



UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE CIÉNCIAS BIOLÓGICAS

Doctorado en Contaminación, Toxicología y Sanidad Ambiental

TESIS DOCTORAL

**EXPOSICIÓN A TEMPERATURAS
EXTREMAS Y RIESGO DE PARTO
PRETÉRMINO EN VALENCIA**

Presentada por:

Ana María Vicedo Cabrera

Dirigida por:

Profesor Dr. Ferran Ballester Díez

Profesora Dra. Carmen Íñiguez Hernández

Mención Internacional de Título de Doctorado

Valencia, 2013



Valencia, 17 de diciembre de 2013

Dr. Ferran Ballester Díez, con DNI 19877175T, Profesor Titular del Departamento de Enfermería de la Universidad de Valencia

Carmen Íñiguez Hernández, con DNI 7550633D, Profesora Asociada del Departamento de Enfermería de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN

Que Dña. Ana María Vicedo Cabrera, licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia, y Doctoranda del Programa (3108), “Contaminación, Toxicología y Sanidad Ambientales”, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis titulada “*Exposición a temperaturas extremas y riesgo de parto pretérmino en Valencia.*”, y que ésta reúne, a nuestro juicio, los requisitos de calidad y rigor científico suficientes para su exposición y defensa con el fin de la obtención del título de Doctor, por lo cual, autorizamos su presentación.

Y para que así conste a los efectos pertinentes, firman el presente documento.

Prof. Dr. Ferran Ballester

Prof. Dra. Carmen Íñiguez

*A todos los jóvenes investigadores que, como yo, soñamos
en que algún día podremos dedicar -dignamente- nuestra vida
a la **ciencia**.*

I. PREFACIO

Existe en la actualidad dentro de la comunidad científica internacional un creciente interés en el estudio de las consecuencias -presentes y futuras- del cambio climático, una amenaza que afecta al sistema terrestre en todas las escalas y que, por tanto, también impacta de forma importante sobre la salud humana. Desde hace más de una década se vienen diseñando y aplicando políticas de prevención dentro del ámbito de la salud pública con el objetivo de mitigar el efecto en salud de los eventos extremos meteorológicos provocados por el calentamiento global.

La puesta en marcha de proyectos de investigación que proporcionen evidencias científicas como base para implementar los sistemas de alerta y de prevención es crucial para la consecución del objetivo final de disminuir el impacto del cambio climático sobre la salud de la población. A este respecto, el proyecto europeo PHASE (*Public Health Adaptation Strategies to Extreme Weather Events*), en el que se enmarca el presente trabajo de tesis doctoral, tiene como objetivo principal el de proporcionar al sector de la salud pública guías basadas en la evidencia para mejorar la capacidad de adaptación de la población y reducir los riesgos de salud frente a los eventos extremos meteorológicos. Dentro del grupo de trabajo número 8, que trata de identificar los grupos de población vulnerables a los eventos extremos meteorológicos, se ha desarrollado la investigación epidemiológica que se presenta a continuación con el fin de explorar el efecto de las temperaturas extremas sobre la salud de las mujeres embarazadas, más concretamente, en el riesgo de parto prematuro, en la población de la zona metropolitana de la ciudad de Valencia.

Lejos de ser un tema suficientemente estudiado, el efecto de la temperatura sobre la población embarazada ha sido objeto de diferentes trabajos desde finales del siglo pasado, pero hasta la fecha no se ha logrado alcanzar un consenso al respecto. Este trabajo trata a fondo esta problemática, con un abordaje o metodología de análisis de base establecida dentro el proyecto PHASE, pero que además incorpora aportaciones propias de este estudio, tanto desde el punto de vista estadístico como epidemiológico, que *a priori* supondrían un avance en el estudio del efecto de las temperaturas extremas sobre el riesgo de prematuridad.

Se presenta inicialmente una breve introducción abordando los aspectos principales del cambio climático, su impacto (pasado, presente y futuro) sobre la salud junto con una breve revisión de las evidencias publicadas hasta la fecha del efecto de las temperaturas extremas en la mujer embarazada. A continuación, se detalla la metodología estadística aplicada, así como los resultados principales obtenidos. Y finalmente se lleva a cabo la discusión de las evidencias extraídas, limitaciones y fortalezas del trabajo, así como se comenta las perspectivas futuras y las implicaciones dentro del ámbito de la salud pública.

Por tanto, la realización de la presente tesis doctoral constituye una oportunidad para poder profundizar en el estudio de la exposición a temperaturas extremas en la zona metropolitana de Valencia dentro del marco general establecido por el proyecto PHASE, y en un potencial grupo de población vulnerable como es el de las mujeres embarazadas. Su objetivo final es el de aportar con nuestros resultados evidencias que junto con las ya publicadas al respecto supongan una potencial herramienta científica para la realización e implementación de propuestas, políticas y programas de prevención frente a los eventos meteorológicos extremos dentro del ámbito de la salud pública.

El trabajo de esta Tesis Doctoral ha sido realizado gracias a la subvención concedida por la Agencia Europea para la Salud y el Consumo dentro del Programa de Salud de la Unión Europea 2008-2013 al proyecto de investigación PHASE (Public Health Adaptation Strategies to Extreme Weather Events).

Una parte de este trabajo fue presentada como comunicación oral en la XXXI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología en Granada en septiembre de 2013. En ella, ésta fue premiada como una de las diez mejores comunicaciones presentadas por investigadores jóvenes.

II. AGRADECIMIENTOS

Se suele decir que cuando pasas por experiencias 'menos buenas' aprendes a valorar las cosas de una manera diferente. Posiblemente este es mi caso... La vida, y más cuando eres joven, te da lecciones todos los días. Una de las principales que he aprendido es que si tienes confianza en algo, en alcanzar una meta, los obstáculos que vas encontrando en tu camino, más que frenarte, son puntos de apoyo con los cuales coger más fuerza para seguir adelante. Durante esta etapa he crecido no sólo profesionalmente sino también en el terreno personal. Ahora, que ya estoy en el final de esta etapa, echo la vista atrás y sólo veo a todas aquellas personas a las que les debo este trabajo y unas sinceras líneas de agradecimiento.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis Ferran Ballester y Carmen Iñiguez, por haberme dado la oportunidad en su día de poder trabajar con ellos. Por vuestros (sabios) consejos, y por haberme dedicado parte de vuestro tiempo, que no es poco. Es siempre un placer trabajar junto a muy buenos profesionales, pero aún lo es más cuando se trata de excelentes personas. He aprendido muchísimo durante este tiempo, más de lo que me vi capaz en un principio, la verdad, y os lo debo a vosotros.

A Carmen Barona (Dirección General de Salud Pública) y a Jose Ángel Núñez (Agencia Estatal de Meteorología) por habernos proporcionado tan valiosos datos (y de tan buena calidad) con los cuales ha sido posible la realización de esta tesis, y por estar siempre disponibles para responder a nuestras cuestiones/demandas.

A los profesores Annibale Biggeri y Dolores Catelan, por haberme abierto las puertas de su grupo de investigación en Florencia, por vuestro incondicional apoyo y ayuda, y sobretodo, por vuestra generosidad. Grazie mille.

A mis compañeros, y amigos, del despacho. Olga, Mario, Sabrina, Ana, Clara, Clemente, Amparo C, Amparo F, Mariajo, Marisa... y a los demás que han ido pasando por nuestra área. Por esos 'brunchs' en horario americano, esos bocadillos de voladores de los viernes... me quedo con el saco de anécdotas y risas de estos

meses que han ayudado a que esta época sea mucho más llevadera. En especial, quería decirte a ti, Marisín, millones de gracias por estar siempre a mi lado. Eres una gran persona, y aunque tú a veces no te lo creas, un gran investigadora, de la que he aprendido muchísimo.

A Natalia, contigo empecé codo a codo en este mundo (no sólo en sentido figurado, por el reducido espacio en el que trabajábamos). Juntas pasamos por muchas experiencias, buenas y menos buenas, aprendimos una de la otra (yo más de ti) y supimos hacer frente a las dificultades que se interpusieron en nuestro camino. Si no hubiera sido por ti y por el resto de chicas del despacho (Rache y Albo) habría tirado la toalla hace mucho tiempo. Aprendí con vosotras a sacar lo mejor de lo peor, a reír cuando más ganas tienes de llorar, y principalmente a creer en una misma. Algún día volveremos a trabajar juntas...

A mi hermano, por tus consejos (y tus correcciones del inglés). Supongo que el criarse con un hermano mellizo 'crack' en los estudios tiene algo que ver con mi carácter competitivo de hoy en día. A mis padres, por no haber dejado de confiar en mí en ningún momento, por ser un ejemplo de esfuerzo, trabajo y perseverancia. Y especialmente a ti mami, por hacerme un 'clon' de ti (mi 'cabezonismo' ha sido clave), y por no haberme condicionado nunca en la elección de mi camino (a costa de tu jubilación). A mi mejor amiga Ángela, porque has sido, eres y serás uno de los pilares más importantes de mi vida.

Y a ti Alex, porque no ha habido día en el que no haya recibido una palabra tuya de ánimo, aun estando a miles de kilómetros de distancia. Por comprender mi trabajo, por valorarme, y hacerme ver cada día que no hay meta inalcanzable si confías en ti mismo.

...de corazón, mil gracias a todos.

III. LISTADO DE ACRÓNIMOS

AEMET	Agencia Estatal de Meteorología
CEAM	Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo
CO	Monóxido de carbono
DLM	Modelos de retardos distribuidos
DLNM	Modelos no lineales de retardos distribuidos
GAM	Modelos aditivos generalizados
GCV	Criterio de validación cruzada generalizada
gl	Grados de libertad
GLM	Modelos lineales generalizados
HI	Heat index
HWa	Episodio de ola de calor definido con percentiles anuales
HWm	Episodio de ola de calor definido con percentiles anuales
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPCC	Panel Intergubernamental de Expertos en Cambio Climático
Loess	Locally-weighted smoothers
MAT	Temperatura aparente máxima
MedT	Temperatura media
MinT	Temperatura mínima
NO₂	Dióxido de nitrógeno
O₃	Ozono
OMS	Organización Mundial de la Salud
PHASE	Public Health Adaptation Strategies to Extreme Weather Events
PHEWE	Assessment and prevention of acute health effects of weather conditions in Europe
PM10	Partículas en suspensión de diámetro menor a 10 micras
ppb	Partes por billón
ppm	Partes por millón
PST	Partículas totales en suspensión
RAMS	Regional Atmospheric Modeling System
RR	Riesgo relativo
SREX	Special Report on Managing the Risks of Extreme Events and Disaster to Advance Climate Change Adaptation
WMO	World Meteorological Organization

IV. RESUMEN

Antecedentes y objetivos

Durante las últimas décadas se ha observado un cambio en los patrones de temperatura y de determinados fenómenos meteorológicos debido al cambio climático. En el futuro se prevé además que dichas condiciones climáticas se agraven, consistentes por ejemplo con un aumento en la frecuencia, duración e intensidad de los eventos extremos de temperatura debido al calentamiento global. Existe una creciente preocupación en la comunidad científica acerca de los efectos que dichos episodios meteorológicos pueden provocar sobre la salud humana. Paralelamente, la prematuridad al nacer supone una de las principales causas de muerte infantil en todo el mundo y está asociada a la aparición de comorbilidades durante los primeros años de vida y de secuelas durante la etapa adulta. Dada la importancia que supone el periodo perinatal para el desarrollo normal del neonato a lo largo de su vida, los posibles factores de riesgo que afectan la salud de la mujer embarazada han sido objeto de estudio, especialmente durante las últimas décadas. Sin embargo, las evidencias científicas respecto al efecto de la exposición a temperaturas elevadas sobre la mujer embarazada son limitadas. El objetivo del presente trabajo es examinar la relación entre la exposición a temperaturas elevadas y el aumento de nacimientos prematuros en la zona metropolitana de Valencia durante la estación cálida del periodo 2006-2010.

