

ESTUDIO ECOLÓGICO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y SALUD CARDIOVASCULAR

Trabajo de Fin de Grado de Medicina

Departamento: Medicina, grupo de investigación Epidemiología Perinatal, Salud Ambiental e Investigación Clínica

Presentado por:

ALEJANDRA SALA JUSTE

Tutorizado por:

JUANA MARÍA DELGADO SABORIT

Castellón, a 24 de Mayo de 2022

*Quiero agradecer la ayuda y los consejos recibidos por parte de:
Juana María Delgado Saborit, mi tutora de la Universidad Jaume I de Castellón, y a
Àurea Cartanyà Hueso, personal investigador del Departamento de Medicina, por su
ayuda con la base de datos.*

RESUMEN

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La contaminación atmosférica se ha identificado como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en exposiciones tanto a corto como a largo plazo. El objetivo principal de la presente investigación, será estudiar la posible relación existente entre la exposición a la contaminación atmosférica y la prevalencia de Hipertensión arterial (HTA) e Infarto agudo de miocardio (IAM) en España.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio ecológico de la relación entre diferentes contaminantes atmosféricos y la prevalencia de HTA e IAM teniendo en cuenta diversos factores socioeconómicos y antropométricos extraídos de bases de datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística, Ministerio de Transición Ecológica y Desarrollo Rural y Ministerio de Sanidad.

RESULTADOS: se ha observado una disminución de la prevalencia de HTA ($p < 0.05$) con cada incremento de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de benceno ($\beta = -1.743\%$, IC del 95%: -2.594, -0.8918), de $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ug/m^3 de CO ($\beta = -7.075$, IC del 95%: -12.325, -1.8253), de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO ($\beta = -4.412$, IC del 95%: -5.975, -2.849), $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO₂ -3.023 (IC del 95%: -3.975, -2.071), de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_x ($\beta = -2.434$, IC del 95%: -3.252, -1.617) y de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM₁₀ ($\beta = -2.776$, IC del 95%: -3.941, -1.612). Estos resultados son contrarios a la hipótesis de partida y a lo observado en la bibliografía. En el caso del O₃ y PM_{2.5}, incrementos de 10 y $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ están asociados a incrementos de prevalencia de HTA ($\beta = 1.157\%$, IC del 95%: 0.251, 2.062) y ($\beta = 4.032$, IC del 95%: 2.181, 5.884), respectivamente.

Respecto a la prevalencia de IAM, se ha observado que cada incremento de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de benceno ($\beta = -0.0979\%$, IC del 95%: -0.1881, -0.00778), de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de O₃ ($\beta = -0.1284$, IC del 95%: -0.2214, -0.03546) y de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2.5} ($\beta = -0.19434$, IC del 95%: -0.3868, -0.00188) están asociadas significativamente con la prevalencia de IAM ($p\text{-value} < 0.05$), de tal manera que a mayor concentración de estos contaminantes disminuye la prevalencia. Estos resultados son contrarios a la hipótesis de partida y a lo observado en la

bibliografía. Por otro lado, incrementos de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO ($\beta = 0.1696$, IC del 95%: 0.0106, 0.32853) y de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO₂ ($\beta = 0.1284$, IC del 95%: 0.0314, 0.22551) se han asociado con una mayor prevalencia de IAM (p-value <0.05).

Se evaluó la estabilidad matemática de los modelos y se observó que no se cumplían todos los requisitos necesarios para dar fiabilidad a los resultados obtenidos, lo cual se resalta como limitación del presente estudio.

CONCLUSIONES: el análisis multiparamétrico realizado con las bases de datos públicamente disponibles no ha permitido evaluar si existe una asociación entre la exposición a contaminación atmosférica y la prevalencia del IAM y la HTA. Se recomienda utilizar bases de datos con mayor resolución geográfica para abordar el estudio de los efectos de la contaminación atmosférica en salud cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial, contaminación atmosférica, salud cardiovascular en España.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Air pollution is the leading cause of early death and preventable disability in today's world. It has been identified as a risk factor for cardiovascular disease in both short- and long-term exposures. The main objective of this research is to study the association between exposure to air pollution and the prevalence of Arterial Hypertension (HT) and Acute Myocardial Infarction (AMI) in Spain.

MATERIAL AND METHODS: ecological study of the relationship between different air pollutants and the prevalence of HT and AMI. Data was extracted from publicly available datasets at different Ministries.

RESULTS: a decrease in the prevalence of hypertension ($p < 0.05$) has been observed with each increase of $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of benzene ($\beta = -1.743\%$, 95% CI -2.594, -0.8918), of $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ of CO ($\beta = -7.075$, 95% CI -12.325, -1.8253), of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO ($\beta = -4.412$, 95% CI -5.975, -2.849), $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO₂ ($\beta = -3.023$, 95% CI -3.975, -2.071), $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO_x ($\beta = -2.434$, 95% CI -3.252, -1.617) and $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of PM₁₀ ($\beta = -2.776$, 95% CI -3.941, -1.612). These results are contrary to the starting hypothesis and to what has been observed in the literature. For O₃ and PM_{2.5}, increases of 10 and $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ are associated with increases in the prevalence of hypertension ($\beta = 1.157\%$, 95% CI 0.251, 2.062) and ($\beta = 4.032$, 95% CI: 2.181, 5.884), respectively.

Regarding the prevalence of AMI, it has been observed that each increase of $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of benzene ($\beta = -0.0979\%$, 95% CI -0.1881, -0.00778), of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of O₃ ($\beta = -0.1284$, 95% CI -0.2214, -0.03546) and of $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of PM_{2.5} ($\beta = -0.19434$, 95% CI -0.3868, -0.00188) are significantly associated (p -value < 0.05) with the prevalence of AMI. The higher the concentration of these pollutants the lower the prevalence. These results are contrary to the starting hypothesis and to what has been observed in the literature. On the other hand, increases of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO ($\beta = 0.1696$, 95% CI 0.0106, 0.32853) and $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO₂ ($\beta = 0.1284$, 95% CI 0.0314, 0.22551) have been associated with a higher prevalence of AMI (p -value < 0.05).

The mathematical stability of the models was evaluated and it was observed that not all the necessary requirements were met to give reliability to the results obtained, which is highlighted as a limitation of the present study.

CONCLUSIONS: the multiparametric analysis carried out with publicly available databases has not allowed to evaluate whether there is an association between exposure to air pollution and the prevalence of AMI and hypertension. It is recommended to use databases with higher geographic resolution to address the study of the effects of air pollution on cardiovascular health.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, high blood pressure, air pollution, cardiovascular health

Extended Summary

Background: Air pollution is the main cause of early death and preventable disability worldwide. Air pollution has been identified as a risk factor for cardiovascular disease in both short- and long-term exposures. Particulate matter (PM), which includes both PM₁₀ (inhalable particles with aerodynamic diameter of 10 µm and smaller) and PM_{2.5} (fine inhalable particles, with aerodynamic diameter of 2.5 µm and smaller), ozone (O₃), carbon monoxide (CO), sulfur dioxide (SO₂) and nitrogen dioxide (NO₂) have been associated with cardiovascular disease in earlier studies. According to 2016 estimates by the World Health Organization (WHO), air pollution in cities and rural areas causes 4.2 million premature deaths each year (Organización Mundial de la Salud, 2021a). The latest estimates of the burden of disease show the large role that air pollution plays in cardiovascular disease and the resulting mortality. WHO estimates that approximately 58% of premature deaths linked to air pollution were due to ischemic heart disease and stroke (Organización Mundial de la Salud, 2021a). Addressing all modifiable risk factors for such diseases is critical to protect public health. Exposure to air pollution is a modifiable risk factor, therefore, scientific evidence can support the development of policies aimed at reducing exposure to air pollutants, thereby reducing the risk of cardiovascular disease.

Objectives and hypotheses: the objective of this work is to study the association between air pollution exposure and cardiovascular diseases, specifically acute myocardial infarction and arterial hypertension in Spain. Two different hypotheses are considered:

H1: Exposure to atmospheric pollutants increases the risk of HTA.

H2: Exposure to atmospheric pollutants increases the risk of AMI.

Material and methods: An ecological study of the relationship between different air pollutants and cardiovascular diseases, specifically acute myocardial infarction and arterial hypertension, was carried out.

First, a literature review was conducted on the effects of air pollution on cardiovascular health.

Secondly, we obtained the relative information of the concentration of atmospheric pollutants (PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, O₃, SO₂, CO) in each autonomous community in the study period, from 2012 to 2019 from the database of the Ministry for the Ecological Transition and the Demographic Challenge (MITERD)

Thirdly, the information available from the National Statistical Institute (INE) was extracted from the Database of Primary Care for Acute Myocardial Infarction and Arterial Hypertension by Autonomous Communities in the study period. Specifically, demographic variables were collected by health problem in each Autonomous Community, age (differentiating three groups, 65-74, 75-84 and >85 years), sex (differentiating between man and woman) and income level (differentiating between >18000 euros / year, <18000 and very low income) from 2012 to 2019.

Fourth, information was collected on a series of appropriate confounding variables by autonomous communities in the study period. These were alcohol and drug consumption, being a smoker, former smoker and level of education.

And finally, using the statistical program Jamovi, the relationship between air pollution exposure and prevalence of AMI & AHT was estimated through a regression analysis. In all cases, the bilateral hypothesis with a p-value < 0.05 was considered to identify statistically significant differences.

Results: a decrease in the prevalence of hypertension (p<0.05) has been observed with each increase of 1 µg/m³ of benzene (β=-1.743%, 95% CI -2.594, -0.8918), 1 mg/m³ ug/m³ of CO (β=-7.075, 95% CI -12.325, -1.8253), 10 µg/m³ of NO (β=-4.412, 95% CI -5.975, -2.849), 10 µg/m³ of NO₂ -3.023 (95% CI -3.975, -2.071), 20 µg/m³ of NO_x (β=-2.434, 95% CI -3.252, -1.617) and 10 µg/m³ of PM₁₀ (β=-2.776, 95% CI -3.941, -1.612) . These results are contrary to the starting hypothesis and to what has been observed in the literature. For O₃ and PM_{2.5}, increases of 10 and 5 µg/m³ are associated with increases in the prevalence of hypertension (β=1,157%, 95% CI 0.251, 2,062) and (β=4,032, 95% CI: 2,181, 5,884), respectively.

Regarding the prevalence of AMI, it has been observed that each increase of 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of benzene ($\beta = -0.0979\%$, 95% CI -0.1881, -0.00778), 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of O_3 ($\beta = -0.1284$, 95% CI -0.2214, -0.03546) and of 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of $\text{PM}_{2.5}$ ($\beta = -0.19434$, 95% CI -0.3868, -0.00188) are significantly associated with the prevalence of AMI (p-value <0.05). The higher the concentration of these pollutants the lower the prevalence. These results are contrary to the starting hypothesis and to what has been observed in the literature. On the other hand, increases of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO ($\beta = 0.1696$, 95% CI 0.0106, 0.32853) and 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO_2 ($\beta = 0.1284$, 95% CI 0.0314, 0.22551) have been associated with a higher prevalence of AMI (p-value <0.05).

The mathematical stability of the models was evaluated and it was observed that not all the necessary requirements were met to give reliability to the results obtained, which is highlighted as a limitation of the present study.

Discussion: Based on our hypotheses H1: Exposure to environmental pollutants increases the risk of suffering from HTA and H2: Exposure to environmental pollutants increases the risk of suffering IAM., we see that these hypotheses have not been demonstrated, because, both in HTA and in IAM, significant relationships have not been observed in all pollutants according to mathematically stable models. This highlighted as a limitation of the present study.

In addition, the results go against the empirical evidence consulted, in which it was exposed that all these pollutants have some direct relationship with the suffering of heart conditions, both in HTN and in AMI.

Conclusions: the multiparametric analysis carried out with publicly available databases has not allowed to evaluate whether there is an association between exposure to air pollution and the prevalence of AMI and hypertension. It is recommended to use databases with higher geographic resolution to address the study of the effects of air pollution on cardiovascular health.

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Prevalencia HTA e IAM según CCAA, edad, sexo, nivel de renta y año</i>	29
<i>Tabla 2: Prevalencia HTA e IAM según covariables y contaminantes</i>	30
<i>Tabla 3: Sumario regresión lineal HTA vs contaminación atmosférica</i>	34
<i>Tabla 4: Sumario regresión lineal IAM vs contaminación atmosférica</i>	37

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Problema del estudio.....	11
1.1.1 Contaminación atmosférica y salud cardiovascular	11
1.1.2 Contaminación atmosférica e infarto agudo de miocardio.....	13
1.1.3 Contaminación atmosférica e hipertensión arterial	16
1.1.4 Posibles mecanismos biológicos.....	20
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo General.....	25
2.2 Objetivos Específicos.....	25
2.3 Hipótesis	25
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
4. RESULTADOS.....	29
4.1 Resultados HTA.....	31
4.1.1 Correlación covariables HTA.....	32
4.1.2 Correlación Contaminantes HTA.....	33
4.1.3 Regresión lineal HTA	33
4.2 Resultados IAM	34
4.2.1 Correlaciones covariables IAM.....	35
4.2.2 Correlación Contaminantes IAM	36
4.2.3 Regresión Lineal IAM.....	37
4.3. Análisis de la estabilidad de los modelos matemáticos	38
5. DISCUSIÓN	38
6. LIMITACIONES	40
7. CONCLUSIÓN	41
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	43
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
10. ANEXOS	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Problema del estudio

1.1.1 Contaminación atmosférica y salud cardiovascular

La contaminación atmosférica es la principal causa de muerte precoz y discapacidad reversible en el mundo actual (Abbafati et al., 2020). El conocimiento científico de la importancia de la contaminación y su relación con un gran número de enfermedades ha proporcionado una mejor base para comprender los verdaderos efectos de la contaminación atmosférica y ha ayudado a focalizarse en el medio ambiente como un agente importante pero poco comprendido de los efectos sobre la salud (Rajagopalan et al., 2018).

Visto en este contexto más amplio, los efectos sobre la salud de la contaminación del aire han tenido el mayor impacto, probablemente debido a que la exposición nociva a dicha contaminación, se produce de forma, generalizada, persistente y prolongada (Brook et al., 2004).

El Estudio Global Burden of Disease estima que alrededor de 9,0 millones de muertes están directamente relacionadas con la contaminación ambiental. Los efectos sobre la salud de la contaminación ambiental, y la contaminación del aire en particular, son probablemente la punta del iceberg (Rajagopalan et al., 2018).

La contaminación del aire se ha identificado como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en exposiciones tanto a corto como a largo plazo. Se sabe que las partículas que están implicadas son el material particulado (PM), el ozono (O_3), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de azufre (SO_2) y el dióxido de nitrógeno (NO_2). El material particulado incluye tanto PM_{10} (partículas inhalables con diámetro aerodinámico de 10 μm y menores) como $PM_{2.5}$ (partículas finas inhalables, con diámetro aerodinámico de 2,5 μm y menores) (Lozano-Sabido et al., 2021).

La contaminación del aire es una mezcla diversa de gases, material particulado (PM) y otros contaminantes tóxicos asociados que pueden existir en la fase de material particulado tanto absorbidos a la superficie de las partículas (Mo et al., 2019) como conformando las propias partículas (Sanderson et al.,

2014). Si bien se ha demostrado que varios gases (por ejemplo, el ozono) tienen efectos dañinos para la salud, la mayor cantidad de evidencia, defiende que las partículas de menor tamaño ($\leq 2,5 \mu\text{m}$ de diámetro ($\text{PM}_{2,5}$) son la amenaza ambiental más importante para las poblaciones de todo el mundo en relación al estado de salud. Aunque se cree que las $\text{PM}_{2,5}$ son las responsables de muchas enfermedades no transmisibles, más de la mitad de todas las muertes relacionadas con estas enfermedades se deben a causas cardiovasculares (Al-Kindi et al., 2020).

Según estimaciones de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la contaminación atmosférica en las ciudades y zonas rurales causa cada año 4,2 millones de muertes prematuras. Las últimas estimaciones de la carga de morbilidad muestran el gran papel que ejerce la contaminación del aire en las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad derivada. La OMS estima que aproximadamente el 58% de las muertes prematuras vinculadas con la contaminación atmosférica se debieron a cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares (Organización Mundial de la Salud, 2021a).

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, cabe destacar la cardiopatía isquémica, puesto que es la patología que causa mayores muertes en Europa, como se puede observar en la figura A1 del anexo.

Es fundamental abordar todos los factores de riesgo de dichas enfermedades, entre ellos la contaminación del aire para proteger la salud pública (Organización Mundial de la Salud, 2021a). La exposición a la contaminación atmosférica es un factor de riesgo modificable, por lo tanto, la evidencia científica puede apoyar el desarrollo de políticas encaminadas a reducir la exposición a contaminantes atmosféricos, reduciendo de esta forma el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Por lo que en las próximas secciones vamos a revisar el estado del arte con respecto a la asociación entre la contaminación atmosférica y el infarto agudo de miocardio y la hipertensión arterial.

1.1.2 Contaminación atmosférica e infarto agudo de miocardio

En las últimas décadas, se ha visto como la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares ha ido creciendo y se han convertido en una de las principales causas de muerte en adultos. El infarto de miocardio es una enfermedad cardiovascular aguda y grave que, por lo general, puede poner en riesgo la vida de los pacientes, convirtiéndose por lo tanto, en un importante problema de salud pública (Zou et al., 2021). Las causas del infarto de miocardio son diversas y están relacionadas con el estilo de vida, los patrones dietéticos, factores genéticos y ambientales, incluida la contaminación del aire. Los estudios han demostrado que la reducción de los factores de riesgo modificables puede ayudar tanto a la prevención como al control de infarto de miocardio (IM), que tiene una gran importancia para la salud pública (Zou et al., 2021)(Zhu et al., 2021).

La contaminación del aire, especialmente el material particulado, se investiga cada vez más como un factor de riesgo ambiental de infarto de miocardio y mortalidad (Emmerechts & Hoylaerts, 2012).

Samet et al. (2000) estudiaron la exposición a corto plazo a la contaminación del aire en relación a la mortalidad global y cardiovascular en 20 ciudades de Estados Unidos. Detectaron una evidencia significativa de que el nivel de PM_{10} está relacionado con la mortalidad global asociada a enfermedades cardiovasculares y respiratorias (Samet et al., 2000).

1.1.2.1. $PM_{2.5}$ e infarto agudo de miocardio

Peters et al. (2004) determinaron que las $PM_{2.5}$ en concentraciones elevadas, se relacionan con un mayor riesgo de infarto de miocardio (Peters et al., 2004).

Farhadi et al realizaron un metanálisis con el fin de explorar la relación existente entre la exposición a corto plazo a $PM_{2.5}$ y sus efectos sobre el riesgo de infarto de miocardio. Se incluyeron finalmente veintiséis estudios publicados hasta el 1 de junio de 2018. Los resultados ilustraron que un

aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $\text{PM}_{2.5}$ se asoció con el riesgo de IM (RR = 1,02 ; IC 95% 1,01-1,03; $P \leq 0,0001$) (Farhadi et al., 2020).

Además, diversos estudios han indicado que la exposición a largo plazo a $\text{PM}_{2.5}$ (por ejemplo, ≥ 1 año) sugiere un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que la exposición a corto plazo (RR entre 1,06 y 1,76 por $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$) (Alexeeff et al., 2021).

El estudio ESCAPE (Estudio de cohorte europeo sobre exposición a la contaminación del aire) mostró un aumento del 13% (IC del 95%: 0,98-1,30) en los eventos coronarios agudos con un aumento de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a $\text{PM}_{2.5}$ a largo plazo, (Cesaroni et al., 2014).

La mejor evidencia reciente del riesgo de infarto agudo de miocardio con $\text{PM}_{2.5}$ proviene de Utah (IntermountainHealth Care), donde la exposición a $\text{PM}_{2.5}$ se asoció con un aumento de dicha patología (Cai et al., 2016).

La supervivencia a largo plazo después de un infarto de miocardio también se reduce con la exposición a largo plazo a $\text{PM}_{2.5}$. Por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$, la razón de riesgo ajustada (HR10) de mortalidad no accidental fue de 1,22 (IC del 95%: 1,03, 1,45]. (Rajagopalan et al., 2018).

1.1.2.2. NO_2 e infarto agudo de miocardio

Se ha observado que el riesgo de infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) aumenta a las pocas horas de la exposición a la contaminación ambiental. El mayor impacto fue relacionado con un aumento del NO_2 , tal y como se observó en un estudio llevado a cabo en Estocolmo, Suecia (Sahlén et al., 2019).

En dicho estudio, Sahlén et al. (2019) observaron que, el riesgo de infarto agudo de miocardio con elevación del ST ($n = 14.601$) se relacionó con un incremento de NO_2 (con un retraso de 15 horas) y $\text{PM}_{2.5}$ (con un retraso de 20 horas) en modelos de contaminantes individuales ajustados por temperatura y humedad (NO_2 : razón de probabilidades (OR; IC del 95%) 1.065 (1.031-1.101);

PM_{2.5}: 1.026 (1.001-1.054)) por incremento del rango intercuartílico IQR equivalente a 12,9 µg/ m³ de NO₂ y 9,4 µg/m³ de PM_{2.5}.

Tras ajustar los modelos para la presión atmosférica (asociado significativamente con el riesgo de IAMCEST con un retraso de 14 a 24 horas), el NO₂ siguió siendo estadísticamente significativo (OR; IC del 95%) (1.057 (1.022-1.094)), pero no las PM_{2.5} (1.024 (0.997-1.052)) (Sahlén et al.,2019).

Otro estudio retrospectivo de casos cruzados en Alemania y llevado a cabo en el mismo, estudió los efectos de los cambios de 24 h de óxidos de nitrógeno (NO_{x/2}), PM₁₀ y ozono en relación al riesgo de infarto agudo de miocardio en 693 pacientes. Se observó que los aumentos rápidos de NO₂ de más de 8 µg/ m³ podrían estar asociados con aumentos del riesgo de infarto agudo de miocardio en un 73% (OR 1,73; IC del 95%: 0,91 a 3,28) mientras que el riesgo de infarto agudo de miocardio disminuyó en un 60% después de una disminución de la concentración de NO₂ de más de 8 µg / m³ (OR 0,4; IC del 95%: 0,21 a 0,77), lo que sugiere una relación casi lineal (Rasche et al., 2018)

1.1.2.3. O₃ e infarto agudo de miocardio

Muchos estudios han examinado la importancia de la exposición al ozono en lo que respecta a la mortalidad y morbilidad cardiovascular (Nuvolone et al., 2013)

En el estudio de Nuvolone et al., 2013, que se realizó en la región de Toscana (Italia), en concreto en cinco áreas urbanas, entre enero del 2002 y diciembre de 2005, se estimó que existía un aumento del 6,3% (IC del 95%: 1,2%, 11,7%) en las muertes coronarias extra hospitalarias para un aumento de 10 µg/m³ en las mediciones de los niveles de ozono.

Además, en otros estudios se demuestra que niveles elevados de ozono ambiental se han asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. En un estudio de casos cruzados de 362 pacientes se estudiaron las probabilidades relativas de sufrir un IAMCEST en relación al O₃ y se vio que con cada

aumento de 19,9 ppb en el ozono se producía un aumento de las posibilidades de sufrir IAMCEST (IC del 95%; O₃ ; 1,27 [1,00, 1,63]) (Evans et al., 2017).

El Proyecto Toulouse MONICA ha estado recogiendo datos en el suroeste de Francia desde 1985. Se estudió el efecto de la exposición a la contaminación a corto plazo sobre el riesgo de IAM desde el 1 de enero de 1997 hasta el 30 de junio de 1999 utilizando un método de casos cruzados. Se calculó el riesgo relativo (RR) y sus IC del 95% y se vio que para un aumento de 5 µg/m³ de O₃ el riesgo de IAM era estadísticamente significativo tanto para el mismo día como para con un día después (RR, 1.05; 95 % CI, 1,01 a 1,08; ; y RR, 1,05; IC del 95%, 1,01 a 1,09; respectivamente) (Ruidavets et al., 2005). En otro estudio en el que se obtuvieron datos de cinco ciudades seleccionadas en Carolina del Norte, el ozono se asoció con ingresos por IAM en condiciones de aire seco con aumento del 17% (IC del 95%: 10, 19) (Yeatts et al., 2009).

