLAS DEL RIESGO DE INCIDENCIA/MORTALIDAD POR CÁNCER Y PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA CAPV .....</b>	<b>46</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	46
1.2. Recogida de información sobre cáncer y malformaciones congénitas ...	46
2. INDICADORES DE SALUD .....	48
2.1. Casos/Tasa de Incidencia Bruta, la Tasa de Incidencia estandarizada por género y edad y la prevalencia .....	48
2.2. RIE/RME a partir de mapas de enfermedad o mortalidad.....	49
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	50
3.1. Incidencia de cáncer, 2007-2014.....	50
3.2. Mortalidad por cáncer. Periodo 2007-2011/2012-2016.....	57
3.3. Malformaciones congénitas. Periodo 2007-2014 .....	65
4. CONCLUSIONES.....	68
5. REFERENCIAS .....	68
ANEXOS .....	70
Anexo 3.1. Comité ético.....	70
Anexo 3.2. Descripción de los valores faltantes de la red de calidad del aire de la CAPV .....	70
Anexo 3.3. Serie temporal de los ingresos y muertes diarios .....	70
Anexo 3.4. Metodología para estimar riesgo para los mapas de enfermedades	70
Anexo 3.5. Atlas de incidencia por cáncer-malformaciones .....	70
Anexo 3.6. Atlas de mortalidad por cáncer-malformaciones.....	70

## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1.	Valores de referencia en función de la directiva europea 2008/50/CE y de la OMS.....	1
Tabla 2.	Descripción de la salud reproductiva de los partos registrados entre 2014-2015 por el registro de metabopatías de Gipuzkoa.....	17
Tabla 3.	Descriptivo de los niveles de partículas de la zona de estudio.....	18
Tabla 4.	Estimación de la exposición prenatal a PM2.5 y PM10 por trimestre de embarazo y zona de estudio.....	19
Tabla 5.	Estimación de la relación entre el aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM2.5 y PM10 durante el embarazo y con bajo peso y prematuridad en gestantes a <3km del captador (Diseño cohorte, n=2906).....	20
Tabla 6.	Estimación de la relación entre el aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM2.5 y PM10 durante el embarazo y con bajo peso y prematuridad en gestantes a <3km del captador (Diseño caso-control, n=880).....	21
Tabla 7.	Causa de mortalidad e ingreso, y su nomenclatura ICD-9, seleccionado para el análisis...	27
Tabla 8.	Promedio de los 5 años de cada contaminante en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2010-2015) y el número de días con valores perdidos.....	32
Tabla 9.	Descriptivo de los niveles de contaminación del periodo y zona de estudio.....	32
Tabla 10.	Número de muertes e ingresos registrados en el periodo 2010-2015 por diferentes causas y por zona.....	34
Tabla 11.	Efectos en mortalidad. Estimación de la variación porcentual en la mortalidad asociada a un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de cada uno de los contaminantes atmosféricos estudiados de manera independiente.....	35
Tabla 12.	Efectos en ingresos hospitalarios. Estimación de la variación porcentual en los ingresos asociados a un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de cada uno de los contaminantes atmosféricos estudiados de manera independiente.....	35
Tabla 13.	Muertes/ingresos evitables o atribuibles a la reducción del 20% del promedio anual y TNH, periodo 2010-2015.....	36
Tabla 14.	Muertes/ingresos evitables o atribuibles al descenso de la contaminación al valor recomendado por la OMS y TNH, periodo 2010-2015.....	37
Tabla 15.	Nombre y código CIE-10 de cada una de las neoplasias utilizadas para este informe.....	42
Tabla 16.	Agrupación de malformaciones congénitas y su código CIE-10.....	42
Tabla 17.	Número de casos de diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2014.....	47
Tabla 18.	Número de casos de diferentes neoplasias en HOMBRES por zona de estudio de Gipuzkoa, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2014.....	49

Tabla 19.	Número de casos de diferentes neoplasias en MUJERES en diferentes zonas de Gipuzkoa, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2014.....	51
Tabla 20.	Número de muertes en HOMBRES por diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de mortalidad bruta (TB) y estandarizada (TME) por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2011 y 2012-2016.....	55
Tabla 21.	Número de muertes en MUJERES por diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de mortalidad bruta (TB) y estandarizada (TME) por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2011 y 2012-2016.....	56
Tabla 22.	Número de muertes y tasa de mortalidad estandarizada (TME) por la población europea (por cada 100.000 habitantes y año), en HOMBRES por zona de estudio de Gipuzkoa. Periodo: 2007-2011 y 2012-2016.....	57
Tabla 23.	Número de muertes de diferentes neoplasias en MUJERES por zona de estudio de Gipuzkoa y tasa de mortalidad estandarizada por la población europea 2013 (TME) (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2011 y 2012-2016.....	58
Tabla 24.	Número de casos y prevalencia de malformaciones congénitas en la CAPV 2007-2011; 2012-2014.....	62
Tabla 25.	Número de casos prevalencia por malformaciones congénitas (por cada 1.000 nacidos vivos y año) por zonas de estudio de Gipuzkoa. Periodo 2007-2011; 2012-2014.....	63

## ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1.	Fuentes principales de emisión de materia particulada en Europa.....	7
Figura 2.	Modelo DAG para evaluar la relación entre exposición a partículas y efectos reproductivos.....	11
Figura 3.	Medidores de la Red de calidad del aire de la CAPV escogidos para el estudio.....	13
Figura 4.	Georreferenciación de todas las que tuvieron parto no gemelar entre 2013 y 2015 (a) y solamente de la zona de estudio seleccionado para la causalidad.....	14
Figura 5.	Diagrama de flujo de la selección de las gestantes.....	16
Figura 6.	Series temporales de a)PM2.5 de b)PM10 para 2014-2015.....	18
Figura 7.	Estimación de la exposición prenatal a PM2.5 por trimestre y embarazo de las zonas de DSS y Goierri-Alto Urola; a)PM2.5 y b)PM10.....	19
Figura 8.	Estimación global del or en función del trimestre y contaminante, cuadrado negro PM10 y triángulo PM2.5.....	23
Figura 9.	Modelo DAG para evaluar la relación entre exposición a corto plazo de los 2 contaminantes de manera independiente e ingresos hospitalarios y mortalidad.....	28

Figura 10.	Monitores escogidos para la zona urbana de la red de Calidad del Aire del País Vasco, Gobierno Vasco.....	28
Figura 11.	Zona urbana-industrial escogida para el estudio y los medidores de la red de calidad del aire utilizados.....	29
Figura 12.	Ejemplo de la serie completa de NO2 mediante imputación múltiple en la zona urbana.....	32
Figura 13.	Número de ingresos hospitalarios por causa respiratoria por día, periodo 2010-2015, a)zona urbana y b)zona urbana-industrial.....	33
Figura 14.	Los tumores con mayor incidencia en HOMBRES en las 5 zonas de estudio (periodo 2007-2014). Tasa de incidencia estandarizada por la Población Europea (por cada 100.000 hab y año).....	50
Figura 15.	Los tumores con mayor incidencia en mujeres en las 5 zonas de estudio (periodo 2007-2014). Tasa de incidencia estandarizada por la Población Europea (por cada 100.000 hab y año).....	52
Figura 16.	Tasa de Mortalidad Estandarizada del total de tumores malignos en hombres del periodo 2007- 2011 y 2012-2016 en las zonas de estudio y CAPV (por cada 100.000 habitantes y año).....	60
Figura 17.	Tasa de Mortalidad Estandarizada del total de tumores malignos en mujeres del periodo 2007- 2011 y 2012-2016 en las zonas de estudio y CAPV (por cada 100.000 habitantes y año).....	60
Figura 18.	<i>Prevalencia por año en los periodos 2007-2011 y 2012-2014 (por cada 1.000 nacidos vivos).....</i>	62

## RESUMEN

En el presente informe se ha realizado la evaluación de la salud a corto y a largo plazo de la población expuesta y de control. Para ello, se han estudiado la exposición prenatal a posición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> y efectos reproductivos en la población general de Gipuzkoa, la exposición a corto plazo a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> y su relación e impacto en la mortalidad e ingresos hospitalarios, la mortalidad e incidencia de cáncer y la prevalencia de anomalías congénitas en la CAPV. Los resultados indicaron que la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> no afecta al peso del niño (bajo peso) pero sí a las semanas de gestación, dando lugar a un mayor riesgo de prematuridad. En cuanto a la salud de la población general, el número de ingresos y muertes es el doble en la zona urbana en relación con la no urbana. Además, el efecto encontrado en la zona Urbana-Industrial es bastante más elevado que el referido en la literatura científica. En la zona urbana-industrial existe un efecto importante en el total de muertes e ingresos por causas respiratorias asociados PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>, así como en los ingresos hospitalarios por causa cardíaca asociados a PM<sub>10</sub>. En la zona urbana para ingresos por causa cardíaca el efecto se asocia con PM<sub>2.5</sub>. Los resultados encontrados en este estudio son epidemiológicamente significativos. Así, la estimación del efecto en el presente estudio se encuentra entre 2,98 y 6,60%.

En relación con los efectos en la salud a largo plazo, es decir, cáncer y malformaciones congénitas, se observó un incremento de muertes por cáncer en el periodo 2011-2016 respecto al periodo 2007-2011. Además, las tasas de mortalidad estandarizada de la zona expuesta (Usurbil-Lasarte) fueron similares a los de la zona control de Ordizia-Beasain en los dos periodos de estudio en mujeres (127,2 zona expuesta vs. 132,8 zona Ordizia-Beasain en periodo 07-11; 175,1 zona expuesta vs. 179,4 zona Ordizia-Beasain en periodo 12-16). Sin embargo, los TME en la zona expuesta fueron inferiores a los observados en Zumarraga-Legazpi-Urretxu (127,2 vs. 198,8 en zona expuesta y zona Zumarraga-Urretxu respectivamente en periodo 07-11; 175,1 vs. 200,7 respectivamente en periodo 12-16). Igualmente, en hombres, la zona control de Zumarraga-Leg-Urretxu las TME fueron mayores que en la zona expuesta (270,7 vs. 364,3 en zona expuesta y zona Zumarraga-Urretxu respectivamente en periodo 07-11; 273,7 vs. 386,9 respectivamente en periodo 12-16). En cuanto a las anomalías congénitas, la prevalencia en la zona expuesta fue menor que en la zona de control (32,21 en Beasain-Ordizia y 25,13 en Zumarraga-Leg-Urretxu vs. 15,08 en Usurbil-Lasarte en periodo 12-14). Además, en la zona expuesta la prevalencia fue menor que en la CAPV (15,08 vs. 28,45 respectivamente en el periodo 12-14). Sin embargo, la variabilidad de esta medida es muy alta por lo que conviene tratar estos datos con precaución.

## ABORDAJE DEL ESTUDIO

El objetivo de esta línea del estudio es saber si la Planta de Valorización Energética que forma parte del Complejo Medio Ambiental de Gipuzkoa (PVECMG), sus emisiones, podrían suponer en el futuro, cuando la planta esté en marcha, un riesgo para la salud de la población expuesta a dichas emisiones. Para ello, como primer paso, es necesario saber cómo afecta la contaminación atmosférica en la salud de la población general antes de la puesta en marcha de la PVECMG y, en segundo lugar, evaluar si *a posteriori*, el efecto observado anteriormente es igual o diferente, y en qué medida es diferente en comparación con el periodo anterior a la puesta en marcha de la instalación. Paralelamente, se analizará qué efecto se produce en dos zonas de Gipuzkoa, una urbana y otra urbano-industrial, lo que permitirá analizar las diferencias entre “antes y después” en las dos zonas.

El tiempo que transcurre entre que se produce la exposición y el efecto en la salud depende del efecto que se quiere analizar. Por ejemplo, los efectos relacionados con la exposición durante el embarazo se pueden evaluar a medio plazo, 40 semanas, que es lo que dura el periodo gestacional, a partir de su peso y semana de gestación. Otros efectos que se pueden evaluar con una exposición a corto plazo, 3-4 días, son los ingresos hospitalarios y las muertes registradas diariamente. Efectos a más largo plazo (años) serían aquellos que se producen en patologías que requieren exposiciones largas y periodos de latencia largos, periodo que transcurre entre la exposición y la aparición de la enfermedad. Este último sería el caso de los diferentes tipos de cáncer y malformaciones congénitas.

Los datos asociados con efectos en el nacimiento (reproductivos) y los datos diarios de ingresos hospitalarios/mortalidad, son datos de efectos que se han considerado idóneos para abordar parte de la línea 3. La evidencia que existe en la literatura científica sobre los contaminantes atmosféricos y su relación con los datos de efecto seleccionados es amplia y se especifica en la introducción y en los puntos 3.1 y 3.2.

En las líneas 1 y 2 del proyecto (contaminación atmosférica y niveles de contaminantes en muestras biológicas) se han comparado los niveles de diferentes contaminantes atmosféricos medidos en aire, y los niveles de las sustancias tóxicas medidas en matrices biológicas diferentes, en dos poblaciones: una zona expuesta y una zona control. En el caso que nos ocupa en la línea 3, el abordaje del problema es diferente al no disponer hasta el 2017 de información sobre contaminantes atmosféricos en la zona de exposición (Usurbil-Lasarte).

En esta línea, la evaluación del riesgo que supone la exposición a contaminación atmosférica se ha realizado en dos zonas (zona urbana y zona urbano-industrial) definidas a partir de las diferentes fuentes de emisión existentes en cada una de ellas. Los contaminantes escogidos han sido las partículas PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> por ser los contaminantes con mayor impacto en salud (más información en el apartado 1. Introducción). Por otro lado, un estudio previo (Lertxundi et al., 2011), mostró que la concentración de Ni, Cd, Cr, Mn asociada a las partículas presentes en el aire en zonas donde el foco de contaminación principal eran las industrias, era más elevada en comparación con zonas donde el foco de contaminación era fundamentalmente el tráfico rodado. La zona definida como zona de exposición, Usurbil-Lasarte, tiene características similares a la zona urbana-industrial definida en las líneas 3.1 y 3.2, por lo que es de esperar que el riesgo que se observe en la zona urbano-industrial sea también similar al que se observaría en la zona expuesta.

En la línea 3.1, en el estudio sobre efectos al nacer, se comparan dos zonas; la zona urbana correspondiente al municipio de Donostia-San Sebastián y una zona urbano-industrial (en la línea 1 y 2 definida como zona “control”) que incluye los municipios más poblados de los valles de Goierri y Alto Urola (periodo de estudio 2014 a 2015). En esta línea se evalúa si antes de la puesta en marcha de la PVECMG la contaminación atmosférica afecta a la salud en las dos zonas, y si el efecto es diferente en función de las diferentes fuentes de contaminación dominantes en cada una de las zonas.

En la línea 3.2, el estudio de mortalidad e ingresos hospitalarios (periodo de estudio 2013 - 2015), se ha ampliado la zona de estudio y se han añadido valles que tienen peso industrial con el objeto de aumentar la potencia estadística. La zona urbana incluye: Donostia-San Sebastián, Rentería, Lezo y Pasaia, y la zona urbano-industrial incluye: Beasain, Ordizia, Lazkao, Bergara, Aretxabaleta, Arrasate, Tolosa, Azpeitia y Azkoitia. El objetivo de la línea 3.2 es el mismo que el de la línea 3.1: evaluar si la contaminación afecta en la mortalidad e ingresos hospitalarios registrados diariamente y, si es así, analizar si el riesgo es diferente por zona.

El periodo escogido en un principio para este estudio fue de 2010-2015, pero finalmente se centró en el periodo 2014-2015 para el periodo gestacional y 2013-2015 para efectos en mortalidad e ingresos hospitalarios, debido a que los datos del periodo 2011 y 2012 presentaban un alto porcentaje de valores perdidos en la serie temporal de partículas.

Se aconseja seguir evaluando el riesgo antes de la puesta en marcha de la PVECMG con la misma metodología escogida en este estudio para el periodo 2017-2019. La información referente a este último periodo estará disponible en el año 2020 tanto para las

gestantes/nacimientos, así como de los ingresos/mortalidad. En este periodo se podría incorporar la zona de exposición (Lasarte-Usurbil), ya que desde el 2017 se dispone de datos de partículas en el aire.

En el caso de cáncer y malformaciones congénitas analizados en la línea 3.3, el abordaje realizado es totalmente diferente. En este caso se ha optado por estimar la tasa de incidencia/mortalidad para cáncer, y prevalencia al nacer para malformaciones congénitas, y construir mapas de riesgo de cáncer y malformaciones congénitas por municipio de todo Euskadi. Las medidas de frecuencia y los riesgos estimados que se presentan son quinquenales y el objetivo en estos casos es evaluar si el patrón geográfico y las tasas por valles van cambiando en el tiempo. En el caso de que se observara una mayor tasa y riesgo en el tiempo en la zona de exposición en relación a zonas no expuestas a las emisiones de la PVECMG, habría que realizar, en vez de un estudio descriptivo, un estudio epidemiológico observacional de tipo caso-control para evaluar si la cercanía a PVECMG podría ser un factor de riesgo para estas enfermedades.

## A) EVALUACIÓN DE LA SALUD A CORTO PLAZO DE LA POBLACIÓN EXPUESTA Y POBLACIÓN CONTROL

### 1. INTRODUCCIÓN: Contaminación del aire y salud

La contaminación del aire es el mayor factor de riesgo ambiental de muerte prematura y morbilidad en Europa (EEA, 2018). Los tres contaminantes atmosféricos reconocidos en la actualidad como los más significativos en cuanto a sus efectos en la salud humana son; ozono, dióxido de nitrógeno y la materia particulada, del inglés “Particulate Matter” (PM). La mortalidad es el indicador de salud más utilizado, y es, por lo tanto, el indicador que aporta mayor evidencia a la hora de evaluar el riesgo de dicha exposición ambiental en la salud. La mortalidad debida a la exposición a la contaminación del aire se estima sobre todo en términos de muertes prematuras<sup>1</sup>.

Según el último informe realizado por la Agencia Europea de Medio Ambiente (EEA) la exposición a largo plazo a PM<sub>2.5</sub> originó, en el año 2015, 422.000 muertes prematuras en Europa, seguido de 79.000 por la exposición a NO<sub>2</sub> y 17.700 por la exposición a ozono troposférico, (O<sub>3</sub>) (EEA, 2018). Las razones más comunes de muerte prematura atribuibles a la contaminación del aire son las enfermedades cardíacas y las cerebrovasculares, seguidas de enfermedades respiratorias.

Hasta hace 20 años, la mayoría de los estudios relacionados con la exposición a contaminación atmosférica analizaban su efecto a corto plazo y evaluaban los ingresos hospitalarios y la mortalidad por enfermedades cardio-cerebrovasculares, respiratorias y por el total de las causas. Actualmente se sabe que no sólo afecta a la salud a corto plazo sino también a largo plazo, con un impacto mayor, pero más difícil de estimar. Desde el año 2013 la materia particulada en aire (PM) también está clasificada, por la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC), como cancerígena (IARC, 2016).

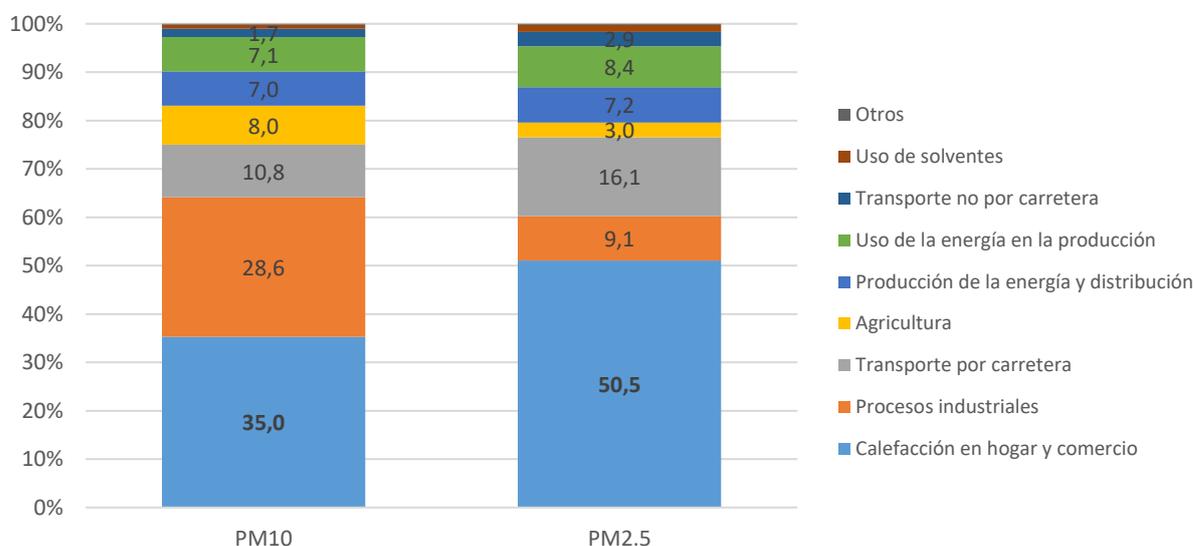
La exposición materna a contaminación atmosférica también se ha asociado con efectos adversos en la fertilidad, en el embarazo, al nacimiento y en el crecimiento prenatal (Klepac et al, 2018). Los últimos hallazgos indican que la exposición prolongada a contaminación del aire

<sup>1</sup>Muerte prematura indica; *Muerte* que se produce antes de la edad promedio de *muerte* esperable en población determinada.

también está asociada en población adulta a diabetes tipo 2, obesidad, inflamación sistémica, enfermedad del Alzheimer y demencia (EEA, 2018), y en población infantil a un menor crecimiento (Clemente et al., 2017) y a un peor desarrollo neuropsicológico (Lertxundi et al., 2019).