Metodología

Se recogió información los nacimientos ocurridos durante la estación cálida (Mayo-Septiembre) del periodo 2006-2010 en la zona metropolitana de la ciudad de Valencia (N=18.026). Se obtuvo los datos de variables meteorológicas registradas en la estación del Aeropuerto de Manises, así como los diarios niveles de dióxido de nitrógeno, ozono y partículas en suspensión registrados en diferentes monitores situados en la zona de estudio. Se llevó a cabo un análisis de series temporales mediante modelos aditivos generalizados con regresión de tipo quasi-Poisson. Como confusores se introdujeron los términos de estacionalidad y largo periodo, día de la

semana, vacaciones y otras variables meteorológicas (presión atmosférica y humedad relativa). La selección del modelo se realizó en base al criterio de validación cruzada generalizada. Se incluyeron funciones flexibles en forma de splines naturales en ambas dimensiones de la relación y estructura de los retardos.

Se estimó el efecto de la temperatura en el riesgo de prematuridad a través de tres indicadores diferentes (temperatura aparente máxima, temperatura mínima y temperatura media diaria) en una ventana temporal de hasta tres semanas antes del parto mediante modelos no-lineales de retardos distribuidos. Para los valores de temperatura se estableció como referencia el valor de la mediana de la serie anual completa, y se estimó los riesgos relativos específicos para cada día de retardo en los percentiles 50, 90 y 99 de las series en la estación cálida. Se evaluó la asociación entre temperatura y riesgo de prematuridad en cada rango de temperatura entre los percentiles seleccionados. Se analizó el efecto de los episodios de ola de calor según la definición de EuroHeat, pero utilizando los percentiles de la distribución anual y mensual de temperaturas. Se aplicó un denominador con la población a riesgo corregido por la distribución de la edad gestacional de ésta en cada día. Se observó si el efecto principal de temperatura se modificaba al introducir los niveles de contaminación atmosférica en el modelo.

Resultados

Se ha obtenido un efecto inmediato con un aumento del riesgo de prematuridad de hasta casi el 30% durante los 2-3 días siguientes a la exposición a una temperatura aparente máxima superior al percentil 90. Estimaciones similares se han obtenido para la temperatura media. Para la temperatura mínima, se ha observado un incremento menor del riesgo pero un poco más duradero en el tiempo consistente en un incremento del 10% entre los 3 a 6 días después de alcanzarse valores extremos.

Se observan diferencias en el patrón de distribución del efecto global de la temperatura en cada uno de los intervalos e indicadores de temperatura evaluados, con un efecto inmediato para el intervalo de temperatura aparente máxima más suave, mientras que para el rango más alto se obtiene un incremento del riesgo de prematuridad más retardado y de menor magnitud. El efecto inmediato observado en el análisis principal para temperatura mínima se obtiene sólo para el intervalo más suave. Mientras que se obtienen tres patrones claramente diferentes en el caso de la

temperatura media, con un efecto inmediato para el más suave, y efectos de similar magnitud pero más retardados para exposiciones más extremas, mientras que no se observan cambios en el riesgo de prematuridad para valores de temperatura en el intervalo intermedio.

No se observan efectos consistentes de los episodios de ola de calor. Sin embargo, los resultados sugieren un posible efecto de la exposición a días de calor extremo persistente. La introducción de contaminantes en el modelo no modificó el efecto principal de la temperatura.

Conclusiones

La exposición a temperaturas elevadas se asoció a un aumento del riesgo de parto prematuro durante las tres semanas siguientes. Se encontró variabilidad en la magnitud y el retardo de las estimaciones del riesgo de prematuridad en función del nivel de temperatura alcanzado y del indicador de temperatura utilizado.

Es necesaria la realización de futuros trabajos para avanzar en el conocimiento respecto al efecto de las temperaturas extremas sobre la salud de la mujer embarazada y el desarrollo fetal. Debido a las condiciones climáticas, ambientales y sociodemográficas específicas en cada lugar, y a la adaptación de las personas a las condiciones ambientales habituales en las que viven, los estudios deben realizarse sobre poblaciones concretas. De esta manera, se podrá obtener evidencias concluyentes para la realización de propuestas en materia de salud pública a los diferentes decisores, y con el objetivo final de diseñar planes de prevención específicos para el grupo de población de mujeres embarazadas que podrían ser potencialmente más vulnerables.

ABSTRACT

Title: Exposure to high temperatures and the risk of preterm birth

Background and objectives

In recent decades there has been a change in temperature and certain weather events patterns due to climate change. Future climate is predicted to have more intense, longer lasting and frequent extreme heat episodes due to global warming. There is growing concern in the scientific community about the effects that these weather events can cause on human health. Similarly, prematurity at birth is a major cause of infant death worldwide and is associated with the onset of comorbidities during the first years of life and sequelae in adulthood. Given the importance of the perinatal period for the normal development of the baby throughout his life, in recent decades the potential risk factors that can affect pregnant women's health have been studied. However, scientific evidence regarding the effect of exposure to elevated temperatures on pregnant women is limited. The aim of this work is to examine the relationship between exposure to elevated temperatures and the increase of premature births in the metropolitan area of Valencia during the warm season of 2006-2010.

Methodology

Data of births occurred during the warm season (May-September) of 2006-2010 in the metropolitan area of the city of Valencia (N = 18,026) was collected. We gathered meteorological data registered at Manises Airport station, along with daily levels of nitrogen dioxide, ozone and particulate matter of different monitors located in the study area. We conducted a time series analysis using generalized additive models with quasi-Poisson regression. As confounding variables, we introduced the terms of seasonality and long-term trend, day of week, holidays and other meteorological variables (atmospheric pressure and relative humidity). Model selection was performed based on the generalized cross-validation criterion. Flexible functions were included with natural splines in both dimensions of the relationship and lag structure.

Using nonlinear distributed lag models we estimated the effect of temperature on the risk of prematurity through three different indicators (daily apparent maximum temperature, minimum temperature and mean temperature) and for heat wave episode in a time window of up to three weeks. The median value of the complete annual series was established as reference, and lag-specific and accumulative relative risks in the percentiles 50, 90 and 99 of the warm season series were estimated. The association between temperature and risk of preterm birth was also evaluated in each temperature range between the selected percentiles. Heat wave effect was assessed based on the definition of EuroHeat using the percentile cutoffs of both the monthly and annual temperature distributions. We applied as denominator the pregnancies at-risk corrected for its gestational age distribution in each day. We evaluated whether the main effect of temperature was modified by introducing the levels of air pollutants in the model.

Results

We observed an immediate effect with an increased risk of preterm birth up to 30% 2-3 days after exposure to maximum apparent temperatures above the 90th percentile. Similar estimates were obtained for the average temperature. For minimum temperature, a milder and long-lasting effect was obtained with an increase up to 10% in the risk 3-6 days after exposure to extreme values.

The results show differences in the distribution pattern of the overall effect of temperature on each of the intervals and temperature indicators evaluated, with an immediate effect for milder interval of maximum apparent temperatures, whereas a more delayed effect with lower magnitude for the extreme interval. The immediate effect observed in the main analysis of minimum temperature was only obtained in the milder interval. And three different patterns were obtained in the case of average temperature, with an immediate effect in the milder interval, and a more delayed but similar magnitude for more extreme exposures 3 weeks before childbirth, whereas no changes in preterm risk was observed for values in the intermediate interval.

No consistent effects for the exposure to heat wave episode were obtained, but our results suggested a possible effect of the days with most extreme persistent temperatures during the warm season. The introduction of pollutants into the model did not alter the main effect of temperature.

Conclusions

The exposure to extreme temperatures was associated with an increased risk of preterm birth in the next three weeks. The risk of preterm birth varied in magnitude and delay according to the range of temperatures and the indicator.

Further research is needed to advance knowledge about the effect of extreme temperatures on the health of pregnant woman. Due to the specific meteorological, environmental and socio-demographic conditions, and the adaptation that local people experience to the usual climatic conditions, studies should be performed in specific locations. Hence, conclusive evidences should be obtained with the aim of making proposals to stakeholders in the field of public health, with the ultimate goal of designing specific prevention and mitigation plans for the potentially vulnerable population group of pregnant women.

V. ÍNDICE

I. Prefacio	
II. Agradecimientos	
III. Listado de acrónimos	
IV. Resumen - abstract	
V. Índice	
1. Introducción.....	1
El Cambio Climático.....	3
Efectos de la exposición a temperaturas elevadas u olas de calor en la salud humana.....	21
La Salud Pública y los eventos extremos de temperatura.....	27
Las temperaturas extremas y el embarazo.....	34
El proyecto PHASE.....	45
2. Justificación.....	47
3. Hipótesis.....	51
4. Objetivos.....	55
5. Metodología.....	59
Datos recogidos.....	61
Análisis descriptivo de las series.....	70
Análisis del efecto de la temperatura sobre el riesgo de parto prematuro....	72
6. Resultados	101
Análisis descriptivo general de la población de estudio.....	103
Análisis descriptivo general de la serie de variables ambientales.....	133
Análisis del efecto de la exposición a temperaturas elevadas y el riesgo de parto prematuro.....	155
7. Discusión.....	179
Principales resultados.....	183
Fortalezas y limitaciones.....	193
Resumen – futuros pasos.....	202
Importancia en Salud Pública.....	204
8. Conclusiones - conclusions.....	209
9. Bibliografía.....	215
10. Listado de tablas y figuras.....	233
11. Anexo.....	243

1. INTRODUCCIÓN

El Cambio Climático

El calentamiento del sistema climático de la Tierra es inequívoco. Las observaciones obtenidas durante los últimos 150 años muestran un aumento de la temperatura global del aire y de los océanos, expansión de la fusión de la nieve y hielo, y el crecimiento generalizado del nivel del mar (Figura 1.1)(IPCC 2007).