1.1.3 Contaminación atmosférica e hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un grave problema de salud que aumenta de forma significativa el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades (Organización Mundial de la Salud, 2021b).

Afecta a uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres, y se trata de una de las principales causas de muerte precoz a nivel mundial.

La hipertensión arterial se ha reconocido como la causa más importante de discapacidad y el principal factor de riesgo de mortalidad a nivel mundial. Son diversas las causas que pueden producir hipertensión arterial y están relacionadas con los factores genéticos, el estilo de vida, la dieta y los factores ambientales, incluida la contaminación del aire (Cai et al., 2016).

Una revisión de la literatura realizada por Giorgini et al en 2015 mostró que las partículas contaminantes producen elevaciones significativas en la presión arterial tanto en exposiciones a corto como a largo plazo, con una fuerte

evidencia de exposición a PM_{2.5}. Además, estudios epidemiológicos recientes proponen una relación positiva entre vivir en territorios con mayores niveles de PM ambiental y un aumento en la prevalencia y prevalencia de hipertensión manifiesta (Giorgini et al., 2015).

En este contexto, las elevaciones de la presión arterial producidas por PM pueden ser una vía importante que actúa como un potencial desencadenante de eventos cardiovasculares agudos (Giorgini et al., 2015)

Los datos mecanicistas esclarecen las posibles vías por las cuales la exposición aguda y crónica a contaminantes del aire puede afectar al equilibrio hemodinámico, contribuyendo a la vasoconstricción, incluido el desequilibrio autonómico y el aumento de la liberación de varios mediadores prooxidantes, inflamatorios y / o hemodinámicamente activos. El conjunto de dichas respuestas podrían ser la base del aumento de la presión arterial producida por PM (Giorgini et al., 2015).

1.1.2.4. PM_{2.5} e hipertensión arterial

Liang et al realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para estudiar la relación entre la exposición a PM_{2.5} y la HTA—y sus resultados sugirieron que la presión arterial (PA) estaba relacionada positivamente con la exposición a PM_{2.5} con una elevación de 1.393 mmHg, IC del 95% (0.874-1.912) y 0.895 mmHg, IC del 95% (0.49-1.299) por cada aumento de 10 µg/m para la presión arterial sistólica (PAS) y para la presión arterial diastólica (PAD) respectivamente (Liang et al., 2014).

Otro estudio realizado en China, investigó la relación a largo plazo entre la concentración de PM_{2.5} ambiental y la hipertensión arterial. Se midió la presión arterial de 12 665 participantes mayores de 50 años y se estimaron el promedio de las concentraciones anuales de PM_{2.5} para cada comunidad utilizando datos satelitales. Por cada aumento de 10 µg/m³ en PM_{2.5} ambiental, la razón de probabilidad ajustada de hipertensión fue de 1,14 (IC 95 %, 1,07–1,22). Además, también se estimó que el 11,75 % (intervalo de confianza del 95 %, 5,82 %–18,53 %) de los casos de hipertensión (correspondientes a 914, intervalo de confianza del 95 %, 453–1442 casos) podría atribuirse a PM_{2.5}

ambiental en la población de estudio. Dichos hallazgos sugieren por lo tanto, que la exposición a largo plazo a $PM_{2.5}$ podría ser un factor de riesgo importante de hipertensión arterial y es responsable de una cantidad significativa de casos de hipertensión arterial en adultos en China (Lin et al., 2017)

1.1.2.3. Hipertensión arterial y otros contaminantes

Cai et al realizaron en 2016 un metanálisis de estudios epidemiológicos para investigar la relación entre la hipertensión arterial y la exposición a la contaminación ambiental, tanto a corto como a largo plazo.

Los resultados de su metanálisis demostraron que la hipertensión se relacionó significativamente con la exposición a corto plazo a SO_2 (OR = 1.046, IC del 95%: 1.012-1.081), $PM_{2.5}$ (OR = 1.069, IC del 95%: 1.003-1.141), y PM_{10} (OR = 1.024, IC del 95%: 1.017– 1.030) por cada incremento de $10 \mu g/m^3$. También observaron una asociación marginalmente estadísticamente significativa entre la exposición a corto plazo a NO_2 (OR = 1.037, IC del 95%: 0.994–1.082) y el riesgo de hipertensión.

Para los dos estudios que estudiaron los efectos a corto plazo del CO, ni Szyszkowicz et al (2012) (OR = 1.0002, IC 95%: 0.9992-1.0012) ni Qorbani et al (2012) (OR = 1.0008, IC 95%: 0.9985-1.0031) encontraron resultados significativos. Para los dos estudios que evaluaron los efectos a corto plazo del O_3 , ni Szyszkowicz et al (2012) (OR = 1,007 [IC 95%: 0,980-1,032] ni Brook et al. Al (2015) (OR = 1,000 [IC 95%: 0,969-1,032]) encontraron asociaciones significativas.

Por otra parte, la revisión evaluó la relación entre la exposición a largo plazo a contaminantes del aire y el riesgo de hipertensión

Dicha revisión encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hipertensión arterial en relación con cada incremento de $10 \mu g/m^3$ en la exposición a largo plazo al NO_2 (OR = 1.034, IC del 95%: 1.005-1.063) y al PM_{10} (OR = 1.034, IC del 95%: 1.005 –1,063). Por el contrario, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas de hipertensión con

NO_x (OR = 1,127, IC del 95%: 0,933-1,361) y PM_{2,5} (OR = 1,065, IC del 95%: 0,985-1,152), pero sus valores de OR indicaron el posible aumento del riesgo de hipertensión arterial asociados con la exposición a NO_x y PM_{2,5}. Solo dos estudios evaluaron los efectos a largo plazo del SO₂ sobre la hipertensión, y ambos observaron asociaciones estadísticamente significativas. Chan et al (2008) encontraron un aumento del 73,2% (OR = 1,732, IC del 95%: 1,309 a 2,308) en el riesgo de hipertensión arterial asociado con un incremento de 10 µg/m³ en la exposición a largo plazo al SO₂, y Dong et al (2013) encontraron que el OR entre un incremento de 10 µg / m³ en la concentración de SO₂ y la hipertensión arterial fue de 1.054 (IC del 95%: 1.020-1.086) (Cai et al., 2016).

En otro estudio de casos cruzados en Edmonton, Canadá, demostraron una relación entre exposiciones a corto plazo a varios contaminantes del aire ambiental y las visitas al servicio de urgencias por hipertensión durante 10 años entre 5.365 pacientes. El principal resultado de dicho estudio fue que un aumento significativo en el riesgo de visitas al servicio de urgencias por hipertensión, se relacionó con niveles más altos de PM_{2,5}, O₃, NO₂ y SO₂ unos días antes y no hubo relaciones significativas para otros co-contaminantes gaseosos. Los valores IQR fueron 10,66 ppb, 13,42 ppb, 5,37 g/m³ y 0,78 ppb, respectivamente, para las medias diarias de NO₂, O₃, PM_{2,5} y SO₂. (Brook & Kousha, 2015). Durante la estación fría, se observaron resultados positivos para el SO₂ entre los días 4-6 y 8, OR = 1,108 (IC 95%: 1,040, 1,177), OR = 1,077 (1,009, 1,144) OR = 1,061 (1,000,1,126); y OR = 1,068 (1,005, 1,131); respectivamente, para las mujeres y los días 5 y 6 OR = 1,074 (1,000, 1,148); OR = 1,068 (1,000, 1,140); respectivamente, para los hombres. Además, se observaron resultados estadísticamente significativos para el NO₂ en el día 7, OR = 1,140 (1,052, 1,228); P = 2,92 × 10⁻¹⁰ para las mujeres y para PM_{2,5} en los días 5 y 7, OR = 1,068 (1,006, 1,129); y OR = 1,068 (1,000, 1,122); para las mujeres y el día 6 OR = 1,076 (1,003, 1,150); los varones. Durante la estación cálida, se observaron resultados estadísticamente significativos para el O₃ en los días 3 y 4, OR = 1,134 (1,000, 1,275); y OR = 1,138 (1,000, 1,277); y para el SO₂ en los días 2 y 8 OR = 1,080 (1,022, 1,138); y OR = 1,052 (1,000, 1,110); respectivamente, para las mujeres. No se encontraron resultados estadísticamente significativos para los hombres durante las estaciones

cálidas. (Brook & Kousha, 2015). Estas observaciones indican que, incluso a concentraciones ambientales relativamente bajas que se encuentran comúnmente en las ciudades canadienses, las exposiciones a corto plazo a elevaciones de estos contaminantes comunes pueden producir respuestas prohipertensivas clínicamente significativas (Brook & Kousha, 2015)(Cai et al., 2016)

1.1.4 Posibles mecanismos biológicos

Las pruebas experimentales han mostrado una serie de mecanismos biológicos plausibles a través de los cuales las PM tiene la capacidad de causar y exacerbar enfermedades cardiovasculares. Una de las principales vías involucra el estrés oxidativo así como la inflamación pulmonar y sistémica por parte de los componentes de la PM. Posteriormente, una cascada de respuestas fisiológicas pueden desencadenar eventos cardiovasculares (Brook et al., 2010).

Estos mecanismos, aunque son diferentes, están fuertemente relacionados entre sí y pueden dividirse en términos generales en respuestas primarias de iniciación a la inhalación de los contaminantes, vías de transmisión y mecanismos efectores de órganos terminales.

Dado el carácter inhalatorio de los contaminantes, las tres principales vías de iniciación primarias tienen lugar en los pulmones, e incluyen el estrés oxidativo mediado por la contaminación, la inflamación local y la activación de los canales o receptores iónicos.

Las vías mediadoras de la transmisión abarcan: la transducción de señales a través de la liberación de múltiples intermediarios biológicos a la circulación sistémica (como lípidos oxidados, citocinas, células inmunitarias activadas, micropartículas y endotelinas); el desequilibrio autonómico y activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA); y nanopartículas o constituyentes contaminantes que llegan a la circulación o se transmiten por vías neurológicas. Estas tres vías descritas, conducen a los mecanismos efectores de órganos terminales responsables de desencadenar los diferentes eventos cardiovasculares, incluida la alteración o disfunción de la barrera endotelial, la inflamación del tejido (vascular o adipocito), el aumento de la coagulación y la trombosis, diferentes arritmias cardíacas y respuestas

producidas por el desequilibrio autonómico o activación de HPA, como pueden ser, la vasoconstricción y el aumento de la presión arterial, el daño tisular secundario, que lleva a la inestabilidad de la placa y diferentes cambios epigenómicos.

Es importante comentar que tanto el momento como la magnitud de los mecanismos descritos pueden cambiar y esto va a depender de las diferentes características de los contaminantes, de la duración de la exposición a los mismos y del grado de susceptibilidad individual, que está condicionado por la predisposición genética y las vías homeostáticas (Al-Kindi et al., 2020).

El estrés oxidativo es la primera respuesta jerárquica que tiene lugar tras la exposición a la contaminación atmosférica. Las primeras respuestas al estrés oxidativo, como hemos comentado anteriormente, tienen lugar en el tracto respiratorio en una variedad de tipos de células, pero pueden extenderse sistémicamente y favorecer el inicio de muchas de las vías efectoras, incluida la inflamación. La idea tradicional de respuesta gradual ahora ha sido sustituida por un modelo más matizado, donde las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las especies reactivas del nitrógeno actúan de manera compleja como mediadores específicos de la señalización celular y como reguladores centrales de la inflamación. Es probable que el estrés oxidativo y la inflamación actúen sinérgicamente para amplificar los efectos de cada uno. Con la exposición a largo plazo, la acumulación progresiva de partículas en los macrófagos alveolares pulmonares a través de la fagocitosis puede, en ocasiones, conducir a una fagocitosis frustrada, al agotamiento de los sistemas de defensa antioxidantes y a que la inflamación no se resuelva. La inflamación crónica y prolongada en los pulmones y otros órganos podría afectar al funcionamiento de los mismos (Al-Kindi et al., 2020; Miller & Newby, 2020; Rajagopalan et al., 2018)(Miller & Newby, 2020).

No estaba claro si los contaminantes atravesaban la barrera pulmonar o no y se discutió mucho durante años. Se ha visto que en algunos casos, partículas ultrafinas pequeñas pueden ingresar directamente en la circulación sistémica (Miller et al., 2017; Rao et al., 2018). Se realizó un estudio en el que participaron individuos sanos, pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica y se utilizaron modelos de aterosclerosis en ratones. Se

descubrió que las partículas de oro inertes que se inhalaban se depositaban en los tejidos carotídeos de los seres humanos y en el tejido aórtico de los ratones. Además, se encontró oro en la sangre y la orina de los voluntarios sanos entre 15 min y 24 h después de la exposición aguda por inhalación y se mantuvo detectable 3 meses después de la exposición inicial. Los niveles de acumulación sistémica se correlacionaron inversamente con el tamaño de partícula (Miller et al., 2017). De manera similar, se ha demostrado en otros estudios que las partículas ultrafinas atraviesan directamente la barrera hematoencefálica dada la proximidad del tracto nasal al sistema nervioso central (Al-Kindi et al., 2020; Rajagopalan et al., 2018).

Como ya hemos comentado anteriormente, los efectos sistémicos de la exposición a la contaminación del aire pueden estar mediados por la formación de intermediarios biológicos, que pueden tener efectos sobre otros tejidos directamente o a través de vías efectoras secundarias.

La exposición a largo plazo a la contaminación del aire puede atenuar las defensas de los surfactantes y aumentar los fosfolípidos oxidados en el fluido surfactante, como 1-palmitoil-2-araquidonil-sn-glicero-3-fosforilcolina (PAPC) los cuales pueden participar como mediadores secundarios facilitando el reclutamiento de células inflamatorias, la síntesis de citocinas y el aumento de los niveles de estrés oxidativo en la vasculatura a través de TLR4, NOX2 y las vías NCF1 lo que permite una fácil translocación de estas y otras señales a la circulación sistémica (Kampfrath et al., 2011; Rao et al., 2014). En respuesta a PM_{2.5} se pueden formar otros derivados oxidativos como el 7-cetocolesterol, que pueden llevar a la disfunción endotelial, la trombosis y la aterosclerosis mediada por la contaminación del aire a través de vías dependientes de CD36 (Al-Kindi et al., 2020; Rajagopalan et al., 2018); Rao et al., 2014).

Se ha observado una desregulación del sistema nervioso autónomo en respuesta a la exposición a PM_{2.5} que se ha descrito en modelos animales y humanos, y se produce en pocas horas, evidenciándose con elevaciones agudas de la presión arterial (PA) y con una variabilidad de la frecuencia cardíaca (Kurhanewicz et al., 2017; Robertson et al., 2014). En estudios de exposición controlada en humanos, se ha visto que los cambios en la PA

ocurren al mismo tiempo que alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Brook et al., 2014; Fakhri et al., 2009). Estudios en modelos caninos y en ratones expuestos a partículas de aire concentradas han corroborado el desarrollo de hipertensión arterial tras la exposición a PM_{2.5}, con evidencia de activación del sistema nervioso simpático central (Al-Kindi et al., 2020; Bartoli et al., 2009; Ying et al., 2014; Rajagopalan et al., 2018).

También se ha demostrado que la contaminación del aire está asociada con un aumento de la rigidez arterial, dilatación mediada por el flujo de la arteria del conducto alterada, disfunción arteriolar y cambios en la arteria retiniana (Münzel et al., 2017a, 2017b, 2018; Newby et al., 2015).

En estudios con animales, la exposición a corto, mediano y a largo plazo a PM_{2.5} solo o junto con agentes como la angiotensina II, produce un aumento de la liberación de superóxido y un aumento de las respuestas vasoconstrictoras (Cherng et al., 2011; Sun et al., 2008). Por el contrario, una reducción en las fuentes de ROS mejoró la disfunción endotelial, la disponibilidad de óxido nítrico, la activación de las células endoteliales (expresión de la molécula de adhesión) y la inflamación (Sun et al., 2008). (Al-Kindi et al., 2020; Rajagopalan et al., 2018).

También se ha visto que la instilación intratraqueal de partículas aumenta la trombosis sistémica a través de la inflamación pulmonar que produce la activación de macrófagos y la liberación de IL-6 (Mutlu et al., 2007). Las catecolaminas de macrófagos podrían tener un papel en la respuesta protrombótica, ya que la pérdida genética o la inhibición farmacológica del receptor adrenérgico β_2 en los macrófagos alveolares murinos disminuyeron la liberación de IL-6 inducida por PM y el estado protrombótico. También se ha demostrado que la inhalación aguda de PM_{2.5} altera los niveles plasmáticos del activador plasminógeno tisular (Al-Kindi et al., 2020b; Chiarella et al., 2014; Rajagopalan et al., 2018).

En un estudio de exposición controlada y doble ciego en voluntarios humanos sanos, la inhalación de material particulado aumentó la respuesta trombótica según lo evaluado por estudios de perfusión de la cámara de flujo ex vivo y aumentó los agregados de plaquetas y leucocitos con la exposición.

La activación de las plaquetas, así como el trastorno del equilibrio entre el inhibidor del activador del plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno en pacientes que tienen otros factores de riesgo, puede aumentar la susceptibilidad a eventos cardiovasculares (Lucking et al., 2008).

Además, la activación del eje suprarrenal por la exposición a la contaminación del aire, que se manifiesta como una elevación de los niveles de glucocorticoides, podrían elevar aún más los efectos cardiovasculares, como el aumento de la PA y la resistencia a la insulina produciendo riesgo cardiovascular (Al-Kindi et al., 2020; Rajagopalan et al., 2018).

Los estudios en animales y humanos han demostrado que la exposición a la contaminación ambiental y el epigenoma interaccionan durante los períodos críticos de desarrollo prenatal y posnatal influyendo en la susceptibilidad a las enfermedades crónicas (Breton et al., 2017; Gruzieva et al., 2017). Aunque el efecto de la exposición ambiental sobre el epigenoma puede ser pequeño, incluso pequeños cambios en la metilación pueden traducirse en grandes efectos posteriores. Los estudios han sugerido el efecto sobre la metilación del ADN que tiene la exposición a PM_{2.5}, la cual podría producir una respuesta tromboinflamatoria (Bind et al., 2014; Wang et al., 2018). Pequeños estudios de cohorte han expuesto varios cambios epigenómicos en vías relacionadas con la inflamación, la trombosis, la resistencia a la insulina y el metabolismo de lípidos, todos los cuales pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) (Al-Kindi et al., 2020); (Gondalia et al., 2019; Rajagopalan et al., 2018; Sayols-Baixeras et al., 2019). (Véase figura A2 y figura A3 del anexo)

1.1.3 Definición del objeto de estudio

Debido a que la cardiopatía isquémica lleva asociado un aumento de la presión arterial, asociado a la obstrucción de las arterias, y a que puede derivar en infarto agudo de miocardio o en angina de pecho, y teniendo en cuenta que la exposición a contaminación atmosférica se ha asociado con daño endotelial, estado protrombótico y desequilibrio del sistema autónomo, entre otros, es necesario estudiar el papel que la exposición a la contaminación atmosférica

pueda tener como factor de riesgo contribuyente al desarrollo de la enfermedad.

Son pocos los estudios que han evaluado dicha relación en España y por ello el objetivo de este trabajo es estudiar la asociación existente entre la contaminación atmosférica y las enfermedades cardiovasculares, en concreto el infarto agudo de miocardio y la hipertensión arterial, en las diferentes comunidades autónomas de España.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

El obtenido principal es estudiar la posible relación entre la exposición crónica a la contaminación atmosférica y los efectos cardiovasculares, en concreto, la prevalencia de hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio en España.

2.2 Objetivos Específicos

- Evaluar la relación existente entre la exposición a determinados contaminantes atmosféricos y la prevalencia de hipertensión arterial.
- Evaluar la relación existente entre la exposición a determinados contaminantes atmosféricos y la prevalencia de infarto agudo de miocardio.

2.3 Hipótesis

H1: La exposición a los contaminantes ambientales aumenta el riesgo de sufrir HTA.

H2: La exposición a los contaminantes ambientales aumenta el riesgo de sufrir IAM.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio ecológico de la relación entre la exposición crónica a diferentes contaminantes atmosféricos y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, en concreto el infarto agudo de miocardio y la hipertensión arterial.

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica sobre los efectos de la contaminación atmosférica en salud cardiovascular. Dicha búsqueda tuvo lugar en la base de datos Pubmed utilizando como términos Mesh "air pollution", "myocardial infarction" y "hypertension" utilizados como major topic pero además, "air pollution" como subheading "adverse effects" y todo ello, con búsqueda combinada por cada contaminante por separado: "air pollution pm_{2.5}", "air pollution pm₁₀", "NO₂", "NO_x", "Ozone". Con el fin de obtener la mayor información posible, no se utilizó límite de años y se seleccionaron todos los tipos de estudios. Se obtuvieron 138 artículos y tras aplicar unos determinados criterios de exclusión descritos a continuación, se obtuvieron 78 artículos.

Los criterios de exclusión fueron:

- Trataron de dieta
- Trataron de actividad física
- Se centraron en el riñón
- Se centraron en NO o NO_x como biomarcadores de inflamación, en lugar de como contaminantes de exposición.
- Tenían un enfoque traslacional, terapéutico o clínico
- Se centraron en población embarazada o en niños.

En segundo lugar, obtuvimos la información relativa de la concentración de contaminantes atmosféricos (PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, O₃, SO₂, CO) en cada comunidad autónoma en el periodo de estudio, desde 2012 hasta 2019 en la base de datos del Ministerio para la transición Ecológica y el Reto demográfico

(MITERD). Se realizaron análisis estadísticos de las concentraciones para presentar los datos y para calcular los promedios relativos al periodo de estudio que serán considerados como variable de exposición en el análisis estadístico posterior. Los datos de concentración se agregaron a nivel de comunidad autónoma y se obtuvo un valor para cada año de estudio.

En tercer lugar, se recogió la información disponible en el Instituto Nacional Estadístico (INE) de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria de Infarto agudo de miocardio e Hipertensión Arterial por comunidades autónomas en el periodo de estudio. En concreto, se recogieron variables demográficas por problema de salud en cada CCAA, edad (diferenciando tres grupos, 65-74, 75-84 y >85 años), sexo (diferenciando entre hombre y mujer) y nivel de renta (diferenciando entre >18000 euros/año, <18000 y renta muy baja) desde el año 2012 hasta 2019.

En cuarto lugar, se recogió información sobre una serie de variables confusoras oportunas por comunidades autónomas en el periodo de estudio sobre el consumo de alcohol y drogas, ser fumador, ex fumador y nivel de educación. Los valores de nivel de educación se obtuvieron de la base de datos del INE de “Indicadores de nivel cultural y social- subindicador 4.3.1.1. Porcentaje de la población de 15 a 64 años que estudian formación académica o capacitación en las últimas cuatro semanas”. En cuanto a los valores de tabaco se obtuvieron del ministerio de sanidad según edad, sexo y comunidad autónoma. Los datos sobre el consumo de alcohol se obtuvieron de la base de datos del INE de “Consumo medio diario de alcohol según sexo y comunidad autónoma.

El análisis de datos se realizó sirviéndonos del programa de análisis estadísticos Jamovi. Para ello, se realizó un primer análisis descriptivo entorno a los factores que confluyen en la prevalencia de hipertensión arterial y la de infarto agudo de miocardio, tales como distribución por CCAA, edad, sexo, nivel de renta, porcentaje de población que consume alcohol, tabaco, porcentaje de población con formación académica o capacitación y año de estudio. El análisis descriptivo determinó el tamaño de la muestra: N y missing, los percentiles 25, 50 y 75, media y mediana, medidas de dispersión: desviación típica, máximo y mínimo y medidas de distribución, que se utilizó el skewness para saber si está

normalmente distribuido. Por último, se utilizaron diagramas de violín para mostrar gráficamente la prevalencia de IAM y HTA de acuerdo con estas posibles variables confusoras.

Posteriormente, para ver si existían diferencias entre la prevalencia por variables con varios grupos (e.g. CCAA) se utilizó el test No Paramétrico Kruskal Wallis. Para ver las diferencias entre variables con dos grupos (por ejemplo sexo) se utilizó el Non parametric Mann-Whitney U test.

Una vez establecida la descripción global, se pasó al análisis correlacional entre la prevalencia de las afecciones cardíacas y las covariables escalares a través de matrices de correlación.