El tamaño de la materia particulada es diferente en función de su diámetro. Se definen como PM<sub>10</sub> las partículas que presentan un diámetro equivalente a partículas de un diámetro de 10 µm (entendida como el comportamiento aerodinámico de las mismas), las partículas finas conocidas como PM<sub>2.5</sub> son las que tiene un diámetro equivalente de 2.5 µm. Las partículas con menor diámetro tienen mayor capacidad de penetrar más profundamente en el sistema respiratorio y pasar al torrente sanguíneo, produciendo efectos sistémicos, y, por lo tanto, son potencialmente más dañinas que las PM<sub>10</sub> que quedarían retenidas en las vías respiratorias superiores, produciendo efectos a ese nivel.

La composición de las partículas varía también en función de la fuente de emisión cercana. En Europa las fuentes principales de emisión de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> son la calefacción en los hogares y comercios, procesos industriales y el tráfico rodado (Figura 39).



**Figura 1.** Fuentes principales de emisión de materia particulada en Europa. Fuente: EEA, 2018<sup>2</sup>

<sup>2</sup><https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/emissions-of-primary-particles-and-5/assessment-3>

El valor de referencia anual establecido por la Directiva Europea 2008/50/CE y el valor de referencia propuesto por la organización mundial de la salud (OMS) para diferentes contaminantes se muestran en la tabla 1. Los valores de referencia de la OMS se establecen para la protección de la salud y, en general, son más estrictos que los estándares de la Unión Europea acordados políticamente.

**Tabla 1.** Valores de referencia en función de la Directiva Europea 2008/50/CE y de la OMS, en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Contaminante	Valor límite anual UE	Valores guía anual de la OMS
PM <sub>2.5</sub>	25*	10
PM <sub>10</sub>	40	20
NO <sub>2</sub>	40	40
O <sub>3</sub>	120**	100

\*20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  desde el 1 de enero del 2020

\*\*Valor de referencia de 8 horas.

Los niveles de NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub> son los que se superan con mayor facilidad en Europa. El sector del transporte es el responsable de este exceso seguido de las calefacciones en los hogares/comercios y el sector industrial.

En el País Vasco, según el informe publicado por IHOBE<sup>3</sup> la principal fuente de emisión de PM<sub>10</sub> ha sido hasta la fecha el sector industrial, aunque se ha observado un descenso de 26 % desde 2005 como consecuencia de múltiples factores, sobre todo mejoras en el ámbito industrial, las normativas de calidad del aire más exigentes, pero también el cierre de industrias relevantes en el sector de la fundición y acerías. En el caso del NO<sub>2</sub>, en cambio, el descenso ha sido ligero y en el caso de PM<sub>2.5</sub> no existe información dado que no había suficientes captadores para este contaminante a principios del 2000 en la CAPV<sup>3</sup>.

En Gipuzkoa, está previsto instalar una planta de valorización energética en Zubieta que formará parte del conjunto de complejos industriales sometidos a la Directiva 96/61/CE, del Consejo del 24 de septiembre, relativa a la Prevención y el Control Integrados de la Contaminación, conocida como IPPC. Aunque durante los últimos años las mejoras tecnológicas de estas plantas han incrementado, la eficiencia en el control de contaminantes emitidos durante la incineración de residuos sigue generando dudas en la población general, respecto a sus efectos tanto en la salud como en el medio ambiente (Subiza et al., 2019).

A fin de evaluar si la planta de valorización genera un riesgo para la salud de las personas que viven en su alrededor, el 3 de julio del 2017, la Diputación de Gipuzkoa adjudicó al Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia el presente **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN RELACIÓN CON LA PLANTA DE VALORIZACIÓN ENERGÉTICA QUE FORMA PARTE DEL COMPLEJO**

**MEDIOAMBIENTAL DE GIPUZKOA (PVECMG).** El estudio epidemiológico se divide en tres grandes objetivos: 1) la monitorización en aire de las dioxinas-furanos y PCBs, PM<sub>2.5</sub> y metales asociados, 2) la biomonitorización y descripción de los niveles de dioxinas, furanos y PCBs con actividad dioxina en sangre y metales en orina de la población general, y por último 3) la evaluación de los efectos en la salud derivados de la contaminación atmosférica en la población general antes de la puesta en marcha de la PVECMG. En este último objetivo, nos referimos a la evaluación de la causalidad, es decir, la estimación de la relación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y sus efectos en salud. En relación con esta última línea, el estudio evaluará la exposición a contaminantes presentes en el aire en el periodo gestacional y su relación con la salud reproductiva, los ingresos hospitalarios y la mortalidad en la población general. En relación a cáncer y a malformaciones congénitas, se han construido mapas de riesgo de cáncer/malformaciones en un periodo concreto (2007-2016). El objetivo para estos dos grupos de patologías es estimar el riesgo de cáncer y malformaciones para diferentes periodos (antes y después de la puesta en marcha) y evaluar el cambio de patrón geográfico de las diferentes neoplasias y malformaciones a lo largo del mismo, extrayendo, en su caso, hipótesis etiológicas.

En este informe se presentan los resultados de la estimación del riesgo en la salud reproductiva y en la mortalidad e ingresos derivado de la exposición a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> antes de la puesta en marcha de la PVECMG.

## 2. LINEA 3.1. EXPOSICIÓN PRENATAL A POSICIÓN PRENATAL A PM<sub>2.5</sub> Y PM<sub>10</sub> Y EFECTOS REPRODUCTIVOS EN LA POBLACIÓN GENERAL DE GIPUZKOA (antes de la puesta en marcha de la incineradora)

### 2.1. La contaminación del aire en la salud reproductiva

En la última década, la evidencia sobre la asociación entre la exposición a contaminación atmosférica durante el embarazo y resultados adversos en el crecimiento fetal y la duración de la gestación ha aumentado (Keplac et al., 2018). El embarazo puede constituir un estado particularmente susceptible a la exposición a contaminantes atmosféricos debido al alto nivel de proliferación celular, al desarrollo de órganos y a los cambios en el metabolismo fetal. Es importante destacar que la salud de los recién nacidos está determinada por una combinación de factores genéticos, ambientales y sociales, incluida la salud materna durante el embarazo. Si bien los riesgos de la contaminación atmosférica sobre los resultados adversos del embarazo pueden ser relativamente pequeños, el riesgo atribuible en la población, es decir el porcentaje de eventos, de efectos reproductivos no deseables en este caso, no debe menospreciarse, ya que buena parte de la población está expuesta a niveles superiores a los deseables debido a su ubicación.

Por lo tanto, el objetivo general de este estudio es estimar la asociación entre la exposición prenatal a material particulado en aire y los efectos reproductivos en Gipuzkoa antes de la puesta en marcha de la PVECMG.

### 2.2. Objetivos

- Describir la salud reproductiva de Gipuzkoa y comparar dos zonas donde las fuentes de emisión de contaminación atmosférica son diferentes; zona urbana (Donostia-San Sebastián) y zona urbano-industrial (Goierri-Alto Urola).
- Construir las series temporales completas de material particulado a partir de los datos de la Red de Calidad del Aire del Gobierno Vasco.
- Describir la calidad del aire en relación a material particulado en las dos zonas de estudio y estimar la exposición para todas las gestantes entre 2013-2015.
- Estimar la relación entre la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en un entorno totalmente urbano (Donostia-San Sebastián) y en un entorno industrial-urbano (Goierri-Alto Urola) en la salud reproductiva a partir de un estudio caso-control.

-Comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura científica.

## 2.3. Metodología

### 2.3.1. Tipo de estudio y población

Se trata de un estudio de seguimiento de mujeres embarazadas de tipo retrospectivo en el que se analizan efectos reproductivos: bajo peso (<2.500g) y prematuridad (<37 semanas de gestación), donde los datos se obtienen a partir del registro de Metabopatías del Departamento de Salud. La población de estudio son todas las mujeres que tuvieron parto, no gemelar, entre el año 2013 y 2015 en Gipuzkoa. El área de estudio es Gipuzkoa, aunque para evaluar la causalidad sólo se han escogido dos zonas muy diferenciadas por sus características ligadas a las fuentes de emisión a PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>: urbano (Donostia-San Sebastián) vs urbano-industrial (Beasain-Ordizia-Lazkao-Zumarraga-Legazpi y Urretxu).

### 2.3.2. Variables relacionadas con las gestantes y sus hijos

A fin de conocer cuáles son las variables que influyen en la relación entre la exposición a material particulado durante el embarazo y salud reproductiva, se realizó una búsqueda de las últimas revisiones publicadas en la literatura (Klepac et al., 2018, Pedersen et al., 2013) y se diseñó el siguiente modelo DAG (Direct Acyclic Graph). Mediante este modelo se puede visualizar qué variables podrían jugar un papel confusor en el modelo de causalidad y cuáles podrían ser predictoras (Figura 2).



Figura 2. Modelo DAG para evaluar la relación entre exposición a partículas y efectos reproductivos.

Las variables predictoras, en gris oscuro, son aquellas variables que ayudan a predecir la variable dependiente (bajo peso y prematuridad); índices de masa corporal de la madre, edad de la madre, paridad, semana de gestación y género. Las variables confusoras, en gris claro, son aquellas variables que están ligadas tanto con la exposición como con el efecto, en este caso; estación del año en el momento del parto, el nivel socioeconómico de la madre, zona de estudio y el hábito tabáquico.

Los datos de la gestante y del parto se recogieron a partir del Registro Metabolopatías de la Dirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa, Departamento de Salud del Gobierno Vasco, e incluían la edad de la madre, su domicilio, fecha de parto, género del recién nacido, semana de gestación, peso y talla al nacer. La estación del año en el momento del parto se construyó a partir de la fecha de nacimiento. El nivel socioeconómico y el tabaco juegan un papel muy importante en el modelo causal. El indicador más próximo al nivel socioeconómico utilizado ha sido el índice de privación a nivel de sección censal del 2011 construido para toda España a partir del estudio MEDEA. Éste índice está construido a partir de 5 indicadores socioeconómicos seleccionados de cada área pequeña; desempleo, instrucción insuficiente, instrucción insuficiente en jóvenes, trabajadores manuales y asalariados eventuales.<sup>3</sup>A partir del análisis de componentes principales se obtiene un indicador único que recoge la información sobre el nivel de privación de cada sección censal. Información sobre hábito tabáquico se obtuvo a través de la historia clínica de la gestante. Este proyecto obtuvo el visto bueno del Comité Ético del Hospital de Donostia en el 2017 (ANEXO 3.1).

### **2.3.3. Exposición prenatal a $PM_{10}$ y $PM_{2.5}$**

La estimación de la exposición a material particulado se hizo a partir de los medidores de la Red de Calidad del Aire del Gobierno Vasco. El primer paso fue describir la serie temporal de los captadores de Donostia-San Sebastián y la zona de Goierri y Alto Urola en el periodo 2010-2015. Para la zona de DSS (Donostia-San Sebastián) se utilizaron los datos de las 5 estaciones de calidad del aire que se encuentran dentro del término municipal (Estaciones de calidad del aire: Añorga, Avenida de Tolosa, Easo, Ategorrieta y Puyo) (Figura 3).

<sup>3</sup>[http://www.atlaseuskadi.com/socioeconomicos/2011/01\\_privacion\\_socioeconomica.html](http://www.atlaseuskadi.com/socioeconomicos/2011/01_privacion_socioeconomica.html)

La zona urbana-industrial escogida para el estudio fue el valle de Alto Urola (Zumarraga, Urretxu y Legazpi) y el de Goierri (Beasain, Ordizia y Lazako). Los datos de contaminación atmosférica de las mujeres del valle de Oria se obtuvieron de la estación de calidad del aire de Beasain y el de las mujeres del valle de Alto Urola de la estación de calidad del aire de Zumarraga (Figura 3).

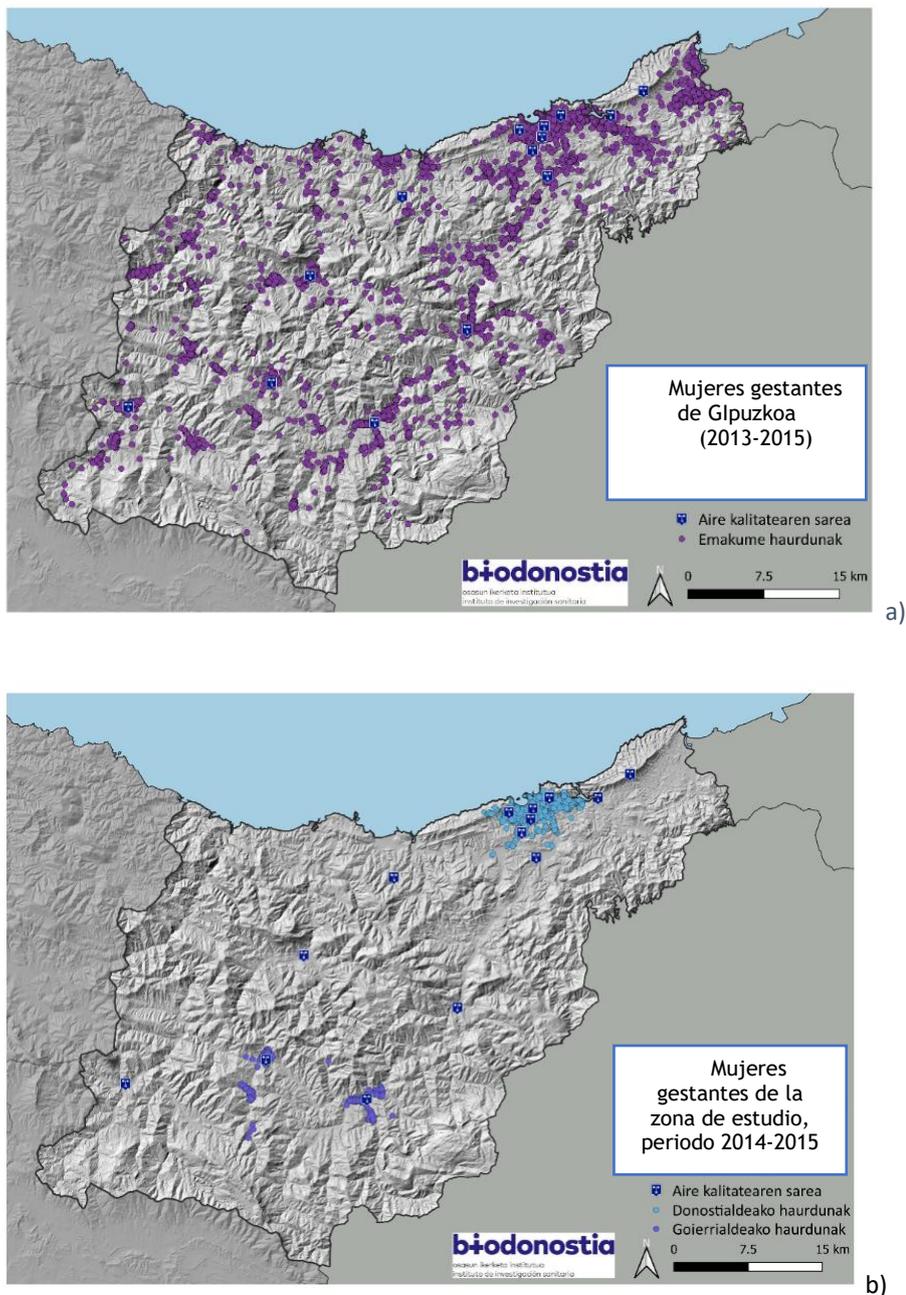
En el ANEXO 3.2 se describe la información del porcentaje de valores faltantes por año y por contaminante y las variables meteorológicas del periodo 2010-2015. Inicialmente se pretendía analizar las partículas desde 2010 a 2015 pero finalmente debido a la importante falta de datos entre 2010 y 2013, se han utilizado sólo datos de 2014-2015.



**Figura 3.** Medidores de la Red de calidad del aire de la CAPV escogidos para el estudio. Imagen izquierda: captadores de la zona urbana e imagen derecha: captadores de la zona urbana-industrial.

Al no disponer de todos los datos para construir las series temporales completas de los dos contaminantes, se llevó a cabo un proceso de imputación múltiple (Li et al., 2014), que permitió completar las series temporales de las  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  que se utilizarían después para la estimación de la exposición. Este procedimiento se basa en el uso de datos de diversos contaminantes atmosféricos, así como de variables meteorológicas, medidas en el mismo y en diferentes captadores en distintas ubicaciones y al mismo tiempo, todo ello con el objetivo de completar los valores ausentes de las series temporales de interés.

Una vez completadas las series temporales de las dos zonas de estudio se georreferenciaron todas las gestantes del periodo de estudio y se escogieron para el análisis de causalidad solamente aquellas que vivían en una de las dos zonas definidas anteriormente (Figura 4).



**Figura 4.** Georreferenciación de todas las que tuvieron parto no gemelar entre 2013 y 2015 (a) y sólo de la zona de estudio seleccionado para la causalidad 2014-2015 (b).

Sabemos, a partir de un estudio previo realizado en la zona, que en Gipuzkoa, las partículas en un mismo valle tienen una alta correlación si los puntos de muestreo distan menos de 3km entre ellos (Lertxundi et al., 2010) y, por lo tanto, se asume que las mujeres que viven a menos de 3 km de distancia de un captador de tipo “fondo urbano” (sin ningún foco emisor cercano) como son el caso de Beasain y Zumarraga, inhalan un nivel de partículas similar al valor que miden estos dos captadores. En el caso de Donostia- San Sebastián, los cinco captadores recogen

información de diferente tipo; tres de tráfico, uno de fondo urbano y otro urbano-industrial y, por lo tanto, en este caso se ha calculado la media de los 5 captadores, obteniendo así una media diaria de  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$ .

El siguiente paso realizado fue calcular los valores medios de contaminación atmosférica por trimestre y por embarazo completo para cada mujer utilizando para ello la fecha de nacimiento y semana de gestación. Para las mujeres embarazadas de DSS se calculó la media de los datos de los días correspondientes al primer, segundo y tercer trimestre, así como para el embarazo completo. Para ello se obtuvo la media diaria de las 5 estaciones de la ciudad. En el caso de las mujeres residentes en Goierri y Alto Urola, se calculó la media de todos los días correspondientes al primer, segundo y tercer trimestre, así como para el embarazo completo, asignando a las mujeres de cada valle los valores medios de la estación del correspondiente a su valle de residencia.

#### **2.3.4. Análisis estadístico**

El primer objetivo es describir la salud reproductiva de Gipuzkoa durante el 2014-2015 y compararlas dos zonas de estudio para conocer si existen diferencias entre ambas. Las variables de efecto analizadas son: bajo peso (peso <2.500g) y prematuridad (<37 semana de gestación). A fin de estimar la asociación entre la exposición prenatal a partículas y efectos reproductivos se construyeron modelos de regresión logística por separado y para las dos zonas conjuntamente. Se construyeron, por lo tanto, un modelo para cada trimestre (T1, T2 y T3) y para el total del embarazo, por tipo de contaminante ( $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$ ), zona de estudio (Goierri, DSS y las dos juntas) y variable de resultado; bajo peso y prematuridad. En todos los casos se estimó una de las medidas de asociación más utilizada en epidemiología; el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% de nivel de confianza. Un valor de OR e IC menor que 1 indica que la exposición es un factor protector; un OR y su IC mayor que 1 indican factor de riesgo y no hay asociación cuando el valor 1 entra dentro del intervalo de confianza. Estos modelos fueron ajustados por semana de gestación, edad de la madre, índice socioeconómico, género del recién nacido, estación del año en el momento del parto y zona de estudio. El hábito tabáquico solamente se consiguió para una submuestra de la población de estudio (1 caso y cinco controles por caso) debido a la limitación del acceso al historial clínico. La asignación de caso se derivó de los efectos estudiados: bajo peso al nacer y prematuridad. Los controles se escogieron aleatoriamente estratificando previamente por zona de estudio. Este tipo de diseño se llama caso-control anidado. Los análisis se repitieron para esta submuestra para evaluar el cambio del

coeficiente de exposición ( $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$ ) una vez introducida la exposición al tabaco. En el caso de que la estimación del riesgo “OR” no experimentara un cambio substancial los dos modelos serían considerados válidos.

## 2.4. Resultados y discusión

En el periodo 2014-2015 hubo 12.116 partos no gemelares en Gipuzkoa de los cuales 2.895 se correspondían a la zona Urbana definida anteriormente, Donostia-San Sebastián, y 931 a la zona definida como zona Urbana-Industrial (Goierri-Alto Urola). Hubo una pérdida total de 918 gestantes, 737 debido a no disponer del dato de domicilio (un 19,2% de pérdida) y 181 mujeres debido a que residían a más de 3 km de los captadores seleccionados (un 6,2% de pérdida entre las georreferenciadas). Para el análisis de causalidad se obtuvo una muestra de 2.122 gestantes de la zona de Donostia-San Sebastián y 784 de la zona de Goierri-Alto Urola (Figura 5) (n total= 2906 gestantes). Para el estudio Caso Control se utilizaron solamente 668 para la zona de DSS y 212 para Goierri-Alto Urola (n=880 gestantes).