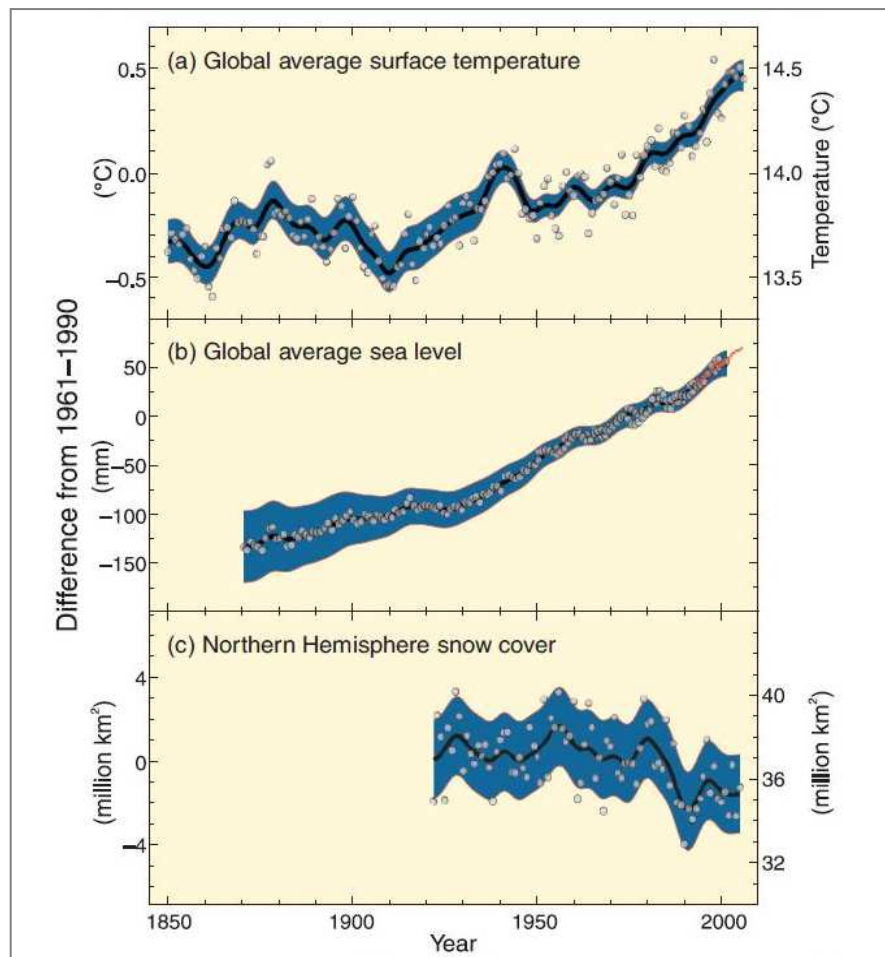


Figura 1.1. Cambios observados en (a) temperatura global de la superficie de la Tierra, (b) nivel del mar, (c) cubierta de nieve en el hemisferio norte. Todas las diferencias son relativas a la tendencia a largo plazo estimada a partir de las observaciones en el periodo 1961-1990. Las curvas de suavizado representan los valores medios por década, mientras que los círculos son los valores anuales (Extraída de IPCC 2007).

Cambio climático se refiere a un cambio en el estado del clima que puede ser identificado por cambios en la media y/o en la variabilidad de sus propiedades, y que persiste durante un periodo extenso, normalmente décadas o más tiempo. Es decir, es todo cambio en el clima en el tiempo, sea debido a la variabilidad natural o un resultado de la actividad humana (IPCC 2007).

El cambio climático constituye una amenaza global, que afecta en mayor o menor medida a todo el planeta, alterando los ciclos naturales, ecosistemas, y seres vivos, incluido el ser humano. Por lo que es primordial actuar de forma conjunta para poder abordarlo y así frenar sus efectos sobre la población mediante la realización de estudios para evaluar de forma detallada todo el proceso de cambio, su dinámica y evolución con el objetivo de poder actuar con la mayor información posible de la manera más eficaz y coherente. Es por ello que en 1988 se creó el Panel Intergubernamental de Expertos en el Cambio Climático (*Intergovernmental Panel of Climate Change*, IPCC), a partir de la Organización Meteorológica Mundial (*World Meteorological Organization*, WMO) y el Programa Ambiental de las Naciones Unidas (*United Nations Environment Programme*). Es el principal organismo internacional para el estudio del cambio climático, cuyo objetivo es proporcionar al mundo una visión científica clara sobre las evidencias acerca de éste y sus posibles impactos ambientales y socioeconómicos. Desde 1990, el IPCC produce una serie de informes de evaluación (*Assessment Reports*), informes especiales (*Special Reports*), documentos técnicos (*Technical Papers*), y otros trabajos que se han convertido en estándares de referencia, utilizados ampliamente por los decisores, científicos y otros expertos. Gran parte de los datos presentados en la presente sección hacen referencia a los resultados y conclusiones obtenidas en dichos informes (<http://www.ipcc.ch/>).

CAUSAS DEL CAMBIO CLIMÁTICO. EL EFECTO INVERNADERO

El clima es consecuencia del equilibrio que se produce en la interacción entre la atmósfera, la superficie terrestre, la nieve, el hielo, los océanos y otros elementos de agua, y los seres vivos, siendo el flujo de radiación solar quien gobierna estos procesos de intercambio, y todos ellos conforman el llamado sistema climático. Éste evoluciona en el tiempo bajo la influencia de su propia dinámica interna y por cambios en los factores externos que afectan al clima, llamados más comúnmente forzamientos o *forcings*. A este respecto, se consideran tanto los fenómenos naturales (ej. Erupciones volcánicas), como aquellos de origen antropogénico que afectan a la composición de la atmósfera (Le Treut. et al. 2007; Solomon et al. 2007).

Es por tanto que cualquier alteración en los elementos que forman parte del sistema climático modifica el equilibrio natural alterando su balance energético, y con ello la temperatura y así las condiciones climáticas de la biosfera. Existen tres formas fundamentales para modificar el balance de radiación solar: 1) cambios en el flujo de entrada de radiación; 2) cambios en la fracción de radiación solar que es reflejada (llamada albedo, por ejemplo, cambios en la nubosidad o vegetación), y 3) alteraciones en la radiación de onda larga desde la Tierra hacia el espacio (ej. cambio en las concentraciones de gases invernadero de la atmósfera)(IPCC 2007).

La mezcla de gases que forman la atmósfera permite que entre parte de la radiación solar. Esta radiación, que es de onda corta, calienta la superficie terrestre, y parte de ella es reflejada. Como la atmósfera es en gran parte transparente, no absorbe toda la radiación solar y emite una parte pero en forma de onda larga. Esta radiación es absorbida por los gases de la atmósfera (gases de efecto invernadero). Como consecuencia de esta absorción se produce un calentamiento en las capas bajas de la atmósfera que hace posible la vida en el planeta. Este efecto es conocido como efecto invernadero natural. Sin estos gases, la vida tal como la conocemos no sería posible, ya que el planeta sería un lugar frío y yermo. Así, el efecto invernadero, que ocurre de forma natural en la atmósfera, proporciona una temperatura sobre la Tierra unos 35°C superior a la que correspondería por su distancia al Sol (Le Treut. et al. 2007).

Durante los dos últimos siglos, la actividad humana ha dado lugar a una gran incorporación a la atmósfera de gases de efecto invernadero, en especial dióxido de carbono, alterando su composición y provocando lo que se conoce como efecto invernadero inducido o de origen antropogénico, y que es el responsable del calentamiento atmosférico global, del cambio climático (Le Treut. et al. 2007; Solomon et al. 2007).

*El término **efecto invernadero** se refiere a la retención del calor del Sol en la atmósfera de la Tierra por parte de una capa de gases en la misma, entre los que se encuentran el dióxido de carbono, el óxido nitroso y el metano (Le Treut, H., R. Somerville, y U. Cubasch 2007).*

El efecto invernadero en cifras

Según el IPCC, las concentraciones atmosféricas globales de dióxido de carbono, metano y óxido nitroso han aumentado notablemente como resultado de las actividades humanas desde 1750, y en la actualidad exceden los niveles de la era pre-industrial determinados a partir de los núcleos de hielo que almacenan información desde hace miles de años (Forster et al. 2007; Le Treut. et al. 2007).

El dióxido de carbono es el gas invernadero de origen antropogénico más importante. Su concentración aumentó hasta 100 ppm durante los últimos 250 años, desde el valor pre-industrial de 280 ppm a 379 ppm en 2005, superando el rango natural de valores obtenidos en los últimos 650.000 años. Su tasa de aumento fue especialmente mayor en los últimos 10 años (1,9 ppm por año). Supone un crecimiento del 80% desde 1970 a 2004, representando el 77% del total de gases invernadero en 2004. Este incremento se debe principalmente al creciente consumo de combustibles fósiles, y en menor medida al cambio del uso de la tierra.

Por lo que se refiere al metano, su origen es principalmente derivado de la agricultura y consumo de combustibles fósiles. Se ha observado un incremento desde la era pre-industrial de 715 ppb a 1.732 ppb a principios de la década de los 90, y a 1.774 ppb en 2005, excediendo de nuevo el rango natural de valores de los últimos

650.000 años. Sin embargo, la tasa de incremento se ha visto ralentizada durante la última década en comparación con el total de sustancias emitidas, manteniéndose más o menos constante desde 1990.

La concentración global de óxido nitroso ha aumentado de 270 ppb en la era pre-industrial a 319 ppb en 2005, siendo su tasa de incremento aproximadamente constante desde 1980. Más de un tercio de las emisiones de esta sustancia son de origen antropogénico y debido principalmente a la agricultura.

Forzamiento radiativo (*radiative forcing*) es una medida de la influencia que un factor tiene para alterar el balance de entradas y salidas de energía en el sistema atmosférico terrestre y es un indicador de la importancia de un factor como potencial mecanismo de cambio climático. En este trabajo, los valores de forzamiento radiativo son referidos a cambios relativos a las condiciones preindustriales definidos en 1750 y expresado en vatios por metro cuadrado (Forster, P. et al. 2007).

La contribución total de dióxido de carbono, metano y óxido nitroso en términos de forzamiento radiativo es de +2,30 [+2,07 a +2,53] Wm⁻². Este valor para el dióxido de carbono aumentó hasta un 20% desde 1995-2005, el mayor cambio registrado de dicho indicador por década en los últimos 200 años, y es éste gas el que aporta más del 50% del forzamiento radiativo del conjunto de los tres compuestos, con un valor de 1,66 Wm⁻² (Figura 1.2) (Forster et al. 2007).

Además de estos tres gases, existen otros elementos involucrados en el efecto invernadero. Los aerosoles son pequeñas partículas presentes en la atmósfera, de variable tamaño, concentración y composición química. Algunos son emitidos directamente a la atmósfera, y otros son compuestos secundarios que se forman en la atmósfera a partir de otras sustancias. Éstos pueden derivar de procesos naturales o como resultado de la actividad antropogénica, principalmente procedentes del consumo de combustible fósiles y biomasa, incrementando el contenido de compuestos azufrados, orgánicos y humos negros en la atmósfera. Pueden actuar de forma directa en el efecto invernadero a través de la reflexión y absorción de radiación. Así, algunos aerosoles tienen un efecto positivo de calentamiento, mientras que otros un efecto negativo. Sin embargo, la presencia de dichos aerosoles contribuyen a

producir un efecto neto de enfriamiento, con un forzamiento radiativo directo de -0,5 [-0,9 a -0,1]. Además, su presencia influye en el tiempo de vida de las nubes y en las precipitaciones.