A continuación, se realizó un análisis descriptivo de los contaminantes PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, O₃, SO₂, CO determinando el tamaño de la muestra, N y missing, los percentiles 25, 50 y 75, Media y Mediana, medidas de dispersión: desviación típica, máximo y mínimo y medidas de distribución, que se utilizó el skewness para saber si está normalmente distribuido. Y, por último, diagramas de violín con las concentraciones promedio anuales.

Se evaluó la correlación entre los datos de prevalencia de HTA y IAM, y la exposición a los contaminantes descritos a través a través de matrices de correlación.

Finalmente se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal. Como variable independiente se utilizó la prevalencia anual de HTA e IAM. La concentración anual de cada contaminante por comunidad autónoma se utilizó como variable de exposición. Se introdujeron como covariables: Porcentaje de población que consume alcohol más de una vez al mes, porcentaje de población fumadora, porcentaje de población con formación académica o capacitación para ajustar el resultado por dichas variables confusoras. Se utilizaron también los factores de edad, sexo y nivel de renta como variables confusoras en el modelo. Se extrajo el coeficiente de estimación, su intervalo de confianza del 95%, así como el error estandarizado del coeficiente (SE). Se caracterizó la estabilidad de los modelos epidemiológicos evaluando la independencia y normalidad de los residuos del modelo, la homogeneidad de la varianza y la colinearidad de las variables incluidas en el modelo.

En todos los casos se consideró la hipótesis bilateral con un valor de $p < 0,05$ para identificar diferencias estadísticamente significativas.

4. RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan la descripción estadística de la prevalencia de hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio de acuerdo con su distribución por comunidades autónomas, edad, sexo, nivel de renta y año de estudio.

Tabla 1: Prevalencia HTA e IAM según CCAA, edad, sexo, nivel de renta y año

Factor	Hipertensión Arterial						(p-valor)	Infarto Agudo de Miocardio						(p-valor)
	N	Mean	Media	SD	Mínimo	Máxim		N	Mean	Median	SD	Míni	Máximo	
Región	Andalucía	90	16.97	8.05	17.1	0.722	53.5	90	0.740	0.280	0.959	0.00	3.19	<.001
	Aragón	144	22.45	14.37	24.3	0.000	88.5	138	1.764	0.556	2.413	0.00	9.24	
	Asturias	126	21.42	20.22	19.9	0.000	80.0	117	2.042	0.768	2.312	0.00	8.95	
	Baleares	144	17.37	8.83	17.7	0.000	57.9	132	1.009	0.000	1.418	0.00	4.97	
	Canarias	144	21.90	11.43	19.6	0.000	72.6	144	0.980	0.372	1.223	0.00	4.45	
	Cantabria	126	19.00	15.15	18.2	0.000	76.1	122	1.785	0.291	2.286	0.00	8.70	
	Castilla La Mancha	144	8.98	3.44	11.2	0.000	37.7	127	0.408	0.000	0.909	0.00	3.98	
	Castilla y León	144	22.94	9.77	27.3	0.000	100.0	137	0.777	0.000	1.236	0.00	6.77	
	Cataluña	144	16.12	9.00	16.0	0.000	54.3	143	1.055	0.546	1.311	0.00	5.58	
	Comunidad Valenciana	144	23.86	11.54	25.5	0.000	100.0	139	0.941	0.257	1.224	0.00	4.40	
	Extremadura	126	11.74	3.35	14.5	0.000	48.4	126	0.685	0.000	1.269	0.00	4.89	
	Galicia	144	22.06	6.95	25.6	0.000	93.1	144	1.162	0.000	1.816	0.00	7.68	
	La Rioja	72	18.74	11.91	19.4	0.000	73.7	64	1.101	0.000	1.573	0.00	6.70	
	Madrid	126	15.70	13.25	14.4	0.000	55.3	126	1.408	0.496	1.667	0.00	6.66	
	Murcia	126	16.34	8.72	17.0	0.000	54.0	121	1.415	0.000	2.045	0.00	7.82	
Navarra	144	15.98	10.49	17.0	0.000	66.4	115	0.448	0.000	0.867	0.00	3.90		
País Vasco	144	18.11	14.88	17.2	0.000	69.5	140	0.980	0.465	1.105	0.00	4.34		
Edad	65-74	744	15.1	12.98	13.0	0.00	67.2		0.832	0.210	1.13	0.00	4.29	0.160
	75-84	743	19.2	10.96	19.7	0.00	90.1	728	1.136	0.143	1.57	0.00	6.58	
	>85	745	20.5	7.72	24.8	0.00	100.0	666	1.362	0.000	2.09	0.00	9.24	
Sexo	Hombre	1116	17.3	13.76	17.5	0.00	100		1.758	1.27	1.970	0.00	9.24	0.003
	Mujer	1116	19.3	8.83	22.0	0.00	100	1070	0.456	0.00	0.825	0.00	4.53	
Nivel de Renta (€ /año)	<18000	745	41.61	39.30	16.43	6.05	100.0		2.47322	2.21	1.8632	0.00	9.238	<.001
	>18000	743	11.62	10.56	6.80	0.00	39.1	735	0.68386	0.00	1.0669	0.00	6.328	
	Muy baja	744	1.59	1.16	1.84	0.00	11.5	647	0.00351	0.00	0.0241	0.00	0.368	
Año	2012	180	15.9	7.45	18.5	0.00	75.0		0.816	0.000	1.33	0.00	8.28	0.079
	2013	270	16.2	7.92	18.4	0.00	77.4	249	0.999	0.000	1.54	0.00	8.45	
	2014	270	17.6	9.13	19.9	0.00	90.1	255	1.034	0.000	1.59	0.00	8.67	
	2015	288	17.8	9.81	19.2	0.00	79.5	276	1.100	0.000	1.64	0.00	8.95	
	2016	306	18.3	10.87	19.3	0.00	84.3	294	1.121	0.000	1.65	0.00	9.24	
	2017	306	19.3	11.96	20.6	0.00	100.0	293	1.207	0.124	1.74	0.00	8.91	
	2018	306	19.6	11.85	20.9	0.00	100.0	297	1.191	0.137	1.73	0.00	8.76	
	2019	306	20.2	13.71	21.3	0.00	100.0	300	1.194	0.159	1.72	0.00	8.21	

En la Tabla 2 se presentan la correlación entre prevalencia de HTA e IAM con diversos factores tales como porcentaje de población con consumo de alcohol frecuente, porcentaje de población clasificada como fumador y exfumador, porcentaje de población que estudian formación académica o capacitación en las últimas cuatro semanas, así como concentración promedio de contaminantes atmosféricos.

Tabla 2: Prevalencia HTA e IAM según covariables y contaminantes

		Hipertensión Arterial		Infarto agudo de miocardio	
alcohol	Pearson's r	0.076	***	0.140	***
	p-value	< .001		< .001	
fumador	Pearson's r	-0.062	**	0.310	***
	p-value	0.003		< .001	
exfumador	Pearson's r	-0.009		0.341	***
	p-value	0.678		< .001	
educación	Pearson's r	-0.003		-0.037	
	p-value	0.906		0.154	
C6H6_HH_average	Spearman's rho	-0.058	*	0.001	
	p-value	0.010		0.958	
CO_HH_average	Spearman's rho	0.006		0.060	**
	p-value	0.774		0.006	
NO_HH_average	Spearman's rho	-0.010		0.109	***
	p-value	0.667		< .001	
NO2_HH_average	Spearman's rho	0.007		0.124	***
	p-value	0.767		< .001	
NOx_HH_average	Spearman's rho	-0.009		0.108	***
	p-value	0.713		< .001	
O3_HH_average	Spearman's rho	-0.000		-0.061	**
	p-value	0.987		0.010	
PM2.5_HH_average	Spearman's rho	0.015		-0.086	***
	p-value	0.546		< .001	
PM10_HH_average	Spearman's rho	-0.037		0.030	
	p-value	0.113		0.207	
SO2_HH_average	Spearman's rho	0.003		0.005	
	p-value	0.895		0.824	

4.1 Resultados HTA

En primer lugar, en referencia a la distribución geográfica, la mayor prevalencia la podemos observar en la Comunidad Valenciana, mientras que las comunidades que menor prevalencia presentan son Navarra, Castilla la Mancha y Extremadura tal y como se aprecia en la Tabla 1 y Tabla A1. Por tanto y focalizándonos en la CCAA que peores datos ha mostrado, en prevalencia de hipertensión arterial se observa en la Comunidad Valenciana. Además, las diferencias entre prevalencia observada en las distintas comunidades autónomas son estadísticamente significativas.

En relación a la edad y al sexo, se observa una predominancia de la prevalencia de hipertensión arterial, en el grupo de edad >85 años respecto a los otros dos grupos, aunque no podemos decir que estas diferencias sean estadísticamente significativas ya que $p = 0.160$ (ver en Tabla 1). Mientras que, en lo que respecta al sexo, expresado también en la Tabla 1 y Tabla A1, se aprecia una dominancia significativa del grupo de mujeres frente a hombres. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0.003$).

Pasando a la prevalencia según el nivel de renta, el análisis muestra cómo el grupo con renta menores a 18000 euros/año padece una mayor prevalencia de esta dolencia, con una significación en la diferencia entre grupos estadísticamente significativa ($p < .001$, véase Tabla 1 y Tabla A1).

Por último, en relación a los años, observamos una mayor prevalencia en el año 2019, tal y como se aprecia en la Tabla 1 y Tabla A1. Sin embargo, no podemos decir que haya diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0.079$).

Por tanto, como recapitulación, se aprecia que la prevalencia de la hipertensión arterial se encuentra repartida de forma diversa, siendo la Comunidad Valenciana la que posee los peores datos en este término, mientras que, en relación a la muestra, las personas de edad >85 años, mujeres, y con una renta menor a 18000 euros/año son las que presentan una

mayor prevalencia de esta dolencia, por lo que se pueden distinguir una serie de factores personales vinculados a la posibilidad de padecimiento de esta enfermedad.

4.1.1 Correlación covariables HTA

Una vez obtenidos los resultados descriptivos entorno a la prevalencia, pasamos a la correlación en base a una serie de covariables expuestas y en los que nos hemos basado para indagar entorno a la presencia de la HTA. Los factores que se tomarán en cuenta son: porcentaje de población consumidores de alcohol, tabaco y educación. Mediante la prueba de Spearman se han obtenido las siguientes evidencias (véase tabla 2).

En primer lugar, se aprecia una relación significativa ($p < .01$) en el consumo de alcohol y la prevalencia de HTA ($r = 0.076^{**}$), de lo que se puede interpretar que, a mayor consumo de esta sustancia, mayor presencia de hipertensión arterial.

Siguiendo esta línea, y focalizándonos ahora en la variable “fumar”, podemos ver que la relación entre fumadores y prevalencia ($r = -0.062^{**}$) es inversamente significativa ($p < .001$). Es decir, que los fumadores presentan menor prevalencia en el padecimiento de hipertensión. En relación con exfumadores de nuevo, se aprecia una relación inversa ($r = -0.009$) sin embargo, no podemos decir que sea estadísticamente significativo ($p = 0.678$).

Por último, en relación con educación se aprecia que, a más educación, menor prevalencia de HTA, sin embargo, no podemos decir que sea estadísticamente significativo ($p = 0.906$)

4.1.2 Correlación Contaminantes HTA

A continuación, se expondrá la relación que cada contaminante atmosférico tiene respecto a la prevalencia de hipertensión arterial (véase tabla 2)

En primer lugar, atendiendo de nuevo a la Tabla 2, en base a los datos obtenidos, se observa una correlación inversa significativa entre el C₆H₆ y la prevalencia ($r=-0.058^*$), siendo $p<.05$, de modo que, a mayor concentración de este, según los datos obtenidos, menor prevalencia de HTA.

Sin embargo, en el resto de los contaminantes analizados: CO, NO, NO₂, NO_x, O₃, PM_{2.5}, PM₁₀ y SO, no se ha hallado una relación significativa entre exposición a la contaminación y prevalencia de hipertensión arterial.

4.1.3 Regresión lineal HTA

El análisis de correlación anterior no tiene en cuenta el efecto de otras variables confusoras en la relación, por lo que realizamos un análisis multivariante controlando por ellas.

Tal y como se observa en la tabla 2, existe una disminución de la prevalencia de HTA ($p<0.05$) con cada incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de benceno ($\beta=-1.743\%$, IC del 95%: -2.594, -0.8918), de 1 mg/m^3 de CO ($\beta=-7.075$, IC del 95%: -12.325, -1.8253), de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO ($\beta=-4.412$, IC del 95%: -5.975, -2.849), 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO₂ -3.023 (IC del 95%: -3.975, -2.071), de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_x ($\beta=-2.434$, IC del 95%: -3.252, -1.617) y de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM₁₀ ($\beta=-2.776$, IC del 95%: -3.941, -1.612). Esta observación es contra intuitiva.

Por otro lado, en el caso del O₃ y PM_{2.5} podemos observar que incrementos de 10 y 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ están asociados a incrementos de prevalencia de HTA ($\beta=1.157\%$, IC del 95%: 0.251, 2.062) y ($\beta=4.032$, IC del 95%: 2.181, 5.884), respectivamente.

Sin embargo, con SO₂ no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 3: Sumario regresión lineal HTA vs contaminación atmosférica

Predictor	Coficiente	SE	95% CI inferior	95% CI superior	t	p
C6H6	-1.743	0.4338	-2.594	-0.8918	-4.017	< .001
CO	-7.075	2.6764	-12.325	-1.8253	-2.64	0.008
NO	-4.412	0.7966	-5.975	-2.849	-5.54	< .001
NO₂	-3.023	0.4852	-3.975	-2.071	-6.230	< .001
NOx	-2.434	0.4167	-3.252	-1.617	-5.84	< .001
O₃	1.157	0.4618	0.251	2.062	2.505	0.012
PM_{2.5}	4.032	0.9437	2.181	5.884	4.273	< .001
PM₁₀	-2.776	0.5934	-3.941	-1.612	-4.679	< .001
SO₂	0.7222	1.6745	-2.563	4.007	0.4313	0.666

Valores ajustados por: alcohol, fumador, educación, sexo, nivel de renta y edad.

4.2 Resultados IAM

En relación a la prevalencia por Comunidades Autónomas, se aprecia que la mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio se observa en Asturias, tal y como se presenta en la Tabla 1 y Tabla A2. Además, es estadísticamente significativo ($p < .001$). Otras comunidades con alta prevalencia son Murcia, Cantabria y Aragón, mientras que las que menor prevalencia tienen son Castilla la Mancha, Navarra, Andalucía y Extremadura

Pasando a las variables de edad y sexo, existe una mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio en las personas >85 años en relación con los otros grupos de edad, aunque no podemos decir que estas diferencias sean estadísticamente significativas ($p = 0.323$). Mientras que, en lo que respecta al sexo, existe una mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio en los hombres. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < .001$). (Véase Tabla 1 y Tabla A2)

Pasando a la relación en función del nivel de renta, se aprecia que el grupo con una renta inferior a 18000 euros al año presenta la mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio, pudiendo observar esto también en la Tabla 1 y Tabla A2. Además, estas diferencias entre grupos son estadísticamente significativas ($p < .001$)

Por último, en relación a los años, observamos una mayor prevalencia en el año 2017, tal como se observa en la Tabla 1 y Tabla A2. Sin embargo, no podemos decir que hayan diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0.348$). En términos generales, vemos como existe una tendencia a aumentar la prevalencia a medida que pasan los años, desde el año 2012 hasta el año 2016, aunque no se ha podido realizar un análisis formal de tendencia.

Por tanto, como resumen de lo anterior, la CCAA que mayor prevalencia muestra en infarto agudo de miocardio es Asturias, de nuevo el grupo de edad de >85 años es el que mayor prevalencia y, a diferencia de la hipertensión, el grupo de hombres es quien presenta más esta dolencia. El grupo de renta que mayor prevalencia tiene es aquel que gana menos de 18000 euros al año y el año 2017 es el que parece presentar mayor prevalencia en IAM.

4.2.1 Correlaciones covariables IAM

A continuación, y en base a los datos extraídos, realizaremos la interpretación de resultados de la correlación en base a factores de riesgo anteriormente expuestos y en los que nos hemos basado para indagar entorno a la presencia de la IAM. Los factores que se tomarán en cuenta son: consumo de Alcohol, fumador y educación. Mediante la prueba de Spearman se han obtenido las siguientes evidencias mostradas en la Tabla 2:

En primer lugar, en lo que se refiere a consumo de alcohol, se aprecia una relación significativa, siendo $p < .001$ entre consumo e prevalencia

($r=0.140^{***}$), por lo tanto, se presenta una estrecha vinculación entre las mismas, que nos indica que, a mayor consumo de alcohol, mayor prevalencia en padecimiento de IAM.

Siguiendo esta línea, en base a la variable consumo de tabaco, los fumadores presentan una relación significativa ($r=0.310^{***}$, $p<.001$), por lo que el porcentaje de población fumadora se correlaciona con una mayor prevalencia de infarto. En relación a exfumadores, de nuevo encontramos una relación altamente significativa ($r=0.341^{***}$, $p<.001$), de modo que, los exfumadores padecen mayor prevalencia en IAM.

Por último, en relación a educación, se presenta una relación inversa ($r=-0.037$) aunque esta relación no es estadísticamente significativa.

4.2.2 Correlación Contaminantes IAM

Tal y como se observa en la Tabla 2, el O_3 y $PM_{2.5}$ muestran una relación significativa inversa ($r=-0.061^*$, $p<.05$ y $r=-0.086^{***}$, $p<0.001$, respectivamente), de lo que se interpreta que la presencia de estos contaminantes, supone menor prevalencia en los infartos agudos de miocardio.

Por otro lado, el CO muestra una relación con tendencia ascendente en la prevalencia ($r=0.060^{**}$, $p<0.01$), de modo que la presencia de este aumenta la prevalencia del IAM.

También se aprecia que la exposición a NO ($r=0.109^{***}$), NO_2 ($r=0.124^{***}$) y NO_x ($r=0.108^{***}$) tienen una relación muy significativa ($p<0.001$), por lo que la exposición a estos contaminantes aumenta la prevalencia de IAM.

Cabe señalar que, no se ha obtenido una significancia en la relación entre C_6H_6 ($r=0.001$), PM_{10} ($r=0.030$) y SO_2 ($r=0.005$) y prevalencia en IAM.

4.2.3 Regresión Lineal IAM

El análisis de correlación anterior no tiene en cuenta el efecto de otras variables confusoras en la relación, por lo que realizamos un análisis multivariante controlando por ellas.

Tal y como se observa en la Tabla 4 cada incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de benceno ($\beta = -0.0979\%$, IC del 95%: -0.1881, -0.00778), de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de O_3 ($\beta = -0.1284$, IC del 95%: -0.2214, -0.03546) y de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ ($\beta = -0.19434$, IC del 95%: -0.3868, -0.00188) están asociadas significativamente con la prevalencia de IAM (p-value <0.05), de tal manera que a mayor concentración de estos contaminantes disminuye la prevalencia. Esta observación es contra intuitiva.

Por otro lado, podemos observar que, incrementos de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO ($\beta = 0.1696$, IC del 95%: 0.0106, 0.32853) y de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 ($\beta = 0.1284$, IC del 95%: 0.0314, 0.22551) se han asociado con una mayor prevalencia de IAM (p-value <0.05).

Sin embargo, con CO , NO_x , PM_{10} Y SO_2 no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 4: Sumario regresión lineal IAM vs contaminación atmosférica

Predictor	Coefficiente	SE	95% CI inferior	95% CI superior	t	p
C_6H_6	-0.0979	0.04596	-0.1881	-0.00778	-2.13	0.033
CO	0.3783	0.28393	-0.1786	0.93530	1.33	0.183
NO	0.1696	0.08102	0.0106	0.32853	2.09	0.037
NO_2	0.1284	0.04948	0.0314	0.22551	2.60	0.010
NO_x	0.0647	0.04132	-0.0164	0.1458	1.57	0.118
O_3	-0.1284	0.04739	-0.2214	-0.03546	-2.71	0.007
$\text{PM}_{2.5}$	-0.19434	0.09809	-0.3868	-0.00188	-1.981	0.048
PM_{10}	-5.05e-4	0.06088	-0.1199	0.1189	-0.00830	0.993
SO_2	-0.0939	0.17053	-0.4284	0.24071	-0.550	0.582

Valores ajustados por: alcohol, fumador, educación, sexo, nivel de renta y edad.

4.3. Análisis de la estabilidad de los modelos matemáticos

Se ha verificado el cumplimiento de los 4 criterios básicos de estabilidad del modelo matemático para asegurar que los resultados obtenidos son válidos.

Por un lado, los residuos del modelo (diferencia entre predicciones y datos reales) han de ser independientes. Esto se comprueba con el test de Durbin-Watson en el que se espera que $p\text{-value} > 0.05$ para que se cumpla la suposición de independencia. Como podemos observar en las tablas A3 a A56 del anexo esto no se cumple ya que $p\text{-value} < 0.05$ en los resultados obtenidos.

Por otro lado, la varianza de los residuos ha de ser homogénea. Esto se comprueba con el gráfico de Residuales vs predicciones (Fitted). Como vemos en las figuras A14 a A49 del anexo, tampoco se cumple.

Los residuos del modelo tienen que distribuirse normalmente, lo cual se comprueba con el Q-Q plot de los residuos. Como vemos en las figuras A14 a A49 del anexo, tampoco se cumple.

Finalmente, el criterio de colinearidad se ha comprobado a través del valor VIF, que debe ser menor de 2.5. Atendiendo a los valores de VIF en las tablas A3 a A56 del anexo podemos afirmar que todas variables incluidas en el modelo son independientes.

Teniendo en cuenta que 3 de los 4 criterios no se cumplen, se concluye que los resultados que se han obtenido en el análisis multivariante no son fiables matemáticamente.

5. DISCUSIÓN

En base a nuestras hipótesis H1: La exposición a los contaminantes ambientales aumenta el riesgo de sufrir HTA y H2: La exposición a los contaminantes ambientales aumenta el riesgo de sufrir IAM., vemos que no se han podido demostrar dichas hipótesis, debido a que, tanto en HTA como en

IAM, no se ha apreciado relaciones significativas con todos los contaminantes en un modelo que cumpla los criterios matemáticos de estabilidad.

En relación a la hipertensión arterial, la concentración de benceno, CO, NO, NO₂, NO_x y PM₁₀, están asociadas con la prevalencia de forma estadísticamente significativa (p-value <0.05), de tal modo que a mayor concentración de estos contaminantes, disminuye la prevalencia. Esta observación es contra intuitiva con la hipótesis de partida, y además contraria a lo observado en la bibliografía. Estudios previos sugieren que un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hipertensión arterial en relación con cada incremento de 10 µg/m³ en la exposición a largo plazo al NO₂ (OR = 1.034, IC del 95%: 1.005-1.063) y al PM₁₀ (OR = 1.034, IC del 95%: 1.005 – 1,063) así como a corto plazo, PM₁₀ (OR = 1.024, IC del 95%: 1.017– 1.030) por cada incremento de 10 µg/m³. También se observó una asociación marginalmente estadísticamente significativa con NO₂ (OR = 1.037, IC del 95%: 0.994–1.082) y el riesgo de hipertensión a corto plazo (Cai et al., 2016). En cuanto a O₃ y PM_{2.5} si que se ha observado que a mayor concentración de contaminantes hay una mayor prevalencia de HTA. Esta asociación es estadísticamente significativa (p-value <0.05). Sin embargo, no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre HTA y concentraciones de SO₂. Por otro lado, ninguno de estos modelos cumple todos los criterios matemáticos necesarios de estabilidad para dar fiabilidad a los resultados obtenidos, por lo que no se pueden dar por válidos los coeficientes obtenidos en dichos modelos.

Por otro lado, en relación con el Infarto agudo de miocardio, tampoco se cumple la hipótesis al no mostrar relación significativa directa en todos los contaminantes. Se muestra una relación inversa significativa en O₃, PM_{2.5} y benceno. En cuanto a NO y NO₂ si que se ha observado que a mayor concentración, mayor prevalencia de IAM. Esta asociación es estadísticamente significativa (p-value <0.05). Sin embargo, con CO, NO_x, PM₁₀ y SO₂ no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas. Además, al igual que ocurría con el análisis realizado con HTA, los modelos utilizados para evaluar la asociación entre exposición a contaminación atmosférica y IAM no cumplen

todos los criterios matemáticos necesarios de estabilidad. Por lo tanto, tampoco se pueden dar por válidos los coeficientes obtenidos en dichos modelos.