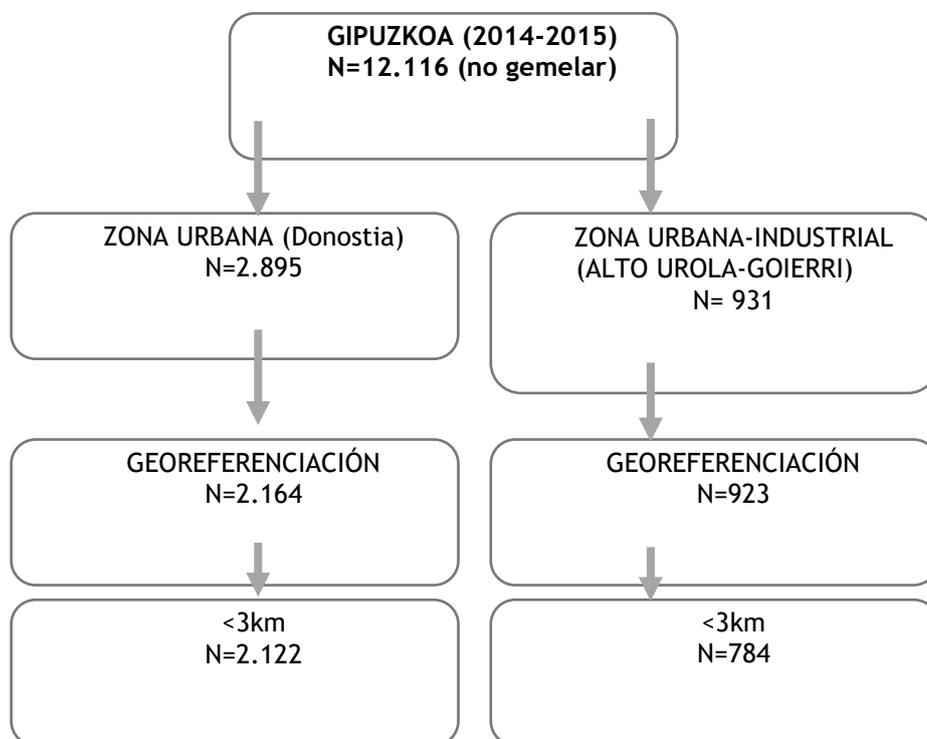


Figura 5. Diagrama de flujo de la selección de las gestantes.

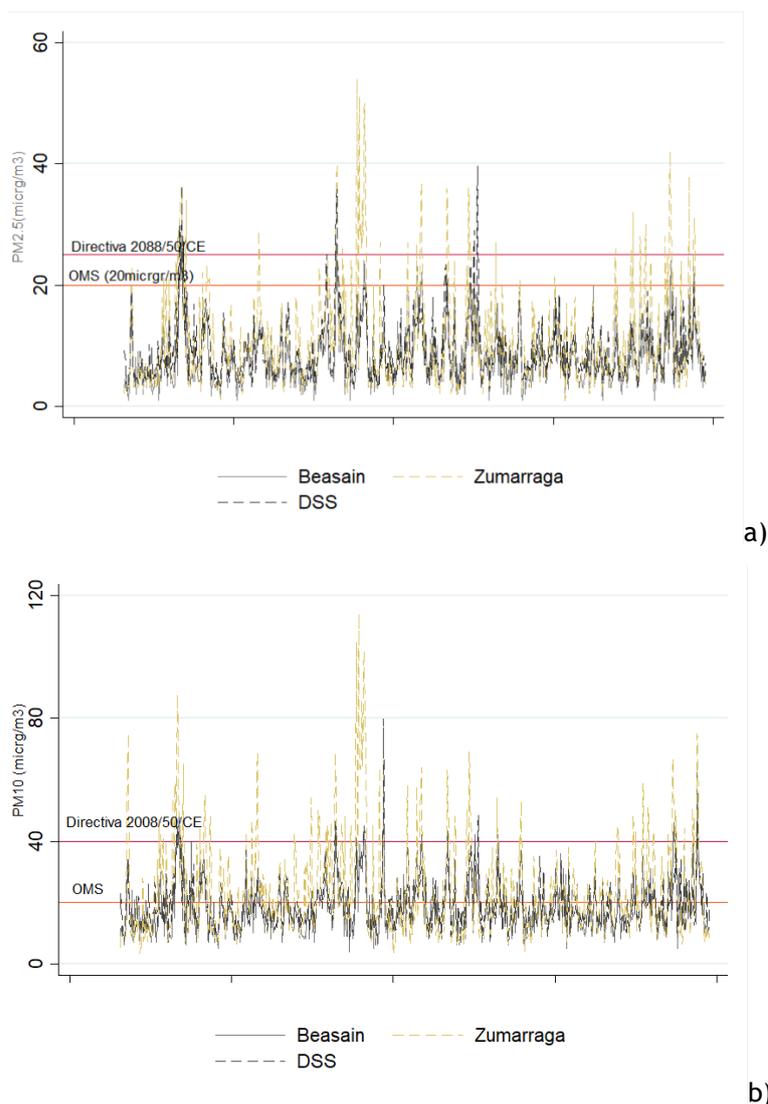
El descriptivo de la salud reproductiva de Gipuzkoa y de los dos valles seleccionados se muestra en la Tabla 2. En Gipuzkoa, el peso promedio de los niños es de 3309,6g y la edad gestacional de 39,2 semanas. El 50,3% son chicos y el 50% nació en el 2014. La prevalencia de

bajo peso (<2.500g) y prematuridad fueron del 4,96 y 4,99 respectivamente. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos valles estudiados, los dos siguen el mismo patrón que la población de Gipuzkoa.

**Tabla 2.** Descripción de la salud reproductiva de los partos registrados entre 2014-2015 por el registro de metabolopatías de Gipuzkoa.

	n	Media (sd) o %	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>PESO</b>					
GIPUZKOA	12116	3309,6 (507,3)	500	5120	
DSS	2164	3295,4 (516,1)	700	4810	0,67
GOIERRI-ALTO UROLA	923	3304,0 (494,1)	730	4880	
<b>SEMANA DE GESTACIÓN</b>					
GIPUZKOA	12115	39,2 (1,7)	20	43	
DSS	2164	39,2 (1,8)	25	43	0,89
GOIERRI-ALTO UROLA	923	39,2 (1,7)	28	42	
<b>AÑO (2014)</b>					
GIPUZKOA	6056	50%			
DSS	1083	50%			0,62
GOIERRI-ALTO UROLA	472	51%			
<b>Género; CHICOS</b>					
GIPUZKOA	6099	50,30			
DSS	1079	50%			0,09
GOIERRI-ALTO UROLA	492	53%			
<b>BAJOPESO</b>					
GIPUZKOA	601	4,96			
DSS	116	5,4%			0,49
GOIERRI-ALTO UROLA	44	4,8%			
<b>PREMATURO</b>					
GIPUZKOA	604	4,99			
DSS	117	5,4%			0,27
GOIERRI-ALTO UROLA	41	4,4%			

A continuación, se muestra mediante gráficos de serie temporal y la tabla descriptiva 3 los niveles de PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en los dos valles.



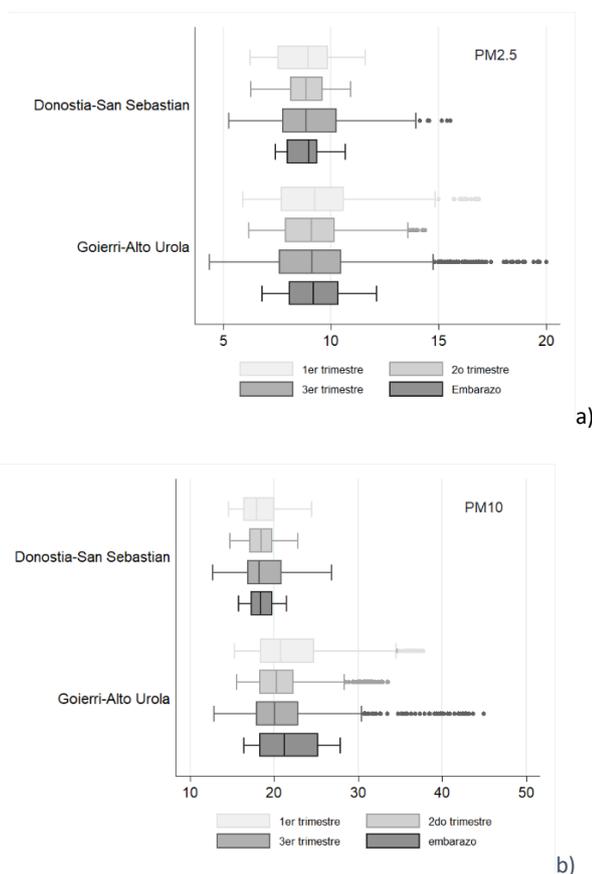
**Figura 6.** Series temporales de a) PM2.5 de b) PM10 para 2014-2015. Fuente: construido mediante imputación múltiple.

Según los resultados obtenidos a partir de la imputación múltiple los niveles encontrados en Zumarraga han sido un poco superiores a los recogidos en DSS y en Beasain. Ninguno de ellos sobrepasa el valor normativo anual (PM<sub>2.5</sub>: 25 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>10</sub>: 40 µg/m<sup>3</sup>) pero si la recomendación de la OMS en el caso de Zumarraga, tanto para PM<sub>2.5</sub>(10 µg/m<sup>3</sup>) como PM<sub>10</sub>(20 µg/m<sup>3</sup>).

**Tabla 3.** Descriptivo de los niveles de partículas de la zona de estudio.

		PM <sub>2.5</sub>					PM <sub>10</sub>				
2014	n	Media	sd	min	max	n	Media	sd	min	max	
	DSS	365	8,9	5,3	2,4	36,4	365	19,2	8,3	6,9	80
	Beasain	365	7,6	5	1	27	365	18,9	8,9	5	65
	Zumarraga	365	10,6	9	1	54	365	25,1	17,9	3	114
2015		Media	sd	min	max		Media	sd	min	max	
	DSS	365	9,2	5	2	39,7	365	18,8	6,6	7,6	48,4
	Beasain	365	8,5	5	1	25	365	18,9	8,9	5	65
	Zumarraga	365	10,7	7	1	42	365	21,9	13,1	4	75

El siguiente gráfico representa la estimación de la **exposición prenatal** de los sujetos a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> por periodo trimestre de embarazo y para todo el embarazo. Los niveles de exposición mostrados se han utilizado para su posterior estudio de asociación con efectos en la salud reproductiva.



**Figura 7.** Estimación de la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> por trimestre y embarazo de las zonas de DSS y Goierri Alto-Urola: a) PM<sub>2.5</sub> y b) PM<sub>10</sub>

**Tabla 4.** Estimación de la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> por trimestre de embarazo y zona de estudio

Tipo de partícula	DONOSTIA-SAN SEBASTIAN		GOIERRI-ALTO UROLA		p-valor
	Media	IC95%	Media	IC95%	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>					
1er trimestre	8,76	[8,70;8,82]	9,68	[9,51;9,84]	<0,001
2º trimestre	8,75	[8,70;8,79]	9,47	[9,34;9,60]	<0,001
3er trimestre	9,02	[8,95;9,09]	9,87	[9,66;10,08]	<0,001
Embarazo	8,79	[8,76;8,82]	9,54	[9,44;9,64]	<0,001
<b>PM<sub>10</sub></b>					
1er trimestre	18,41	[18,31;18,52]	23,08	[22,67;23,49]	<0,001
2º trimestre	18,45	[18,37;18,53]	22,01	[21,71;22,32]	<0,001
3er trimestre	18,95	[18,83;19,07]	22,05	[21,64;22,45]	<0,001
Embarazo	18,49	[18,43;18,55]	22,16	[21,92;22,39]	<0,001

La diferencia de exposición en relación a PM<sub>2.5</sub> no es muy notable, aunque estadísticamente sea significativa, porque la diferencia es de un 1 µg/m<sup>3</sup>, pero sí que es notable en relación a la

exposición a PM<sub>10</sub>. Esta diferencia de resultados es debido a que en la zona de Goierri la fuente principal de emisión de estos contaminantes es la industria y la capacidad de dispersión de estas partículas es mayor que en las zonas urbanas sin foco industrial.

Los resultados de causalidad con la muestra de mujeres embarazadas que viven a menos de 3 km de los captadores se muestran en la Tabla 5 y los resultados de la submuestra del estudio caso-control anidado en la Tabla 6.

**Tabla 5.** Estimación de la relación entre el aumento de 1 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> durante el embarazo y conbajopeso y prematuridad en gestantes a <3km del captador (Diseño cohorte, n=2906). En amarillo y en rojo los valores estadísticamente significativos (p<0,1 y p<0,05 respectivamente).

BAJOPESO									
PM <sub>2.5</sub>	LOS DOS VALLES N=2906			DONOSTIA N=2164			GOIERRI N=925		
	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value
1er trimestre	1,06	[0,93;1,20]	0,372	1,05	[0,87;1,27]	0,580	1,03	[0,86;1,23]	0,756
2o trimestre	0,96	[0,82;1,14]	0,663	0,89	[0,71;1,12]	0,309	1,01	[0,79;1,30]	0,922
3er trimestre	0,99	[0,91;1,09]	0,876	1,01	[0,90;1,14]	0,828	0,94	[0,78;1,12]	0,491
Embarazo	0,99	[0,80;1,24]	0,982	0,97	[0,71;1,34]	0,864	0,96	[0,69;1,31]	0,781
PM <sub>10</sub>									
1er trimestre	1,02	[0,97;1,08]	0,407	1,01	[0,91;1,12]	0,840	1,01	[0,94;1,09]	0,732
2o trimestre	0,99	[0,91;1,08]	0,835	0,94	[0,83;1,07]	0,363	0,99	[0,89;1,12]	0,985
3er trimestre	0,98	[0,92;1,03]	0,407	0,98	[0,91;1,06]	0,608	0,96	[0,87;1,06]	0,421
Embarazo	1,00	[0,90;1,11]	0,98	0,97	[0,81;1,15]	0,693	0,98	[0,85;1,13]	0,78
PREMATURO									
PM <sub>2.5</sub>	LOS DOS VALLES			DONOSTIA			GOIERRI		
	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value
1er trimestre	1,11	[1,00;1,23]	0,042	1,07	[0,93;1,24]	0,344	1,13	[0,99;1,30]	0,081
2o trimestre	1,01	[0,88;1,15]	0,906	0,91	[0,76;1,09]	0,303	1,08	[0,89;1,30]	0,450
3er trimestre	1,06	[0,97;1,16]	0,186	1,06	[0,93;1,19]	0,388	1,11	[0,97;1,28]	0,142
Embarazo	1,1	[0,92;1,32]	0,300	0,94	[0,74;1,22]	0,656	1,23	[0,95;1,60]	0,112
PM <sub>10</sub>									
1er trimestre	1,05	[1,00;1,10]	0,031	1,04	[0,96;1,12]	0,382	1,05	[0,99;1,11]	0,099
2o trimestre	1,01	[0,94;1,08]	0,822	0,96	[0,86;1,06]	0,408	1,01	[0,93;1,10]	0,795
3er trimestre	1,04	[0,99;1,09]	0,131	1,04	[0,96;1,12]	0,320	1,06	[0,99;1,14]	0,112
Embarazo	1,06	[0,97;1,16]	0,172	0,97	[0,85;1,12]	0,716	1,09	[0,97;1,23]	0,133

**Tabla 6.** Estimación de la relación entre el aumento de 1 µg/m<sup>3</sup> de pm<sub>2.5</sub> y pm<sub>10</sub> durante el embarazo y conbajopeso y prematuridad en gestantes a <3km del captador (Diseño Caso-Control, n=880). En amarillo y en rojo los valores estadísticamente significativos (p<0,1 y p<0,05 respectivamente).

BAJOPESO									
PM <sub>2.5</sub>	LOS DOS VALLES N=880			DONOSTIA N=660			GOIERRI N=220		
	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value
1er trimestre	1,13	[0,97;1,31]	0,108	1,09	[0,87;1,36]	0,461	1,15	[0,93;1,41]	0,192
2o trimestre	0,94	[0,78;1,13]	0,502	0,87	[0,67;1,13]	0,303	1,02	[0,78;1,33]	0,887
3er trimestre	1,03	[0,92;1,14]	0,655	1,06	[0,93;1,22]	0,361	0,93	[0,75;1,14]	0,479
Embarazo	1,04	[0,81;1,33]	0,783	1,01	[0,70;1,45]	0,965	1,05	[0,75;1,48]	0,779
PM <sub>10</sub>									
1er trimestre	1,05	[0,99;1,13]	0,118	1,03	[0,91;1,17]	0,607	1,06	[0,97;1,15]	0,175
2o trimestre	0,98	[0,90;1,08]	0,700	0,93	[0,80;1,08]	0,373	1,01	[0,91;1,13]	0,810
3er trimestre	0,99	[0,93;1,07]	0,958	1,02	[0,93;1,12]	0,601	0,94	[0,83;1,07]	0,340
Embarazo	1,02	[0,91;1,15]	0,707	0,99	[0,81;1,21]	0,927	1,04	[0,89;1,20]	0,641
PREMATURO									
PM <sub>2.5</sub>	LOS DOS VALLES			DONOSTIA			GOIERRI		
	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value	OR	CI95%	p-value
1er trimestre	1,12	[0,99;1,26]	0,059	1,10	[0,93;1,30]	0,252	1,17	[0,99;1,40]	0,071
2o trimestre	0,98	[0,84;1,14]	0,768	0,91	[0,74;1,12]	0,357	1,04	[0,84;1,29]	0,714
3er trimestre	1,08	[0,97;1,19]	0,146	1,07	[0,94;1,22]	0,313	1,08	[0,92;1,26]	0,358
Embarazo	1,10	[0,90;1,35]	0,347	0,99	[0,74;1,34]	0,994	1,19	[0,90;1,58]	0,218
PM <sub>10</sub>									
1er trimestre	1,07	[1,01;1,13]	0,019	1,06	[0,97;1,16]	0,207	1,08	[1,00;1,16]	0,037
2o trimestre	1,01	[0,94;1,09]	0,756	0,97	[0,86;1,09]	0,577	1,03	[0,94;1,12]	0,582
3er trimestre	1,04	[0,99;1,11]	0,148	1,04	[0,96;1,13]	0,368	1,03	[0,96;1,12]	0,406
Embarazo	1,09	[0,99;1,20]	0,082	1,02	[0,87;1,20]	0,800	1,12	[0,99;1,27]	0,079

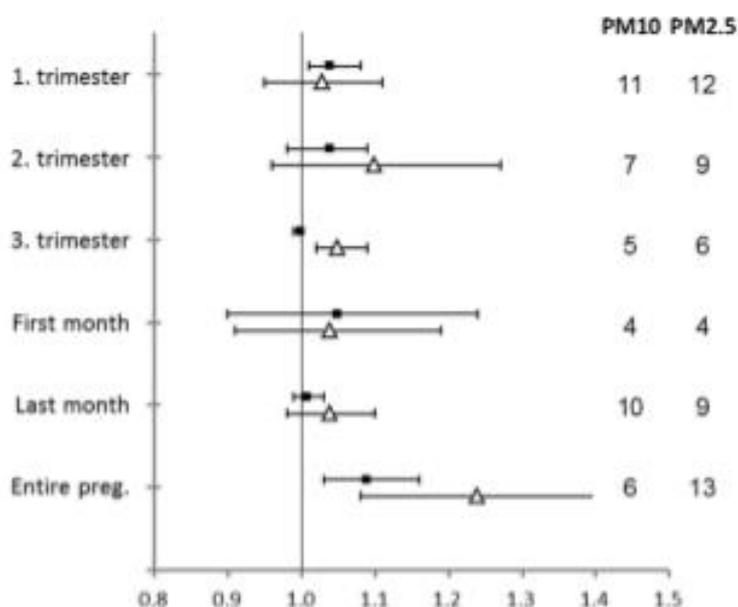
Según los resultados de los análisis la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> no afecta al peso del niño (bajo peso) pero sí a las semanas de gestación, dando lugar a un mayor riesgo de prematuridad (Tabla 5 y 6). Las dos tablas (5 y 6) muestran resultados muy similares; tanto tomando en cuenta todas las gestantes residentes a menos de 3 km del captador, como cuando se tiene en cuenta la variable fumar utilizando la población seleccionada en el estudio caso-control (donde el tamaño muestral es más pequeño, debido a la limitación descrita previamente).

Se observa que el riesgo de prematuridad está ligado a la exposición a partículas del primer trimestre de embarazo y marginalmente significativo si tomásemos en cuenta el promedio de exposición durante el embarazo. Según los resultados, por cada aumento de 1 µg/m<sup>3</sup> de

PM<sub>10</sub> durante el primer trimestre el riesgo de prematuridad aumenta entre un 5 y 7 por ciento. Solamente pierde significación la exposición a PM<sub>2.5</sub> en el diseño caso-control, y eso podría estar ligado al error tipo II, falta de tamaño muestral suficiente para poder rechazar la hipótesis nula. Los ORs no cambian por zona de estudio, lo cual indica que la exposición a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> afectan de la misma manera en las dos zonas, aunque en Goierri-Alto Urola los OR en la mayoría de las estimaciones son ligeramente más altos, siendo significativo sólo para 1er trimestre de embarazo para las PM<sub>10</sub>.