Las concentraciones de halocarburos han aumentado principalmente debido a la actividad humana. Dentro de esta familia de compuestos, los más abundantes son los clorofluorocarbonos, que se usaron de forma extensiva como agentes refrigerantes y en otros procesos industriales antes de que se demostrara que emitidos a la atmósfera intervienen en la destrucción de ozono estratosférico, y por tanto, favoreciendo el paso de radiación ultravioleta. Sin embargo, su concentración ha disminuido durante la última década gracias a la instauración de normativas internacionales diseñadas para proteger la capa de ozono. Se calcula que la contribución total de los compuestos halocarburos es de un forzamiento radiativo de 0,337 Wm⁻² según datos hasta 2005, que es ligeramente inferior a lo obtenido en 1998 (0,34 Wm⁻²).

El ozono (O₃) es un gas de efecto invernadero que es continuamente producido y destruido en la atmósfera a través de reacciones químicas. En la troposfera, la acción antropogénica ha provocado un aumento en su concentración con la emisión de monóxido de carbono, hidrocarburos y óxido de nitrógeno, que reaccionan químicamente produciendo el ozono. Se ha estimado un forzamiento radiativo para el incremento de ozono troposférico de +0,35 [+0,25 a +0,65] Wm⁻². Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, los halocarburos intervienen en la destrucción de ozono estratosférico, que forma la capa de ozono la cual es necesaria para protegernos de los rayos ultravioleta del sol. Su contribución en términos de forzamiento radiativo está estimada entorno a -0,12 y 0,07 W m⁻².

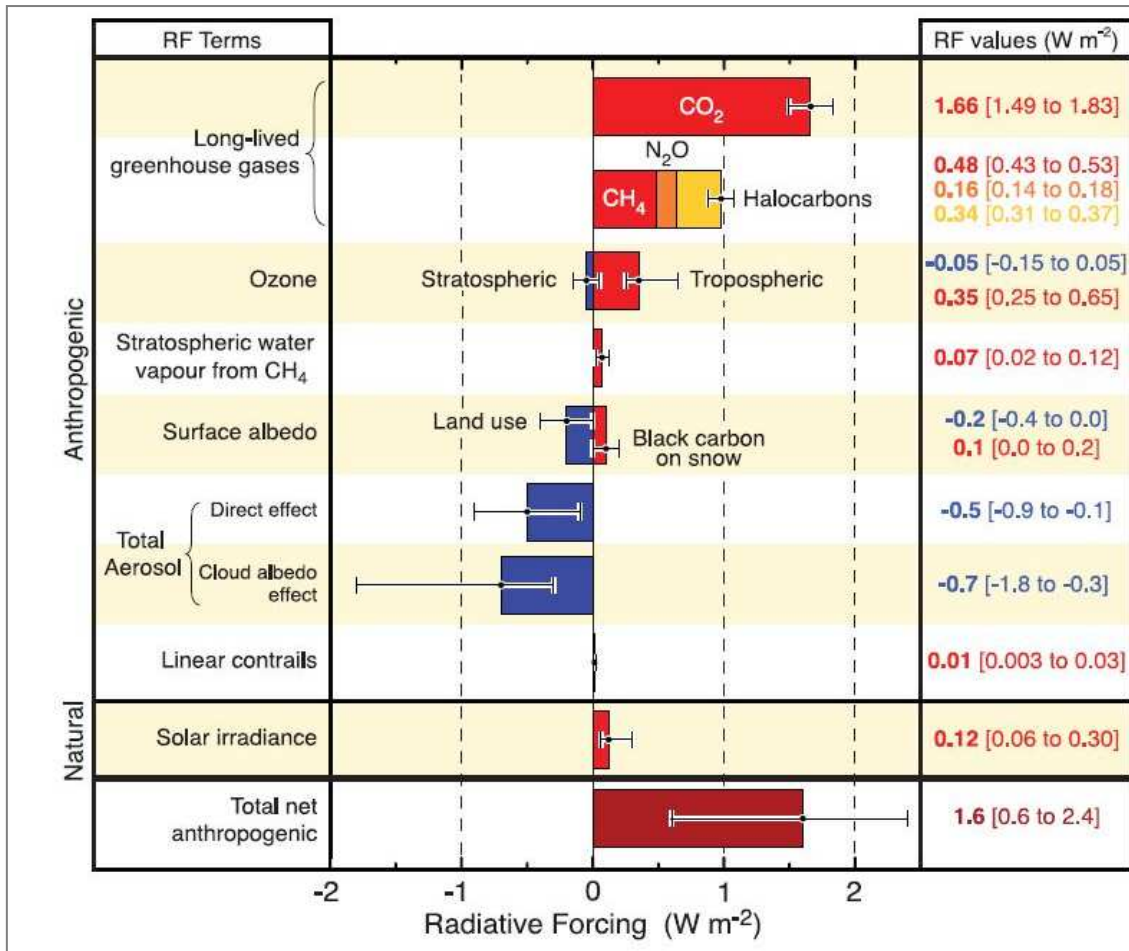


Figura 1.2. Resumen de las contribuciones estimadas al calentamiento global en términos de forzamiento radiativo de los principales elemento que contribuyen al efecto invernadero. (Extraída de Forster et al. 2007).

CONSECUENCIAS DIRECTAS DEL CAMBIO CLIMÁTICO

Incremento de la temperatura de la superficie terrestre

Según el Cuarto Informe del IPCC publicado en 2007 – informe más reciente publicado por este organismo – y siguiendo en la línea de las conclusiones obtenidas en sus anteriores trabajos, la temperatura media global de la superficie de la Tierra (entendida como el promedio de la temperatura del aire en la superficie del suelo y la temperatura de la superficie del mar) ha aumentado desde 1861 (Trenberth et al. 2007). Además, dicho incremento parece haberse acelerado durante los últimos 20 años: la tendencia durante el periodo 1906-2005 es mayor (0,74 [0,56-0,92] °C) de la estimada por el Tercer Informe del IPCC para el periodo 1901-2000 (0,6 [0,4-0,8]°C). Incluso se ha observado que la tendencia lineal durante el intervalo de 50 años del 1956-2005 es casi dos veces mayor que la obtenida para el periodo de 100 años del 1906-2005, conforme se puede observar en la Figura 1.3 (Trenberth et al. 2007).

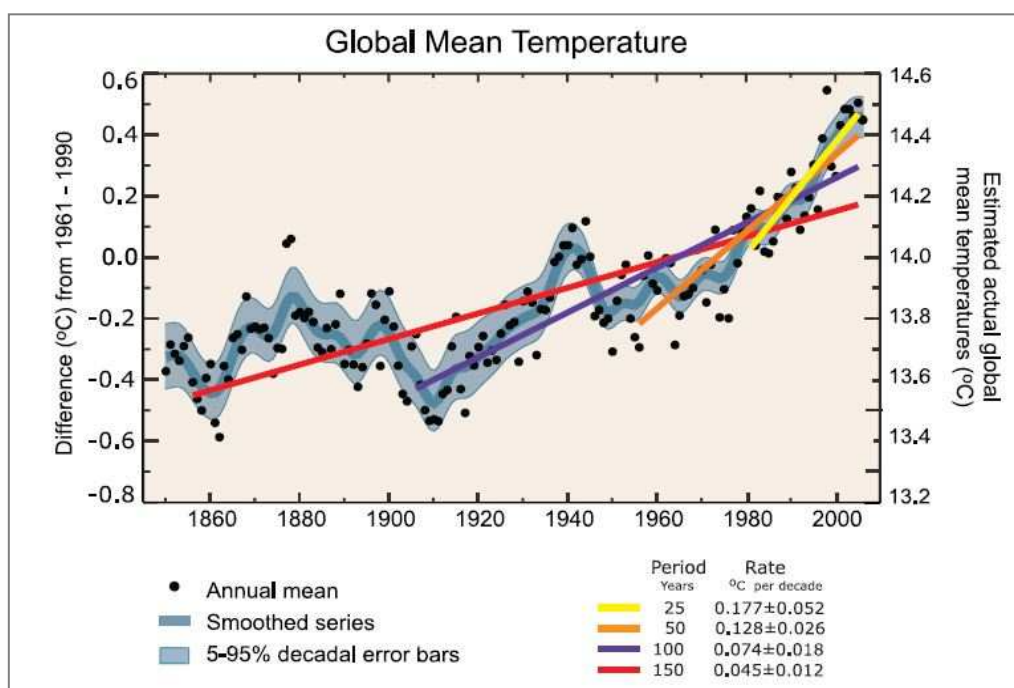


Figura 1.3. Variación de la temperatura de la superficie terrestre con respecto a la tendencia a largo plazo estimada a partir de las observaciones en el periodo 1961-1990. Tendencias estimadas a partir de las observaciones en diferentes periodos (Extraída de Solomon et al. 2007).

Según la Organización Meteorológica Mundial, el periodo 2001-2010 es el más cálido registrado desde las observaciones meteorológicas modernas desde 1850 (WMO 2013) (Figura 1.4). De hecho, nueve de los comprendidos en dicha década, están entre los diez años más calurosos registrados desde 1850. A nivel mundial, el año más caluroso fue el 2010, con una diferencia de 0,54°C sobre el valor de base de 14°C estimado (como tendencia a largo plazo) a partir de las observaciones del periodo 1961-1990.

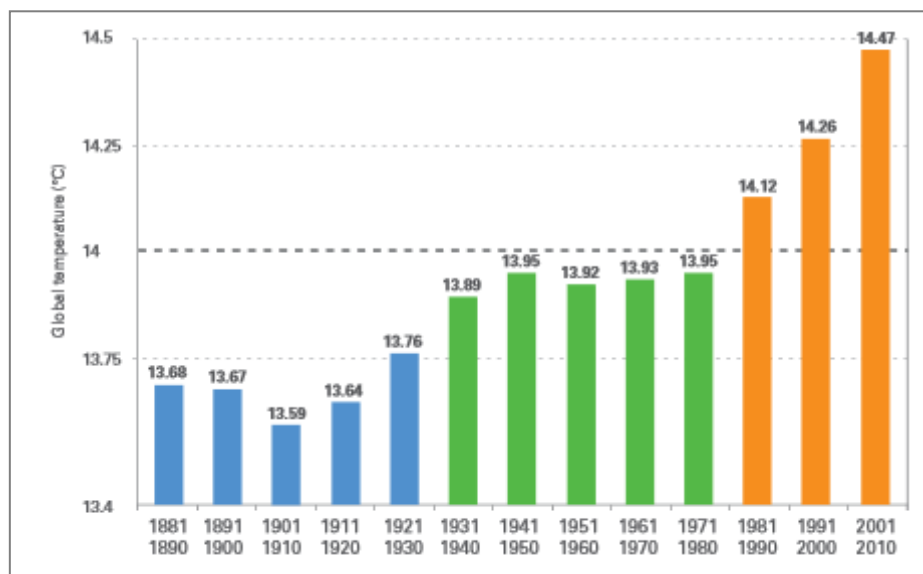


Figura 1.4. Temperatura media por década (valor medio combinado de la temperatura del aire y de la superficie terrestre). La línea horizontal señala el valor medio de la temperatura estimado a largo plazo con los valores registrados durante 1961 a 1990 (14°C) (Extraída de WMO 2013).