Los resultados obtenidos en el análisis van en contra de la evidencia empírica consultada y de las hipótesis de partida. Es decir, en los estudios disponibles en la literatura se exponía que todos estos contaminantes tienen alguna relación directa con el padecimiento de afecciones cardíacas, tanto en la HTA (Giorgini et al., 2015; Cai et al; 2015; Brook y Kousha, 2015; Sedeek et al,2009; Al-Kindi et al, 2020), como en IAM (Zou et al, 2021; Zhu et al; 2021; Cesaroni et al., 2014; Evans et al., 2017). Además, donde la exposición a $PM_{2.5}$ se señalaba como un determinante en la afección de IAM (Alexeeff et al., 2021) en nuestros resultado se ha obtenido una relación inversamente asociada. Es decir, que la exposición a elevadas concentraciones de $PM_{2.5}$ estaría asociada, según nuestros datos, a una menor prevalencia. Aunque, en congruencia con el estudio de Sahlén et al.(2019), y Rasche et al., 2018) el NO_2 sí que se ha mostrado como un determinante en la afección de IAM. La falta de estabilidad de los modelos matemáticos puede explicar por qué los resultados obtenidos en el análisis van en contra de la evidencia disponible en la literatura y de las hipótesis de trabajo.

6. LIMITACIONES

Es importante comentar que los datos de las covariables así como los de contaminación atmosférica, están agregados a nivel comunidad autónoma, en lugar de a nivel individual y es por ello que esto puede estar influyendo en la significación de los resultados.

Es muy importante comentar también que los resultados obtenidos de los modelos no son estables ya que no se cumplen las suposiciones matemáticas de estabilidad del modelo. Es por ello que los resultados que se han obtenido no son fiables matemáticamente y no se puede discutir la dirección de los resultados obtenidos.

7. CONCLUSIÓN

Para finalizar se expondrán las conclusiones extraídas a partir de los análisis y del trabajo realizado.

En primer lugar, respecto a la HTA se ha apreciado que:

- Conclusión 1: La prevalencia de la hipertensión arterial es mayor en la Comunidad Valencia.
- Conclusión 2: El rango de edad que presenta también mayor prevalencia corresponde al grupo de edad >85 años
- Conclusión 3: Las mujeres presentan una mayor prevalencia.
- Conclusión 4: Las personas con un nivel de renta inferior a 18000 euros/año son los que mayor prevalencia de HTA presentan.
- Conclusión 5: Además, se ha visto una tendencia de la prevalencia al alza a medida que pasan los años, siendo esta mayor en el año 2019.
- Conclusión 6: El alcohol contribuye significativamente al padecimiento de hipertensión.
- Conclusión 7: Los fumadores y exfumadores presentan menor prevalencia de hipertensión. Este resultado puede ser debido a que la variable consumo de tabaco se tienen a nivel autonómico, y no a nivel personal. Por lo que puede haber influido en los resultados.
- Conclusión 8: La variable educación no ha encontrado una relación con una significación suficiente.

En segundo lugar, respecto al IAM se ha apreciado que:

- Conclusión 1: La CCAA de Asturias es la que mayor prevalencia tiene

- Conclusión 2: El rango de edad que presenta también mayor prevalencia corresponde al grupo de edad >85 años
- Conclusión 3: Los hombres presentan una mayor prevalencia.
- Conclusión 4: Las personas con un nivel de renta inferior a 18000 euros/año son los que mayor prevalencia de HTA presentan.
- Conclusión 5: En el año 2017 es donde se encuentra la mayor tasa de prevalencia.
- Conclusión 6: El alcohol contribuye significativamente al padecimiento de hipertensión.
- Conclusión 7: Los fumadores y exfumadores presentan mayor prevalencia
- Conclusión 8: La variable educación, de nuevo, no presenta una relación significativa suficiente.

Sobre los resultados obtenidos en relación con la exposición a la contaminación atmosférica y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, según la evidencia empírica, existe un acuerdo general sobre cómo la exposición perjudica la salud de la población, en especial, se correlaciona con las enfermedades cardiovasculares, afecciones que cada vez se observan más en la población general.

Sin embargo, en nuestro estudio, no se ha obtenido unos resultados congruentes a la evidencia empírica, ya que con las bases de datos utilizadas no se han obtenido resultados matemáticamente estables que permitan evaluar si hay evidencia de una asociación entre la exposición a contaminación atmosférica y la prevalencia del IAM y la HTA

De modo que, en base a nuestros resultados, se recomienda el estudio de la asociación entre exposición a contaminación y análisis de prevalencia de hipertensión arterial e infarto de miocardio utilizando datos que incluyan tanto valores obtenidos a nivel personal de prevalencia, edad, sexo, y renta, así como consumo de tabaco, de alcohol y de educación.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Por último, sobre futuras líneas de investigación, se señalan las siguientes ideas que podrían resultar interesantes indagar entorno a la salud cardíaca y exposición a la contaminación atmosférica:

Debido al binomio actual entre la diferencia de exposición a la contaminación en zonas urbanas y rurales sería revelador un estudio donde se analizase una muestra proveniente de zonas con alta contaminación, como pueden ser grandes ciudades como Madrid o Barcelona, y personas provenientes de poblaciones pequeñas con baja exposición a la contaminación, y evaluar la asociación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

Por último, resultaría muy interesante indagar sobre si en este periodo de dos años de pandemia a causa del COVID-19, al tener que hacer uso de la mascarilla, la exposición a la contaminación ambiental ha sido menor y ello se ha traducido en una menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbfati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abegaz, K. H., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abualhasan, A., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., Adabi, M., Adekanmbi, V., Adeoye, A. M., Adetokunboh, O. O., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2/ATTACHMENT/A38D7E68-5900-4997-AA22-E0B9885F4B45/MMC2B.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2/ATTACHMENT/A38D7E68-5900-4997-AA22-E0B9885F4B45/MMC2B.PDF)
- Alexeeff, S. E., Liao, N. S., Liu, X., Van Den Eeden, S. K., & Sidney, S. (2021). Long-term PM2.5 exposure and risks of ischemic heart disease and stroke events: Review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 10(1), 1–22. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016890>
- Al-Kindi, S. G., Brook, R. D., Biswal, S., & Rajagopalan, S. (2020a). Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 17, Issue 10, pp. 656–672). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2>
- Al-Kindi, S. G., Brook, R. D., Biswal, S., & Rajagopalan, S. (2020b). Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 17, Issue 10, pp. 656–672). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2>
- Bartoli, C. R., Wellenius, G. A., Coull, B. A., Akiyama, I., Diaz, E. A., Lawrence, J., Okabe, K., Verrier, R. L., & Godleski, J. J. (2009). Concentrated ambient particles alter myocardial blood flow during acute ischemia in conscious canines. *Environmental Health Perspectives*, 117(3), 333–337. <https://doi.org/10.1289/EHP.11380>
- Bind, M. A., Lepeule, J., Zanobetti, A., Gasparrini, A., Baccarelli, A., Coull, B. A., Tarantini, L., Vokonas, P. S., Koutrakis, P., & Schwartz, J. (2014). Air pollution and gene-specific methylation in the Normative Aging Study: Association, effect

modification, and mediation analysis. *Epigenetics*, 9(3), 448–458.
https://doi.org/10.4161/EPI.27584/SUPPL_FILE/KEPI_A_10927584_SM0001.ZIP

Breton, C. v, Marsit, C. J., Faustman, E., Nadeau, K., Goodrich, J. M., Dolinoy, D. C., Herbstman, J., Holland, N., LaSalle, J. M., & Schmidt, R. (2017). Small-magnitude effect sizes in epigenetic end points are important in children's environmental health studies: the children's environmental health and disease prevention research center's epigenetics working group. *Environmental Health Perspectives*, 125(4), 511–526.

Brook, R. D., Bard, R. L., Morishita, M., Timothy Dvonch, J., Wang, L., Yang, H. Y., Spino, C., Mukherjee, B., Kaplan, M. J., Yalavarthi, S., Oral, E. A., Ajluni, N., Sun, Q., Brook, J. R., Harkema, J., & Rajagopalan, S. (2014). Hemodynamic, autonomic, and vascular effects of exposure to coarse particulate matter air pollution from a rural location. *Environmental Health Perspectives*, 122(6), 624–630. <https://doi.org/10.1289/EHP.1306595>

Brook, R. D., Franklin, B., Cascio, W., Hong, Y., Howard, G., Lipsett, M., Luepker, R., Mittleman, M., Samet, J., Smith, S. C., & Tager, I. (2004). Air pollution and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 109, Issue 21, pp. 2655–2671). Circulation. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8>

Brook, R. D., & Kousha, T. (2015a). Air Pollution and Emergency Department Visits for Hypertension in Edmonton and Calgary, Canada: A Case-Crossover Study. *American Journal of Hypertension*, 28(9), 1121–1126. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu302>

Brook, R. D., & Kousha, T. (2015b). Air Pollution and Emergency Department Visits for Hypertension in Edmonton and Calgary, Canada: A Case-Crossover Study. *American Journal of Hypertension*, 28(9), 1121–1126. <https://doi.org/10.1093/AJH/HPU302>

Brook, R. D., Rajagopalan, S., Pope III, C. A., Brook, J. R., Bhatnagar, A., Diez-Roux, A. V., Holguin, F., Hong, Y., Luepker, R. V, & Mittleman, M. A. (2010).

Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 121(21), 2331–2378.

Cai, X., Li, Z., Scott, E. M., Li, X., & Tang, M. (2016). Short-term effects of atmospheric particulate matter on myocardial infarction: a cumulative meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(7), 6139–6148. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6186-3>

Cai, Y., Zhang, B., Ke, W., Feng, B., Lin, H., Xiao, J., Zeng, W., Li, X., Tao, J., Yang, Z., Ma, W., & Liu, T. (2016a). Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 68(1), 62–70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07218>

Cai, Y., Zhang, B., Ke, W., Feng, B., Lin, H., Xiao, J., Zeng, W., Li, X., Tao, J., Yang, Z., Ma, W., & Liu, T. (2016b). Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 68(1), 62–70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07218>

Cesaroni, G., Forastiere, F., Stafoggia, M., Andersen, Z. J., Badaloni, C., Beelen, R., Caracciolo, B., De Faire, U., Erbel, R., Eriksen, K. T., Fratiglioni, L., Galassi, C., Hampel, R., Heier, M., Hennig, F., Hilding, A., Hoffmann, B., Houthuijs, D., Jöckel, K. H., ... Peters, A. (2014). Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: Prospective cohort study and meta-analysis in 11 european cohorts from the escape project. *BMJ (Online)*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7412>

Chan, C., Yang, H., & Lin, R. (2008). A community-based study on the association between hypertension and air pollution. *Epidemiology*, 19(6), S286.

Cherng, T. W., Paffett, M. L., Jackson-Weaver, O., Campen, M. J., Walker, B. R., & Kanagy, N. L. (2011). Mechanisms of diesel-induced endothelial nitric oxide synthase dysfunction in coronary arterioles. *Environmental Health Perspectives*, 119(1), 98–103.

- Chiarella, S. E., Soberanes, S., Urich, D., Morales-Nebreda, L., Nigdelioglu, R., Green, D., Young, J. B., Gonzalez, A., Rosario, C., & Misharin, A. v. (2014). β 2-Adrenergic agonists augment air pollution–induced IL-6 release and thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(7), 2935–2946.
- Collart, P., Dramaix, M., Levêque, A., & Coppieters, Y. (2017). Short-term effects of air pollution on hospitalization for acute myocardial infarction: age effect on lag pattern. *International Journal of Environmental Health Research*, *27*(1), 68–81. <https://doi.org/10.1080/09603123.2016.1268678>
- Dong, G. H., Qian, Z. M., Xaverius, P. K., Trevathan, E., Maalouf, S., Parker, J., Yang, L., Liu, M. M., Wang, D., Ren, W. H., Ma, W., Wang, J., Zelicoff, A., Fu, Q., & Simckes, M. (2013). Association between long-term air pollution and increased blood pressure and hypertension in China. *Hypertension*, *61*(3), 578–584. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00003>
- Emmerechts, J., & Hoylaerts, M. F. (2012). The effect of air pollution on haemostasis. In *Hamostaseologie* (Vol. 32, Issue 1, pp. 5–13). Hamostaseologie. <https://doi.org/10.5482/ha-1179>
- Eurostat Statistics Explained. (2021). *Eurostat Statistics Explained*. Causes of Death Statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
- Evans, K. A., Hopke, P. K., Utell, M. J., Kane, C., Thurston, S. W., Ling, F. S., Chalupa, D., & Rich, D. Q. (2017). Triggering of ST-elevation myocardial infarction by ambient wood smoke and other particulate and gaseous pollutants. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, *27*(2), 198–206. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.15>
- Fakhri, A. A., Ilic, L. M., Wellenius, G. A., Urich, B., Silverman, F., Gold, D. R., & Mittleman, M. A. (2009). Autonomic effects of controlled fine particulate exposure in young healthy adults: Effect modification by ozone. *Environmental Health Perspectives*, *117*(8), 1287–1292. <https://doi.org/10.1289/EHP.0900541>
- Farhadi, Z., Abulghasem Gorgi, H., Shabaninejad, H., Aghajani Delavar, M., & Torani, S. (2020). Association between PM2.5 and risk of hospitalization for myocardial infarction: A systematic review and a meta-analysis. *BMC*

Public Health, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8262-3>

Giorgini, P., Di Giosia, P., Grassi, D., Rubenfire, M., D. Brook, R., & Ferri, C. (2015). Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Current Pharmaceutical Design*, 22(1), 28–51. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151109111712>

Gondalia, R., Baldassari, A., Holliday, K. M., Justice, A. E., Méndez-Giráldez, R., Stewart, J. D., Liao, D., Yanosky, J. D., Brennan, K. J. M., Engel, S. M., Jordahl, K. M., Kennedy, E., Ward-Caviness, C. K., Wolf, K., Waldenberger, M., Cyrus, J., Peters, A., Bhatti, P., Horvath, S., ... Whitsel, E. A. (2019). Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation. *Environment International*, 132, 104723. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.03.071>

Gruzieva, O., Xu, C.-J., Breton, C. v, Annesi-Maesano, I., Antó, J. M., Auffray, C., Ballereau, S., Bellander, T., Bousquet, J., & Bustamante, M. (2017). Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure. *Environmental Health Perspectives*, 125(1), 104–110.

Kampfath, T., Maiseyeu, A., Ying, Z., Shah, Z., Deiluiis, J. A., Xu, X., Kherada, N., Brook, R. D., Reddy, K. M., Padture, N. P., Parthasarathy, S., Chen, L. C., Moffatt-Bruce, S., Sun, Q., Morawietz, H., & Rajagopalan, S. (2011). Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circulation Research*, 108(6), 716–726. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.237560>

Kurhanewicz, N., McIntosh-Kastrinsky, R., Tong, H., Ledbetter, A., Walsh, L., Farraj, A., & Hazari, M. (2017). TRPA1 mediates changes in heart rate variability and cardiac mechanical function in mice exposed to acrolein. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 324, 51–60. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2016.10.008>

- Liang, R., Zhang, B., Zhao, X., Ruan, Y., Lian, H., & Fan, Z. (2014). Effect of exposure to PM_{2.5} on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, *32*(11), 2130–2141.
- Lin, H., Guo, Y., Zheng, Y., Di, Q., Liu, T., Xiao, J., Li, X., Zeng, W., Cummings-Vaughn, L. A., & Howard, S. W. (2017). Long-term effects of ambient PM_{2.5} on hypertension and blood pressure and attributable risk among older Chinese adults. *Hypertension*, *69*(5), 806–812.
- Lozano-Sabido, E. D., Berrios-Barcenas, E. A., Cazares-Diazleal, A. C., Viveros-Renteria, E., Álvarez-Mosquera, J. B., Portos-Silva, J. M., & Kiamco-Castillo, C. R. (2021). ST-elevation myocardial infarction associated with air pollution levels in Mexico City. *IJC Heart & Vasculature*, *35*, 100846.
- Lucking, A. J., Lundback, M., Mills, N. L., Faratian, D., Barath, S. L., Pourazar, J., Cassee, F. R., Donaldson, K., Boon, N. A., & Badimon, J. J. (2008). Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *European Heart Journal*, *29*(24), 3043–3051.
- Miller, M. R., & Newby, D. E. (2020). Air pollution and cardiovascular disease: Car sick. In *Cardiovascular Research* (Vol. 116, Issue 2, pp. 279–294). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz228>
- Miller, M. R., Raftis, J. B., Langrish, J. P., McLean, S. G., Samutrtai, P., Connell, S. P., Wilson, S., Vesey, A. T., Fokkens, P. H. B., Boere, A. J. F., Krystek, P., Campbell, C. J., Hadoke, P. W. F., Donaldson, K., Cassee, F. R., Newby, D. E., Duffin, R., & Mills, N. L. (2017). Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*, *11*(5), 4542–4552. https://doi.org/10.1021/ACSNANO.6B08551/SUPPL_FILE/NN6B08551_SI_001.PDF
- Mo, Z., Wang, Z., Mao, G., Pan, X., Wu, L., Xu, P., Chen, S., Wang, A., Zhang, Y., Luo, J., Ye, X., Wang, X., Chen, Z., & Lou, X. (2019). Characterization and health risk assessment of PM_{2.5}-bound polycyclic aromatic hydrocarbons in 5 urban cities of Zhejiang Province, China. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43557-0>

- Münzel, T., Gori, T., Al-Kindi, S., Deanfield, J., Lelieveld, J., Daiber, A., & Rajagopalan, S. (2018). Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *European Heart Journal*, 39(38), 3543–3550.
- Münzel, T., Sørensen, M., Gori, T., Schmidt, F. P., Rao, X., Brook, F. R., Chen, L. C., Brook, R. D., & Rajagopalan, S. (2017a). Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II—mechanistic insights. *European Heart Journal*, 38(8), 557–564.
- Münzel, T., Sørensen, M., Gori, T., Schmidt, F. P., Rao, X., Brook, J., Chen, L. C., Brook, R. D., & Rajagopalan, S. (2017b). Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I—epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *European Heart Journal*, 38(8), 550–556.
- Mutlu, G. M., Green, D., Bellmeyer, A., Baker, C. M., Burgess, Z., Rajamannan, N., Christman, J. W., Foiles, N., Kamp, D. W., & Ghio, A. J. (2007). Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6–dependent pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(10), 2952–2961.
- Newby, D. E., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Mannucci, P. M., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Tell, G. S., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Baccarelli, A. A., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Brook, R. D., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Donaldson, K., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Forastiere, F., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Franchini, M., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Franco, O. H., on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A., Graham, I., ... on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, E. A. for C. P. and R. and E. H. F. A. (2015). Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 36(2), 83–93. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHU458>

- Nuvolone, D., Balzi, D., Pepe, P., Chini, M., Scala, D., Giovannini, F., Cipriani, F., & Barchielli, A. (2013). Ozone short-term exposure and acute coronary events: A multicities study in Tuscany (Italy). *Environmental Research*, *126*, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.08.002>
- Organización Mundial de la Salud. (2021a). *Contaminación del aire ambiente (exterior)*. 21 de Septiembre. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- Organización Mundial de la Salud. (2021b). *Hipertensión*. 25 de Agosto. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Peters, A., von Klot, S., Heier, M., Trentinaglia, I., Hörmann, A., Wichmann, H. E., & Löwel, H. (2004). Exposure to Traffic and the Onset of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, *351*(17), 1721–1730. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040203>
- Qorbani, M., Yunesian, M., Fotouhi, A., Zeraati, H., & Sadeghian, S. (2012). Effect of air pollution on onset of acute coronary syndrome in susceptible subgroups. *Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue de Sante de La Mediterranee Orientale = Al-Majallah al-Sihhiyah Li-Sharq al-Mutawassit*, *18*(6), 550–555. <https://doi.org/10.26719/2012.18.6.550>
- Rajagopalan, S., Al-Kindi, S. G., & Brook, R. D. (2018). Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 72, Issue 17, pp. 2054–2070). J Am Coll Cardiol. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.099>
- Rao, X., Zhong, J., Brook, R. D., & Rajagopalan, S. (2018). Effect of Particulate Matter Air Pollution on Cardiovascular Oxidative Stress Pathways. *https://Home.Liebertpub.Com/Ars*, *28*(9), 797–818. <https://doi.org/10.1089/ARS.2017.7394>
- Rao, X., Zhong, J., Maiseyeu, A., Gopalakrishnan, B., Villamena, F. A., Chen, L. C., Harkema, J. R., Sun, Q., & Rajagopalan, S. (2014). CD36-dependent 7-ketocholesterol accumulation in macrophages mediates progression of atherosclerosis in response to chronic air pollution exposure. *Circulation Research*, *115*(9), 770–780. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304666>

- Rasche, M., Walther, M., Schiffner, R., Kroegel, N., Rupprecht, S., Schlattmann, P., Schulze, P. C., Franzke, P., Witte, O. W., & Schwab, M. (2018). Rapid increases in nitrogen oxides are associated with acute myocardial infarction: A case-crossover study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(16), 1707–1716.
- Robertson, S., Thomson, A. L., Carter, R., Stott, H. R., Shaw, C. A., Hadoke, P. W. F., Newby, D. E., Miller, M. R., & Gray, G. A. (2014). Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and β 1 adrenoreceptors. *Particle and Fibre Toxicology*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-12/FIGURES/5>
- Ruidavets, J. B., Cournot, M., Cassadou, S., Giroux, M., Meybeck, M., & Ferrières, J. (2005). Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation*, 111(5), 563–569. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154546.32135.6E>
- Sahlén, A., Ljungman, P., Erlinge, D., Chan, M. Y., Yap, J., Hausenloy, D. J., Yeo, K. K., & Jernberg, T. (2019a). Air pollution in relation to very short-term risk of ST-segment elevation myocardial infarction: Case-crossover analysis of SWEDEHEART. *International Journal of Cardiology*, 275, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.069>
- Sahlén, A., Ljungman, P., Erlinge, D., Chan, M. Y., Yap, J., Hausenloy, D. J., Yeo, K. K., & Jernberg, T. (2019b). Air pollution in relation to very short-term risk of ST-segment elevation myocardial infarction: Case-crossover analysis of SWEDEHEART. *International Journal of Cardiology*, 275, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.069>
- Samet, J. M., Dominici, F., Currier, I. C., Coursac, I., & Zeger, S. L. (2000). Fine Particulate Air Pollution and Mortality in 20 U.S. Cities, 1987–1994. *New England Journal of Medicine*, 343(24), 1742–1749. <https://doi.org/10.1056/nejm200012143432401>
- Sanderson, P., Delgado-Saborit, J. M., & Harrison, R. M. (2014). A review of chemical and physical characterisation of atmospheric metallic nanoparticles. In

Atmospheric Environment (Vol. 94, pp. 353–365). Pergamon.
<https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.05.023>

Sayols-Baixeras, S., Fernández-Sanlés, A., Prats-Urbe, A., Subirana, I., Plusquin, M., Künzli, N., Marrugat, J., Basagaña, X., & Elosua, R. (2019). Association between long-term air pollution exposure and DNA methylation: The REGICOR study. *Environmental Research*, 176, 108550.
<https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2019.108550>

Sun, Q., Yue, P., Ying, Z., Cardounel, A. J., Brook, R. D., Devlin, R., Hwang, J.-S., Zweier, J. L., Chen, L. C., & Rajagopalan, S. (2008). Air pollution exposure potentiates hypertension through reactive oxygen species-mediated activation of Rho/ROCK. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(10), 1760–1766.

Szyszkowicz, M., Rowe, B. H., & Brook, R. D. (2012). Even Low Levels of Ambient Air Pollutants Are Associated With Increased Emergency Department Visits for Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(3), 360–366.
<https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2011.06.011>

Wang, T., Pehrsson, E. C., Purushotham, D., Li, D., Zhuo, X., Zhang, B., Lawson, H. A., Province, M. A., Krapp, C., & Lan, Y. (2018). The NIEHS TaRGET II Consortium and environmental epigenomics. *Nature Biotechnology*, 36(3), 225–227.