Aun así, hay que ser cauteloso con estos resultados ya que no se han podido recoger variables que podrían sesgar la estimación conseguida; variables como la paridad, índice de masa corporal prenatal y el nivel socioeconómico individual. En el caso de bajo peso al nacer, los modelos recogían casi un 50% de la “capacidad de predicción, descrito como pseudo-R<sup>2</sup>”, en el caso de prematuridad en cambio, pseudo-R<sup>2</sup> no llega a ni a un 10%, lo que indica que existen variables que no se han tenido en cuenta.

Una vez obtenidos estos resultados se ha querido contrastar con otros estudios ampliamente reconocidos. El último artículo publicado en relación al objeto de este estudio, es una revisión sobre exposición prenatal a contaminantes atmosféricos y efectos reproductivos asociados, fue publicado en 2018 (Klepac et al., 2018) y en el mismo se evalúan 48 artículos específicos sobre este tema. Según las conclusiones de este artículo de revisión la exposición a PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> está asociada a un mayor riesgo de prematuridad, siendo el primer trimestre y embarazo en su conjunto, las ventanas de vulnerabilidad para PM<sub>10</sub>, y el tercer trimestre y el embarazo en su conjunto, las ventanas de vulnerabilidad para PM<sub>2.5</sub>. En nuestro estudio, en cambio, sólo se observa un riesgo significativo para PM<sub>10</sub> y marginalmente significativo para PM<sub>2.5</sub>, para el primer trimestre y embarazo en su conjunto.



**Figura 8.** Estimación global del OR en función de trimestre y contaminante, cuadrado negro PM<sub>10</sub> y triángulo PM<sub>2.5</sub>. Fuente: keplac et al, 2018.

En la revisión de Klepac et al. (2018) también se analizan los resultados relativos al efecto “bajo peso al nacer”. Los autores critican que, para este efecto, en la mayoría de los estudios solo se tenga en cuenta como valor de punto de corte, la cifra de 2.500 g y sugieren que se utilicen otros puntos de corte más bajos como, por ejemplo, la cifra de 1.500 g. En nuestro caso, para poder realizar este análisis con un punto de corte inferior (1.500 g) sería necesario disponer de un tamaño muestral mucho más elevado. En este estudio, por ejemplo, de 2.906 gestantes sólo 15 gestantes (0,6%) ha tenido un niño de bajo peso <1.500 gramos. El número de sujetos de nuestro estudio, por lo tanto, no nos permitiría realizar este tipo de análisis sin caer el error tipo II. Un buen tamaño muestral de bebés recién nacidos con peso por debajo de 1.500 g ayudaría a apoyar o descartar hipótesis sobre una potencial asociación entre la contaminación atmosférica y el efecto en el bajo peso al nacer.

A partir de este estudio se ha podido establecer que en Gipuzkoa, la exposición prenatal a PM<sub>10</sub>, sobretudo el 1er trimestre de embarazo, supone un riesgo de prematuridad, de forma similar a la descrita en la última revisión publicada en el 2018 (Klepac et al., 2018). Es de esperar que el riesgo sea muy similar en la zona cercana a PVECMG antes de su puesta en marcha. Y, por lo tanto, un OR mayor que 1,13 durante el primer trimestre de embarazo para PM<sub>10</sub> o un OR mayor que 1,26 para PM<sub>2.5</sub> después de la puesta en marcha de la PVECMG, indicarían un aumento del riesgo. Si ese fuera el caso, se debería evaluar si el aumento del riesgo podría estar

ligado al aumento de la contaminación atmosférica o a otras exposiciones ambientales o a otras variables socioeconómicas, demográficas o relacionadas con estilos de vida.

## 2.5. Conclusiones

- La salud reproductiva es la misma en relación a Bajo peso (<2.500g) y prematuridad (<37 semanas de gestación) en Gipuzkoa y en las dos zonas estudiadas.
- En ninguna de las dos zonas estudiadas se sobrepasa el valor normativo anual (PM<sub>2.5</sub>: 25 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>10</sub>: 40 µg/m<sup>3</sup>) pero si la recomendación de la OMS en el caso de Zumarraga, tanto para PM<sub>2.5</sub> (10 µg/m<sup>3</sup>) como PM<sub>10</sub> (20 µg/m<sup>3</sup>).
- Según los resultados de los análisis la exposición prenatal a PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> no afecta al peso del niño (bajo peso) pero sí a las semanas de gestación, dando lugar a un mayor riesgo de prematuridad.
- Los resultados encontrados son acordes con la literatura científica.

## 3. LINEA 3.2. EXPOSICIÓN A CORTO PLAZO A PM2.5 Y PM10 Y SU RELACIÓN E IMPACTO EN LA MORTALIDAD E INGRESOS HOSPITALARIOS (antes de la puesta en marcha de la incineradora)

### 3.1. Exposición a corto plazo a material particulado y su efecto en la salud

La evidencia científica sobre los efectos a corto plazo de la exposición a diferentes contaminantes atmosféricos se remonta a los años 50. En aquella época, los primeros estudios epidemiológicos sobre el impacto de la contaminación atmosférica sobre la salud se realizaron como consecuencia de los episodios extremos de contaminación, como es el caso de Londres, 1952 (Logan WF, 1953), donde se observó una clara relación entre la “nube tóxica” y casos de muertes. Sin embargo, pequeñas variaciones en la calidad del aire, sin que sean episodios extremos, pero durante largo tiempo podrían tener también efectos de igual magnitud en la salud de las personas, pero para ello se necesita información sobre la contaminación y efecto durante largo tiempo. Con este objetivo se crearon nuevas técnicas en la rama de la epidemiología ambiental. La técnica de series temporales es la técnica que se utiliza actualmente para evaluar la exposición a corto plazo y su efecto en la salud (Saez et al., 1999). El tiempo de duración definido define como una duración de entre 0 y 3 días entre la exposición y el efecto.

Proyecto EMECAM y EMECAS son los primeros estudios que se realizaron a nivel estatal para evaluar el efecto de la exposición a corto plazo de contaminación atmosférica en la mortalidad y morbilidad (Ballester et al., 1999).

Todos los contaminantes atmosféricos del aire son perjudiciales para la salud humana, pero los efectos más graves se han atribuido al material particulado (MP), que contiene y transporta al tracto respiratorio una amplia gama de sustancias tóxicas. El potencial dañino de la PM está inversamente relacionado con su diámetro (Mannucci et al., 2015).

Las asociaciones más consistentes encontradas en la literatura son el aumento de la mortalidad y el aumento de ingresos hospitalarios debido a enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

Se ha estimado que la variación porcentual de muertes por todas las causas atribuible a la exposición a partículas a corto plazo oscila entre el 0,4 y 1,5% por cada aumento de  $20 \mu\text{g} / \text{m}^3$  en  $\text{PM}_{10}$  y 0,6–1,2% por cada aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en  $\text{PM}_{2.5}$  (Mannucci et al., 2015). Estos incrementos pueden variar dependiendo de la zona y periodo de estudio. Últimos estudios indican que no sólo es importante el tamaño de la partícula sino también su composición (Basagaña et al., 2015). Por ahora no existen estudios de revisión que diferencien zona de estudio, ya que la mayoría por no decir, todos los estudios, se centra en ciudades muy pobladas donde el principal foco de contaminación es el tráfico rodado. En este estudio, siguiendo los últimos hallazgos de Basagaña y teniendo en cuenta al artículo publicado en Gaceta Sanitaria sobre la composición de partículas en la zona del interior de Gipuzkoa donde la concentración de metales es elevada en comparación con ciudades europeas (Lertxundi et al., 2010), la estimación del riesgo y el impacto se ha realizado en dos zonas muy diferenciadas por el tipo de foco de emisión de partículas.

### 3.2. Objetivos

-Describir los niveles de contaminación ( $\text{PM}_{2.5}$  y  $\text{PM}_{10}$ ), incluyendo los valores perdidos en el periodo 2010-2015 (ambos incluidos) de las dos zonas de estudio (zona urbana/zona urbana-industrial) a partir de los monitores de la Red de Calidad del Aire del Gobierno Vasco

-Construir las series temporales completas de material particulado a partir del método de imputación múltiple.

-Estimar el efecto de la exposición a corto plazo de PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en los ingresos hospitalarios y mortalidad en las dos zonas mediante modelos paramétricos.

- Estimar el impacto en salud asociado a la exposición a partículas.

-Comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura científica.

### 3.3. Metodología

#### 3.3.1. Tipo de estudio y población

Se trata de un estudio epidemiológico basado en la técnica de series temporales donde se recogen las variaciones en el tiempo de la exposición del contaminante y el indicador de salud, en este caso: número de muertes y el número de ingresos hospitalarios por día. La población de estudio son todas aquellas personas que murieron o tuvieron un ingreso hospitalario entre 2010 y 2015 (ambos incluidos) en una de las dos zonas de estudio;

**Zona urbana:** Donostia-San Sebastian, Renteria, Lezo y Pasaia.

**Zona urbana-industrial:** Beasain, Ordizia, Lazkao, Bergara, Aretxabaleta, Arrasate, Tolosa, Azpeitia, Azkoitia.

A diferencia del estudio ligado a la línea 3.1, sobre efectos reproductivos, en este caso se han ampliado las dos zonas geográficas y el periodo de estudio a fin de obtener una muestra suficiente de datos diarios de mortalidad e ingresos hospitalarios.

En el estudio anterior de efectos reproductivos (línea 3.1), en la zona urbana solamente se incluía el municipio de Donostia-San Sebastián y en la zona urbana-industrial solamente se incluían los municipios más poblados de los valles de Goierri, Medio Urola y Alto Urola y el periodo de estudio era de 2014 a 2015.

Los datos de mortalidad se obtuvieron a partir del registro de Mortalidad del Departamento de Salud; mortalidad diaria debido a causas naturales (todas las causas excepto accidentes), mortalidad por causa respiratorias y causa cardiovascular. Los datos referentes a la morbilidad, los ingresos hospitalarios, se obtuvieron a través del registro de CMBD (Conjunto Mínimo de Base de Datos), incluyendo solamente las causas respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares (Tabla 7).

**Tabla 7.** Causa de mortalidad e ingreso, y su nomenclatura ICD-9, seleccionada para el análisis

ICD-9	MORTALIDAD
390-459	Mort. Cardiovascular
460-519	Mort. Respiratoria
ICD-9CM	INGRESOS HOSPITALARIOS
390-429	Cardiaco
430-439	Cerebrovascular
460-469/480-519 (excepto 487)	Respiratorio

### 3.3.2. Variables utilizadas para el análisis

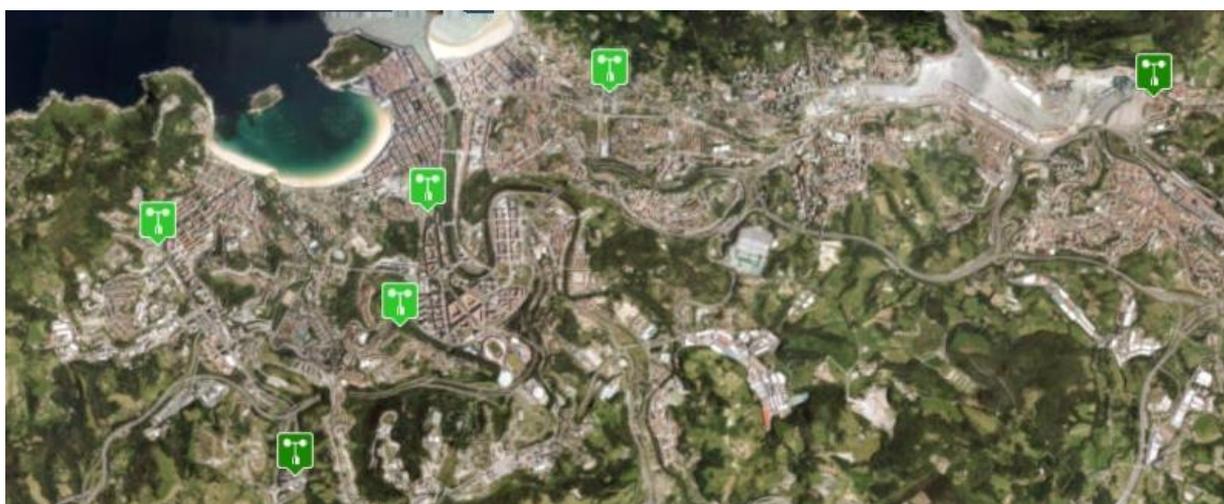
Los factores o variables a tomar en cuenta para evaluar la relación entre contaminación atmosférica y salud a corto plazo son: variables meteorológicas (humedad relativa y temperatura), variables relacionadas con el cambio del comportamiento o fuentes de la contaminación atmosférica (como por ejemplo; el día de la semana, día festivo, etc.), variables climáticas relacionadas con la mortalidad/ingresos derivada de la estación del año, así como la gripe por ser una enfermedad con comportamiento estacional y estar relacionada con causas de ingreso respiratorias y mortalidad. La figura 9 recoge el DAG (Direct Acyclic Graph), gráfico que recoge las variables que intervienen en el modelo causal y que, por lo tanto, son indispensables a la hora de realizar los análisis que se ha planteado en los objetivos del estudio, arriba señalados.



**Figura 9.** Modelo DAG para evaluar la relación entre exposición a corto plazo de los 2 contaminantes de manera independiente e ingresos hospitalarios y mortalidad.

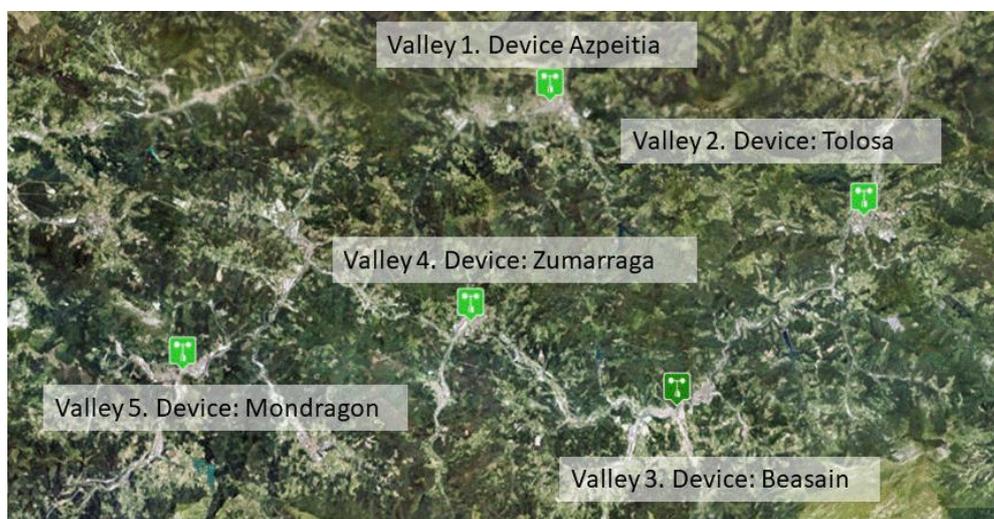
### 3.3.3. Exposición a $PM_{10}$ y $PM_{2.5}$

La estimación de la exposición a material particulado se hizo a partir de los medidores de la Red de Calidad del Aire del Gobierno Vasco. El primer paso en este proceso fue describir la serie temporal de los captadores de la zona Urbana y de la zona Urbana-Industrial para el periodo 2010-2015. Para la zona Urbana se utilizaron los datos de 6 estaciones de calidad del aire; 5 de ellas ubicadas en Donostia-San Sebastián y otra en Lezo (Estaciones de calidad del aire: Añorga, Avenida de Tolosa, Easo, Ategorrieta, Puyo y Lezo) (Figura 10).



**Figura 10.** Monitores escogidos para la zona URBANA de la red de Calidad del Aire del País Vasco, Gobierno Vasco.

La zona urbana-industrial escogida para el estudio engloba 5 valles y en cada valle está ubicado un monitor de la Red de Calidad del Aire del Gobierno Vasco: Alto Urola, Urola Kosta, Goierri, Tolosaldea y Debagoiena. (Figura 11).



**Figura 11.** Zona urbana-industrial escogida para el estudio y los medidores de la red de calidad del aire utilizados.

Al no disponer de datos para construir las series temporales completas de los dos contaminantes, se llevó a cabo un proceso de imputación múltiple (Li et al., 2014), lo cual permitió completar las series temporales. Tal y como se explicó en la línea 3.1, este procedimiento se basa en el uso de mediciones de diversos contaminantes atmosféricos, así como de variables meteorológicas, medidas en el mismo y en diferentes captadores en distintas ubicaciones, todo ello con el objetivo de completar los valores ausentes de las series temporales de interés. Teniendo en cuenta que nos basamos en datos imputados y no en datos reales, diferentes autores sugieren repetir el proceso de imputación 5 veces y obtener así el mismo número de series temporales que de captadores.

Una vez completadas las series temporales de las dos zonas de estudio anteriormente definidas, se calculó el promedio diario de los medidores ubicados en la misma zona, obteniendo así 5 series temporales por contaminante y por zona de estudio para todo el periodo estudiado. En la zona definida como zona Urbana se ha calculado la media de los 6 captadores y en la zona Urbana-Industrial, la media de los 5 captadores. Teniendo en cuenta que se parte de 5 bases imputadas por captador, el producto final será 5 series temporales de la media por zona.

La información sobre cada contaminante atmosférico, así como sobre las variables meteorológicas se obtuvieron del Departamento de Medio Ambiente, Planificación Territorial y Vivienda del Gobierno Vasco.

### 3.3.4. Análisis estadístico

Se procedió a estimar la relación entre exposición a corto plazo y mortalidad/ingresos hospitalarios por causas respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares. De acuerdo con el enfoque estándar para el análisis de los efectos a corto plazo de la contaminación del aire, se utilizó el modelo de regresión de Poisson para modelizar la relación entre el número diario de eventos y los niveles diarios de exposición, ajustando por: estacionalidad, variables meteorológicas, periodo estival, día de la semana y epidemias de gripe. Las variables de ajuste se han modelizado de la siguiente manera; estacionalidad recogida a partir de regresión “cubic spline” (con 7 grados de libertad, gl) + día de la semana + indicador de fiestas + regresión “cubic spline” para temperatura con retardo entre 0 y 3 días con 5 gl + indicador de vacaciones de verano (julio+agosto) + término cuadrático para humedad + indicador de la epidemia de gripe + término lineal para el contaminante. Se ha utilizado un retardo de entre 0 y 1 días para recoger la autocorrelación temporal y 0-3 para ingresos hospitalarios. El término de retardo quiere decir que, por ejemplo, los datos ingresos pueden estar ligados a una exposición previa de hasta 3 días (Carugno et al., 2016) y, por lo tanto, es imprescindible corregir esta autocorrelación temporal.

El producto final obtenido en cada modelo de asociación se interpreta como la variación porcentual de muertes e ingresos debido al aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de cada uno de los contaminantes. Para conseguir un estimador insesgado, es decir, un efecto lo más cercano al valor real, lo que se ha hecho es estimar el efecto con cada una de las 5 series de imputación obteniendo así 5 coeficientes de estimación. Para obtener una estimación única se ha utilizado la metodología propuesta por Rubin RD, 1987.

A fin de evitar problemas de potencia (tener suficientes datos para que las asociaciones de existir se puedan observar en los análisis estadísticos realizados) los modelos no fueron estratificados por grupo de edad, dado que esto reduce el número de eventos en cada una de las categorías objeto de análisis. Aun así, se realizó un análisis de sensibilidad estratificando por edad y, según los resultados, las estimaciones puntuales obtenidas eran muy similares a las que se observaron en el modelo general.

Reportamos intervalos de confianza del 90% en lugar de los del 95% para desalentar el uso de los intervalos como un sustituto de la prueba de hipótesis en el nivel convencional del 5% y apoyar una interpretación de los intervalos que se centre en las implicaciones del rango informado de valores (Sterne JAC y Smith D, 2001).

*Estimación del impacto en salud*

La medida de impacto que más se utiliza para evaluar el impacto en salud generado por la exposición a contaminación atmosférica es el número de casos (muertes o ingresos) atribuibles a la misma exposición. En este estudio se ha calculado el número de muertes o ingresos que se podrían evitar si se disminuye en un 20% el promedio anual de cada uno de los contaminantes del aire estudiados o si se redujese el promedio anual al valor recomendado por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Por ejemplo, el cálculo de mortalidad atribuible (MA) o evitable debido a la reducción de la contaminación se calcularía de la siguiente manera;

$$MA = 0 \text{ si } x \leq x_0$$

$$MA = y - \exp(\beta(x-x_0)) \text{ si } x \geq x_0$$

$\beta$  es el efecto obtenido en el modelo anterior (en el modelo de causalidad) dividido por 1000,  $x$  es el promedio anual reducido (tanto siguiendo la recomendación de la OMS o la reducción que se quiere fijar; en nuestro caso del 20%) y  $x_0$ ; es el promedio anual del contaminante. El cálculo del impacto en salud sólo se ha realizado cuando la relación entre la exposición y salud analizada resultará significativa en el modelo de efecto estudiado.

También se ha utilizado otro indicador para evaluar el impacto que es *Time needed to Harm* (TNH) definido como el tiempo necesario de exposición para dañar (morir/ingresar en nuestro estudio) a una persona. El cálculo sería de esta manera: TNH=365/MA (por año). Hay que tener en cuenta que el cálculo del impacto se realiza siempre teniendo en cuenta que la dosis-respuesta es lineal.