Según el Cuarto Informe del IPCC, el aumento de la temperatura es extensivo para toda la superficie terrestre, aunque se ha observado que dichas variaciones son mayores a elevadas latitudes norte (Trenberth et al. 2007). De hecho, la media de las temperaturas en el Ártico ha aumentado por lo menos dos veces más que la media global terrestre durante los últimos 100 años. Además, los datos obtenidos desde 1961 muestran que la media de la temperatura global del océano ha aumentado en profundidades de hasta 3000m y que éstos han tomado el 80% del calor producido por el cambio climático (Trenberth et al. 2007). Por lo que respecta al continente europeo, según la Organización Meteorológica Mundial, experimentamos temperaturas de hasta 1 °C por encima de la tendencia estimada a largo plazo (WMO 2013).

Incremento del nivel del mar

Por otra parte, se ha observado un incremento medio global del nivel del mar de 1,8 [1,3-2,3] mm por año en el periodo 1961-2003, y que aumentó hasta 3,1 [2,4-3,8] mm durante la última década de dicho periodo. Desde 1993 el aumento de la temperatura de los océanos ha contribuido en cerca el 57% del total de las contribuciones individuales estimadas para la elevación del nivel del mar. Un 28% es debido a la disminución de la superficie de los glaciares y de los casquetes polares, y las pérdidas de las capas de hielo aportan el resto. De hecho, nuevas evidencias muestran que las pérdidas en las capas de nieve en Groenlandia y la Antártica han contribuido de forma importante en la elevación del nivel del mar desde 1993 hasta 2003 (Bindoff et al. 2007).

Reducción en la extensión de superficie helada

La disminución en la extensión de la superficie de hielo y nieve es también consistente con el calentamiento global. Los datos obtenidos por satélite desde 1978 muestran que la extensión media anual de hielo del océano Ártico se ha reducido en un 2,7 [2,1 - 3,3] % por década. La extensión máxima estacional del área de suelo congelado ha disminuido en un 7% en el Hemisferio Norte desde 1900, con reducciones en la primavera de hasta 15%. Las temperaturas registradas en la parte superior de la capa de hielo permanente del Ártico han aumentado en general desde la década de los 80 hasta 3°C. Aunque los efectos mayores se han reportado sobretodo para el hemisferio Norte, se ha observado que las montañas de glaciares y la capa de nieve han disminuido en ambos hemisferios (Lemke et al. 2007).

Otros efectos. Los eventos extremos meteorológicos

A escalas continentales, regionales y oceánicas, se han observado numerosos cambios a largo plazo en otros elementos del clima. Éstos incluyen cambios en la salinidad de los océanos, los patrones de viento, y aspectos relacionados con fenómenos extremos como las sequías, tormentas, olas de calor y frío, y la intensidad de los ciclones (Trenberth et al. 2007).

Por definición, los eventos extremos son aquellos que se producen de forma rara o infrecuente. Sin embargo, las observaciones obtenidas desde 1950 confirman que la frecuencia, intensidad, extensión espacial y duración de algunos eventos meteorológicos extremos ha cambiado durante los últimos años debido al calentamiento global (Sauerborn & Ebi 2012).

Según el *Special Report on Managing the Risks of Extreme Events and Disaster to Advance Climate Change Adaptation* (SREX) publicado por el IPCC en 2012, existen evidencias de que las influencias antropogénicas, incluyendo el aumento en las concentraciones atmosféricas de gases de efecto invernadero, han dado lugar a cambios en el patrón de eventos extremos: se ha observado un calentamiento de los mínimos y máximos diarios de temperatura, se han intensificado las precipitaciones y se ha incrementado el nivel máximo de las subidas del nivel del mar (Tabla 1.1) (Field et al. 2012).

Tabla 1.1. Resumen de los cambios observados respecto a los eventos extremos desde 1951 (Extraída de Sauerborn & Ebi 2012).

<i>Evento</i>	<i>Cambio global</i>	<i>Confianza</i>	<i>Cambios regionales</i>	<i>Confianza</i>
Días y noches calurosas	Aumento	Muy probable	Aumento a escala continental en Norteamérica, Europa y Australia. Tendencia de calentamiento en las temperaturas extremas diarias en Asia. Tendencia de calentamiento en las temperaturas extremas diarias en África y Sudáfrica	Probable Media De baja a media (dependiendo de la zona)
Días y noches frías	Descenso	Muy probable	Descenso a escala continental en Norteamérica, Europa y Australia	Probable
Duración y número de olas de calor			Aumento en muchas regiones	Medio
Fuertes precipitaciones			Más regiones han experimentado un aumento que descenso, aunque existen fuertes variaciones a nivel regional y sub-regional	Probable
Sequías			Intensas y más duraderas en el sur de Europa y oeste de África. Menos frecuentes, menos intensas o más cortas en el centro de Norteamérica y en el noroeste de Australia	Medio

Cambios en el patrón de precipitaciones

Las observaciones muestran cambios en la cantidad, intensidad, frecuencia y tipo de precipitaciones debido al calentamiento global. Se ha detectado una tendencia creciente en la cantidad y frecuencia de precipitaciones en muchas regiones del planeta desde 1900. Las precipitaciones han aumentado significativamente en las partes orientales de América del Norte y del Sur, el norte de Europa y el norte y centro de Asia, mientras se ha detectado una importante disminución en el Sahel, el Mediterráneo, África meridional y partes de Asia meridional. En regiones más al Norte, las precipitaciones en forma de lluvia son más frecuentes que la nieve. Incluso, ha aumentado la intensidad de lluvias torrenciales en zonas donde la cantidad total de precipitaciones ha disminuido (Trenberth et al. 2007).

Por otra parte, se estima que, a nivel mundial, la superficie de la Tierra afectada por la sequía ha aumentado desde la década de los 70. Incluso ha aumentado la intensidad y duración de los episodios sobre áreas más amplias, particularmente en los trópicos y subtropicos. El aumento de las temperaturas y el descenso de precipitaciones en estas zonas han contribuido a intensificar la presencia de dichos episodios. Incluso se ha asociado con los cambios de la temperatura del mar, los patrones de viento, y la disminución de las capas de nieve y hielo. Mientras que por lo que respecta al aumento de los episodios tormentosos, se ha sugerido que la alteración de los niveles de salinidad de los océanos y los cambios de temperatura han ejercido un efecto importante en los cambios en los patrones de precipitación y en los fenómenos de evaporación en los océanos (Trenberth et al. 2007).

Olas de calor y frío

Aunque se considera el valor de la temperatura media anual como un buen indicador climatológico para mostrar de forma clara el progreso del calentamiento global a lo largo de los años, lo que realmente perciben las personas a efectos del cambio climático son todos aquellos aspectos relacionados con los eventos climatológicos extremos, especialmente las olas de calor y frío. Es por ello que su estudio es uno de los puntos clave en la evaluación del efecto en salud del calentamiento global. Además, las áreas urbanas se consideran de especial preocupación, dado que en ellas hay una mayor concentración de vulnerables, y debido al efecto de isla térmica (Laaidi et al. 2012).

En los últimos 50 años se han detectado cambios importantes en los patrones de temperaturas extremas. Según el IPCC y conforme se muestra en la Figura 1.5, los días y noches frías, y las heladas se han convertido en menos frecuentes, mientras que los días calurosos, las noches cálidas y las olas de calor se han hecho más habituales en aproximadamente el 75% de los países de los que se tienen registros. Además, se han observado cambios más marcados en la frecuencia de noches frías y calurosas. Las olas de calor se han incrementado en duración desde mediados del siglo pasado. Las distribuciones de las temperaturas máximas y mínimas se han desplazado hacia valores más elevados, consistentes con el calentamiento global. Pero particularmente dicho desplazamiento hacia temperaturas templadas ha sido mayor en los extremos de frío en comparación con los extremos de calor (Figura 1.6) (Alexander et al. 2006).

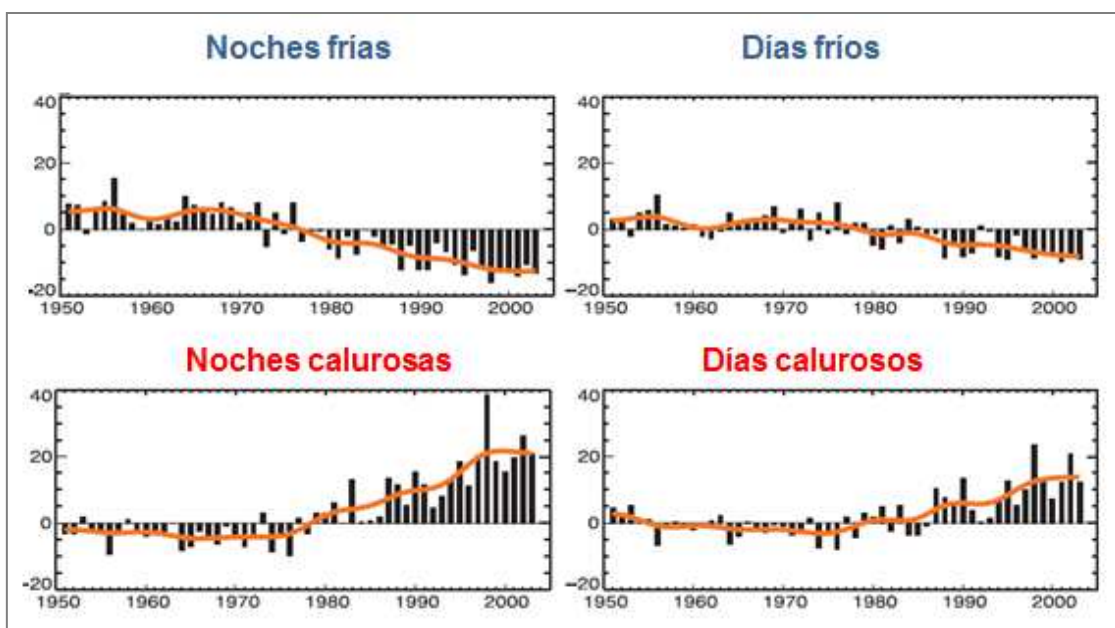


Figura 1.5. Tendencia observada durante el periodo 1951-2003 de la frecuencia de episodios extremos de temperatura, definidos como los valores por encima o por debajo del percentil 90 y 10 respectivamente de las temperaturas globales registrada en la serie 1961-1990. (Adaptación de Alexander et al. 2006).