Wise, R. A. (2000). Addiction becomes a brain disease. *Neuron*, 26(1), 27–33.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81134-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81134-4)

Yeatts, K., Hanna, A., Zhu, Z., Xiu, A., Arora, G., Meng, Q., Pinto, J., & Robison, P. (2009). Ozone, PM10, and synoptic circulation patterns associated with asthma/myocardial infarction hospital admissions. *Epidemiology*, 20(6), S226.

Ying, Z., Xu, X., Bai, Y., Zhong, J., Chen, M., Liang, Y., Zhao, J., Liu, D., Morishita, M., Sun, Q., Spino, C., Brook, R. D., Harkema, J. R., & Rajagopalan, S. (2014). Long-term exposure to concentrated ambient PM2.5 increases mouse blood pressure through abnormal activation of the sympathetic nervous system: A role for hypothalamic inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 122(1), 79–86. <https://doi.org/10.1289/EHP.1307151>

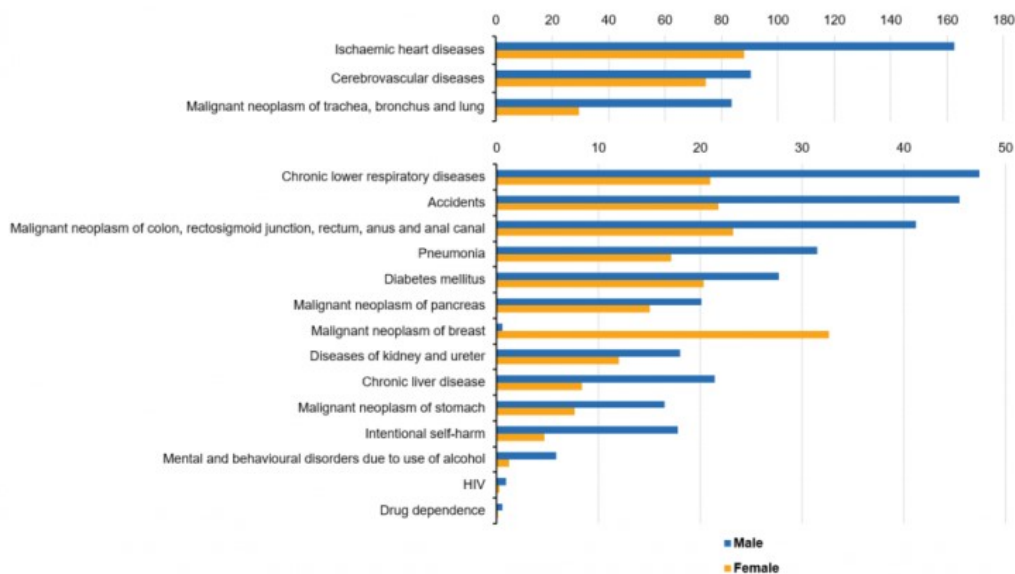
Zhu, W., Cai, J., Hu, Y., Zhang, H., Han, X., Zheng, H., & Wu, J. (2021). Long-term exposure to fine particulate matter relates with incident myocardial infarction (MI) risks and post-MI mortality: A meta-analysis. In *Chemosphere* (Vol. 267). Chemosphere. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128903>

Zou, L., Zong, Q., Fu, W., Zhang, Z., Xu, H., Yan, S., Mao, J., Zhang, Y., Cao, S., & Lv, C. (2021a). Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Front Med (Lausanne). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.616355>

Zou, L., Zong, Q., Fu, W., Zhang, Z., Xu, H., Yan, S., Mao, J., Zhang, Y., Cao, S., & Lv, C. (2021b). Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Front Med (Lausanne). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.616355>

10. ANEXOS

Causes of death — standardised death rate, EU, 2016
(per 100 000 inhabitants)



Note: the figure is ranked on the average of male and female. Note the difference in the scales employed in the two parts of the figure.
Source: Eurostat (online data code: h1th_cd_asdr2)

eurostat

Figura A1: Causas de muertes en Europa (2016)(Eurostat Statistics Explained, 2021)

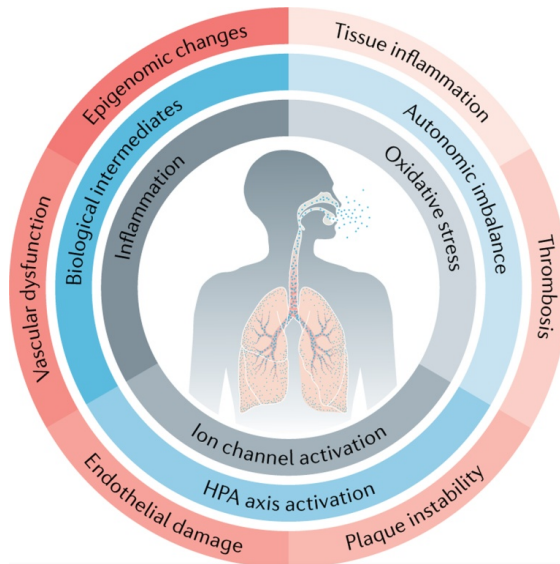


Figura A2: Efecto sobre la metilación del ADN que tiene la exposición a PM2.5 (Al-Kindi et al., 2020).

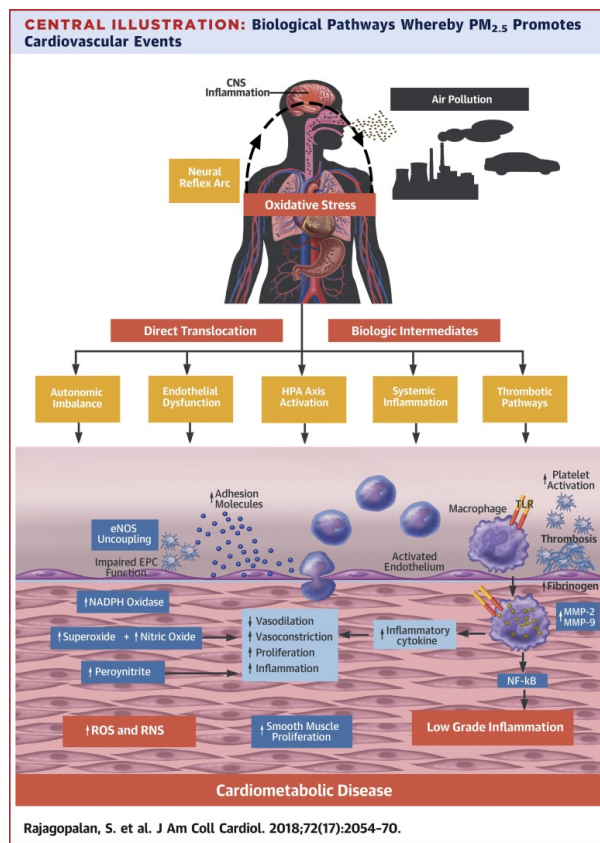


Figura A3: Polución y riesgo cardiovascular (Rajagopalan et al., 2018)

Tabla A1: Análisis Descriptivo extendido de HTA

		Skewness							
Factor	N	Missing	Mean	Median	SD	Minium	Maximun	Skewness	SE
Región									
Andalucia	90	0	16.97	8.05	17.1	0.722	53.5	0.787	0.254
Aragon	144	0	22.45	14.37	24.3	0.000	88.5	1.136	0.202
Asturias	126	0	21.42	20.22	19.9	0.000	80.0	0.890	0.216
Baleares	144	0	17.37	8.83	17.7	0.000	57.9	0.753	0.202
Canarias	144	0	21.90	11.43	19.6	0.000	72.6	0.821	0.202
Cantabria	126	0	19.00	15.15	18.2	0.000	76.1	0.967	0.216
Castilla La Mancha	144	0	8.98	3.44	11.2	0.000	37.7	1.221	0.202
Castilla y Leon	144	0	22.94	9.77	27.3	0.000	100.0	1.333	0.202
Cataluña	144	0	16.12	9.00	16.0	0.000	54.3	0.770	0.202
Comunidad Valenciana	144	0	23.86	11.54	25.5	0.000	100.0	0.983	0.202
Extremadura	126	0	11.74	3.35	14.5	0.000	48.4	1.101	0.216
Galicia	144	0	22.06	6.95	25.6	0.000	93.1	1.030	0.202
La Rioja	72	0	18.74	11.91	19.4	0.000	73.7	1.030	0.283
Madrid	126	0	15.70	13.25	14.4	0.000	55.3	0.815	0.216
Murcia	126	0	16.34	8.72	17.0	0.000	54.0	0.812	0.216
Navarra	144	0	15.98	10.49	17.0	0.000	66.4	1.093	0.202
Pais Vasco	144	0	18.11	14.88	17.2	0.000	69.5	0.839	0.202
Edad									
65-74	744	0	15.1	12.98	13.0	0.00	67.2	0.629	0.0896
75-84	743	0	19.2	10.96	19.7	0.00	90.1	0.881	0.0897
>85	745	0	20.5	7.72	24.8	0.00	100.0	1.183	0.0896
Sexo									
Hombre	1116	0	17.3	13.76	17.5	0.00	100	1.06	0.0732
Mujer	1116	0	19.3	8.83	22.0	0.00	100	1.28	0.0732
Nivel de Renta (€ /año)									
<18000	745	0	41.61	39.30	16.43	6.05	100.0	0.861	0.0896
>18000	743	0	11.62	10.56	6.80	0.00	39.1	0.914	0.0897
Muy baja	744	0	1.59	1.16	1.84	0.00	11.5	2.270	0.0896
Año									
2012	180	0	15.9	7.45	18.5	0.00	75.0	1.14	0.181
2013	270	0	16.2	7.92	18.4	0.00	77.4	1.15	0.148
2014	270	0	17.6	9.13	19.9	0.00	90.1	1.31	0.148
2015	288	0	17.8	9.81	19.2	0.00	79.5	1.11	0.144
2016	306	0	18.3	10.87	19.3	0.00	84.3	1.11	0.139
2017	306	0	19.3	11.96	20.6	0.00	100.0	1.29	0.139
2018	306	0	19.6	11.85	20.9	0.00	100.0	1.30	0.139
2019	306	0	20.2	13.71	21.3	0.00	100.0	1.39	0.139

Tabla A2: Análisis Descriptivo extendido de IAM

		Skewness								
Factor	N	Missing	Mean	Median	SD	Minium	Maximun	Skewness	SE	
Región	Andalucia	90	0	0.740	0.280	0.959	0.00	3.19	1.268	0.254
	Aragon	138	0	1.764	0.556	2.413	0.00	9.24	1.533	0.206
	Asturias	117	0	2.042	0.768	2.312	0.00	8.95	0.743	0.224
	Baleares	132	1	1.009	0.000	1.418	0.00	4.97	1.234	0.211
	Canarias	144	0	0.980	0.372	1.223	0.00	4.45	1.077	0.202
	Cantabria	122	0	1.785	0.291	2.286	0.00	8.70	1.170	0.219
	Castilla La Mancha	127	0	0.408	0.000	0.909	0.00	3.98	2.411	0.215
	Castilla y Leon	137	0	0.777	0.000	1.236	0.00	6.77	2.281	0.207
	Cataluña	143	0	1.055	0.546	1.311	0.00	5.58	1.179	0.203
	Comunidad Valenciana	139	0	0.941	0.257	1.224	0.00	4.40	1.299	0.206
	Extremadura	126	0	0.685	0.000	1.269	0.00	4.89	1.759	0.216
	Galicia	144	0	1.162	0.000	1.816	0.00	7.68	1.647	0.202
	La Rioja	64	1	1.101	0.000	1.573	0.00	6.70	1.418	0.299
	Madrid	126	0	1.408	0.496	1.667	0.00	6.66	1.160	0.216
	Murcia	121	0	1.415	0.000	2.045	0.00	7.82	1.492	0.220
	Navarra	115	0	0.448	0.000	0.867	0.00	3.90	1.898	0.226
Pais Vasco	140	0	0.980	0.465	1.105	0.00	4.34	0.864	0.205	
Edad	65-74	731	0	0.832	0.210	1.13	0.00	4.29	1.28	0.0904
	75-84	728	1	1.136	0.143	1.57	0.00	6.58	1.42	0.0906
	>85	666	1	1.362	0.000	2.09	0.00	9.24	1.64	0.0947
Sexo	Hombre	1055	2	1.758	1.27	1.970	0.00	9.24	1.11	0.0753
	Mujer	1070	0	0.456	0.00	0.825	0.00	4.53	2.19	0.0748
Nivel de Renta (€ /año)	<18000	743	1	2.47322	2.21	18.632	0.00	9.238	0.954	0.0897
	>18000	735	0	0.68386	0.00	10.669	0.00	6.328	2.003	0.0902
	Muy baja	647	1	0.00351	0.00	0.0241	0.00	0.368	8.746	0.0961
Año	2012	161	0	0.816	0.000	1.33	0.00	8.28	2.31	0.191
	2013	249	0	0.999	0.000	1.54	0.00	8.45	1.86	0.154
	2014	255	0	1.034	0.000	1.59	0.00	8.67	1.91	0.153
	2015	276	0	1.100	0.000	1.64	0.00	8.95	1.83	0.147
	2016	294	0	1.121	0.000	1.65	0.00	9.24	1.73	0.142
	2017	293	0	1.207	0.124	1.74	0.00	8.91	1.72	0.142
	2018	297	0	1.191	0.137	1.73	0.00	8.76	1.73	0.141
2019	300	1	1.194	0.159	1.72	0.00	8.21	1.67	0.141	