### 3.4. Resultados y discusión

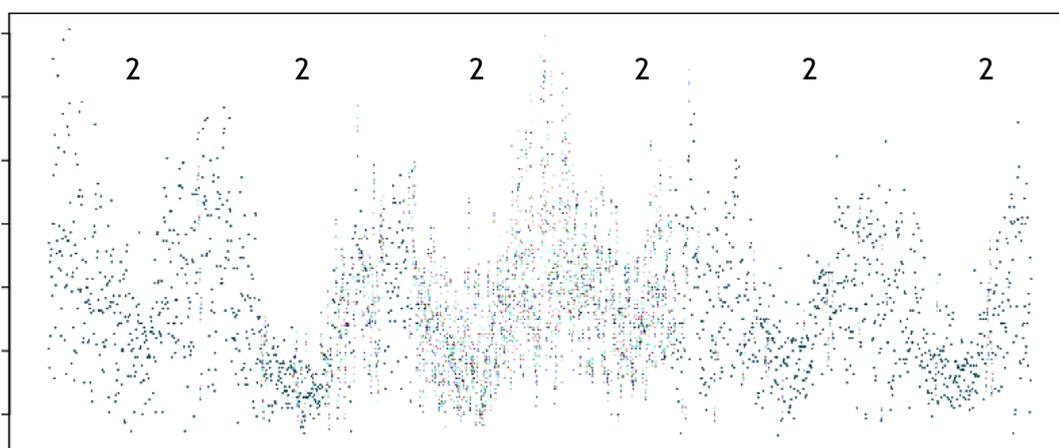
La tabla 8 muestra el promedio del periodo estudiado y el número de días sin valores por cada captador y contaminante. Todos los medidores recogen información de PM<sub>10</sub> mientras que las PM<sub>2.5</sub> sólo el 50%. El valor promedio más alto registrado (sin tener en cuenta los valores perdidos) en las dos zonas fue Zumarraga tanto para PM<sub>10</sub> como PM<sub>2.5</sub>, seguido de Easo (21,8 µg/m<sup>3</sup>). En el caso de Zumarraga la fuente principal de emisión está ligada a la industria siderometalúrgica mientras que en Easo se atribuye al tráfico rodado.

**Tabla 8.** Promedio de los 5 años de cada contaminante en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2010-2015) y el número de días con valores perdidos.

		Zona urbana					Zona Urbana-Industrial 5 valles					
		Ano	Avtol	Ate	Easo	Puyo	Lezo	Azp	Bea	Mond	Zum	Tol
<b>PM<sub>10</sub></b>	Promedio	19,2	19,4	19,3	21,8	17,4	20	19,8	19,9	17,7	26,4	19,9
	NA	730	171	331	73	483	193	133	150	157	151	155
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Promedio	10,0	9,7	9,8					10,4		12,9	
	NA	887	580	533					698		1165	

NA: datos perdidos, missing; Ano: Añorga, Avtol: avenida de Tolosa, Ate: ategorrieta, Easo: Donostia, Puyo: Donostia, Lezo, Azp: Azpeitia, Bea: Beasain, Mond: Mondragon, Zum: Zumarraga, Tol: Tolosa

El siguiente gráfico es un ejemplo de la serie completa de la zona urbana gracias a la imputación múltiple.



**Figura 12.** Ejemplo de la serie completa de NO<sub>2</sub> mediante imputación múltiple en la zona urbana.

El descriptivo de cada uno de los tres contaminantes, por zona, una vez realizada la imputación es el siguiente:

**Tabla 9.** Descriptivo de los niveles de contaminación del periodo y zona de estudio (en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>1</sup>

		PM <sub>10</sub>	PM <sub>2.5</sub>	NO <sub>2</sub>
<b>Zona urbana</b>				
	Media	20,0	9,4	26,5
	Percentil 95	35,7	18,5	45,3
	Max	96,5	37,5	70,7
<b>Zona urbana industrial</b>				
	Media	20,5	10,7	26,6
	Percentil 95	39,1	24,5	45,6
	max	69,2	45,5	63,6

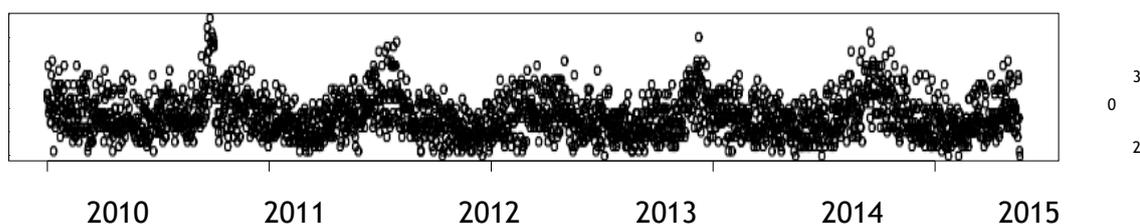
<sup>1</sup>Los estadísticos descriptivos presentados se basan en la media de los captadores y de las 5 bases de datos imputados.

Destacar que las medias en las dos zonas son muy parecidas entre ella y lo único a destacar es el percentil 95 de las PM<sub>2.5</sub>; el valor es más elevado en la zona urbana-industrial que en la zona urbana.

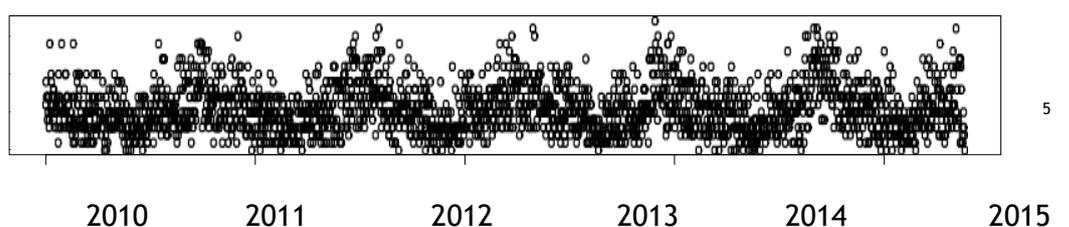
Ninguno de los contaminantes supera el valor límite establecido por la Directiva Europea 2008/50/CE (ver tabla 1), aunque sí supera, pero ligeramente, el valor recomendado por la OMS para PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> en la zona Urbana-Industrial (PM<sub>10</sub>: 20,5 µg/m<sup>3</sup> vs. 20 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>2.5</sub>=10,7 µg/m<sup>3</sup> vs 10 µg/m<sup>3</sup>).

A continuación, se muestra uno de los ejemplos más claros de estacionalidad la relación a los eventos en salud-enfermedad; en este caso los ingresos hospitalarios en la zona urbana y en la zona urbana-industrial. Se observa un claro aumento de los ingresos en invierno y un descenso en verano en ambas zonas, sin que se observe una tendencia temporal en periodos de varios años de registro. Por lo tanto, no se produce ningún cambio de tendencia a lo largo de los 6 años de estudio. El resto de las figuras en relación a otras causas se han añadido en el ANEXO 3.3.

a) Zona urbana



b) Zona urbana industrial



**Figura 13.** Número de ingresos hospitalarios por causa respiratoria por día, periodo 2010-2015, a) zona urbana y b) zona urbana- industrial

La razón de mortalidad y de ingresos hospitalarios entre la zona urbana y zona urbana industrial coincide con el ratio entre los habitantes de las dos zonas (Tabla 11). Es decir, hay un ratio de 2 casos en la zona urbana por 1 caso en la zona urbana-industrial. Este ratio coincide con la diferencia de población en las dos zonas de estudio, la población en la zona urbana es el

doble de la de la zona urbana-industrial, es decir, ratio 2:1 (según EUSTAT año 2015: 242.578 habitantes vs 118.264 habitantes, respectivamente).

**Tabla 10.** Número de muertes e ingresos registrados en el periodo 2010-2015 por diferentes causas y por zona.

	Mortalidad			Ingresos hospitalarios		
	Total	Respiratoria	Cardiovascular	Respiratoria	Cardiaca	Cerebrovascular
<b>Zona urbana</b>	13.933	1.334	3.629	18.554	14.596	4.398
<b>Zona urbana industrial</b>	7.163	802	2.032	11.977	7.599	2.253

**Resultados sobre la relación entre exposición a corto plazo y mortalidad/ingresos.**

La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos con el modelo para mortalidad y la Tabla 38 para ingresos hospitalarios. Un efecto positivo indica mayor variación en la mortalidad e ingresos (según cual sea la variable de interés) asociada al aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de cada contaminante. Se han marcado en rojo los resultados que muestran efectos claros desde el punto de vista epidemiológico. El valor de β=3,89 para PM<sub>2.5</sub> indica, un incremento del casi 4% en la mortalidad asociado al aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub>. Se observa un efecto positivo para todas las muertes (independientemente de la causa) e ingresos hospitalarios por causa respiratoria en la zona urbana-industrial derivado de la exposición a material particulado (PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>). Se observa también una relación positiva y significativa (desde el punto de vista epidemiológico) en la zona urbana con ingresos hospitalarios por causa cardíaca para PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> en la zona urbana y urbana—industrial, respectivamente. El contaminante que presenta mayor efecto, según los resultados de este estudio, es PM<sub>2.5</sub> sobre todo para mortalidad.

**Tabla 11. Efectos en mortalidad.** Estimación de la variación porcentual en la mortalidad asociada a un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> de cada uno de los contaminantes atmosféricos estudiados de manera independiente. En rojo los valores estadísticamente significativos.

	ZONA URBANA					
	TODOS	IC90%	RESP	IC90%	CARDIO	IC 90%
PM <sub>10</sub>	-1,14	[-3,54;1,13]	-2,07	[-7,68;6,83]	1,91	[-2,47;6,09]
PM <sub>2.5</sub>	-1,22	[-4,88;2,59]	-2,16	[-13,12;10,19]	1,38	[-5,82;9,13]
ZONA URBANA-INDUSTRIAL						
PM <sub>10</sub>	<b>3,89</b>	<b>[1,32;6,52]</b>	3,82	[-3,55;11,76]	-1,04	[-5,64;3,79]
PM <sub>2.5</sub>	<b>6,70</b>	<b>[2,79;10,75]</b>	4,46	[-6,11;16,23]	-1,77	[-8,05;5,29]

RESP: mortalidad por causa respiratoria, CARDIO: mortalidad por causa cardiovascular

**Tabla 12. Efectos en ingresos hospitalarios.** Estimación de la variación porcentual en los ingresos asociados a un incremento de 10 µg/m<sup>3</sup> de cada uno de los contaminantes atmosféricos estudiados de manera independiente. En rojo los valores estadísticamente significativos.

ZONA URBANA						
	RESP	IC90%	CARDIACA	IC90%	CEREBROV	IC 90%
PM <sub>10</sub>	0,71	[-1,52;2,99]	1,01	[-1,64;3,73]	-3,37	[-7,95;1,43]
PM <sub>2.5</sub>	0,41	[-3,22;4,18]	<b>4,57</b>	<b>[0,25;9,07]</b>	0,20	[-7,25;8,24]
ZONA URBANA-INDUSTRIAL						
PM <sub>10</sub>	<b>5,11</b>	<b>[2,80;7,47]</b>	<b>2,98</b>	<b>[0,00;6,05]</b>	-4,56	[-9,66;0,83]
PM <sub>2.5</sub>	<b>6,60</b>	<b>[3,23;10,08]</b>	4,07	[-0,19;8,52]	-6,31	[-13,37;1,31]

### Estimación del impacto en salud

La estimación del impacto se ha realizado para el periodo completo, 2010-2015, por contaminante y zona, basándonos en una reducción del 20% de la media obtenida (a partir de la tabla 13). Sólo se ha calculado el impacto de aquellas causas de mortalidad e ingresos para las que se habían obtenido resultados estadísticamente significativos en la estimación del efecto (señalizados en rojo). En el caso de PM<sub>2.5</sub>, el nivel promedio calculado superaba el valor recomendado por la OMS (10,8 µg/m<sup>3</sup> vs 10µg/m<sup>3</sup>). Dado que el valor medio obtenido es superior al valor indicado por la OMS, también se procedió al calculado el número de muertes/ingresos que se podrían evitar si se bajase a 10 µg/m<sup>3</sup> el promedio anual. Lo mismo sucede para PM<sub>10</sub>, no sólo se ha calculado número de casos evitables por la reducción de la media en 20% sino que también se ha calculado para la reducción de eventos en salud esperables suponiendo que se alcanza el valor recomendado por la OMS (para la PM<sub>10</sub>, bajar de 20,5 µg/m<sup>3</sup> a 20 µg/m<sup>3</sup>).

En la tabla 13 se describe el número de muertes o ingresos que se evitarían si hubiese una reducción de la contaminación de un 20%, así como cada cuanto tiempo se evitaría un caso de muerte o ingreso. Los ingresos por causa respiratoria son los que mayor impacto tienen, pero sólo en la zona-industrial; 242 por PM<sub>10</sub> y 163 por PM<sub>2.5</sub>. Es decir, se evitarían 48 y 33 ingresos respectivamente, por causa respiratoria por año. Si expresamos el efecto en términos de días que son necesarios para que se produzca el evento adverso estudiado (TNH); cada 9 días se evitaría un caso por ejemplo en el caso de ingreso por causa respiratoria asociado a los niveles de PM<sub>10</sub> en la zona urbana-industrial.

**Tabla 13.** Muertes/ingresos evitables o atribuibles a la reducción del 20% del promedio anual y TNH, periodo 2010-2015

	Eventos evitables (80%IC)*	Casos evitables por año	TNH
<b>ZONA URBANA</b>			
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
Ingresos por causa cardíaca	122 (32;211)	24 casos/año	18 días
<b>ZONA URBANA-INDUSTRIAL</b>			
<b>PM<sub>10</sub></b>			
Mortalidad total	111 (54;167)	22 casos/año	20 días
Ingresos por causa respirat	242 (159;326)	48 casos/año	9 días
Ingresos por causa cardíaca	91 (20;161)	18 casos/año	24 días
<b>PM<sub>2.5</sub></b>			
Mortalidad total	99 (55;142)	20 casos/año	22 días
Ingresos por causa respirat	163 (99; 226)	33 casos/año	14 días
Ingresos por causa cardíaca	65 (12;117)	13 casos/año	35 días

\*en el periodo 2010-2015; TNH: Time needed to harm; cuantos días se necesitarían para evitar un caso, debido a la reducción de la contaminación.

Si en vez de utilizar la reducción del 20% de la media anual se utilizase la reducción hasta el valor recomendado por la OMS el resultado sería muy diferente porque el promedio anual registrado fue muy similar al valor recomendado (Tabla14). El impacto es muy bajo, pero, aun así, sería epidemiológicamente significativo, es decir, que realmente hay un efecto real adverso en la salud de la población.

**Tabla 14.** Muertes/ingresos evitables o atribuibles al descenso de la contaminación al valor recomendado por la OMS y TNH, periodo 2010-2015

	Eventos evitables(80%IC)	Casos evitables por año	TNH
<b>ZONA URBANA-INDUSTRIAL</b>			
<b>PM<sub>10</sub>(recomendación 20 µg/m<sup>3</sup>)</b>			
Mortalidad total	14 (8;21)	2 casos/año	5,2 meses
Ingresos por causa respiratoria	31 (20;41)	5 casos/año	71 días
Ingresos por causa cardíaca	11 (2;20)	2 casos/año	6,5 meses
<b>PM<sub>2.5</sub>(recomendación 10 µg/m<sup>3</sup>)</b>			
Mortalidad total	32 (55;46)	5 casos/año	68 días
Ingresos por causa respiratoria	53 (99; 73)	9 casos/año	41 días
Ingresos por causa cardíaca	21 (4;38)	4 casos/año	3,3 meses

Los resultados encontrados en este estudio son epidemiológicamente significativos. Tal y como se ha comentado en la introducción, la estimación del efecto en las revisiones sistemáticas se encuentra en torno a 1% (Atkinson et al., 2014) en Europa, mientras que en este estudio se encuentran entre 2,98 y 6,60%. Este es el primer estudio, que se conoce, que estudia el efecto a corto plazo en una zona donde el número de habitantes no es muy grande y el efecto de la industria en la calidad del aire es mayor que la del tráfico rodado. La mayoría de los estudios epidemiológicos publicados en la literatura analizan los efectos en las grandes ciudades donde el foco principal de emisión es el tráfico rodado. En este estudio, los resultados epidemiológicamente significativos se aprecian sobretudo en la zona urbana-industrial y es acorde con lo encontrado en la literatura (aunque en diferente magnitud); efectos negativos en la mortalidad total, ingresos hospitalarios por causa respiratoria y causa cardiaca.

Una de las razones de esta diferencia entre otros estudios y la diferencia también entre las dos zonas estudiadas podría estar ligada a la composición de metales. En el año 2011 se publicó un artículo relacionado con la calidad del aire de la zona urbana-industrial de Gipuzkoa (Lertxundi et al., 2010). La concentración de metales, sobre todo Mn, Ni, Cr, Cd e Hierro, era más elevada en comparación con diferentes ciudades europeas. En el 2015, Basagaña et al, realizaron el mismo trabajo que el realizado en este informe, pero además de evaluar el material particulado evaluaron también el efecto de diferentes elementos que estaban en su composición. Los autores indican un aumento del efecto en ingresos respiratorios y cardiovasculares ligado sobre todo al Mn, Zn y Ni. En el caso de mortalidad, encontraron relación con los niveles de Fe y composición de carbono elemental (ligado a la combustión de motores diésel). Los autores concluyen que no sólo es importante la concentración de la materia particulada a la hora de evaluar el efecto y el impacto en salud si no también la composición de las partículas.

### 3.5. Conclusiones

-El valor promedio anual de partículas en la zona urbana y zona urbana-industrial es muy similar, sin embargo, el número de ingresos y muertes es el doble en la zona urbana en relación con la no urbana. El efecto encontrado en la zona Urbana-Industrial es bastante más elevado que el referido en la literatura científica.

-En la zona urbana-industrial existe un efecto importante en el total de muertes e ingresos por causas respiratorias asociados  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$ , así como en los ingresos hospitalarios por causa

cardíaca asociados a  $PM_{10}$ . En la zona urbana para ingresos por causa cardíaca el efecto se asocia con  $PM_{2.5}$ .

- Reduciendo un 20% la media anual de  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  en la zona afectada se podría evitar al año entre 13 y 48 casos de muerte/ingreso.

- Reduciendo el promedio anual de  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  al valor recomendado por la OMS, se podrían evitar al año entre 2 y 9 casos de mortalidad/ingresos.

-Ninguno de los contaminantes supera el valor límite establecido por la Directiva Europea 2008/50/CE (ver tabla 27), aunque sí supera, pero ligeramente, el valor recomendado por la OMS para  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$  en la zona Urbana-Industrial ( $PM_{10}$ :  $20,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  vs  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y  $PM_{2.5}$ :  $10,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  vs  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Aunque desde el 2016 hay una clara evidencia de la mejora en la calidad del aire en las zonas estudiadas como consecuencia del cierre de determinadas empresas y por las mejoras establecidas en cuanto a calidad de las emisiones, sin embargo, a la vista de los resultados, desde el punto de vista epidemiológico es necesario estimar de nuevo el efecto en el total de muertes e ingresos hospitalarios en ambas zonas causado por partículas.

#### 4. REFERENCIAS

- Agencia Europea de Medio Ambiente, EEA, 2018. Air quality in Europe.
- Atkinson, R.W., Kang, S., Anderson, HR., Mills, I.C., Walton, H.A., 2014. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory epidemiology, THORAX*. 69, 660-665.
- Ballester, F., Saez, M., Alonso, E., Taracido, M., et al., 1999. El proyecto EMECAM: Estudio multicéntrico español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. Antecedentes, participantes, objetivos y metodología. *Revista Española de Salud Pública*. 1, 2173-9110.
- Basagaña, X., Jacquemin, B., Karanasiou, A., Ostro, B., Querol, X., et al. 2015. Short-term effects of particulate matter constituents on daily hospitalizations and mortality in five South-European cities: Results from the MED-PARTICLES projects. *Environmental International*. 75, 151-158.
- Carrascosa, A., Fernández, J.M., Ferrández, A., Lopez-Siguero, J.P., Lopez, D., Sanchez, E., 2008. Estudio español de crecimiento. Ed. Hércules, Barcelona ISBN 978-84-612-3046-4.
- Carugno, M., Consonni, D., Randi, G., Catelan, D., Grisotto, I., Bertazzi, P.A., Biggeri, A., Baccini, M., 2016. Air pollution exposure, cause-specific deaths and hospitalizations in a highly polluted Italian region. *Environ Res*. 147, 415-24. doi: 10.1016/j.envres.2016.03.003. epub 2016 mar 9.
- Clemente, D.B.P., Casas, M., Janssen, B.G., Lertxundi, A., Santa-Marina, L., Iñiguez, C., Llop, S., Sunyer, J., Guxens, M., Nawrot, T.S., Vrijheid, M., 2017 Prenatal ambient air pollution exposure, infant growth and placental mitochondrial DNA content in the INMA birth cohort. *Environ Res*. 157, 96-102.
- Fernández, M.F., Forastiere, F., Gehring, U., Grazuleviciene, R., Gruzieva, O., Heude, B., et al., 2013. Ambient air pollution and low birth weight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*. 1(9), 695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9. Epub 2013 Oct 15.
- IARC, 2016. Outdoor Air pollution, volume 109. IARC Monographs.
- Klepac, P., Locatelli, I., Korosec, S., Kunzli, N., Kukec, A., 2018. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environmental Research*. 16, 144-159.
- Lertxundi, A., Martínez, M.D., Ayerdi, M., Alvarez, J.I., Ibarluzea, J.M., 2010. Air quality assessment in urban areas of Gipuzkoa (Spain). *Gaceta sanitaria*. 24(3), 187-92.