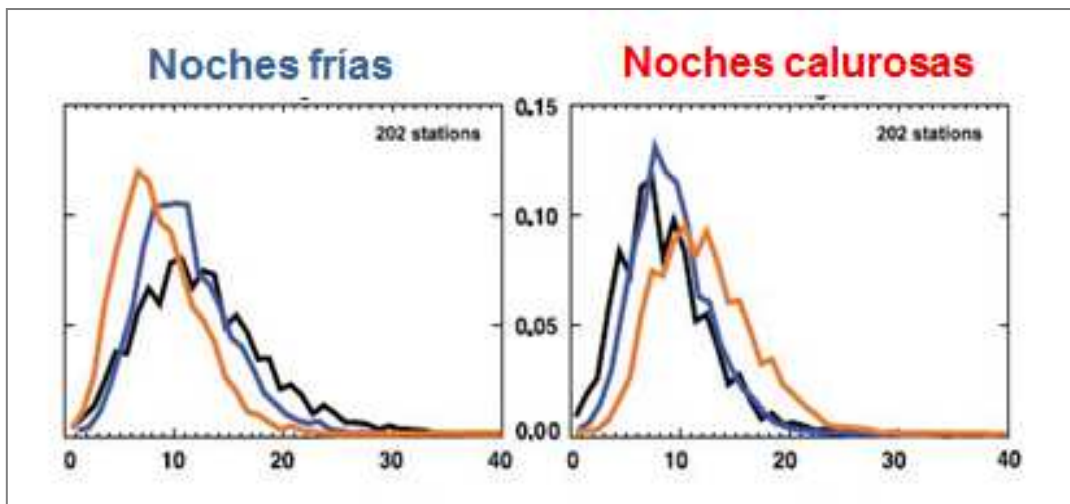


Figura 1.6. Funciones de distribución de probabilidad anual para índices de temperatura globales en diferentes intervalos de tiempo: desde 1901 hasta 1950 (negro), desde 1951 hasta 1978 (azul) y desde 1979 hasta 2003 (rojo). El eje x representa el porcentaje de tiempo durante el año en el que los indicadores de temperatura estaban por debajo del percentil 10 para las noches frías (izquierda) o por encima del percentil 90 para las noches cálidas (derecha)(Adaptación de Alexander et al. 2006).

La Ola de Calor del verano de 2003 en Europa

Durante el verano de 2003, una ola de calor azotó la mayor parte del continente europeo, registrándose temperaturas record especialmente en Junio y Agosto (Black et al. 2004). Las temperaturas máximas alcanzadas superaron las observadas desde la década de los 40 en muchos países del centro y sur del continente como Francia, Alemania, Suiza, España, Italia y Reino Unido (Institut de Veille Sanitaire 2006). Se ha estimado que aquel verano fue el más caluroso desde el año 1780 a partir del cual se tienen registros: se estimó un aumento de 3,8°C por encima de la tendencia obtenida con la serie de 1961 a 1990, y 1,4°C mayor que cualquier otro verano de dicho periodo (Trenberth et al. 2007). En la Figura 1.7 se muestra la magnitud de este episodio, en el que las temperaturas registradas durante dicho verano excedían en su mayoría la tendencia obtenida con los registros de los últimos 50 años (Black et al. 2004).

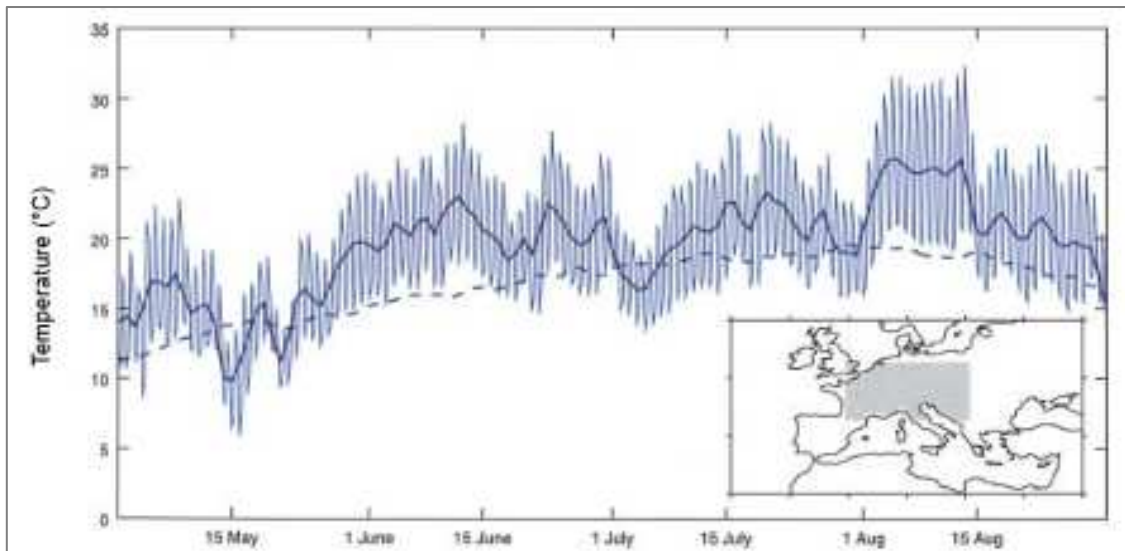


Figura 1.7. Serie temporal de la temperatura media durante el verano de 2003 recogida en diferentes puntos de Europa. La línea discontinua corresponde a la tendencia obtenida a partir de la media de cada valor diario durante el periodo 1958-2002 (Extraída de Black et al. 2004).

Provocó un aumento en el número de muertes de 4 a 5 veces más de lo que se había estimado en algunas ciudades, causando alrededor de 70.000 muertes adicionales en 16 países (Robine et al. 2008). En la Figura 1.8 extraída del trabajo de Robine et al. (2008) muestra que la ola de calor en agosto del 2003 afectó principalmente al centro y eje suroeste-noreste del continente europeo, con estimaciones especialmente alta en el centro de Francia. En el caso de España se estimó un exceso de mortalidad del 8% (43.212 muertes observadas respecto a 40.046 muertes esperadas) (Simón et al. 2005).

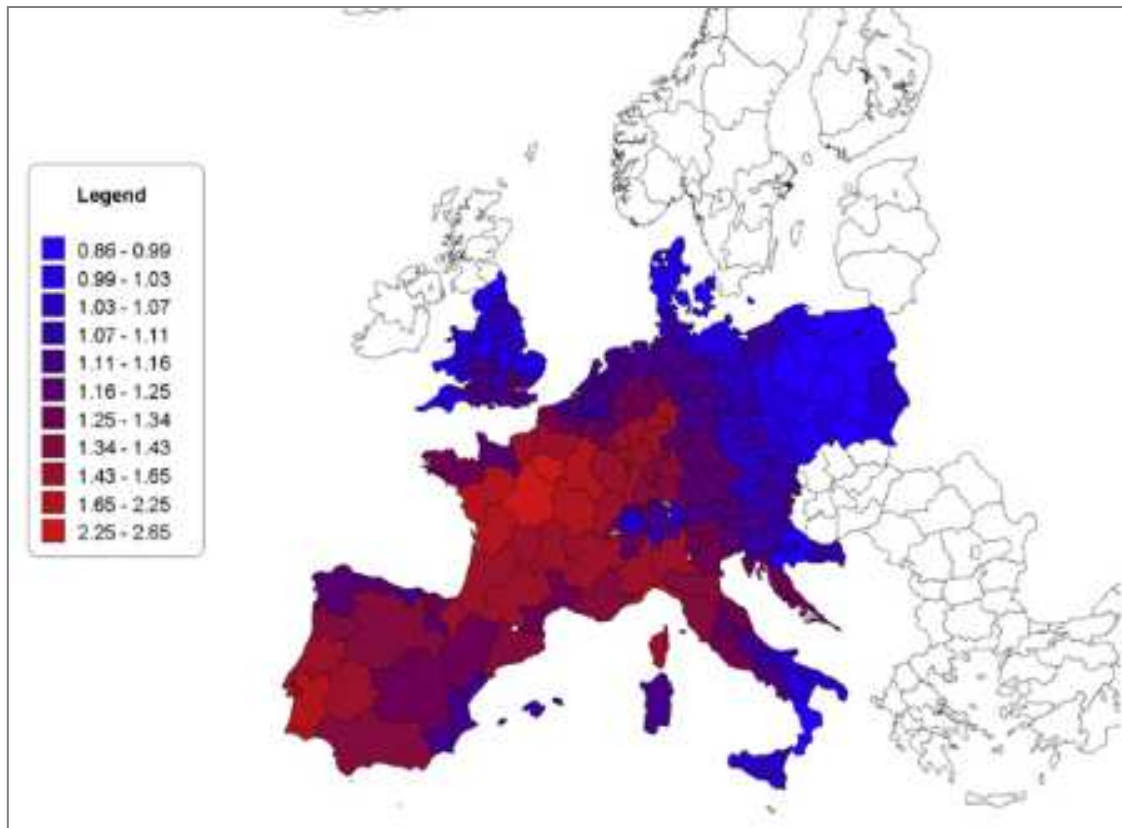


Figura 1.8. Frecuencia diaria de muertes estandarizada por regiones de 16 países europeos entre el 3 y el 16 de agosto de 2003 (1 corresponde a la mediana del número de muertes; 2 significa dos veces la mediana del número de muertes) (Extraída de Robine et al. 2008).

EL CAMBIO CLIMÁTICO EN EL FUTURO

Según el último informe del IPCC, los modelos de predicción más actualizados utilizando diversos escenarios de emisión de gases invernadero prevén que el calentamiento global continúe con una tasa de aumento de 0,2°C por década para los futuros 20 años. Incluso, si las continuas emisiones de gases invernadero y aerosoles se mantuvieran constantes o si se incrementaran a las actuales, se prevé que se produzcan durante el siglo 21 cambios mucho mayores en la dinámica del planeta, con alteraciones climáticas más importantes, comparado con los ya observados en el siglo 20. Dichas alteraciones atribuibles al cambio climático serán independientes de la zona geográfica, pero se observarán mayores efectos en las latitudes más al norte, y principalmente en las zonas urbanizadas (Meehl et al. 2007).

Quizás lo más preocupante es que, según estas predicciones, aun manteniéndose en los mismos niveles o reduciendo la contribución antropogénica al cambio climático, el calentamiento global y la creciente elevación del nivel del mar continuaría debido a las amplias escalas de tiempo asociadas a los procesos climáticos y a los bucles de retroalimentación que gobiernan la dinámica de la Tierra (Meehl et al. 2007).

Las olas de calor y frío en el futuro

Según el informe especial SREX del IPCC se prevé para finales del siglo XXI un calentamiento generalizado de los extremos de temperatura, con un aumento en la frecuencia y magnitud de las temperaturas elevadas, y un descenso en los extremos fríos. Los modelos de predicción muestran que la duración, frecuencia y/o intensidad de las olas de calor aumentará en la mayor parte de la superficie terrestre conforme la temperatura media global se incremente a lo largo de los años si se continúa con la misma dinámica de emisión de contaminantes (Field et al. 2012).