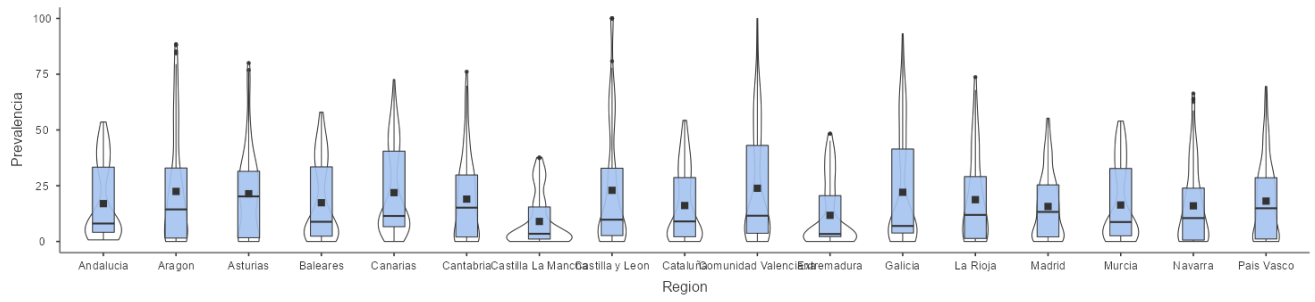


Figura A4: Prevalencia HTA según CCAA

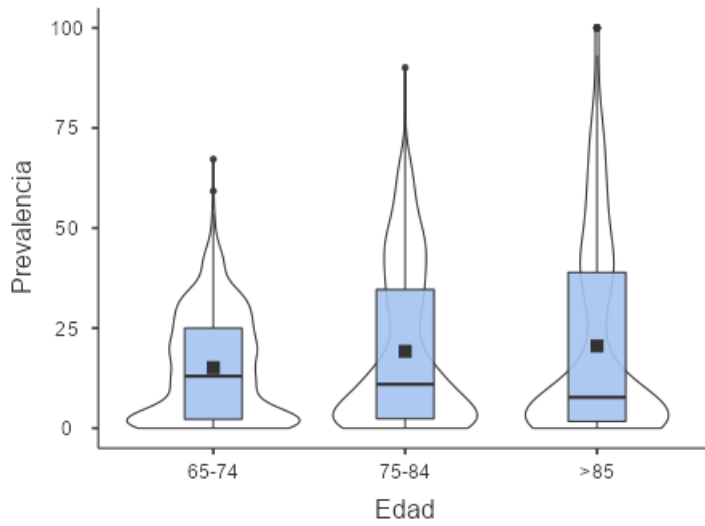


Figura A5: Prevalencia HTA según edad

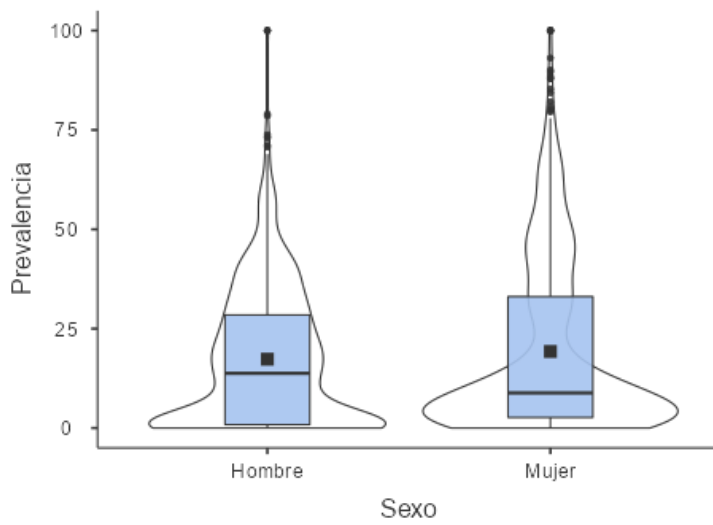


Figura A6: Prevalencia HTA según sexo

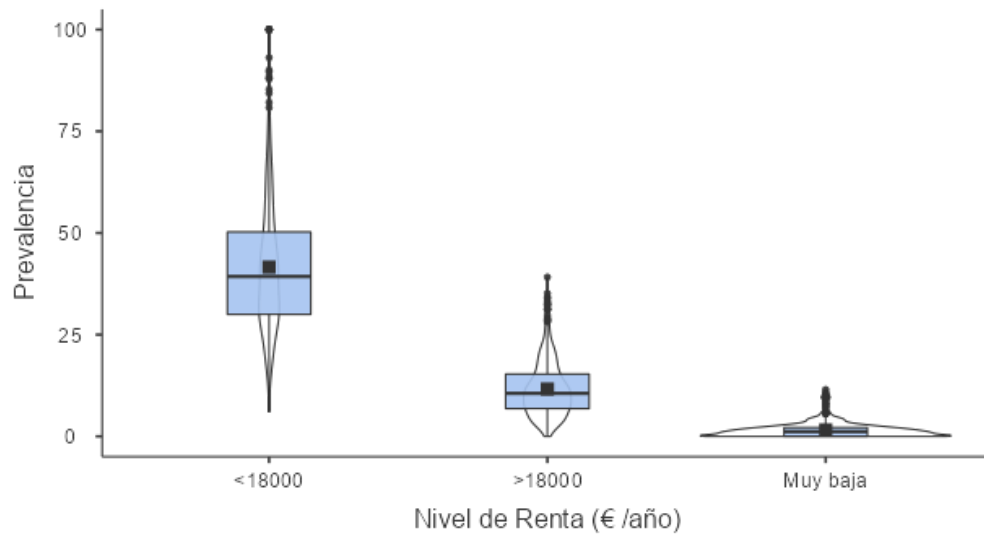


Figura A7: Prevalencia HTA según nivel de renta

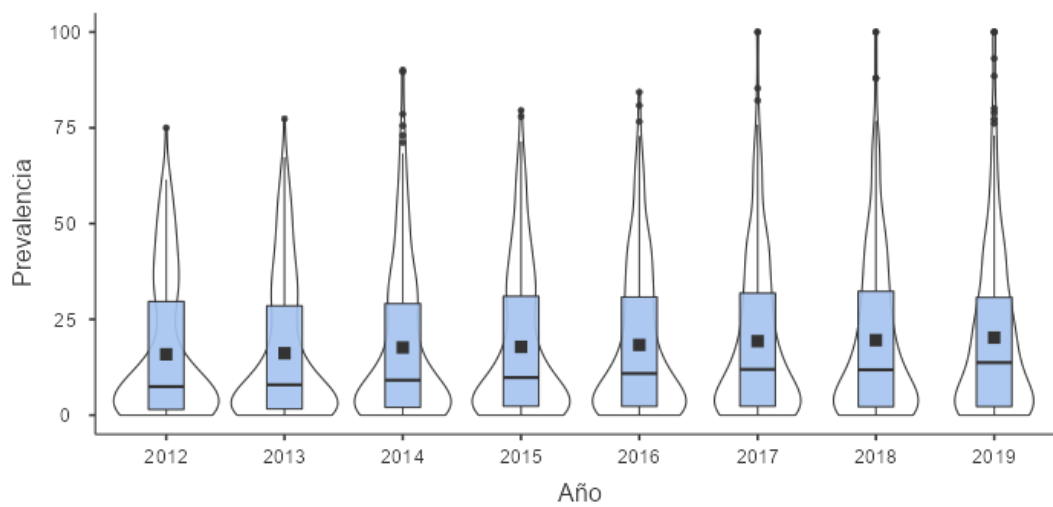


Figura A8: Prevalencia HTA según año

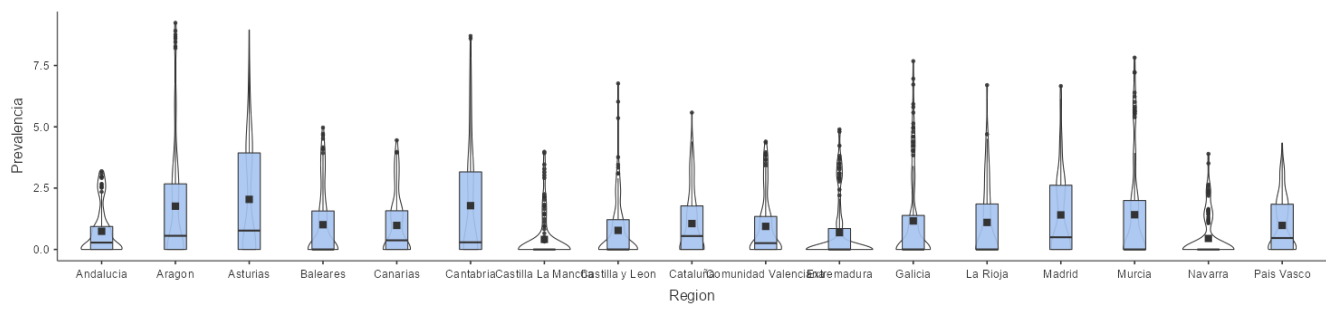


Figura A9: Prevalencia IAM según CCAA

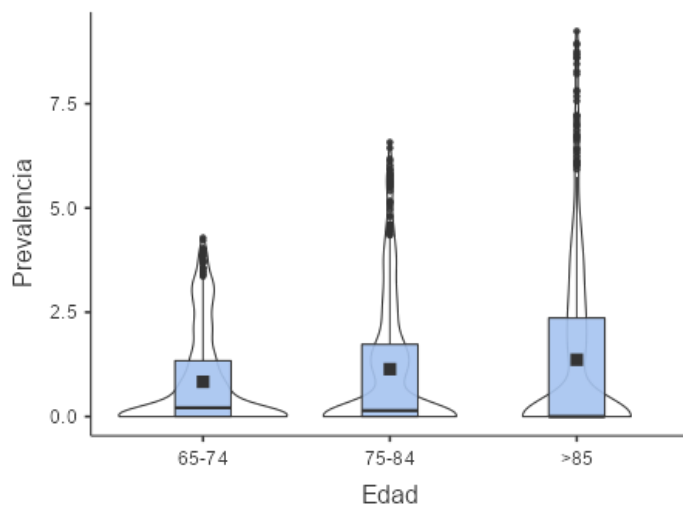


Figura A10: Prevalencia IAM según edad

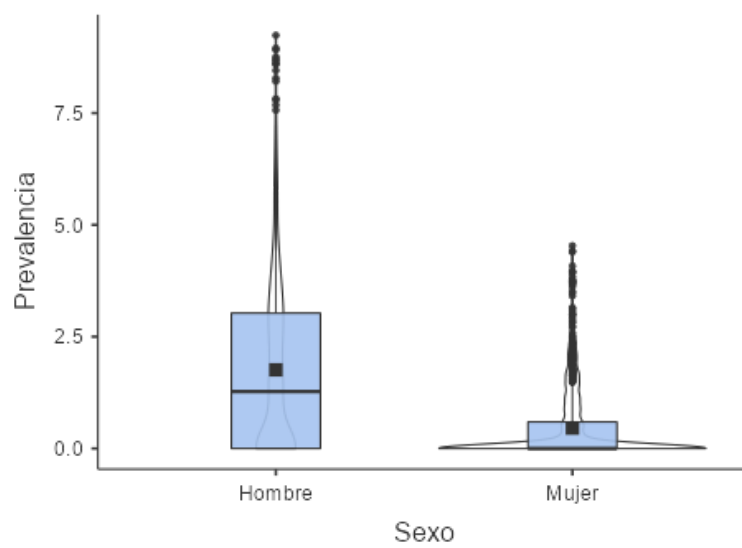


Figura A11: Prevalencia IAM según sexo

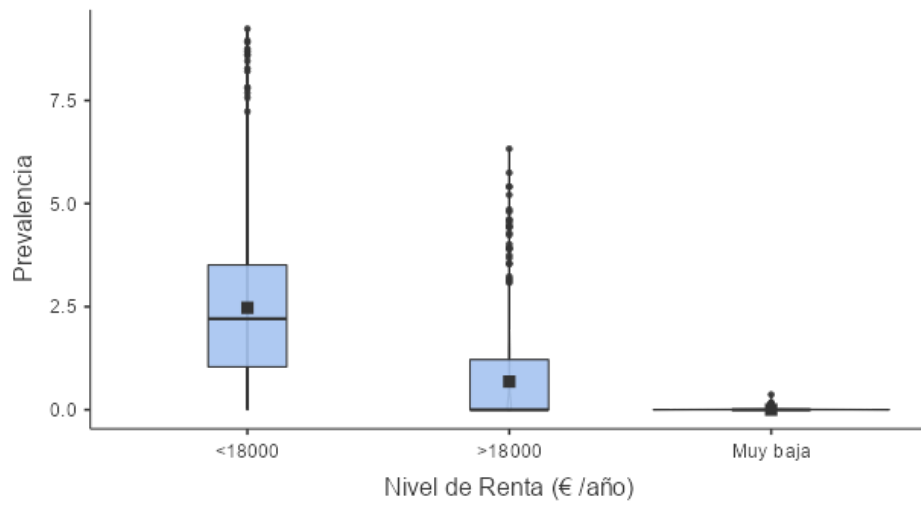


Figura A12: Prevalencia IAM según nivel de renta

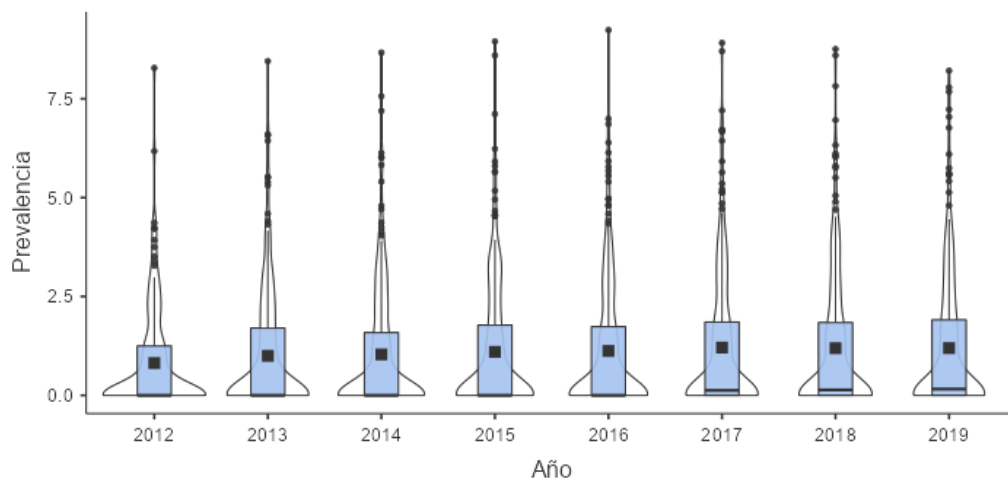


Figura A13: Prevalencia IAM según año

Tabla A3: Correlación lineal C6H6 HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	38.487	4.9670	28.744	48.2305	7.749	< .001
alcohol	0.262	0.0444	0.175	0.3490	5.898	< .001
fumador	-0.275	0.0978	-0.467	-0.0833	-2.814	0.005
educacion	-0.389	0.1589	-0.701	-0.0772	-2.448	0.015
Sexo:						
Mujer – Hombre	-0.407	0.9121	-2.196	1.3822	-0.446	0.655
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-29.630	0.6414	-30.888	-28.3715	-46.197	< .001
Muy baja – <18000	-40.644	0.6410	-41.901	-39.3864	-63.404	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	3.756	0.6417	2.498	5.0151	5.854	< .001
>85 – 65-74	5.997	0.6410	4.740	7.2547	9.356	< .001
C6H6	-1.743	0.4338	-2.594	-0.8918	-4.017	< .001

^a Represents reference level

Tabla A4: Autocorrelación C6H6 HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0759	1.85	0.006

Tabla A5: Colinealidad C6H6 HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.04	0.962
fumador	1.78	0.562
educacion	1.03	0.973
Sexo	1.74	0.574
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
C6H6	1.09	0.920

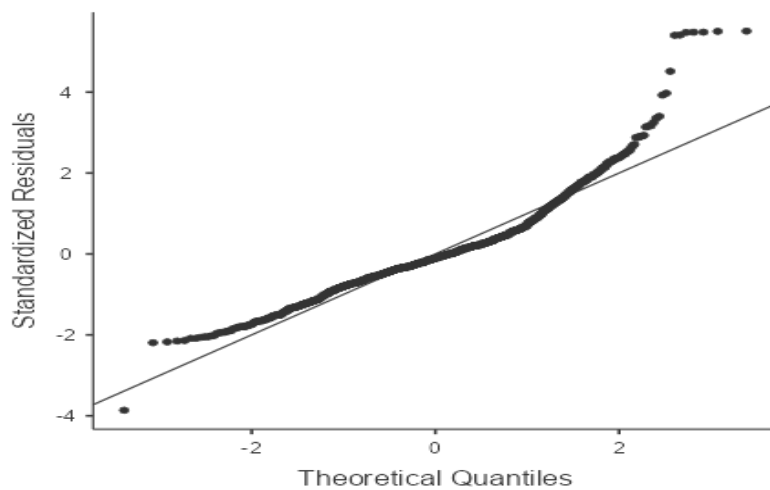


Figura A14: Q-Q plot de los residuos C6H6 HTA

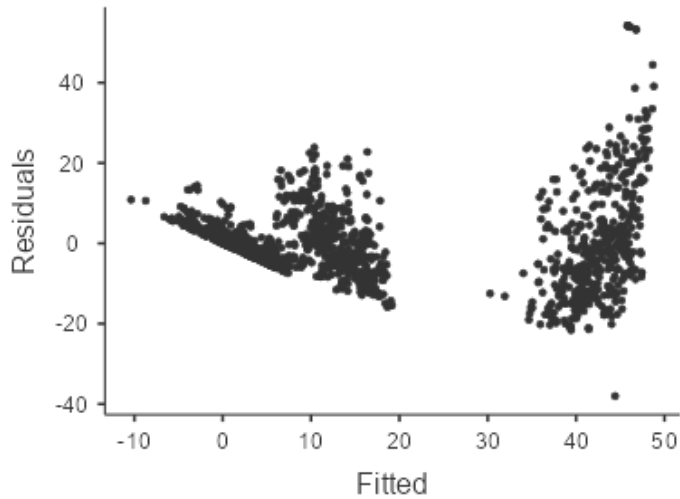


Figura A15: Residuales vs Fitted C6H6 HTA

Tabla A6: Correlación lineal CO HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	41.274	4.8976	31.667	50.8814	8.43	< .001
alcohol	0.263	0.0444	0.176	0.3501	5.92	< .001
fumador	-0.361	0.0937	-0.545	-0.1772	-3.85	< .001
educacion	-0.353	0.1609	-0.669	-0.0378	-2.20	0.028
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.098	0.8883	-2.840	0.6446	-1.24	0.217
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-29.691	0.6351	-30.937	-28.4455	-46.75	< .001
Muy baja – <18000	-40.707	0.6347	-41.952	-39.4621	-64.13	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	3.817	0.6354	2.570	5.0629	6.01	< .001
>85 – 65-74	6.140	0.6347	4.895	7.3855	9.67	< .001
CO	-7.075	2.6764	-12.325	-1.8253	-2.64	0.008

^a Represents reference level

Tabla A7: Autocorrelación CO HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0789	1.84	0.006

Tabla A8: Colinealidad CO HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.04	0.962
fumador	1.72	0.580
educacion	1.03	0.967
Sexo	1.71	0.584
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
CO	1.04	0.961

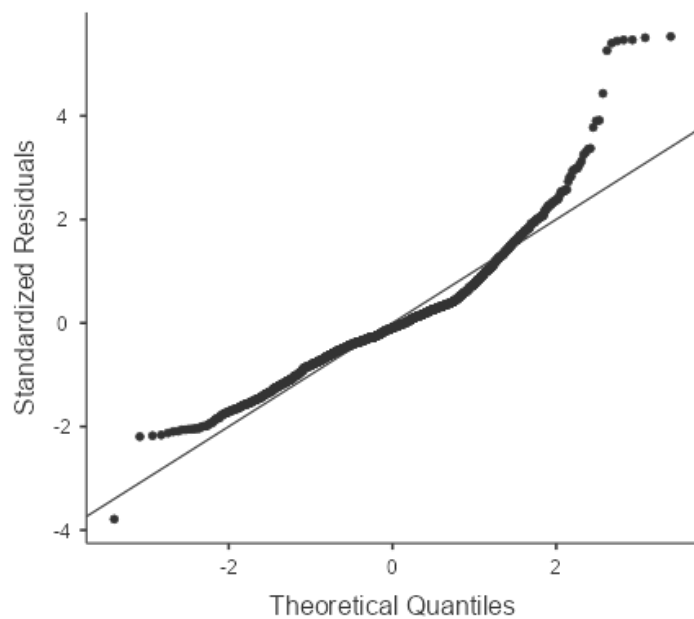


Figura A16: Q-Q plot de los residuos CO HTA

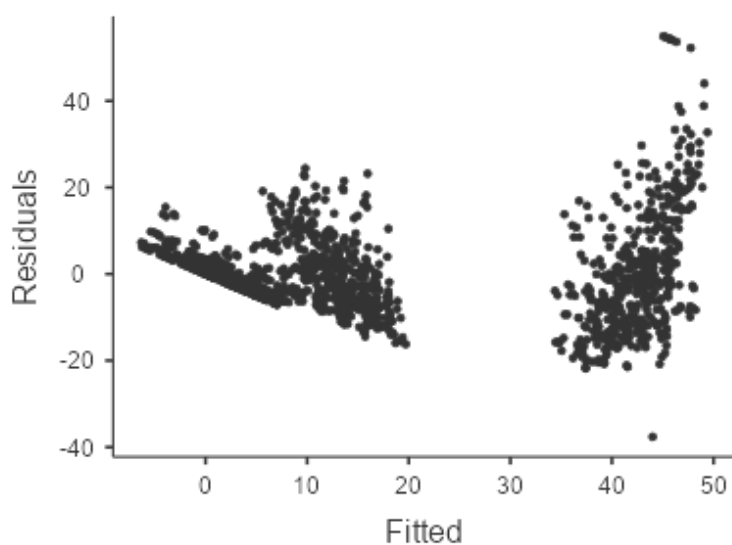


Figura A17: Residuales vs Fitted CO HTA

Tabla A9: Correlación lineal NO HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	28.842	5.2263	18.588	39.095	5.52	< .001
alcohol	0.453	0.0519	0.351	0.555	8.72	< .001
fumador	-0.417	0.0964	-0.607	-0.228	-4.33	< .001
educacion	-0.189	0.1879	-0.557	0.180	-1.00	0.316
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.490	0.9215	-3.298	0.318	-1.62	0.106
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.781	0.6856	-32.126	-29.436	-44.90	< .001
Muy baja – <18000	-40.936	0.6851	-42.280	-39.591	-59.75	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	4.007	0.6860	2.661	5.352	5.84	< .001
>85 – 65-74	5.982	0.6851	4.638	7.327	8.73	< .001
NO	-4.412	0.7966	-5.975	-2.849	-5.54	< .001

^a Represents reference level

Tabla A10: Autocorrelación NO HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0503	1.90	0.066

Tabla A11: Colinealidad NO HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.10	0.905
fumador	1.65	0.607
educacion	1.03	0.973
Sexo	1.65	0.607
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
NO	1.09	0.915

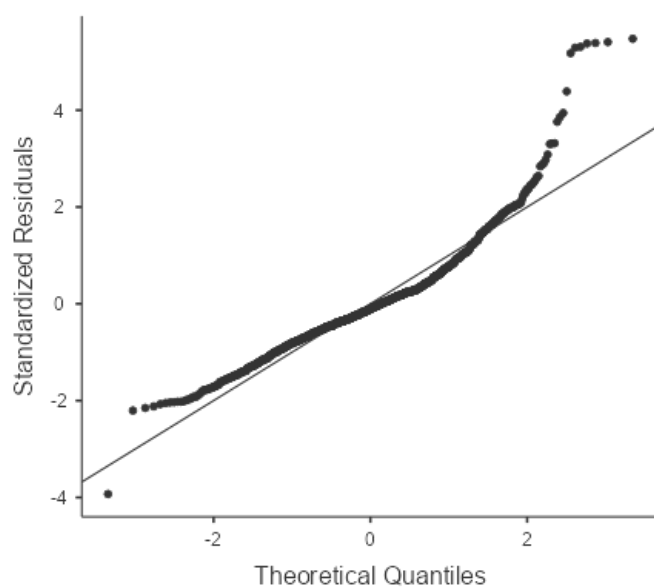


Figura A18: Q-Q plot de los residuos NO HTA

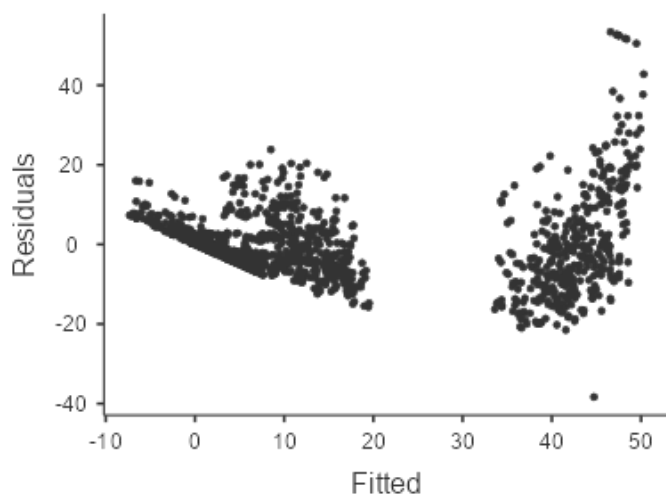


Figura A19: Residuales vs Fitted NO HTA

Tabla A12: Correlación lineal NO₂ HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	29.477	5.2084	19.259	39.696	5.660	< .001
alcohol	0.449	0.0507	0.349	0.548	8.853	< .001
fumador	-0.432	0.0962	-0.621	-0.244	-4.496	< .001
educacion	-0.102	0.1853	-0.466	0.261	-0.553	0.581
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.603	0.9189	-3.406	0.199	-1.745	0.081
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.779	0.6833	-32.120	-29.439	-45.044	< .001
Muy baja – <18000	-40.935	0.6829	-42.274	-39.595	-59.943	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	4.007	0.6837	2.666	5.349	5.861	< .001
>85 – 65-74	5.982	0.6829	4.642	7.322	8.760	< .001
NO2	-3.023	0.4852	-3.975	-2.071	-6.230	< .001

^a Represents reference level

Tabla A13: Autocorrelación NO₂ HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0433	1.91	0.128

Tabla A14: Colinealidad NO₂ HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.08	0.924
fumador	1.65	0.607
educacion	1.02	0.983
Sexo	1.65	0.607
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
NO ₂	1.07	0.937

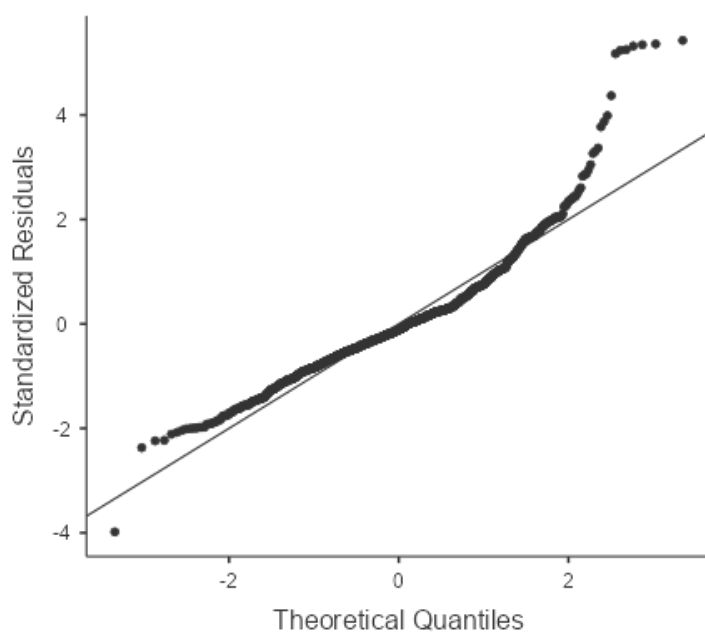


Figura A20: Q-Q plot de los residuos NO₂ HTA

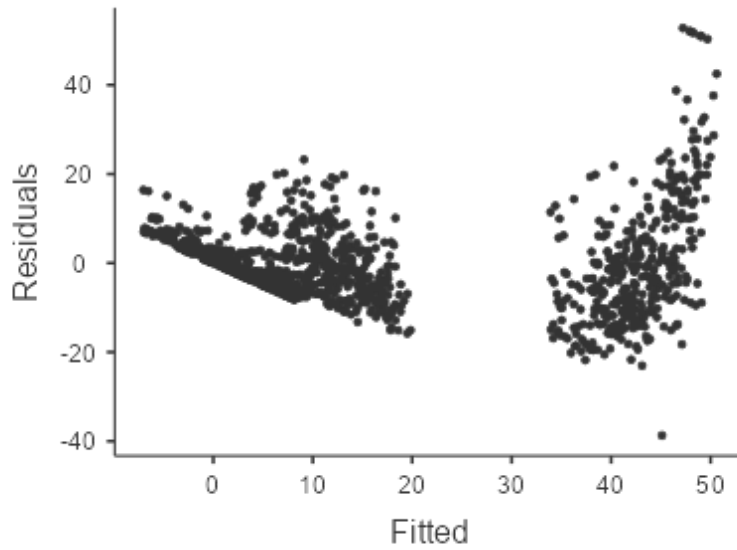


Figura A21: Residuales vs Fitted NO₂ HTA

Tabla A15: Correlación lineal NO_x HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	31.943	5.2718	21.600	42.287	6.06	< .001
alcohol	0.419	0.0517	0.317	0.520	8.10	< .001
fumador	-0.419	0.0971	-0.609	-0.228	-4.31	< .001
educacion	-0.216	0.1942	-0.598	0.165	-1.11	0.265
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.491	0.9342	-3.324	0.342	-1.60	0.111
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-31.262	0.7068	-32.648	-29.875	-44.23	< .001
Muy baja – <18000	-41.272	0.7064	-42.658	-39.886	-58.43	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	4.084	0.7073	2.697	5.472	5.77	< .001
>85 – 65-74	5.998	0.7064	4.612	7.384	8.49	< .001
NO _x	-2.434	0.4167	-3.252	-1.617	-5.84	< .001

^a Represents reference level

Tabla A16: Autocorrelación NO_x HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0486	1.90	0.086

Tabla A17: Colinearidad NO_x HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.07	0.935
fumador	1.62	0.617
educacion	1.04	0.963
Sexo	1.62	0.618
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
NO _x	1.06	0.947

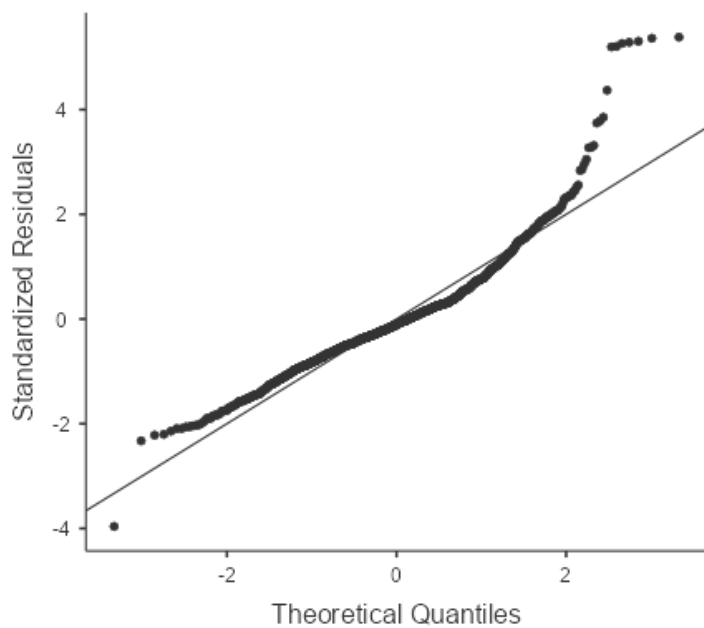


Figura A22: Q-Q plot de los residuos NO_x HTA

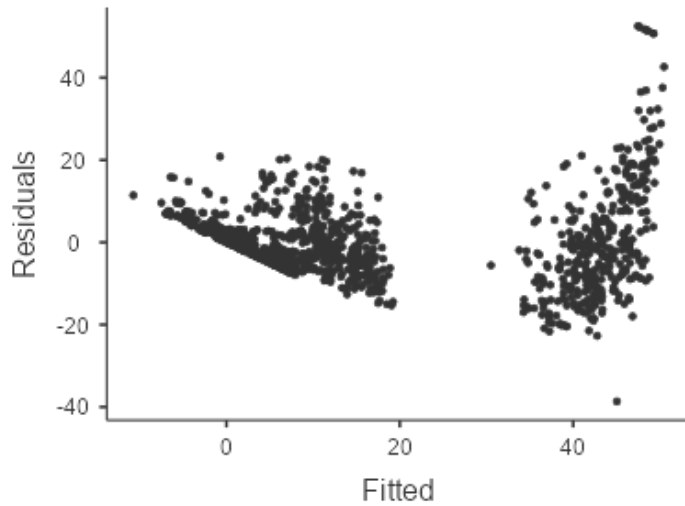


Figura A23: Residuales vs Fitted NO₂ HTA

Tabla A18: Correlación lineal O₃ HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	22.212	5.7612	10.909	33.514	3.855	< .001
alcohol	0.401	0.0526	0.298	0.504	7.622	< .001
fumador	-0.450	0.1003	-0.647	-0.253	-4.485	< .001
educacion	-0.138	0.1975	-0.526	0.249	-0.701	0.484
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.744	0.9432	-3.594	0.107	-1.849	0.065
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.861	0.6913	-32.217	-29.504	-44.641	< .001
Muy baja – <18000	-41.218	0.6909	-42.573	-39.862	-59.659	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	4.049	0.6917	2.692	5.406	5.853	< .001
>85 – 65-74	6.278	0.6909	4.922	7.633	9.086	< .001
O3	1.157	0.4618	0.251	2.062	2.505	0.012

^a Represents reference level

Tabla A19: Autocorrelación O₃ HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0711	1.86	0.006

Tabla A20: Colinearidad O₃ HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.10	0.907
fumador	1.68	0.594
educacion	1.07	0.937
Sexo	1.67	0.598
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
O ₃	1.13	0.887