- Lertxundi, A., Andiarena, A., Martínez, M.D., Ayerdi, M., Murcia, M., Estarlich, M., Guxens, M., Sunyer, J., Julvez, J., Ibarluzea, J. 2019. Prenatal exposure to PM2.5 and NO2 and sex-dependent infant cognitive and motor development. *Environ Res.* 174, 114-121.
- Li, F., Baccini, M., Mealli, F., Zeli, E.Z., Frangakis, C.E., Rubin, D.B., 2014. Multiple imputation by ordered monotono blocks with application to the anthrax vaccine research pogram. *Jo. CoputGraph.* 23, 877-892.
- Logan., W.P. 1952. Mortality in the London fog incident. *Lancet.* 1(6755), 336-8.
- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A.M., Ballester, F., et al., 2013. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med.* 1 (9), 695-704.
- Sterne, J.A.C., Davey-Smith, G., 2001. Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? *BMJ.* 27, 226–231.doi: 10.1136/bmj.322.7280.226
- Rubin, D.B. 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* New York: John Wiley & Sons.
- Saez, M., Pérez-Hoyos, S., Tobias, A., Saurina, C., Barceló, M.A., Ballester, F. 1999. Métodos de series temporales en los estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica.*Rev.* 73.
- Subiza-Pérez, M., Santa Marina, L., Irizar, A., Gallastegi, M., Anabitarte, A., Urbieta, N., Babarro, I., Molinuevo, A., Vozmediano, L., Ibarluzea, J. 2019. Who feels a greater environmental risk? Women, younger adults and pro-environmentally friendly people express higher concerns about a set of environmental exposures. *Environ. Res.* DOI: 10.1016/j.envres.2019.108918

## **B) LINEA 3.3. ATLAS DEL RIESGO DE INCIDENCIA/MORTALIDAD POR CÁNCER Y PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA CAPV**

**Periodo 2007-2014 (antes de la puesta en marcha de PVA)**

### **1. INTRODUCCIÓN**

Las plantas de valorización energética (PVE) o *energy-to-waste*, en inglés, (antiguamente incineradoras) han generado en la sociedad preocupación sobre los posibles efectos adversos en la salud. La preocupación principal se deriva de las emisiones atmosféricas de estas instalaciones, siendo los contaminantes más importantes los metales pesados y algunos compuestos orgánicos clorados, particularmente las dioxinas y los furanos.

Dados los efectos tóxicos de estos contaminantes, se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos desde los años 70 sobre los efectos de las incineradoras y PVE en la salud de la población cercana. Uno de los efectos estudiados en relación a PVA es el cáncer y malformaciones congénitas.

Este informe tiene como objetivo describir el patrón geográfico de la incidencia y mortalidad por cáncer y la prevalencia de malformaciones congénitas en todo el territorio de la CAPV antes de la puesta en marcha de la planta de valorización Energética del Complejo Medio Ambiental de Gipuzkoa (PVECMG). Este informe servirá, por lo tanto, como punto de partida para poder compararlo con el riesgo de cáncer y malformaciones congénitas después de la puesta en marcha de la PVECMG. En el caso de observar en un futuro cambio de patrón geográfico del riesgo o un exceso de riesgo en la zona más cercana a la PVECMG habría que realizar un estudio de caso-control para evaluar si la PVECMG es el factor de riesgo relacionado con el exceso de riesgo.

#### **1.2. Recogida de información sobre cáncer y malformaciones congénitas**

Se han recogido los datos de incidencia y mortalidad por cáncer a partir del Registro de Cáncer del Departamento de Salud del Gobierno Vasco y la información sobre la prevalencia por malformaciones congénitas a partir del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV). De cada sujeto también se recogió información sobre; género, año diagnóstico o muerte, año de nacimiento y municipio.

La siguiente tabla muestra cada tipo de neoplasia con su código CIE-10 que se ha utilizado para la descripción de la incidencia y mortalidad por cáncer mediante indicadores de frecuencia y mapas de enfermedad.

**Tabla 15.** Nombre y código CIE-10 de cada una de las neoplasias utilizadas para este informe.

CIE-10	LOCALIZACIÓN	CIE-10	LOCALIZACIÓN
Todos*	Todas (piel solo melanoma)	C50*	Mama
C00-C14	Cabeza y cuello	C53	Cuello de útero
C15	Esófago	C54	Cuerpo de útero
C16*	Estómago	C56	Ovario
C18-C20*	Colon-recto	C61	Próstata
C22-24	Hígado y vías biliares	C62	Testículo
C25	Páncreas	C64	Riñón
C32	Laringe	C65-C68	Pelvis renal, ureter, vejiga
C33-C34*	Tráquea-bronquio y pulmón	C73	Tiroides
C43	Melanoma de piel	C82-C85	Linfoma Non Hodgkin
C45	Mesotelioma	C90	Mielomas
C47-C49	Sarcoma de tejido blando	C91-C95, D45-D47	Leucemias

\*se ha estudiado incidencia y mortalidad, en el resto de las localizaciones sólo se ha estudiado la incidencia

En relación a la incidencia por malformaciones congénitas, se ha utilizado el mismo criterio de agrupación que utiliza el Registro Europeo de Malformaciones congénitas. En total se han utilizado 7 grupos de malformaciones congénitas.

**Tabla 16.** Agrupación de malformaciones congénitas y su código CIE-10

CIE-10	LOCALIZACIÓN
Q00-Q07	Sistema Nervioso
Q20-Q26	Defectos congénitos del corazón
Q35-Q37	Fisuras oro faciales
Q38-Q45, Q790	Sistema Digestivo
Q50-Q52, Q54-Q56	Genital
Q60-Q64, Q794	Sistema urinario
Q65-Q74	Miembros (brazos y piernas)

## 2. INDICADORES DE SALUD

### 2.1. Casos/Tasa de Incidencia Bruta, la Tasa de Incidencia estandarizada por género y edad y la prevalencia

Los indicadores utilizados para la descripción de la incidencia y mortalidad por cáncer y de la prevalencia por malformaciones congénitas han sido; el número de casos, la tasa de incidencia/mortalidad bruta y la tasa de incidencia estandarizada por edad y género. El periodo definido para el cálculo de los tres indicadores ha sido:

- Incidencia por cáncer: 2007-2014
- Mortalidad por cáncer: 2007-2011; 2012-2016
- Prevalencia de malformaciones congénitas: 2007-2014

El número de casos y la tasa de incidencia bruta se usa para realizar la comparación temporal en el mismo territorio ya que su cálculo está basado en la estructura poblacional de la zona estudiada y por lo tanto no es aconsejable utilizar este indicador para comparar con otras zonas de estudio ya que no todos presentan la misma estructura poblacional. La tasa de incidencia estandarizada, en cambio, permite comparar la incidencia o mortalidad (mediante el método directo) con otras zonas mediante la estandarización. Esta técnica permite eliminar las diferencias en la estructura por edad entre las poblaciones utilizando una población estándar. En este estudio se ha utilizado la estructura poblacional europea. La interpretación de las dos tasas es la misma; número de casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año.

En el caso de las malformaciones congénitas, se calcula la prevalencia, que se define como el número de casos que aparecen en un periodo de tiempo concreto en una población en riesgo. En este caso se ha calculado la prevalencia como el número de anomalías congénitas diagnosticadas por cada 10.000 nacidos vivos.

Se han calculado los tres indicadores para el total de la CAPV, para la futura zona expuesta por la PVECMG, otras dos zonas, urbano-industrial y zona urbana, que coinciden con las áreas de estudio escogidas en las tres líneas de investigación para llevar a cabo el estudio epidemiológico.

Municipios por zona;

- Futura zona expuesta: Usurbil-Lasarte
- 2 zona urbano-industrial: Legazpi-Zumarraga-Urretxu/Ordizia-Beasain

-Zona urbana: Donostia-San Sebastian

## 2.2. RIE/RME a partir de mapas de enfermedad o mortalidad

Los mapas de enfermedades o de mortalidad se representan a partir del Riesgo de Mortalidad/Incidencia estandarizada (RME/RIE) estimada a partir del método indirecto (MI). El MI consiste en la comparación de los casos observados de la enfermedad en un área, con los casos esperados si los riesgos para cada grupo de edad fueran los mismos que en la población de referencia. La razón observada/esperada se llama razón de incidencia (o mortalidad) estandarizada (RIE, “*Standardized Incidence Ratio*”, SIR por sus iniciales en inglés o RME, “*Standardized Mortality Ratio*”, SMR en inglés), que no es más que un estimador del riesgo relativo del área, es decir, del riesgo de incidencia (o muerte) en relación con el grupo considerado de referencia (Barceló *et al.*, 2008).

### -Estimación de la RIE/RME

La RIE para cada área  $i = 1, \dots, n$  (municipio del País Vasco en este caso), se obtiene como el cociente entre el número de casos observados ( $Y_i$ ) y el número de casos esperados en esa área ( $E_i$ ),  $RIE_i = Y_i/E_i$ . El número de casos esperados representa el número total de casos de una determinada enfermedad que uno esperaría si el área tuviera el mismo riesgo de enfermedad que la población de referencia. La población de referencia utilizada para estos mapas es la del País Vasco. Mediante estandarización indirecta, el número esperado de casos se calcula como:  $E_i = \sum_{j=1}^m r_j^{(s)} n_j^{(i)}$ , donde  $r_j^{(s)}$  es el riesgo de enfermedad en el grupo de edad  $j$  en la población de referencia (calculado como la división entre el número de casos de enfermedad en el grupo de edad-sexo  $j$  en el conjunto de áreas  $i$  y la población en ese grupo de edad-sexo en la población de referencia) y  $n_j^{(i)}$  es la población en el grupo de edad-sexo  $j$  en el área  $i$ . El estrato  $j$  se refiere a un grupo de edad-sexo.

Las RIE, aun cuando han sido ampliamente utilizadas, tienen algunas limitaciones. Dependen en gran medida del tamaño poblacional, puesto que la varianza de las RIE es inversamente proporcional a los valores esperados; así, áreas con poca población presentarían estimadores con gran variabilidad. Además, la variabilidad de los casos observados suele ser bastante mayor que la esperada, produciéndose lo que se denomina ‘extra variabilidad’. Con el fin de solucionar los problemas derivados de la utilización directa de las RIE se ha utilizado el modelo de Besag-York-Mollié (BYM) (Besag *et al.*, 1991) modificado llamado BYM2 (Besag *et al.*, 1991) (ver ANEXO

3.4). RIE o RME igual a 1 indica que no existe mayor o menor riesgo en comparación con la población de referencia, mientras que RIE o RME<1 indicaría un riesgo menor en comparación con la Población Vasca, en este caso, o RIE o RME>1 supondría un riesgo mayor en el área estudiada.

#### **-Probabilidades a posteriori (PRP)**

Para ver más claro la existencia de un patrón geográfico en las RME y RIE suavizadas, así como para evaluar la existencia de aglomeraciones de exceso de casos (*clusters*), se han calculado probabilidades a posteriori (PRP), denominadas también probabilidades de excedencia (Richardson et al., 2004). Las PRP se definen como la probabilidad de que los riesgos relativos sean mayores de 1.

Una vez calculadas las PRP se han localizado aquellas áreas con un riesgo elevado y bajo. Siguiendo a Richardson et al., (2004), éstas se corresponderán a aquellas con PRP mayor del 80% o menor que del 10%. De hecho, estas áreas tienen la máxima sensibilidad (probabilidad de detección superior al 80%) y la máxima especificidad (detección falsa inferior al 10%) (Richardson et al., 2004).

Todos los análisis se realizaron con el entorno de software libre para computación estadística y gráficos R (versión 3.4.1) (R Core Team, 2018), a través del paquete INLA (R INLA Project, 2018; Rue et al., 2009, 2017 y 2019; Lindgren y Rue, 2015; Bakka et al., 2018). Los mapas se representaron en QGIS (versión 2.18) (QGIS, 2019).

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **3.1. Incidencia de cáncer, 2007-2014**

##### **➤ Resumen de los resultados de incidencia en tablas y el riesgo en mapas de enfermedad:**

Entre el año 2007 y 2014 se diagnosticaron 106.652 casos de cáncer en residentes de la CAPV; en hombres 63.905 casos y en mujeres, 42.747 casos. Esta cifra equivale a 13.332 casos anuales, 7.989 en hombres y 5.343 en mujeres.

La tasa de incidencia bruta por 100.000 habitantes fue de 755,41 casos nuevos al año para los hombres y de 462,98 casos nuevos al año para las mujeres. La tasa ajustada por edad a la población estándar europea por 100.000 habitantes fue de 780,83 casos nuevos para los

hombres y 400,92 casos nuevos para las mujeres, con una razón de incidencia hombres /mujeres de 1,95, casi el doble.

Las neoplasias más incidentes registrados en la CAPV en el periodo 2007-2014 fueron; colon-Recto, tráquea, bronquios y pulmón, próstata y mama. Entre los hombres además de los mencionados, le siguen pero con menor incidencia: cáncer de pelvis, vejiga y uréter, cáncer de estómago e hígado (ver Tabla 3). En el caso de las mujeres, además de cáncer de mama y colon-recto, le siguen glándula tiroidea, cuerpo de útero, y leucemia (ver Tabla 17).

Las Tablas 18 y 19 aportan información sobre los tres indicadores de frecuencia de la incidencia en las 4 zonas de estudio. En hombres, la zona con mayor número de casos diagnosticados fue el Valle de Alto Urola (Zumarraga-Urretxu-Legazpi) con 811 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes, seguido de Donostia-SS, 792 casos nuevos, luego Goierri (Beasain-Ordizia) con 786 y por último en Usurbil-Lasarte con 659 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. En mujeres, la incidencia es mayor en Donostia-SS que en Zumarraga, con 480 y 428 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes, respectivamente. En las zonas de Beasain-Ordizia y Usurbil-Lasarte, el número de casos nuevos diagnosticados es prácticamente idéntico; 376 vs 375, respectivamente. En las figuras 14 y 15 se muestran las 6 neoplasias más incidentes en la CAPV y se compara por las otras zonas de estudio.

Los mapas de riesgo de enfermedad proporcionan la información suficiente para descartar o no esas diferencias encontradas entre las zonas de estudio. A continuación, se resume los resultados encontrados en los mapas de enfermedades (expresado por RIE y PRP). Solamente se describen las neoplasias más incidentes porque una incidencia pequeña en la mayoría de los municipios puede dar lugar a sesgos en la estimación y por lo tanto un error en la interpretación.

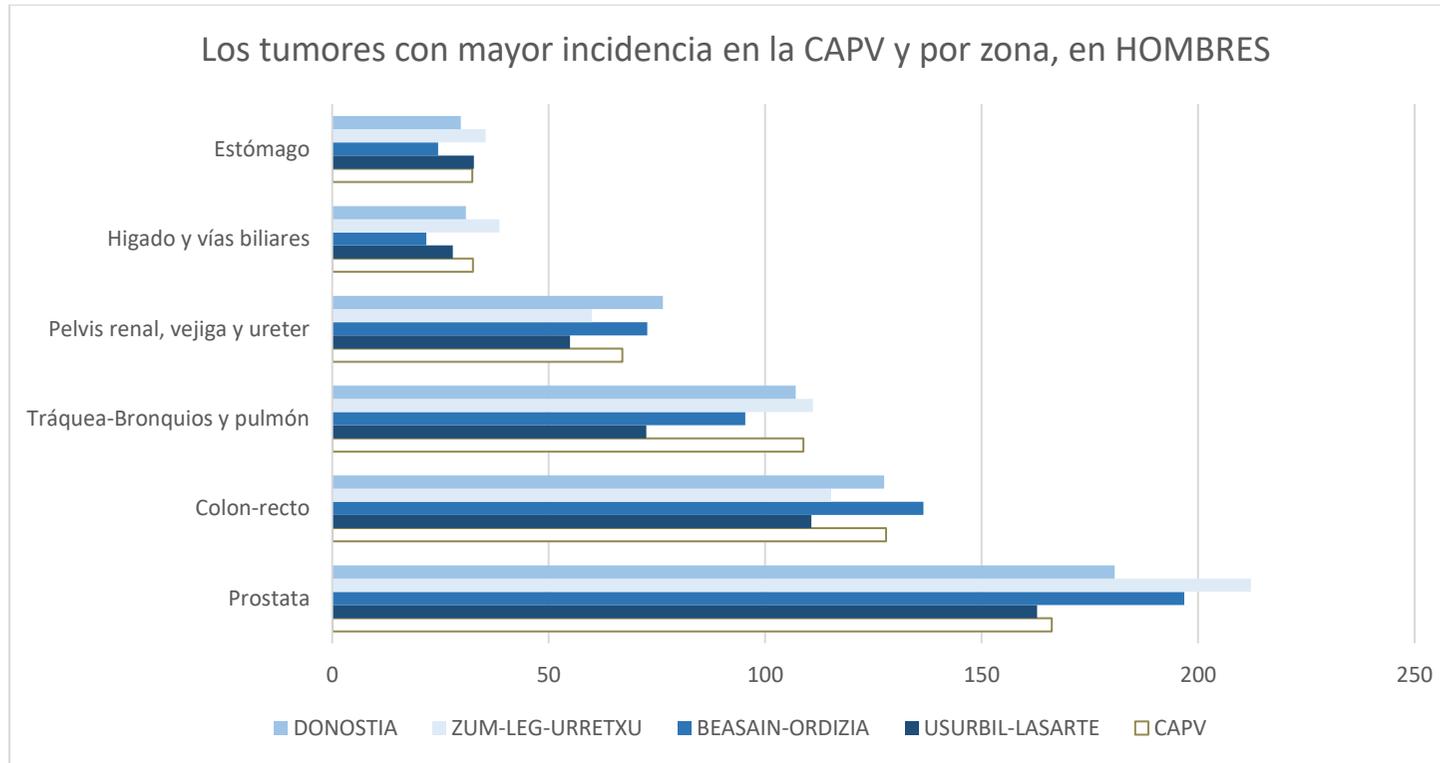
Según los resultados de la estimación de la RIE en la CAPV, el cáncer de colon tiene mayor incidencia (estadísticamente significativa) en las 3 capitales y los municipios anexos (ANEXO 3.5). En el caso de tráquea, bronquios y pulmón, se observa un mayor riesgo significativo en las capitales de Bizkaia y Gipuzkoa y en sus municipios anexos. En el caso del cáncer de próstata, un gran número de municipios en Gipuzkoa muestra un riesgo mayor que en todo Bizkaia. En este caso, en Gasteiz también el riesgo es significativo. El riesgo de cáncer de las glándulas tiroideas en mujeres es significativo en la zona costera de Gipuzkoa. En el resto de los tumores más incidentes no se observa ningún riesgo mayor de lo esperado.