Además, dada la tendencia en aumento de la temperatura media global, se prevé que el rango de las temperaturas anuales se ensanche, con una mayor variabilidad y una mayor frecuencia de anomalías térmicas, no sólo en la época cálida, sino también durante el invierno con un aumento en la intensidad de las tormentas de frío, sobretodo en el hemisferio norte (Field et al. 2012; Meehl et al. 2007).

EFFECTOS DEL CAMBIO CLIMÁTICO

Sobre los sistemas naturales

Según el último informe del IPCC, se han obtenido evidencias claras de que muchos sistemas naturales del planeta se están viendo afectados por cambios en el clima a nivel regional, y especialmente por el incremento de la temperatura. Los datos obtenidos de las evaluaciones realizadas a nivel global desde 1970 reportan que es probable que el calentamiento de la tierra de origen antropogénico está teniendo una influencia muy perceptible sobre diferentes sistemas físicos y biológicos del planeta, con cambios en la biodiversidad, patrones de comportamiento de los seres vivos, y en la dinámica hidrogeológica que gobierna el sistema terrestre (Solomon et al. 2007).

Sobre el ser humano

La salud humana se ve profundamente afectada por el clima. El cambio climático está cambiando el panorama vital de las personas, y por ello supone un reto dentro de la misión de la salud pública de promover la salud física y mental y prevenir las enfermedades, lesiones y discapacidades (Ebi & Semenza 2008).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los eventos extremos matan decenas de miles de personas cada año y minan la salud física y psicológica de millones (OMS 2012). Las sequías afectan directamente la nutrición y la incidencia de enfermedades asociadas a la malnutrición. Inundaciones y ciclones pueden desencadenar brotes de enfermedades infecciosas y dañar hospitales y otras infraestructuras sanitarias, colapsando los sistemas de salud justo cuando son más necesarios. Las variaciones climáticas tienen también importantes consecuencias para la salud asociadas a enfermedades como la malaria o la diarrea, las cuales siegan la vida de millones de personas al año, y causan dolor y sufrimiento en cientos de miles más. El cambio climático a largo plazo amenaza en exacerbar los problemas de hoy al mismo tiempo que deteriora los sistemas sanitarios de mañana, las infraestructuras, los sistemas de protección social, y los suministros de comida, agua y otros productos del ecosistema y servicios que son vitales para la salud humana (OMS 2008, 2012).

Efectos de la exposición a temperaturas elevadas u olas de calor en la salud humana

El calor excesivo constituye uno de los mayores estresores para el organismo, especialmente para el sistema cardiovascular. Los individuos tenemos mecanismos de adaptación a cambios de temperatura, que se resumen básicamente en tres puntos: mecanismos de aclimatación fisiológica (respuestas al calor en forma de cambios fisiológicos, como la sudoración), de adaptación fisiológica (cambios en la percepción de la temperatura) y de ajuste del comportamiento (la toma de medidas de prevención como beber agua, uso de aire acondicionado, etc.) (Brager & de Dear 1998). Por lo que se refiere a los primeros, los individuos adultos tienen mecanismos reguladores eficientes, que los hace capaces de hacer frente a variaciones de temperatura hasta un determinado límite. El rango de temperatura normal del cuerpo (de 36,1°C a 37,8°C) se mantiene constante gracias a la función del hipotálamo que regula la producción y la pérdida de calor. El calor se emite al medio a través de radiación mediante ondas electromagnéticas (rayos infrarrojos), convección de agua y aire a través de la piel, conducción al entrar en contacto con objetos más fríos, y evaporación a través del sudor (OMS 2008).

Cuando el calor ambiental sobrepasa los mecanismos de termorregulación del cuerpo, la temperatura corporal se eleva. Un incremento de al menos 1°C es detectado inmediatamente por los termorreceptores diseminados por toda la piel, en los tejidos internos y órganos. Dichos termorreceptores llevan la información al centro termorregulador del hipotálamo, y desde allí se impulsan las respuestas para disipar el calor: un aumento del flujo sanguíneo y el inicio del proceso de sudoración (a través de las vías colinérgicas). La vasodilatación cutánea resulta en un marcado incremento del flujo sanguíneo hacia la piel y de gasto cardíaco, a expensas de otros sistemas. Cuando la temperatura ambiente es mayor que la de la piel, el único mecanismo posible es la sudoración. Por ello, cualquier factor que altere el proceso de evaporación, como una elevada humedad ambiental, una limitada corriente de aire (no brisa, ropa apretada) o medicamentos implicados en mecanismos anticolinérgicos, puede resultar en un aumento de la temperatura corporal que puede culminar en un golpe de calor mortal o en un agravamiento del estado de salud en individuos

vulnerables. Entre los efectos en salud más leves o moderados se incluye el enrojecimiento, edema, síncope, calambres o agotamiento por calor (OMS 2008).

El estudio del efecto del calor sobre el estado de salud de la población ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha. La exposición a altas temperaturas, o más específicamente a olas de calor se ha asociado principalmente a un aumento a corto plazo de la mortalidad y morbilidad en todos los grupos de edad y por todas las causas (excepto externas), principalmente cardiovasculares y respiratorias (por ejemplo: (Basu et al. 2012; Guo et al. 2012, 2013; Lin et al. 2012; Schifano et al. 2012; Tian et al. 2012). Normalmente, la relación entre mortalidad/morbilidad y la temperatura presenta una relación de tipo U, V y J, donde las tasas más altas se observan en los extremos más altos o más bajos de temperatura, y con un mínimo de mortalidad que varía según latitudes (Armstrong 2006). Es por ello que no es extraño encontrar que la relación entre el clima y la salud varíe entre poblaciones y estudios, no sólo en la forma de la relación, sino la estimación del punto de mínimo efecto y de fuerza de la relación. Se ha observado que los efectos de la temperatura sobre la salud son generalmente variables, que dependen de las características de la población (adaptación, nivel de exposición, tamaño, sensibilidad, etc.) lo que obstaculiza la extrapolabilidad de los resultados (Gasparrini & Armstrong 2010).

Hasta la fecha se han realizado diferentes trabajos y se han llevado a cabo diversos proyectos que evalúan el efecto de la temperatura sobre la salud de las personas. Uno de los más destacados realizados en Europa fue el proyecto PHEWE (*Assessment and prevention of acute health effects of weather conditions in Europe*), en el que se incluían hasta 15 ciudades europeas y para el periodo 1990-2000. En él se obtuvo un incremento de 3,1% en mortalidad por el aumento de 1°C durante la época cálida en el área mediterránea, mientras que un 1.8% en la zona continental norte (Baccini et al. 2008), con una fracción media atribuible al calor de un 2% (Baccini et al. 2011). Además, se estimó un total de 23.000 años de vida perdidos debido al calor, principalmente en individuos de edades avanzadas en estos países (Baccini et al. 2013). Otro estudio más reciente realizado en 10 ciudades mediterráneas muestra una variabilidad el efecto de las temperaturas durante el verano en la mortalidad en función del tipo de población (mayor o menor edad) y tipo de ciudad (Leone et al. 2013). En una reciente meta-análisis se obtuvo un incremento de 3,2% (3,2%-10,1%) en morbilidad por causas respiratorias por incremento de 1°C en los días calurosos. Sin embargo, no encontró efecto para la morbilidad cardiovascular (Turner et al. 2012).

Por lo que respecta a la población española, Tobias et al. (2012) realizaron un estudio en el que incluían hasta 52 capitales de provincia, y en el que se estimó un exceso de mortalidad del 25% durante un día de calor extrema. En otro trabajo reciente con 13 ciudades españolas, Iñiguez et al. (2010) obtuvieron un efecto del calor equivalente a un aumento de alrededor del 2% de la mortalidad total por incremento de un grado de temperatura, con estimaciones aún mayores en el caso de muertes por causa cardiorrespiratoria. Por otra parte, se obtuvo un incremento de hasta el 19% de mortalidad total tras la exposición a tres días consecutivos de calor en un estudio realizado en Cataluña, y se calculó que el 1,6% de las muertes eran atribuibles al calor (Basagaña et al. 2011).

POBLACIONES VULNERABLES

El efecto del cambio climático se siente a nivel global, aunque diferentes grupos de población experimentan los impactos en salud de los eventos extremos en mayor grado. Las evidencias muestran que los efectos adversos más severos tienden a afectar los grupos más pobres y a las poblaciones más vulnerables. (OMS 2012). En el caso de los primeros se debe, en parte, a su mayor y más prevalente dependencia de los recursos naturales que se ven afectados en gran medida por el cambio climático, además porque tienen menor capacidad para protegerse ellos mismos, adaptarse o recuperarse de las pérdidas (OMS 2011).

Por otra parte, en los países desarrollados, se ha observado que los efectos en salud de los eventos extremos de temperatura pueden aparecer en todos los grupos de población. Sin embargo, se ha identificado que determinados subpoblaciones tienen un mayor riesgo o propensión a desarrollar enfermedades o procesos relacionados con la exposición al calor, o incluso la muerte. Se ha establecido que dicha variabilidad en el riesgo depende de las condiciones individuales, del nivel de exposición a temperaturas extremas y de la habilidad de adaptarse a dichas condiciones (OMS 2008).

Desde el ámbito de la salud pública se ha trabajado para poder identificar estos grupos de población más vulnerables para poder aplicar políticas de prevención específicas a cada uno de ellos. Así pues, en la mayoría de los planes nacionales de prevención frente a olas de calor vigentes en la actualidad, y conforme las indicaciones de la OMS (OMS 2008), se han establecido los siguientes grupos vulnerables: la población de los extremos de edad (ancianos y niños), personas con enfermedades crónicas, personas que toman determinada medicación, población de un estrato socioeconómico bajo, y personas cuyas ocupaciones le hacen estar expuestas de forma continua a temperaturas extremas.

Los ancianos

El población de edad avanzada constituye uno de los grupos de vulnerables más numeroso, y con un mayor riesgo de morir debido a las olas de calor (Kovats & Hajat 2008). Incluso las personas ancianas que sufren algún trastorno mental de tipo degenerativo, como es la demencia, tienen un riesgo aún mayor. En el ámbito de la Salud Pública existe una creciente preocupación respecto a este grupo de vulnerables dado el progresivo envejecimiento debido al aumento de la esperanza de vida, principalmente en los países desarrollados.

Con la edad se reduce la tolerancia al calor: menor sensación de sed y más tardía, la reacción de sudoración es más retardada y el número de glándulas sudoríparas en la piel se ven reducidas con el envejecimiento. Además, normalmente sufren de alguna comorbilidad, o tienen alterado su estado físico o cognitivo, por lo que suelen estar medicados (OMS 2008). En un estudio de casos reciente se muestra que las personas ancianas con diabetes tienen un mayor riesgo de morir en los días calurosos (Schwartz 2005). En una revisión reciente en la que incluían datos de hasta 4 continentes, obtuvieron un incremento medio del 2 al 5% de la mortalidad por todas las causas en población mayor de 65 años por cada aumento de un grado durante la época cálida (Yu et al. 2012).