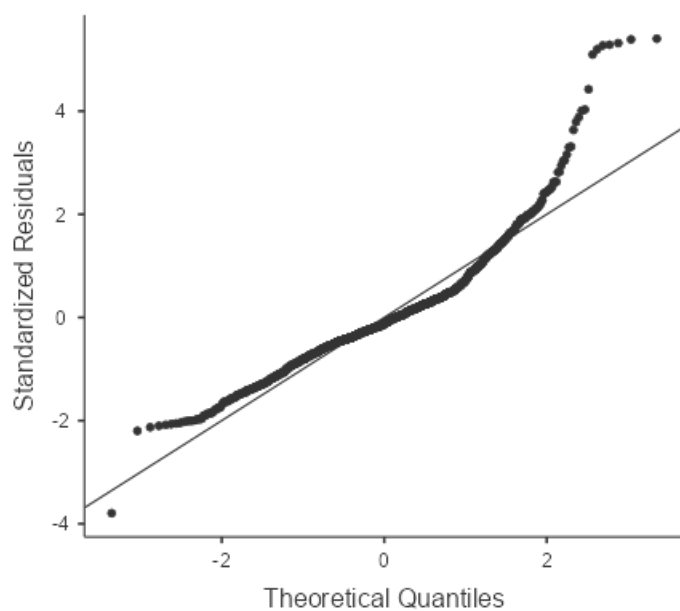


Figura A24: Q-Q plot de los residuos O₃ HTA

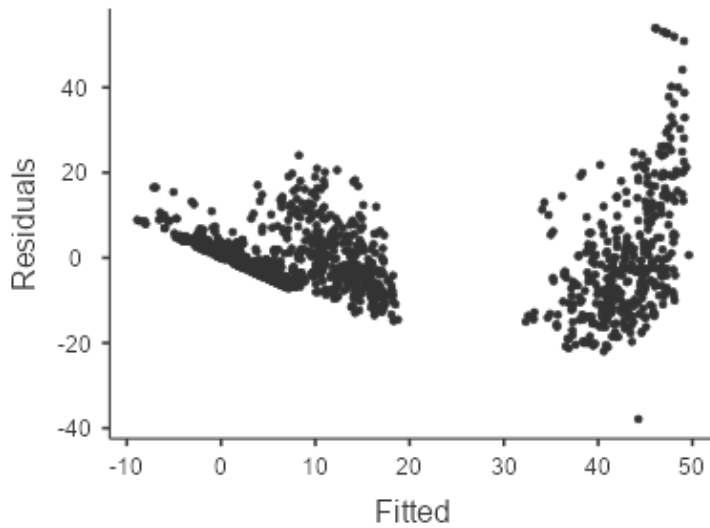


Figura A25: Residuales vs Fitted O₃ HTA

Tabla A21: Correlación lineal PM_{2.5} HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	23.269	6.2835	10.940	35.599	3.703	< .001
alcohol	0.364	0.0578	0.251	0.478	6.305	< .001
fumador	-0.407	0.1229	-0.648	-0.166	-3.314	< .001
educacion	-0.114	0.2060	-0.518	0.290	-0.553	0.580
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.286	1.1282	-3.499	0.928	-1.140	0.255
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.586	0.7593	-32.076	-29.096	-40.279	< .001
Muy baja – <18000	-41.749	0.7588	-43.238	-40.260	-55.018	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	3.875	0.7599	2.384	5.366	5.099	< .001
>85 – 65-74	6.157	0.7588	4.668	7.646	8.114	< .001
PM2.5	4.032	0.9437	2.181	5.884	4.273	< .001

^a Represents reference level

Tabla A22: Autocorrelación $PM_{2.5}$ HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0715	1.86	0.012

Tabla A23: Colinearidad $PM_{2.5}$ HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.29	0.778
fumador	1.85	0.542
educacion	1.02	0.982
Sexo	1.82	0.550
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
PM2.5	1.27	0.788

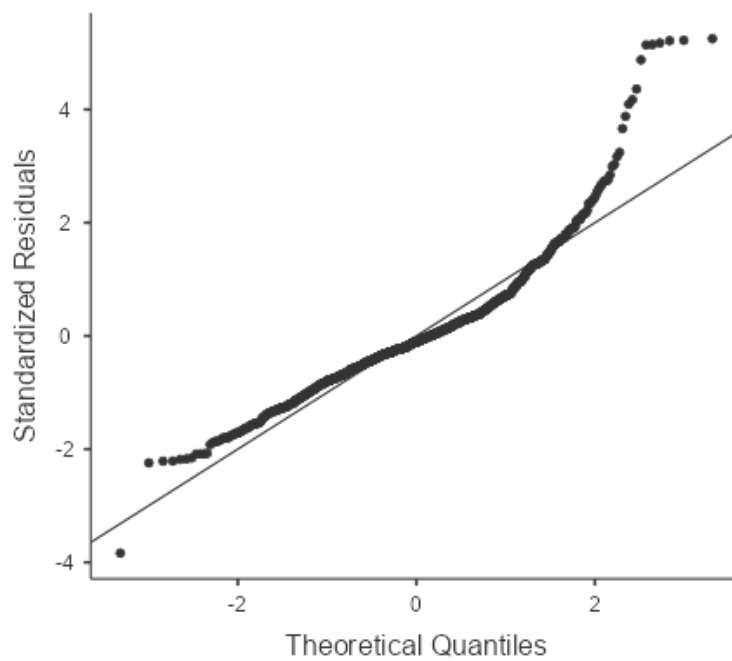


Figura A26: Q-Q plot de los residuos $PM_{2.5}$ HTA

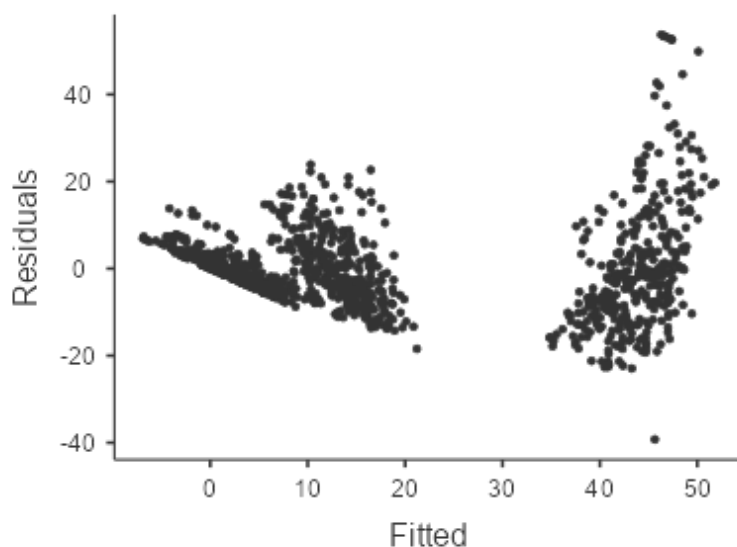


Figura A27: Residuales vs Fitted $PM_{2.5}$ HTA

Tabla A24: Correlación lineal PM_{10} HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	44.460	5.9691	32.749	56.170	7.448	< .001
alcohol	0.314	0.0499	0.216	0.412	6.297	< .001
fumador	-0.293	0.0961	-0.482	-0.104	-3.049	0.002
educacion	-0.625	0.2049	-1.027	-0.223	-3.050	0.002
Sexo:						
Mujer – Hombre	-0.508	0.9007	-2.275	1.259	-0.564	0.573
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.432	0.6782	-31.762	-29.101	-44.870	< .001
Muy baja – <18000	-40.904	0.6778	-42.234	-39.574	-60.347	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	3.998	0.6786	2.667	5.330	5.892	< .001
>85 – 65-74	6.151	0.6778	4.821	7.481	9.075	< .001
PM10	-2.776	0.5934	-3.941	-1.612	-4.679	< .001

^a Represents reference level

Tabla A25: Autocorrelación PM₁₀ HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0555	1.89	0.036

Tabla A26: Colinealidad PM₁₀ HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.02	0.980
fumador	1.64	0.610
educacion	1.14	0.877
Sexo	1.63	0.615
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
PM10	1.15	0.871

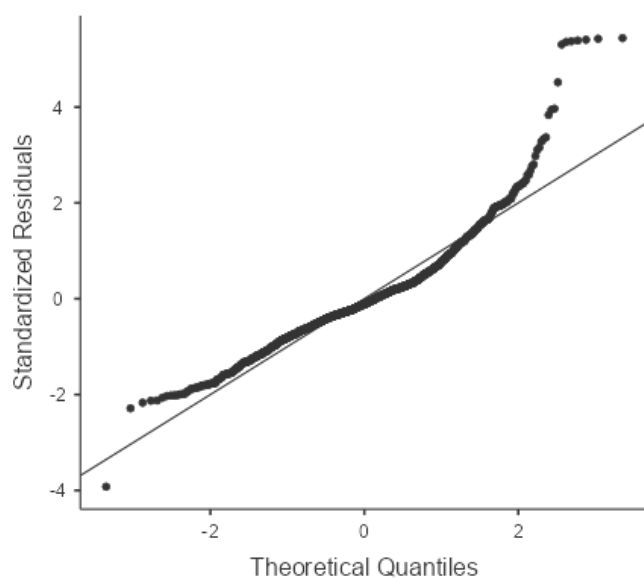


Figura A28: Q-Q plot de los residuos PM₁₀ HTA

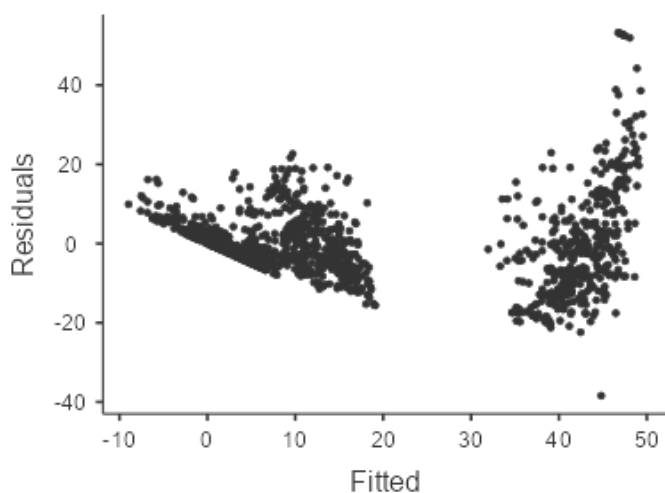


Figura A29: Residuales vs Fitted PM_{10} HTA

Tabla A27: Correlación lineal SO_2 HTA

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	28.1105	5.3060	17.701	38.520	5.2978	< .001
alcohol	0.3471	0.0490	0.251	0.443	7.0886	< .001
fumador	-0.4115	0.1015	-0.611	-0.212	-4.0528	< .001
educacion	0.0154	0.1886	-0.355	0.385	0.0817	0.935
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.4532	0.9512	-3.319	0.413	-1.5277	0.127
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-30.8578	0.6930	-32.217	-29.498	-44.5288	< .001
Muy baja – <18000	-41.2164	0.6926	-42.575	-39.858	-59.5124	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	4.0468	0.6934	2.686	5.407	5.8362	< .001
>85 – 65-74	6.2797	0.6926	4.921	7.638	9.0672	< .001
SO2	0.7222	1.6745	-2.563	4.007	0.4313	0.666

^a Represents reference level

Tabla A28: Autocorrelación SO₂HTA

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0771	1.85	0.002

Tabla A29: Colinealidad SO₂HTA

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.02	0.976
fumador	1.70	0.588
educacion	1.02	0.983
Sexo	1.68	0.595
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	1.000
Edad	1.00	1.000
SO ₂	1.04	0.963

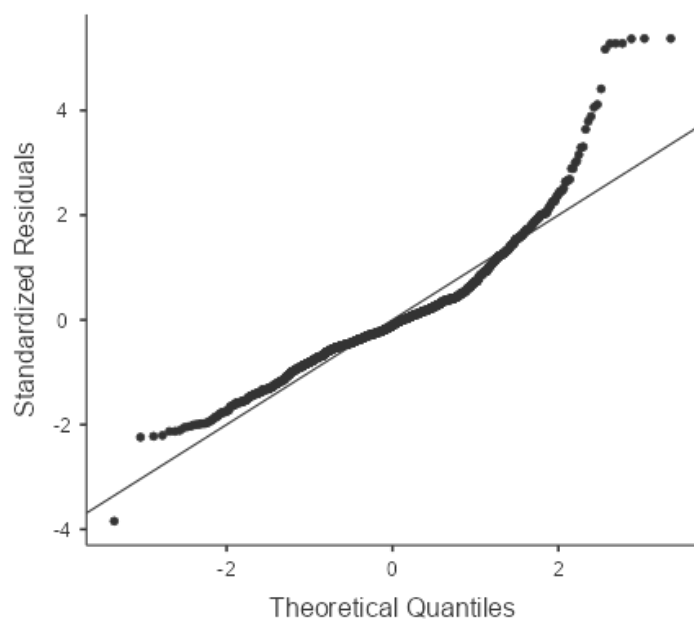


Figura A30: Q-Q plot de los residuos SO₂HTA

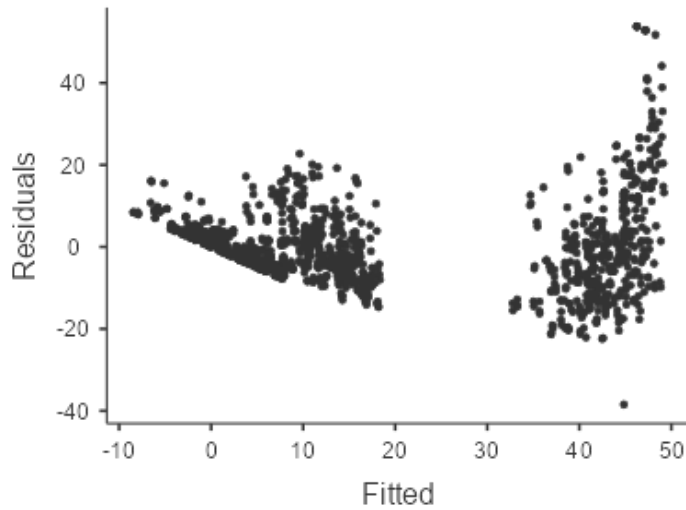


Figura A31: Residuales vs Fitted SO₂ HTA

Tabla A30: Correlación lineal C6H6 IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.8686	0.51929	1.8499	3.88733	5.52	< .001
alcohol	0.0414	0.00463	0.0323	0.05049	8.94	< .001
fumador	-0.0252	0.01027	-0.0453	-0.00506	-2.45	0.014
educacion	-0.0886	0.01678	-0.1215	-0.05566	-5.28	< .001
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5493	0.09523	-1.7361	-1.36253	-16.27	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.7753	0.06618	-1.9051	-1.64547	-26.83	< .001
Muy baja – <18000	-2.5205	0.06812	-2.6541	-2.38686	-37.00	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2840	0.06672	0.1531	0.41484	4.26	< .001
>85 – 65-74	0.4914	0.06777	0.3584	0.62435	7.25	< .001
C6H6	-0.0979	0.04596	-0.1881	-0.00778	-2.13	0.033

^a Represents reference level

Tabla A31: Autocorrelación C6H6 IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0466	1.91	0.066

Tabla A32: Colinealidad C6H6 IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.04	0.959
fumador	1.77	0.566
educacion	1.03	0.971
Sexo	1.73	0.577
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
C6H6	1.09	0.920

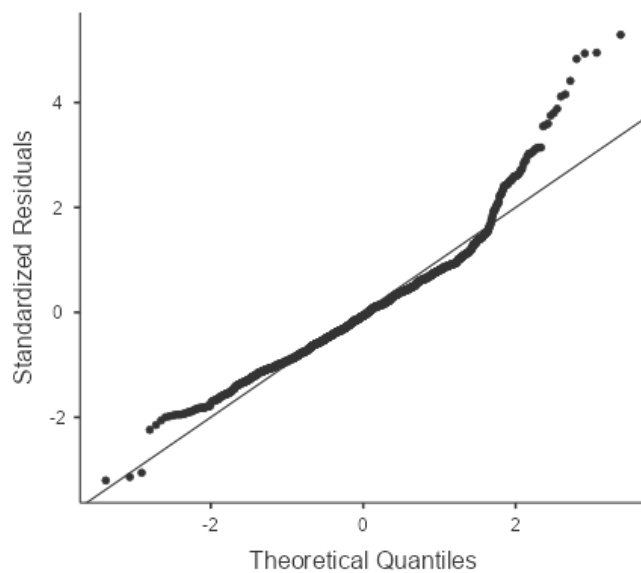


Figura A32: Q-Q plot de los residuos C6H6 IAM

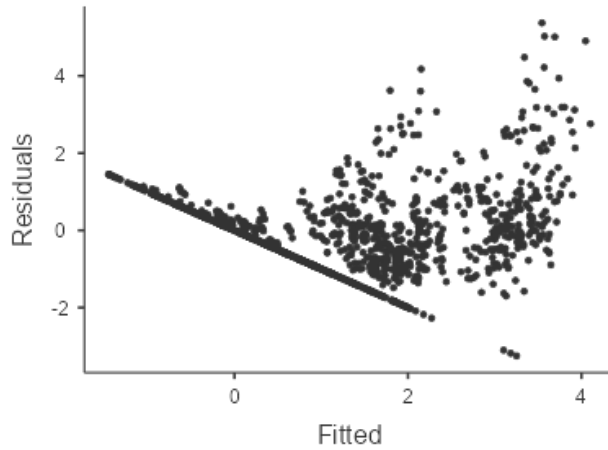


Figura A33: Residuales vs Fitted C6H6 IAM

Tabla A33: Correlación lineal CO IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.6302	0.51909	1.6119	3.64848	5.07	< .001
alcohol	0.0400	0.00469	0.0308	0.04920	8.53	< .001
fumador	-0.0287	0.00999	-0.0483	-0.00911	-2.87	0.004
educacion	-0.0756	0.01722	-0.1094	-0.04178	-4.39	< .001
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5914	0.09400	-1.7757	-1.40696	-16.93	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.7851	0.06645	-1.9155	-1.65479	-26.87	< .001
Muy baja – <18000	-2.5249	0.06842	-2.6591	-2.39069	-36.90	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2894	0.06697	0.1580	0.42075	4.32	< .001
>85 – 65-74	0.5187	0.06811	0.3851	0.65231	7.62	< .001
CO	0.3783	0.28393	-0.1786	0.93530	1.33	0.183

^a Represents reference level

Tabla A34: Autocorrelación CO IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0600	1.88	0.024

Tabla A35: Colinealidad CO IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.04	0.961
fumador	1.71	0.584
educacion	1.04	0.965
Sexo	1.70	0.587
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
CO	1.04	0.960

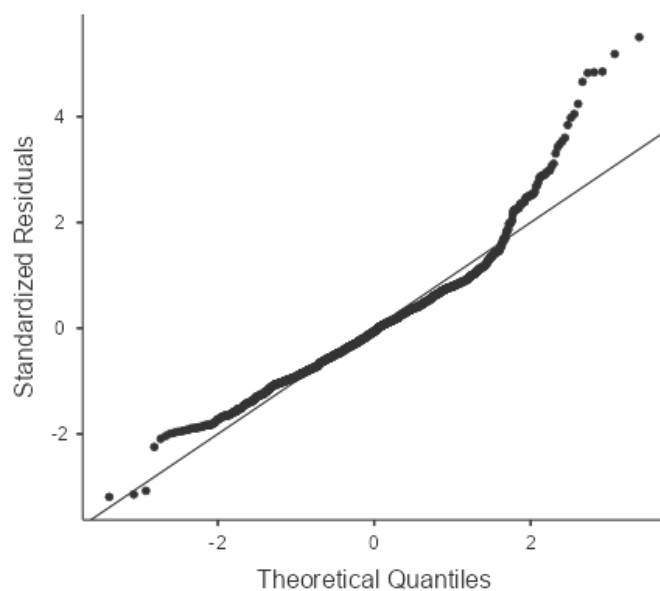


Figura A34: Q-Q plot de los residuos CO IAM

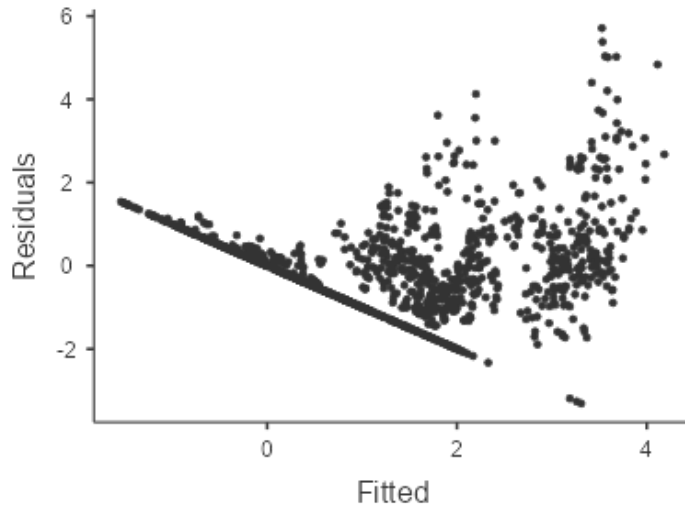


Figura A35: Residuales vs Fitted CO IAM

Tabla A36: Correlación lineal NO IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.6005	0.53599	1.5489	3.65211	4.85	< .001
alcohol	0.0354	0.00529	0.0251	0.04583	6.69	< .001
fumador	-0.0290	0.00990	-0.0484	-0.00956	-2.93	0.003
educacion	-0.0624	0.01935	-0.1003	-0.02442	-3.22	0.001
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5141	0.09405	-1.6986	-1.32953	-16.10	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8438	0.06933	-1.9798	-1.70772	-26.59	< .001
Muy baja – <18000	-2.4917	0.07117	-2.6313	-2.35205	-35.01	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2917	0.06981	0.1547	0.42866	4.18	< .001
>85 – 65-74	0.4943	0.07087	0.3552	0.63331	6.97	< .001
NO	0.1696	0.08102	0.0106	0.32853	2.09	0.037

^a Represents reference level

Tabla A37: Autocorrelación NO IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0452	1.91	0.102

Tabla A38: Colinealidad NO IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.11	0.903
fumador	1.64	0.611
educacion	1.03	0.971
Sexo	1.64	0.612
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
NO	1.09	0.914

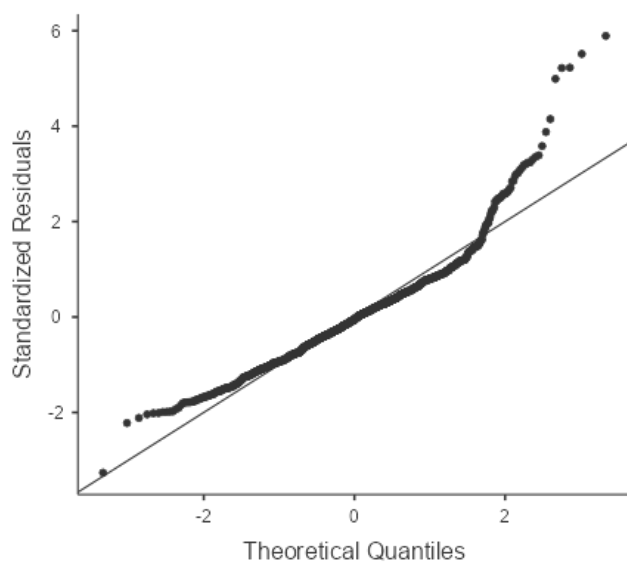


Figura A36: Q-Q plot de los residuos NO IAM

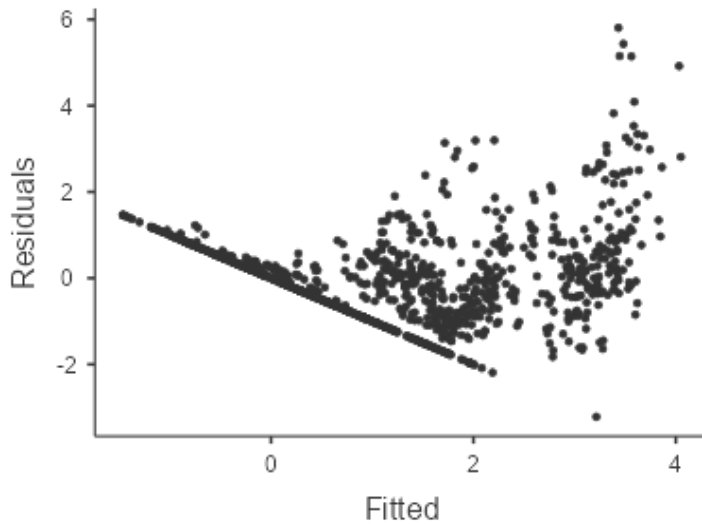


Figura A37: Residuales vs Fitted NO IAM

Tabla A39: Correlación lineal NO₂ IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.5769	0.53539	1.5265	3.62737	4.81	< .001
alcohol	0.0351	0.00518	0.0250	0.04530	6.78	< .001
fumador	-0.0283	0.00990	-0.0477	-0.00887	-2.86	0.004
educacion	-0.0654	0.01912	-0.1029	-0.02788	-3.42	< .001
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5095	0.09400	-1.6939	-1.32510	-16.06	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8437	0.06926	-1.9796	-1.70781	-26.62	< .001
Muy baja – <18000	-2.4928	0.07110	-2.6323	-2.35330	-35.06	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2918	0.06974	0.1550	0.42867	4.18	< .001
>85 – 65-74	0.4939	0.07080	0.3550	0.63281	6.98	< .001
NO2	0.1284	0.04948	0.0314	0.22551	2.60	0.010