**Tabla 17.** Número de casos de diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). **Periodo: 2007-2014**

CAPV (2007-2014)	Hombres			Mujeres		
	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE
<b>Grupo tumoral</b>						
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	2516	29,74	29,98	848	9,18	8,19
Esófago(C15)	1028	12,15	12,17	214	2,32	1,90
Estómago (C16)	2645	31,27	32,33	1563	16,93	13,82
Colon-Recto(C18-C20)	10572	124,97	127,89	6048	65,50	53,80
Hígado y vías biliares(C22-C24)	2722	32,18	32,53	1359	14,72	11,69
Páncreas(C25)	1542	18,23	19,10	1401	15,17	12,20
Laringe(C32)	1616	19,10	19,20	139	1,51	1,39
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	8927	105,52	108,80	2483	26,89	23,72
Melanoma de piel(C43)	1029	12,16	12,59	1207	13,07	11,34
Mesotelioma(C45)	235	2,78	2,88	71	0,77	0,67
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	434	5,13	5,15	347	3,76	3,22
Mama(C50)	142	1,68	1,72	11334	122,76	109,83
Cuello de útero(C53)				725	7,85	7,06
Cuerpo de útero(C54)				2446	26,49	23,72
Ovario(C56)				1388	15,03	13,46
Próstata(C61)	13299	157,21	166,18			
Testículos(C62)	484	5,72	5,63			
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	2284	27,00	27,14	1030	11,16	9,38
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	5369	63,47	67,03	1287	13,94	11,29
Gl.Tiroides(C73)	386	4,56	4,35	1437	15,56	14,52
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	1663	19,66	20,35	1490	16,14	14,00
Mieloma(C90)	661	7,81	8,09	615	6,66	5,78
Leucemias y otros del sistema hematopoyético (C91-C95,D45-D47)	2559	30,25	31,31	2022	21,90	19,00
Resto de tumores malignos	3792	44,82	46,40	3293	35,67	30,94
<b>Tumores malignos</b>	<b>63905</b>	<b>755,41</b>	<b>780,83</b>	<b>42747</b>	<b>462,98</b>	<b>400,92</b>

**Tabla 18.** Número de casos de diferentes neoplasias en HOMBRES por zona de estudio de Gipuzkoa, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2014

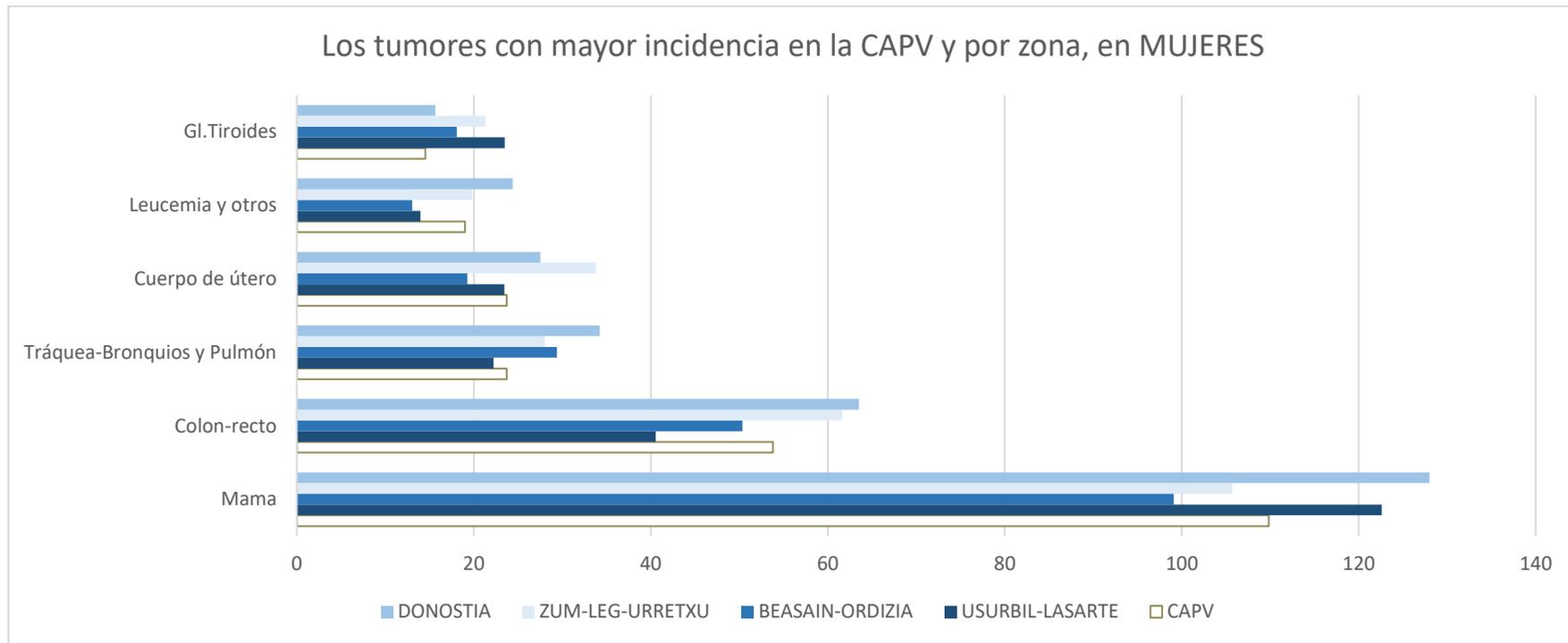
HOMBRES	LASARTE-USURBIL			BEASAIN-ORDIZIA			ZUMARRAGA-LEGAZPI-URRET XU			DONOSTIA-SAN SEBASTIAN		
	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE
Grupo tumoral												
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	15	15,30	15,42	21	22,59	22,78	31	30,36	30,60	185	27,41	27,63
Esófago(C15)	5	5,10	5,11	9	9,68	9,70	15	14,69	14,71	74	1,36	1,36
Estómago (C16)	31	31,62	32,69	22	23,67	24,47	35	34,28	35,44	194	28,74	29,72
Colon-Recto(C18-C20)	106	108,11	110,64	124	133,41	136,53	115	112,62	115,25	841	124,60	127,51
Hígado y vías biliares(C22-C24)	27	27,54	27,84	20	21,52	21,75	39	38,19	38,61	206	30,52	30,86
Páncreas(C25)	13	13,26	13,90	14	15,06	15,79	16	15,67	16,42	115	17,04	17,86
Laringe(C32)	10	10,20	10,25	22	23,67	23,79	26	25,46	25,59	116	17,19	17,28
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	69	70,37	72,56	86	92,53	95,40	110	107,72	111,06	701	103,86	107,08
Melanoma de piel(C43)	11	11,22	11,61	18	19,37	20,05	18	17,63	18,25	100	14,82	15,34
Mesotelioma(C45)	3	3,06	3,17	14	15,06	15,59	2	1,96	2,03	9	1,33	1,38
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	3	3,06	3,07	3	3,23	3,24	3	2,94	2,95	31	4,59	4,61
Mama(C50)	2	2,04	2,09	4	4,30	4,41	4	3,92	4,01	8	1,19	1,21
Próstata(C61)	151	154,01	162,80	173	186,13	196,76	205	200,76	212,22	1154	170,98	180,74
Testículos(C62)	7	7,14	7,03	3	3,23	3,18	11	10,77	10,60	40	5,93	5,83
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	30	30,60	30,75	31	33,35	33,52	26	25,46	25,59	205	30,37	30,53
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	51	52,02	54,94	64	68,86	72,73	58	56,80	59,99	488	72,30	76,37
Gl.Tiroides(C73)	3	3,06	2,92	4	4,30	4,10	6	5,88	5,60	39	5,78	5,51
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	21	21,42	22,17	20	21,52	22,28	20	19,59	20,28	130	19,26	19,94
Mieloma(C90)	5	5,10	5,28	4	4,30	4,46	10	9,79	10,14	45	6,67	6,90
Leucemias y otros del sistema hematopoyetico (C91-C95,D45-D47)	33	33,66	34,84	16	17,21	17,82	32	31,34	32,44	204	30,22	31,29
Resto de tumores malignos	28	28,56	29,56	34	36,58	37,87	46	45,05	46,63	343	50,82	52,61
<b>Tumores malignos</b>	<b>624</b>	<b>636,42</b>	<b>658,64</b>	<b>706</b>	<b>759,60</b>	<b>786,22</b>	<b>828</b>	<b>810,87</b>	<b>838,45</b>	<b>5228</b>	<b>764,97</b>	<b>791,55</b>



**Figura 14.** Los tumores con mayor incidencia en HOMBRES en las 5 zonas de estudio (periodo 2007-2014). Tasa de incidencia estandarizada por la Población Europea (por cada 100.000 hab y año)

**Tabla 19.** Número de casos de diferentes neoplasias en MUJERES en diferentes zonas de Gipuzkoa, tasa de Incidencia bruta y estandarizada por la población Europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2014

MUJERES	ZUMARRAGA-LEGAZPI-											
	LASARTE-USURBIL			BEASAIN-ORDIZIA			URRETXU			DONOSTIA-SAN SEBASTIAN		
Grupo tumoral	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE	Casos	TB	TAE
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	8	8,06	7,19	8	8,60	7,67	3	2,98	2,66	92	11,98	10,68
Esófago(C15)		0	0				4	3,97	3,25	24	0,39	0,32
Estómago (C16)	15	15,11	12,34	15	16,13	13,17	25	24,82	20,26	137	17,83	14,56
Colon-Recto(C18-C20)	49	49,37	40,55	57	61,30	50,35	75	74,46	61,16	594	77,32	63,51
Hígado y vías biliares(C22-C24)	12	12,09	9,60	18	19,36	15,37	24	23,83	18,92	119	15,49	12,30
Páncreas(C25)	13	13,10	10,53	12	12,91	10,37	17	16,88	13,57	148	19,27	15,49
Laringe(C32)		0,00	0,00	2	2,15	1,98	2	1,99	1,83	11	1,43	1,32
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	25	25,19	22,22	31	33,34	29,41	32	31,77	28,03	298	38,79	34,22
Melanoma de piel(C43)	17	17,13	14,86	13	13,98	12,13	6	5,96	5,17	130	16,92	14,68
Mesotelioma(C45)	1	1,01	0,87							6	0,78	0,68
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	6	6,05	5,18	4	4,30	3,69	8	7,94	6,80	34	4,43	3,79
Mama(C50)	136	137,03	122,60	103	110,77	99,10	119	118,14	105,70	1099	143,06	127,99
Cuello de útero(C53)	4	4,03	3,62	7	7,53	6,77	5	4,96	4,46	66	8,59	7,73
Cuerpo de útero(C54)	26	26,20	23,46	20	21,51	19,26	38	37,73	33,78	236	30,72	27,51
Ovario(C56)	7	7,05	6,32	15	16,13	14,45	13	12,91	11,56	125	16,27	14,57
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	6	6,05	5,09	11	11,83	9,95	14	13,90	11,69	105	13,67	11,50
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	6	6,05	4,89	16	17,21	13,93	7	6,95	5,63	153	19,92	16,12
Gl.Tiroides(C73)	25	25,19	23,50	18	19,36	18,06	23	22,83	21,30	129	16,79	15,67
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	14	14,11	12,24	16	17,21	14,93	14	13,90	12,06	151	19,66	17,05
Mieloma(C90)	7	7,05	6,12	7	7,53	6,53	11	10,92	9,47	64	8,33	7,23
Leucemias y otros del sistema hematopoyetico (C91-C95,D45-D47)	16	16,12	13,99	14	15,06	13,06	23	22,83	19,81	216	28,12	24,39
Resto de tumores malignos	34	34,26	29,72	17	18,28	15,86	36	35,74	31,01	342	44,52	38,62
<b>Tumores malignos</b>	<b>427</b>	<b>430,24</b>	<b>374,88</b>	<b>404</b>	<b>434,48</b>	<b>376,05</b>	<b>499</b>	<b>495,39</b>	<b>428,11</b>	<b>4279</b>	<b>554,26</b>	<b>479,92</b>



**Figura 15.** Los tumores con mayor incidencia en mujeres en las 5 zonas de estudio (periodo 2007-2014). Tasa de incidencia estandarizada por la Población Europea (por cada 100.000 hab y año)

### 3.2. Mortalidad por cáncer. Periodo 2007-2011/2012-2016

#### ➤ Resumen de los resultados de mortalidad en tablas y el riesgo en mapas de enfermedad:

En el primer quinquenio, 2007-2011, murieron 29.855 personas por cáncer en la CAPV; en hombres, 18.649 muertes, y en mujeres, 11.206 muertes. Esta cifra equivale a 5.971 casos anuales, 3.730 en hombres y 2.241 en mujeres.

La tasa de mortalidad bruta por 100.000 habitantes fue de 352,72 muertes al año para los hombres y de 202,73 muertes al año para las mujeres. La tasa ajustada por edad a la población estándar europea por 100.000 habitantes fue de 335,23 muertes para los hombres y 184,29 muertes para las mujeres, con una razón de mortalidad en hombres/mujeres de 1,82.

En el segundo quinquenio, 2012-2016, hubo un aumento del 5% de defunciones por cáncer respecto al primer quinquenio, en total 31.351 muertes; 19.230 en hombres (3.846 muertes anuales) y 12.121 en mujeres (2.424 muertes anuales). La tasa de mortalidad bruta por cada 100.000 habitantes fue de 362,20 muertes al año para los hombres y de 217,01 muertes al año para las mujeres. La tasa ajustada por edad a la población estándar europea por 100.000 habitantes fue de 342,81 muertes para los hombres y 195,23 muertes para las mujeres, con una razón de mortalidad en hombres /mujeres de 1,76.

Las 5 neoplasias con mayor mortalidad en la CAPV, en hombres, en los dos quinquenios fueron cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, próstata, colon, hígado y pelvis renal. Estos cinco registran alrededor del 50% de la mortalidad por cáncer, siendo el de tráquea, bronquios y pulmón con mayor número de muertes, alrededor del 23%. En mujeres, en cambio, es el cáncer de colon que registra mayor mortalidad, seguido de mama, tráquea, bronquios y pulmón, hígado y páncreas (Tabla 20 y 21).

Tal y como se ha comentado anteriormente, se ha observado un incremento de muertes por cáncer del primer quinquenio al segundo. De las zonas estudiadas, el incremento más notorio, en hombres, es en Ordizia-Beasain (de 265,8 a 332,6 muertes por cada 100.000 habitantes y año). Esto se debe en gran parte al aumento de muertes relacionado con colon y tráquea, bronquios y pulmón (Tabla 228 y Figura 16).

En las mujeres también, se observa un ligero aumento de muertes por cáncer, especialmente en Beasain-Ordizia y Usurbil-Lasarte, debido, sobre todo, al aumento de muertes por colon-recto (Tabla 23 y Figura 17).

El riesgo de mortalidad se ha estimado para los dos quinquenios. Existe un exceso de ceros en diversos municipios y, por lo tanto, a diferencia de la incidencia, los resultados pueden tener cierto sesgo en su interpretación (ver mapas en ANEXO 3.6).

Además, la mortalidad a diferencia de la incidencia (que depende de factores genéticos y ambientales y de los hábitos de vida etc.) depende de otros factores que van a condicionar la supervivencia, como diagnóstico precoz, tipo y estadio del tumor, tipo de tratamiento, etc. por lo que el riesgo de morir no está asociado a factores ambientales.

**Tabla20.** Número de muertes en **HOMBRES** por diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de mortalidad bruta (TB) y estandarizada (TME) por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). **Periodo: 2007-2011 y 2012-2016**

CAPV (2007-2014)	2007-2011			2012-2016		
	HOMBRES					
Grupo tumoral	Casos	TB	TME	Casos	TB	TME
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	558	10,55	10,03	549	10,34	9,79
Esófago(C15)	595	11,25	10,70	551	10,38	9,82
Estómago (C16)	1089	20,60	19,58	1124	21,17	20,04
Colon-Recto(C18-C20)	2499	47,27	44,92	2515	47,37	44,83
Hígado y vías biliares(C22-C24)	1055	19,95	18,96	1234	23,24	22,00
Páncreas(C25)	790	14,94	14,20	948	17,86	16,90
Laringe(C32)	408	7,72	7,33	398	7,50	7,10
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	4579	86,61	82,31	4493	84,63	80,10
Melanoma de piel(C43)	152	2,87	2,73	175	3,30	3,12
Mesotelioma(C45)	137	2,59	2,46	161	3,03	2,87
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	118	2,23	2,12	103	1,94	1,84
Mama(C50)	22	0,42	0,40	19	0,36	0,34
Próstata(C61)	1628	30,79	29,26	1667	31,40	29,72
Testículos(C62)	14	0,26	0,25	8	0,15	0,14
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	411	7,77	7,39	446	8,40	7,95
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	1107	20,94	19,90	1314	24,75	23,42
Gl.Tiroides(C73)	27	0,51	0,49	34	0,64	0,61
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	377	7,13	6,78	419	7,89	7,47
Mieloma(C90)	215	4,07	3,86	238	4,48	4,24
Leucemias y otros del sistema hematopoyético (C91-C95,D45-D47)	586	11,08	10,53	815	15,35	14,53
Resto de tumores malignos	2282	43,16	41,02	2019	38,03	35,99
<b>Tumores malignos</b>	<b>18649</b>	<b>352,72</b>	<b>335,23</b>	<b>19230</b>	<b>362,20</b>	<b>342,81</b>

**Tabla 21.** Número de muertes en MUJERES por diferentes neoplasias en la CAPV, tasa de mortalidad bruta (TB) y estandarizada (TME) por la población europea 2013 (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2011 y 2012-2016

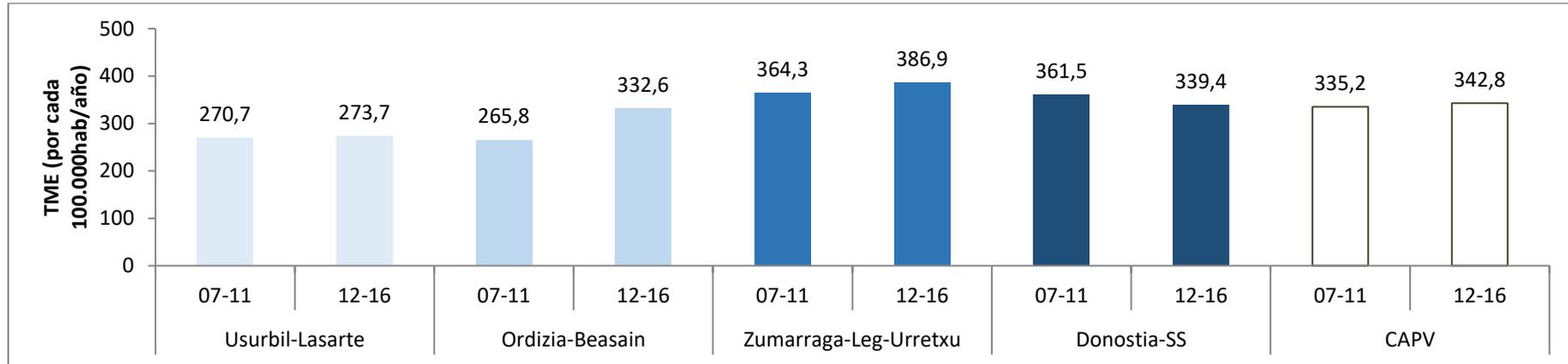
CAPV (2007-2014)	2007-2011			2012-2014		
	MUJERES					
Grupo tumoral	Casos	TB	TME	Casos	TB	TME
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	200	17,90	16,11	200	3,58	3,22
Esófago(C15)	106	9,49	8,54	106	1,90	1,71
Estómago (C16)	649	58,10	52,27	649	11,62	10,45
Colon-Recto(C18-C20)	1685	150,84	135,70	1685	30,17	27,14
Hígado y vías biliares(C22-C24)	692	61,95	55,73	692	12,39	11,15
Páncreas(C25)	870	77,88	70,06	870	15,58	14,01
Laringe(C32)	30	2,69	2,42	30	0,54	0,48
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	1345	120,40	108,32	1345	24,08	21,66
Melanoma de piel(C43)	117	10,47	9,42	117	2,09	1,88
Mesotelioma(C45)	49	4,39	3,95	49	0,88	0,79
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	100	8,95	8,05	100	1,79	1,61
Mama(C50)	1670	149,49	134,49	1670	29,90	26,90
Cuello de útero(C53)	135	12,08	10,87	135	2,42	2,17
Cuerpo de útero(C54)	291	26,05	23,44	291	5,21	4,69
Ovario(C56)	537	48,07	43,25	537	9,61	8,65
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	220	19,69	17,72	220	3,94	3,54
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	331	29,63	26,66	331	5,93	5,33
Gl.Tiroides(C73)	67	6,00	5,40	67	1,20	1,08
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	348	31,15	28,03	348	6,23	5,61
Mieloma(C90)	236	21,13	19,01	236	4,23	3,80
Leucemias y otros del sistema hematopoyético (C91-C95,D45-D47)	557	49,86	44,86	557	9,97	8,97
Resto de tumores malignos	1886	168,83	151,89	1886	33,77	30,38
<b>Tumores malignos</b>	<b>12121</b>	<b>1085,04</b>	<b>976,15</b>	<b>12121</b>	<b>217,01</b>	<b>195,23</b>

**Tabla 22.** Número de muertes y tasa de mortalidad estandarizada (TME) por la población europea (por cada 100.000 habitantes y año), en HOMBRES por zona de estudio de Gipuzkoa. Periodo: 2007-2011 y 2012-2016