^a Represents reference level

Tabla A40: Autocorrelación NO₂ IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0431	1.91	0.128

Tabla A41: Colinearidad NO₂ IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.08	0.922
fumador	1.64	0.611
educacion	1.02	0.982
Sexo	1.64	0.611
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
NO ₂	1.07	0.936

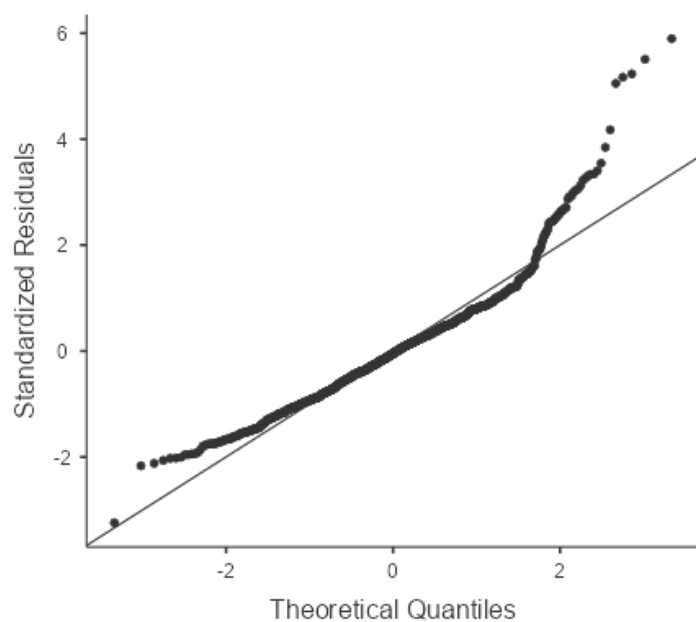


Figura A38: Q-Q plot de los residuos NO₂ IAM

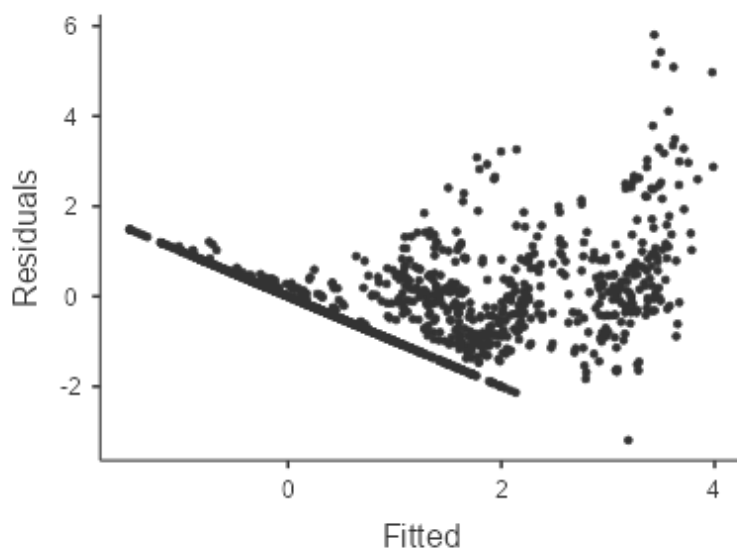


Figura A39: Residuales vs Fitted NO₂ IAM

Tabla A42: Correlación lineal NO_x IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.6643	0.52767	1.6289	3.6996	5.05	< .001
alcohol	0.0328	0.00514	0.0227	0.0429	6.38	< .001
fumador	-0.0294	0.00974	-0.0485	-0.0103	-3.02	0.003
educacion	-0.0544	0.01951	-0.0927	-0.0161	-2.79	0.005
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5009	0.09303	-1.6835	-1.3184	-16.13	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8778	0.06972	-2.0146	-1.7410	-26.93	< .001
Muy baja – <18000	-2.5000	0.07156	-2.6404	-2.3596	-34.93	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2985	0.07023	0.1607	0.4363	4.25	< .001
>85 – 65-74	0.4732	0.07121	0.3335	0.6129	6.65	< .001
NO _x	0.0647	0.04132	-0.0164	0.1458	1.57	0.118

^a Represents reference level

Tabla A43: Autocorrelación NO_x IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0624	1.87	0.024

Tabla A44: Colinealidad NO_x IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.07	0.932
fumador	1.61	0.621
educacion	1.04	0.961
Sexo	1.61	0.622
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
NO _x	1.06	0.945

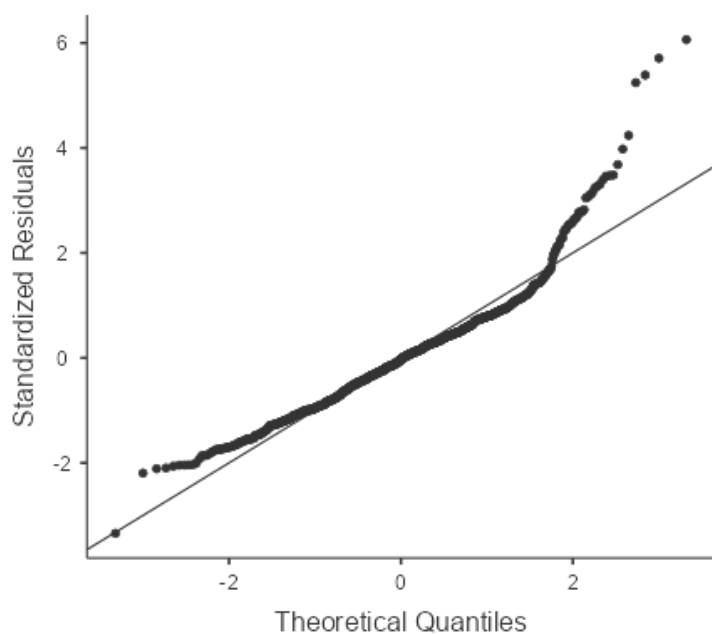


Figura A40: Q-Q plot de los residuos NO_x IAM

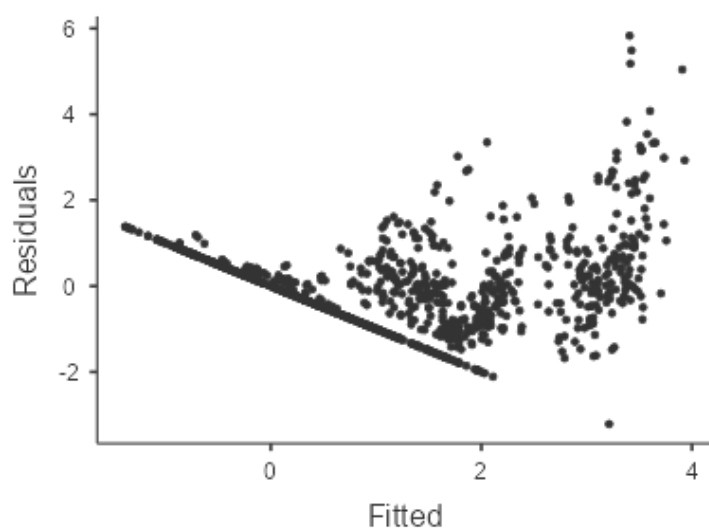


Figura A41: Residuales vs Fitted NO_x IAM

Tabla A45: Correlación lineal O₃ IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	3.0245	0.58642	1.8740	4.17507	5.16	< .001
alcohol	0.0359	0.00533	0.0255	0.04637	6.74	< .001
fumador	-0.0242	0.01026	-0.0444	-0.00411	-2.36	0.018
educacion	-0.0458	0.02022	-0.0855	-0.00618	-2.27	0.024
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5009	0.09593	-1.6892	-1.31274	-15.65	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8588	0.06954	-1.9952	-1.72236	-26.73	< .001
Muy baja – <18000	-2.5225	0.07133	-2.6624	-2.38253	-35.36	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2988	0.07001	0.1614	0.43614	4.27	< .001
>85 – 65-74	0.5284	0.07104	0.3890	0.66775	7.44	< .001
O3	-0.1284	0.04739	-0.2214	-0.03546	-2.71	0.007

^a Represents reference level

Tabla A46: Autocorrelación O₃ IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0571	1.89	0.048

Tabla A47: Colinealidad O₃ IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.10	0.905
fumador	1.67	0.597
educacion	1.07	0.935
Sexo	1.66	0.601
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
O ₃	1.13	0.886

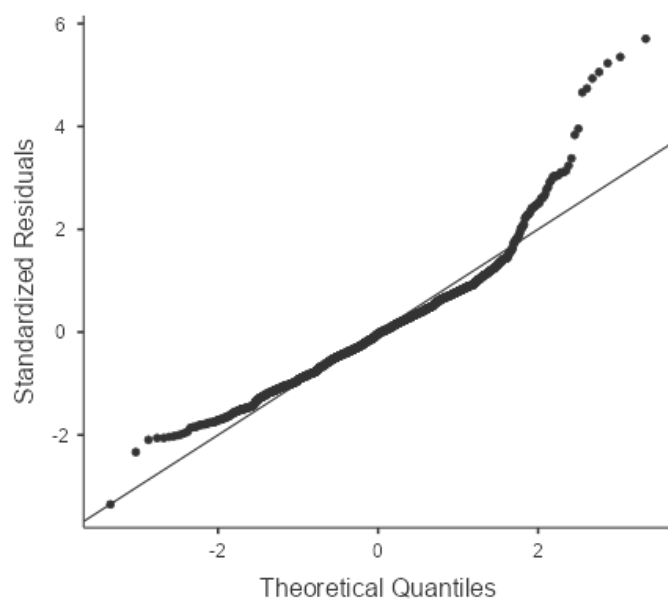


Figura A42: Q-Q plot de los residuos O₃ IAM

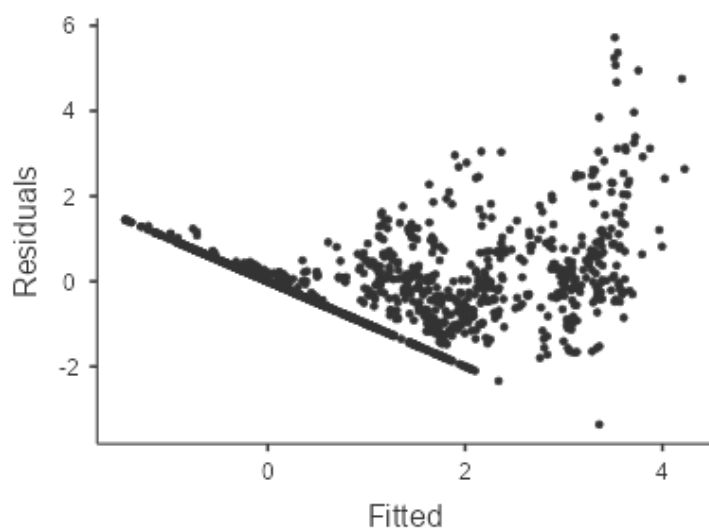


Figura A43: Residuales vs Fitted O₃ IAM

Tabla A48: Correlación lineal PM_{2.5} IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.40626	0.65413	1.1227	3.68979	3.679	< .001
alcohol	0.03271	0.00601	0.0209	0.04451	5.443	< .001
fumador	-0.02616	0.01286	-0.0514	-9.26e-4	-2.034	0.042
educacion	-0.00547	0.02149	-0.0476	0.03670	-0.255	0.799
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.67546	0.11721	-1.9055	-1.44548	-14.295	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.92891	0.07817	-2.0823	-1.77551	-24.674	< .001
Muy baja – <18000	-2.77798	0.07942	-2.9338	-2.62213	-34.977	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.31216	0.07828	0.1586	0.46577	3.988	< .001
>85 – 65-74	0.64875	0.07930	0.4931	0.80435	8.181	< .001
PM2.5	-0.19434	0.09809	-0.3868	-0.00188	-1.981	0.048

^a Represents reference level

Tabla A49: Autocorrelación PM_{2.5} IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0603	1.88	0.030

Tabla A50: Colinealidad PM_{2.5} IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.29	0.775
fumador	1.84	0.542
educacion	1.02	0.980
Sexo	1.82	0.550
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	1.000
PM2.5	1.27	0.785

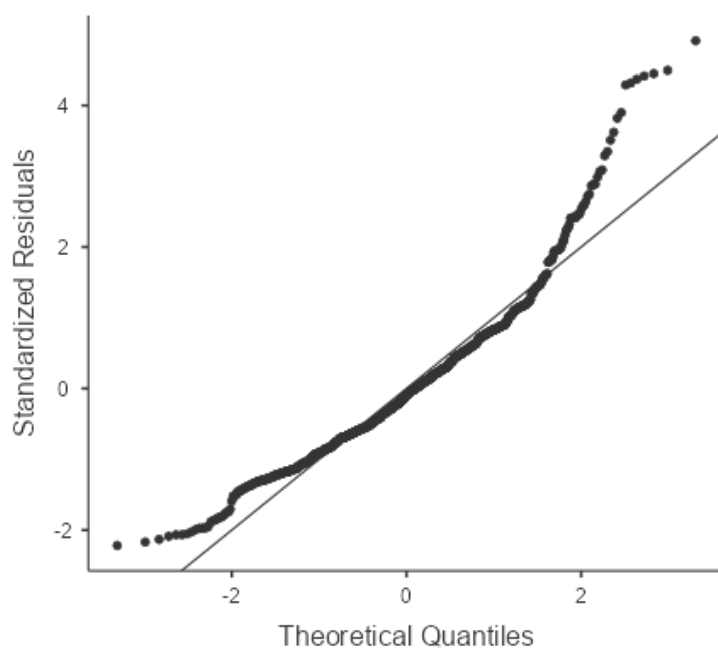


Figura A44: Q-Q plot de los residuos PM_{2.5} IAM

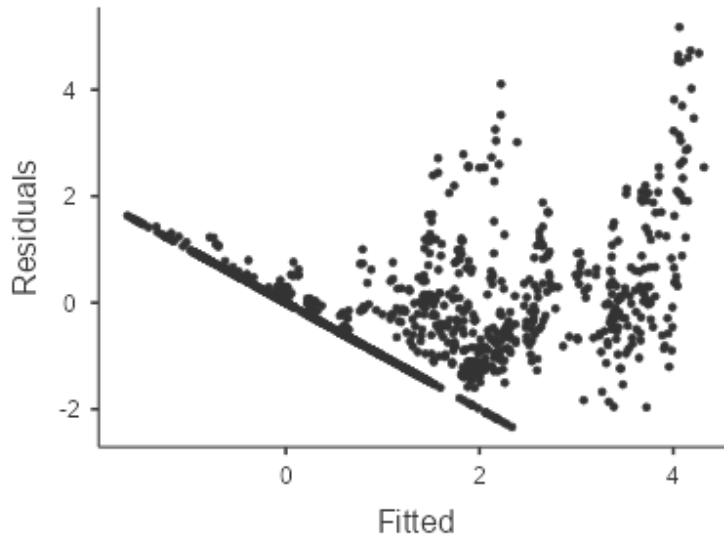


Figura A45: Residuales vs Fitted $PM_{2.5}$ IAM

Tabla A51: Correlación lineal PM_{10} IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.4650	0.61364	1.2611	3.6689	4.01705	< .001
alcohol	0.0412	0.00510	0.0312	0.0512	8.08120	< .001
fumador	-0.0325	0.00992	-0.0520	-0.0130	-3.27572	0.001
educacion	-0.0631	0.02112	-0.1046	-0.0217	-2.98925	0.003
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5608	0.09242	-1.7421	-1.3795	16.88843	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8101	0.06888	-1.9453	-1.6750	26.27921	< .001
Muy baja – <18000	-2.4827	0.07080	-2.6216	-2.3438	35.06550	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.2948	0.06934	0.1587	0.4308	4.25082	< .001
>85 – 65-74	0.5072	0.07051	0.3689	0.6456	7.19305	< .001
PM10	5.05e-4	0.06088	-0.1199	0.1189	-0.00830	0.993

^a Represents reference level

Tabla A52: Autocorrelación PM₁₀ IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0523	1.89	0.032

Tabla A53: Colinearidad PM₁₀ IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.02	0.979
fumador	1.63	0.614
educacion	1.14	0.877
Sexo	1.62	0.619
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
PM10	1.15	0.873

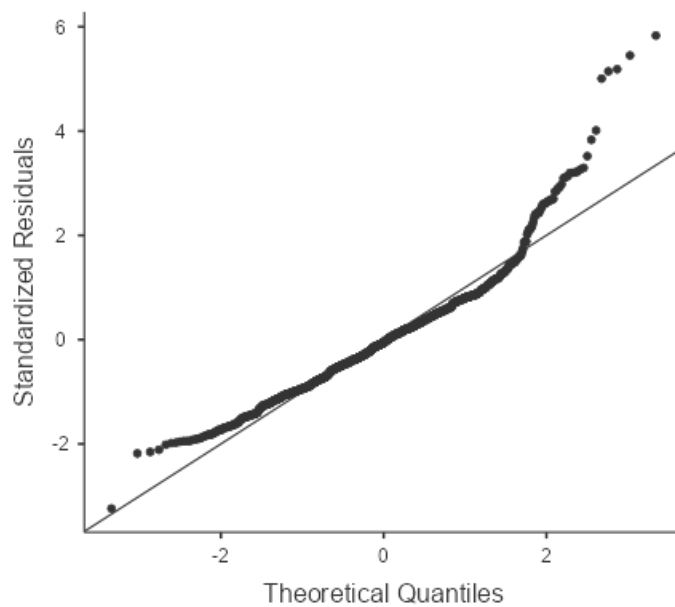


Figura A46: Q-Q plot de los residuos PM₁₀ IAM

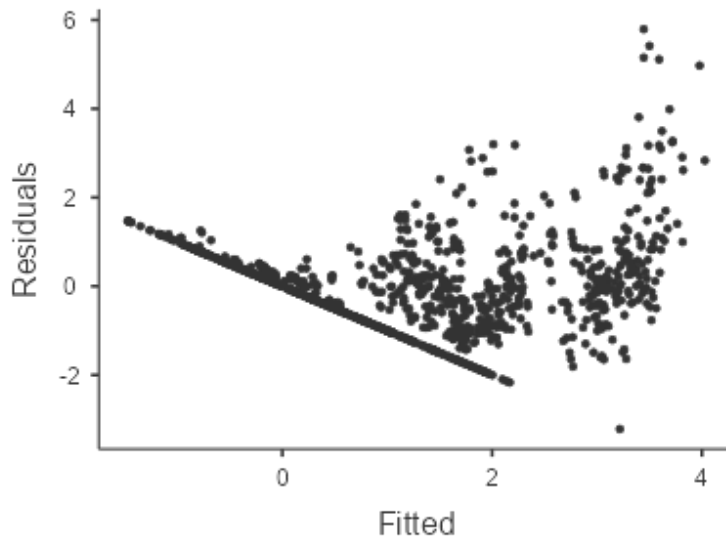


Figura A47: Residuales vs Fitted PM_{10} IAM

Tabla A54: Correlación lineal SO_2 IAM

Model Coefficients - Prevalencia

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.3790	0.54097	1.3176	3.44031	4.398	< .001
alcohol	0.0419	0.00496	0.0321	0.05160	8.435	< .001
fumador	-0.0285	0.01036	-0.0488	-0.00817	-2.750	0.006
educacion	-0.0631	0.01931	-0.1010	-0.02518	-3.266	0.001
Sexo:						
Mujer – Hombre	-1.5351	0.09642	-1.7243	-1.34590	-15.920	< .001
Nivel de Renta (€ /año):						
>18000 – <18000	-1.8591	0.06975	-1.9959	-1.72222	-26.654	< .001
Muy baja – <18000	-2.5255	0.07153	-2.6658	-2.38517	-35.307	< .001
Edad:						
75-84 – 65-74	0.3004	0.07021	0.1626	0.43812	4.278	< .001
>85 – 65-74	0.5265	0.07125	0.3867	0.66629	7.390	< .001
SO2	-0.0939	0.17053	-0.4284	0.24071	-0.550	0.582

^a Represents reference level

Tabla A55: Autocorrelación SO₂ IAM

Durbin–Watson Test for Autocorrelation

Autocorrelation	DW Statistic	p
0.0603	1.88	0.022

Tabla A56: Colinearidad SO₂ IAM

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
alcohol	1.03	0.975
fumador	1.69	0.593
educacion	1.02	0.982
Sexo	1.67	0.600
Nivel de Renta (€ /año)	1.00	0.999
Edad	1.00	0.999
SO ₂	1.04	0.965

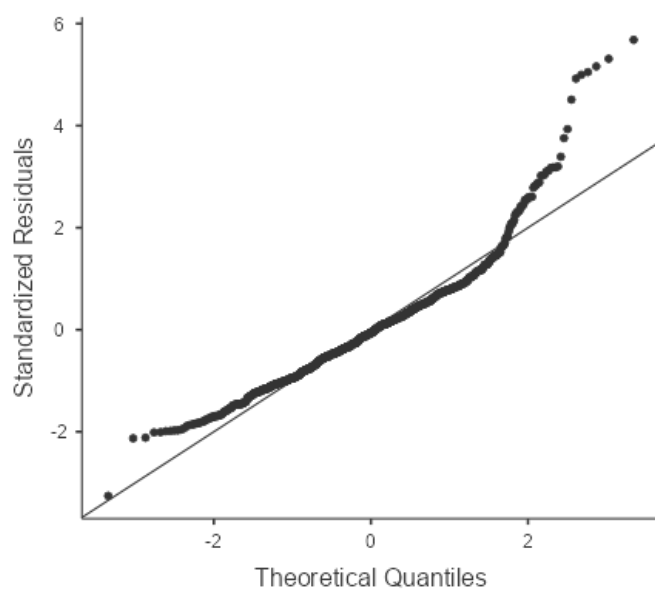


Figura A48: Q-Q plot de los residuos SO₂ IAM

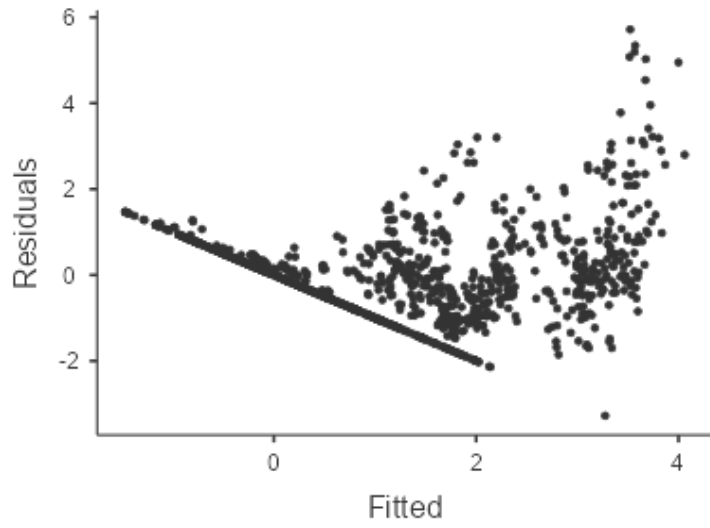


Figura A49: Residuales vs Fitted SO₂ IAM



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Estudio ecológico de la asociación entre exposición a contaminación atmosférica y salud cardiovascular

ALUMNO/A: Alejandra Sala Juste

DNI: 26754480-Y

PROFESOR/A TUTOR/A: Juana María Delgado Saborit

JUANA
MARIA|
DELGADO|
SABORIT

Firmado digitalmente por JUANA
MARIA|DELGADO|SABORIT
Fecha: 2022.05.22 06:35:46 +01'00'

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):