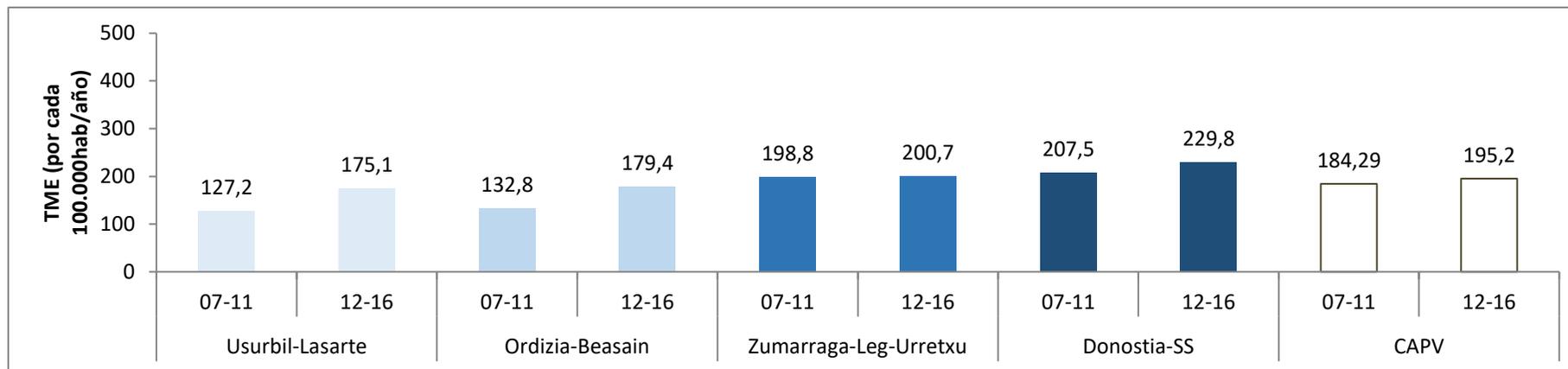
	USURBIL-LASARTE				BEASAIN-ORDIZIA				ZUM-LEGAZ-URRETXU				DONOSTIA-SS			
	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	4	6,4	4	6,2	4	6,6	3	4,9	9	13,3	4	5,9	47	10,4	47	10,5
Esófago(C15)	5	8,0	2	3,1	4	6,6	6	9,8	10	14,8	11	16,2	51	11,3	32	7,1
Estómago (C16)	17	27,2	14	21,6	12	19,7	11	18,0	12	17,8	18	26,5	83	18,5	80	17,9
Colon-Recto(C18-C20)	24	38,4	22	34,0	17	27,9	34	55,7	31	45,9	32	47,1	212	47,1	192	42,9
Hígado y vías biliares(C22-C24)	10	16,0	12	18,6	6	9,8	17	27,8	12	17,8	18	26,5	92	20,5	106	23,7
Páncreas(C25)	8	12,8	9	13,9	10	16,4	8	13,1	8	11,8	6	8,8	65	14,5	66	14,7
Laringe(C32)	2	3,2	2	3,1	4	6,6	7	11,5	5	7,4	13	19,1	28	6,2	33	7,4
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	40	64,1	45	69,6	35	57,4	35	57,3	57	84,4	66	97,1	400	88,9	353	78,9
Melanoma de piel(C43)	1	1,6	1	1,5	2	3,3	2	3,3	2	3,0	4	5,9	10	2,2	12	2,7
Mesotelioma(C45)	2	3,2	2	3,1	11	18,1	5	8,2	1	1,5	2	2,9	9	2,0	3	0,7
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)					1	1,6	1	1,6	3	4,4	2	2,9	8	1,8	7	1,6
Mama(C50)	1	1,6	1	1,5									2	0,4		
Próstata(C61)	8	12,8	15	23,2	13	21,3	15	24,6	24	35,5	28	41,2	147	32,7	132	29,5
Testículos(C62)	1	1,6		0,0			1	1,6	1	1,5		0,0				0,0
Riñón(sin pelvis renal)(C64)	10	16,0	4	6,2	2	3,3	6	9,8	6	8,9	6	8,8	40	8,9	45	10,1
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	12	19,2	10	15,5	8	13,1	15	24,6	19	28,1	12	17,7	105	23,3	118	26,4
Gl.Tiroides(C73)			1	1,5				0,0			1	1,5	2	0,4	4	0,9
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	2	3,2	7	10,8	4	6,6	6	9,8	6	8,9	7	10,3	43	9,6	28	6,3
Mieloma(C90)			3	4,6	3	4,9	2	3,3	2	3,0	5	7,4	16	3,6	20	4,5
Leucemias y otros del sistema hematopoyetico (C91-C95,D45-D47)	8	12,8	8	12,4	4	6,6	8	13,1	7	10,4	11	16,2	49	10,9	71	15,9
Resto de tumores malignos	14	22,4	15	23,2	22	36,1	21	34,4	31	45,9	17	25,0	217	48,2	170	38,0
<b>TODOS LOS TUMORES MALIGNOS</b>	<b>169</b>	<b>270,7</b>	<b>177</b>	<b>273,7</b>	<b>162</b>	<b>265,8</b>	<b>203</b>	<b>332,6</b>	<b>246</b>	<b>364,3</b>	<b>263</b>	<b>386,9</b>	<b>1626</b>	<b>361,5</b>	<b>1519</b>	<b>339,4</b>

**Tabla 23.** Número de muertes de diferentes neoplasias en MUJERES por zona de estudio de Gipuzkoa y tasa de mortalidad estandarizada por la población europea 2013 (TME) (por cada 100.000 habitantes y año). Periodo: 2007-2011 y 2012-2016

	USURBIL-LASARTE				BEASAIN-ORDIZIA				ZUM-LEGAZ-URRETXU				DONOSTIA-SS			
	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME	n	07-11 TME	n	12-16 TME
Cavidad oral y faringe(C00-C14)	1	1,5	3	4,4				0,0	1	1,5	1	1,4	16	3,0	25	4,7
Esófago(C15)	1	1,5		0,0	1	1,6	1	1,5	3	4,4	3	4,3	13	2,4	8	1,5
Estómago (C16)	8	12,3	6	8,8	3	4,8	7	10,8	9	13,1	14	19,9	59	11,1	64	12,0
Colon-Recto(C18-C20)	9	13,8	23	33,6	12	19,2	23	35,6	10	14,5	25	35,6	155	29,0	146	27,3
Hígado y vías biliares(C22-C24)	4	6,1	9	13,1	7	11,2	8	12,4	9	13,1	8	11,4	49	9,2	69	12,9
Páncreas(C25)	9	13,8	9	13,1	10	16,0	3	4,6	9	13,1	11	15,7	76	14,2	96	17,9
Laringe(C32)				0,0				0,0					3	0,6	1	0,2
Tráquea, bronquios y pulmón(C33-C34)	13	19,9	9	13,1	9	14,4	17	26,3	10	14,5	19	27,0	113	21,2	146	27,3
Melanoma de piel(C43)	1	1,5	2	2,9			2	3,1	1	1,5	1	1,4	12	2,2	15	2,8
Mesotelioma(C45)			1	1,5	1	1,6		0,0					2	0,4	5	0,9
Sarcoma de tejido blando(C47-C49)	1	1,5	1	1,5	1	1,6		0,0			1	1,4	8	1,5	13	2,4
Mama(C50)	11	16,9	13	19,0	13	20,8	18	27,8	21	30,5	18	25,6	154	28,8	172	32,1
Cuello de útero(C53)			1	1,5			1	1,5	1	1,5	3	4,3	12	2,2	14	2,6
Cuerpo de útero(C54)	1	1,5	1	1,5	2	3,2	3	4,6	9	13,1	1	1,4	16	3,0	31	5,8
Ovario(C56)	1	1,5	3	4,4	1	1,6	5	7,7	5	7,3	5	7,1	31	5,8	37	6,9
Riñón(sin pelvis renal)(C64)			2	2,9	2	3,2		0,0	3	4,4	4	5,7	24	4,5	33	6,2
Pelvis renal,vejiga y ureter(C65-C68)	1	1,5	2	2,9	2	3,2	6	9,3	4	5,8	2	2,8	26	4,9	45	8,4
Gl.Tiroides(C73)			1	1,5				0,0					8	1,5	8	1,5
Linfoma No Hodgkin(C82-C85)	2	3,1	3	4,4	2	3,2	4	6,2	2	2,9	3	4,3	32	6,0	37	6,9
Mieloma(C90)	3	4,6	1	1,5	3	4,8		0,0	4	5,8	5	7,1	24	4,5	27	5,0
Leucemias y otros del sistema hematopoyetico (C91-C95,D45-D47)	3	4,6	4	5,8	3	4,8	7	10,8	7	10,2	2	2,8	55	10,3	66	12,3
Resto de tumores malignos	14	21,5	26	37,9	11	17,6	11	17,0	29	42,1	15	21,4	220	41,2	172	32,1
<b>TODOS LOS TUMORES MALIGNOS</b>	<b>83</b>	<b>127,2</b>	<b>120</b>	<b>175,1</b>	<b>83</b>	<b>132,8</b>	<b>116</b>	<b>179,4</b>	<b>137</b>	<b>198,8</b>	<b>141</b>	<b>200,7</b>	<b>1108</b>	<b>207,5</b>	<b>1230</b>	<b>229,8</b>



**Figura 16.** Tasa de Mortalidad Estandarizada del total de tumores malignos en **hombres** del periodo 2007- 2011 y 2012-2016 en las zonas de estudio y CAPV (por cada 100.000 habitantes y año)



**Figura 17.** Tasa de Mortalidad Estandarizada del total de tumores malignos en **mujeres** del periodo 2007- 2011 y 2012-2016 en las zonas de estudio y CAPV (por cada 100.000 habitantes y año)

Los resultados relativos a la mortalidad e incidencia de cáncer en la CAPV han mostrado un incremento de muertes del primer quinquenio al segundo tanto de hombres como en mujeres, sobre todo en Ordizia y Beasain. En las mujeres también, se observa un ligero aumento de muertes por cáncer, sobretodo en Beasain-Ordizia y Usurbil-Lasarte, debido, sobre todo, al aumento de muertes por colon-recto (Tabla 23 y Figura 17).

En cuanto a las diferencias entre distintas zonas de estudio, las TME en la zona expuesta (Usurbil-Lasarte) fueron similares a los de la zona control de Ordizia-Beasain en los dos periodos de estudio en mujeres (127,2 vs. 132,8 respectivamente en periodo 07-11; 175,1 vs. 179,4 respectivamente en periodo 12-16). Sin embargo, los TME en la zona expuesta fueron inferiores a los observados en Zumarraga-Legazpi-Urretxu (127,2 vs. 198,8 en zona expuesta y zona Zumarraga-Urretxu respectivamente en periodo 07-11; 175,1 vs. 200,7 respectivamente en periodo 12-16). De la misma manera, en hombres, la zona control de Zumarraga-Leg-Urretxu las TME fueron mayores que en la zona expuesta (270,7 vs. 364,3 en zona expuesta y zona Zumarraga-Urretxu respectivamente en periodo 07-11; 273,7 vs. 386,9 respectivamente en periodo 12-16).

### 3.3. Malformaciones congénitas. Periodo 2007-2014

A continuación, se exponen los casos registrados de malformaciones congénitas en dos periodos diferentes; 2007-2011 y 2012-2014. En este caso solamente se presenta el número de casos registrados y la prevalencia porque no existe ninguna estandarización cuando solamente se toma en cuenta un grupo de edad. La prevalencia se interpretaría de la siguiente manera: número de casos nuevos diagnosticados por cada 1.000 nacidos nuevos por año.

En total, se registraron en los dos periodos en la CAPV 4500 niños recién nacidos con alguna malformación congénita, es decir, entre 27-28 casos por cada 1.000 nacidos vivos y por año. Entre las malformaciones, la mayor prevalencia la presentan las malformaciones ligadas al corazón.

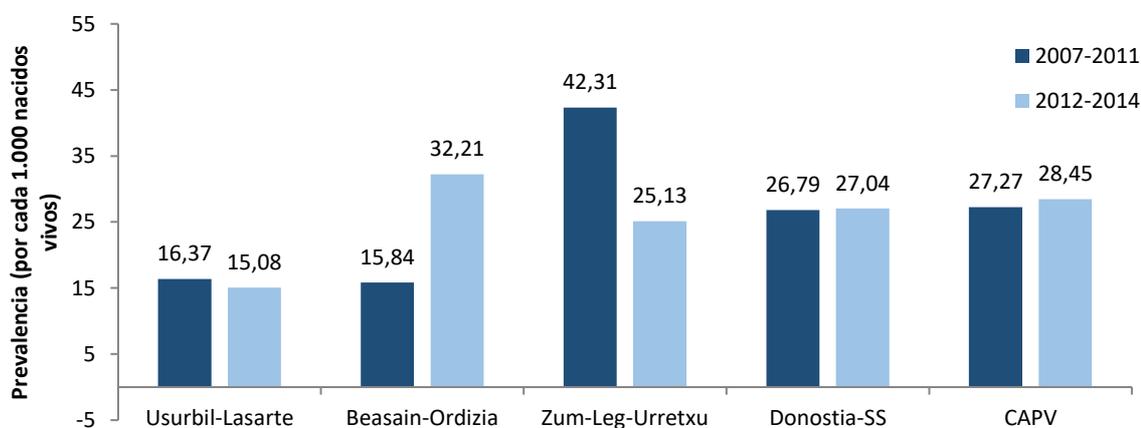
Se han comparado el sumatorio de todas las malformaciones por periodo y por zona mediante un gráfico de barras (Figura 16). Si comparamos por zonas de estudio el descenso más notable se ha producido en el Valle de Alto Urola; de 42 a 25 casos registrados por cada 1.000 nacidos vivos y año. Sin embargo, en Beasain-Ordizia se ha observado un incremento notable, de 15 casos a 23 casos por cada 1.000 nacidos vivos por año. Este incremento se debe sobre todo al aumento de

malformaciones ligadas al corazón. Si se desglosan por tipo de malformación, la prevalencia es muy baja, y en muchas zonas no se suele recoger ni un caso (Tabla 25).

A la hora de estimar riesgo para los mapas de malformaciones hay que tener en cuenta que el número de casos es muy bajo en todas las malformaciones desglosadas por grupo y por lo tanto puede haber estimaciones sesgadas. Por lo tanto, se aconseja interpretar solamente el mapa relacionado con el total de malformaciones. A nivel de Gipuzkoa, se observa un riesgo mayor que lo esperado de malformaciones congénitas en Zumarraga (ANEXO 3.5).

**Tabla 24.** Número de casos y la prevalencia por año (P) de malformaciones congénitas en la CAPV 2007-2011; 2012-2014

Malformaciones	2007-2011		2012-2014	
	Casos	P	Casos	P
<b>Todas las malformaciones</b>	2877	27,27	1623	28,45
<b>Fisuras oro faciales</b>	132	1,25	61	1,07
<b>Defectos congénitos del corazón</b>	651	6,17	453	7,94
<b>Sistema nervioso</b>	349	3,31	178	3,12
<b>Sistema digestivo</b>	216	2,05	96	1,68
<b>Sistema urinario</b>	448	4,25	243	4,26
<b>Genital</b>	289	2,74	129	2,26
<b>Miembros (brazos y piernas)</b>	465	4,41	233	4,08



**Figura 18.** Prevalencia por año en los periodos 2007-2011 y 2012-2014 (por cada 1.000 nacidos vivos)

**Tabla 25.** Número de casos y la prevalencia (P) por malformaciones congénitas (por cada 1.000 nacidos vivos y año) por zonas de estudio de Gipuzkoa. Periodo 2007-2011; 2012-2014.

	USURBIL-LASARTE				BEASAIN-ORDIZIA				ZUMAR-URRETXU-LEG				SS-DONOSTIA			
	2007-11		2012-14		2007-11		2012-14		2007-11		2012-14		2007-11		2012-14	
Malformaciones	Casos	P	Casos	P	Casos	P	Casos	P	Casos	P	Casos	P	Casos	P	Casos	P
<b>Todas las malformaciones</b>	23	16,37	10	15,08	24	15,84	23	32,21	55	42,31	15	25,13	202	26,79	113	27,04
<b>Fisuras oro faciales</b>	1	0,71	0	0,00	1	0,66	0	0,00	1	0,77	0	0,00	10	1,33	5	1,20
<b>Defectos congénitos del corazón</b>	5	3,56	1	1,51	3	1,98	9	12,61	9	6,92	1	1,68	40	5,31	29	6,94
<b>Sistema nervioso</b>	1	0,71	0	0,00	5	3,30	0	0,00	7	5,38	2	3,35	29	3,85	10	2,39
<b>Sistema digestivo</b>	0	0,00	0	0,00	1	0,66	1	1,40	2	1,54	0	0,00	13	1,72	8	1,91
<b>Sistema urinario</b>	6	4,27	2	3,02	9	5,94	6	8,40	7	5,38	3	5,03	35	4,64	18	4,31
<b>Genital</b>	1	0,71	2	3,02	3	1,98	0	0,00	10	7,69	2	3,35	6	0,80	4	0,96
<b>Miembros (brazos y piernas)</b>	5	3,56	1	1,51	3	1,98	6	8,40	6	4,62	0	0,00	22	2,92	9	2,15

Los resultados relativos a la prevalencia de anomalías congénitas en la CAPV han sido similares (transformando nuestros resultados a prevalencias por 10.000 nacidos vivos a 100.000 nacidos vivos multiplicando por 10) a los registrados por la Red de registros de población para la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas europea (EUROCAT) para la CAPV (284,5 en el presente estudio vs. 286,21 según EUROCAT).

En cuanto a las diferencias entre distintas zonas de estudio, las prevalencias en las zonas de control del estudio (tanto Beasain-Ordizia como Zumarraga-Leg-Urretxu) fueron mayores en el periodo 2012-2014 que en la zona expuesta (32,21 en Beasain-Ordizia y 25,13 en Zumarraga-Leg-Urretxu vs. 15,08 en Usurbil-Lasarte). Es más, en la zona expuesta, la prevalencia de malformaciones fue menor que en la CAPV (15,08 vs. 28,45 respectivamente en el periodo 12-14). Sin embargo, al haber muy pocos casos cuando se realiza el análisis por zonas de estudio, estos datos suelen ser muy variables y el aumento o disminución de un solo caso puede cambiar el dato de prevalencia de manera importante, como se puede observar en el presente estudio cuando se comparan las prevalencias de los dos periodos analizados. Por ello, no es posible formular hipótesis sobre las causas de esta diferencia.

#### 4. CONCLUSIONES

Se ha observado un incremento de muertes por cáncer del primer quinquenio al segundo tanto de hombres como en mujeres en la CAPV. En cuanto a las zonas de estudio, la tasa de mortalidad estandarizada, ésta fue inferior en la zona expuesta que en la zona control de Zumarraga-Legazpi-Urretxu, tanto en hombres como en mujeres.

En relación con las malformaciones congénitas, se observó una menor prevalencia en la zona expuesta en comparación con la zona de control. Sin embargo, es necesario tener en cuenta la gran variabilidad de este parámetro cuando se analiza en poblaciones reducidas.

#### 5. REFERENCIAS

- Bakka, H., Rue, H., Fuglstad, A., Riebler, A., Bolin, D., Krainski, E.T., Simpson, D., Lindgren, F. Spatial modelling with R-INLA: A review. Invited extended review, arxiv: 1802.06350, 2018.
- Barceló, M.A., Saez, M., Cano-Serral, G., Martínez-Beneito, M.A., Martínez, J.M., Borrell, C., Ocaña-Riola, R., Montoya, I., Calvo, M., López-Abente, G., Rodríguez-Sanz, M., Toro, S.,

Alcalá J.T., Saurina, C., Sánchez-Villegas, P., Figueiras, A. 2008. Métodos para la suavización de indicadores de mortalidad: aplicación al análisis de desigualdades en mortalidad en ciudades del Estado español (Proyecto MEDEA). *Gaceta Sanitaria*. 22(6), 596-608.

- Besag, J., York, J., Mollié, A. 1991. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 43(1), 1–20.
- Dean, C., Ugarte, M., Militino, A. 2001. Detecting interaction between random region and fixed age effects in disease mapping. *Biometrics*. 57(1), 197–202.
- Leroux, B.G., Lei, X., Breslow, N. 2000. Estimation of disease rates in small areas: A new mixed model for spatial dependence. In *Statistical Models in Epidemiology, the Environment, and Clinical Trials*. Springer.
- QGIS [Disponible en: <http://qgis.org/en/site/>, último acceso el 16 de Octubre de 2019].
- Lindgren, F., Rue, H. 2015. Bayesian spatial modelling with R-INLA. *Journal of Statistical Software*. 63(19), 1-25.
- R Core Team. 2018. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria [Disponible en: <https://www.R-project.org/>, último acceso el 16 de Octubre de 2019].
- R INLA project, 2018 [Disponible en: <http://www.r-inla.org/home>, último acceso el 16 de Octubre de 2019].
- Riebler, A., Sørbye, S.H., Simpson, D.P., Rue, H. 2016. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Statistical Methods in Medical Research*. 25(4), 1145-1165 [Disponible en: <https://arxiv.org/pdf/1601.01180.pdf>, ultimo acceso el 16 de Octubre de 2019].
- Richardson, S., Thomson, A., Best, N., Elliott, P. 2004. Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. *Environmental Health Perspectives*. 112(9), 1016-1025 [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247195/pdf/ehp0112-001016.pdf>, ultimo acceso el 16 de Octubre de 2019].
- Rue, H., Martino, S., Chopin, N. 2009. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models using integrated nested Laplace approximations (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 71, 319-392.
- Rue, H., Riebler, A., Sørbye, H., Illian, J.B., Simpson, D.P., Lindgren, F.K. 2017. Bayesian computing with INLA: A review. *Annual Reviews of Statistics and its Applications*. 1, 395-421.

- Rue, H., Lindgren, F., Simpson, D., Martino, S., Krainski, E.T., Bakka, H., Riebler, A., Fuglstad, G.A. 2019. INLA: Functions with allow to perform full Bayesian analysis of latent Gaussian Models Using Integrated Nested Laplace Approximation. R package version INLA\_19.05.19.
- Simpson, D.P., Rue, H., Martins, T.G., Riebler, A., Sørbye, S.H. 2017. Penalising model component complexity: A principled, practical approach to constructing priors (with discussion). *Statistical Science*. 32(1), 1-46 [Disponible en: <https://repository.kaust.edu.sa/bitstream/handle/10754/623413/euclid.ss.1491465621.pdf?sequence=1>, último acceso el 16 de Octubre de 2019].
- Sørbye, S.H., Rue, H. 2014. Scaling intrinsic Gaussian Markov random field priors in spatial modelling. *Spatial Statistics*. 8, 39–51.

## **ANEXOS**

### **Anexo 3.1. Comité ético**

### **Anexo 3.2. Descripción de los valores faltantes de la red de calidad del aire de la CAPV**

### **Anexo 3.3. Serie temporal de los ingresos y muertes diarios**

### **Anexo 3.4. Metodología para estimar riesgo para los mapas de enfermedades**

### **Anexo 3.5. Atlas de incidencia por cáncer-malformaciones**

### **Anexo 3.6. Atlas de mortalidad por cáncer-malformaciones**