Los niños

Otro grupo de vulnerables que en la actualidad es objeto de los programas de prevención son los niños, considerándose toda la población comprendida de hasta los 10 años de edad. Diferentes características físicas, biológicas y conductuales les hacen ser más sensibles a los cambios de temperatura del ambiente: tienen una mayor tasa de transferencia de temperatura entre su cuerpo y el ambiente dado su elevado ratio de superficie/masa corporal, sus sistemas de termorregulación están menos desarrollados, y su tasa metabólica es mayor. Además, en general pasan más tiempo en el exterior y desarrollan mayor actividad física que los adultos. Por otra parte, dada su corta edad, no pueden cuidar de ellos mismos adecuadamente por lo que dependen de otros para protegerse frente las exposiciones dañinas (Xu et al. 2012).

Las evidencias existentes hasta la fecha muestran que principalmente los neonatos y los niños de muy corta edad son especialmente vulnerables a los eventos extremos de temperatura, mientras que no existen resultados concluyentes respecto al efecto del calor sobre la mortalidad en niños de mayor edad (Xu et al. 2013). Asimismo, se han identificado como principales afectaciones en niños asociadas al calor las enfermedades renales, intestinales, fiebre y desajustes electrolíticos (Basu et al. 2012; Fletcher et al. 2012; Xu et al. 2012).

Población con enfermedades crónicas

Las evidencias publicadas hasta la fecha muestran que los eventos extremos de temperatura están asociados a un agravamiento de las condiciones de salud de personas que ya estaban deterioradas, provocando un incremento de la morbilidad hospitalaria, e incluso finalmente provocando la muerte. Determinadas condiciones de salud provocan que el sistema de termorregulación sea menos eficaz o que en general la capacidad de combatir una situación de estrés por temperatura esté disminuida, y con ello aumente su vulnerabilidad. Así, personas con alteraciones psiquiátricas, con patologías cardiovasculares, cerebrovasculares o respiratorias, y diabetes deben merecer un cuidado extra durante episodios extremos (Hajat et al. 2010; OMS 2008; Schwartz 2005; Stafoggia et al. 2006).

Otros factores de vulnerabilidad

Existen otros factores de tipo socioeconómico que incrementan la vulnerabilidad de la población frente a la exposición a temperaturas extremas. Así, se observado que la exclusión social, nivel educacional bajo, vivir solo, una vivienda pobre, la dificultad de acceso al aire acondicionado o calefacción, y la dificultad de acceso a los sistemas sanitarios son elementos que se han asociado a un mayor efecto en salud de la exposición a temperaturas extremas (OMS 2008; Reid et al. 2009; Stafoggia et al. 2006).

La Salud Pública y los eventos extremos de temperatura

Para poder mantener un estado de protección en la población frente a los eventos extremos de temperatura, es necesaria la aplicación de una amplia serie de acciones en el ámbito de la Salud Pública (Pascal et al. 2012). La ola de calor registrada en el verano de 2003 que afectó al continente europeo supuso un punto y aparte en las políticas de prevención, debido al gran impacto en salud que ocasionó principalmente en el centro de Europa. Asentó un precedente, que como consecuencia dio pie a que los gobiernos de la mayoría de países europeos pusieran en marcha los llamados sistemas de alerta frente a las olas de calor (*Heat Health Watch Systems*). En Europa 17 países pusieron en marcha sus propios planes nacionales, siendo los de Francia e Italia los más destacados (Michelozzi et al. 2010; Pascal et al. 2006; Pirard et al. 2005).

Aunque los sistemas establecidos difieren entre sí en algunos aspectos (Hajat et al. 2010; Lowe et al. 2011), todos presentan un esquema común con objetivos esenciales compartidos: identificación de las situaciones climatológicas que pudieran afectar de forma negativa la salud humana, monitorización de las previsiones meteorológicas, notificación de las alertas, y poner en marcha planes de respuesta efectivos sobre poblaciones vulnerables y acciones en el ámbito de la salud pública para reducir o prevenir las muertes y las enfermedades relacionadas con el calor, así como realizar evaluaciones de la efectividad de los mismos sistemas (Ebi et al. 2004). Sin embargo, según Lowe et al. (2011) son necesarias dichas diferencias debido a la heterogeneidad en la respuesta de las poblaciones frente a los eventos extremos dados el diferente nivel de aclimatación, así como que algunas regiones sufren fenómenos climáticos únicos.

La colaboración entre los servicios de salud y meteorológicos es crucial para implementar todas estas acciones. De hecho, los datos meteorológicos suponen la base del sistema, y gracias a la implementación de sus metodologías de predicción, en la actualidad son capaces de obtener escenarios climáticos que mejoran la eficiencia de los sistemas de prevención (Lowe et al. 2011; Michelozzi et al. 2010).

PLAN DE PREVENCIÓN FRENTE LAS OLAS DE CALOR EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

En España desde 2004 se viene aplicando el Plan Nacional de Acciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud. Se lleva a cabo a través de la colaboración entre el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, y la Agencia Estatal de Meteorología (<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/planAltasTemp/2013/home.htm>). Sin embargo, cada Comunidad Autónoma tiene la potestad de diseñar un plan propio o sub-nacional, como es el caso de la Comunidad Valenciana.

Inicialmente, durante los años 2004 y 2005, se empleó en la Comunidad el sistema desarrollado a nivel nacional, en el que se establecía una serie de temperaturas umbrales que corresponden al percentil 95 de las series de temperaturas máximas y mínimas diarias medidas en los observatorios situados en las capitales de provincia o en sus proximidades, registradas en los meses de junio, julio y agosto medias de cada provincia de los 25 años anteriores. A partir de las temperaturas máximas y mínimas previstas para los cinco primeros días de la previsión, se establecía 3 niveles de alerta en función del número de días que se superaba dichos valores umbrales.

En el año 2005 el sistema sufrió una serie de mejoras con la ampliación a 4 niveles de alerta, y los valores de temperaturas umbrales se vieron modificados ligeramente. De forma simultánea, desde la Fundación CEAM (Centro de Estudios Ambientales del Mediterráneo) se elaboraban informes de previsión de temperaturas que periódicamente eran remitidos a la Unidad de Sanidad Ambiental de la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana. Cuando las previsiones de la Fundación CEAM superaban los niveles previstos por el sistema de vigilancia del Ministerio en alguna zona de la región, desde la Dirección General se lanzaba la alerta correspondiente para las áreas afectadas.

Sin embargo, tras dos años de funcionamiento del sistema nacional en la Comunidad, aparecieron una serie de limitaciones relacionadas principalmente por el uso único de registros y predicciones para las capitales de provincia con el fin de llevar a cabo las alertas. Dejaron patente la necesidad de diseñar y aplicar un subprograma

regional de alerta más específico y mejor adaptado a las condiciones la región, en la que su variada orografía, así como las diferencias en la distancia al mar de las comarcas, pueden provocar diferencias notables de temperatura. Las razones principales de la introducción del nuevo subprograma regional fueron la conveniencia de dirigir y tensar las actuaciones a zonas concretas, la búsqueda de una mayor precisión en las predicciones y la generación de mayor confianza por parte de la población en el sistema.

En 2006 entró en funcionamiento el nuevo subprograma regional, coordinado desde la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana y en estrecha colaboración con la Fundación CEAM (<http://www.ceam.es/ceamet/vigilancia/temperatura/verano/informacion.html>). Se llevó a cabo un estudio exhaustivo de las diferentes situaciones sinópticas ocurridas desde 1955 a 2005 que provocaron las Olas de Calor en la Comunidad y se realizó un análisis geográfico del territorio con el fin de obtener una división termoclimática del mismo (Figura 1.9.).

Una vez caracterizada termoclimáticamente la Comunidad Valenciana, se llevó definieron los distintos umbrales de riesgo para cada zona, trabajando no con las máximas absolutas o situaciones extremas, sino con las temperaturas consideradas 'normales' en el periodo estival para cada zona durante el periodo 1955-2005. El resultado fue un valor de temperatura máxima y un valor de mínima representativo para cada zona, como 'temperatura normal' de partida para el cálculo de umbrales.

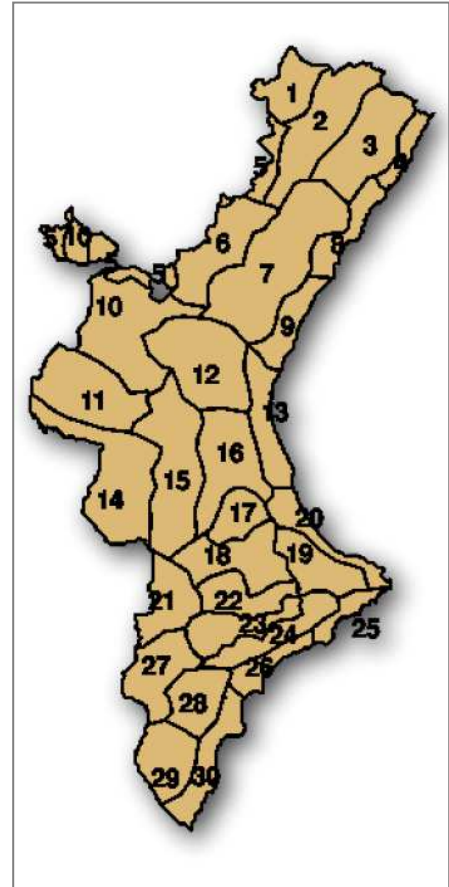


Figura 1.9. División termoclimática de la Comunidad Valenciana.

Funcionamiento del sistema

Se definieron tres niveles de riesgo (moderado, alto y extremo) establecidos para cada día y zona térmica específica, con independencia de lo que suceda en días anteriores o posteriores. Consiste en que, partiendo del nivel normal (temperaturas normales o por debajo de las normales en el periodo estival), el paso a un nivel más elevado de riesgo se da según la superación de un número de grados centígrados mayor que los valores normales estivales de temperatura para cada zona en particular, bien sea en máxima y mínima combinadas (condicionadas mutuamente) o sólo en máxima (aumento mayor pero ya no condicionado a la mínima).

Este sistema es capaz de captar, tanto situaciones de calor persistente durante todo el día que afectan al confort bioclimático (aunque las temperaturas no sean climáticamente extremas o con mínimas altas pero máximas habituales), como también las situaciones sinópticas muy concretas (como por ejemplo, ponientes) en las que se puede producir un disparo exagerado de las máximas con un nivel de exceso en su valor absoluto pero que no se produzca en las mínimas. Ello es gracias al uso, tanto de umbrales combinados con máxima y mínima condicionados mutuamente, como al uso de una segunda capa de umbrales referidos sólo a la máxima.

No obstante, de forma generalizada, la superación de unos umbrales específicos especialmente elevados supone la asunción automática de un nivel de riesgo determinado, por considerarlos de por sí con carácter de riesgo independientemente de las características y umbrales propios de cada zona. En la Tabla 1.2 se muestra los valores umbral para las máximas y mínimas. Sin embargo, en este último caso, si éstas superan unos umbrales especialmente elevados, se activan los grados de riesgo asociados, pero sólo si a su vez, de forma condicionada, se superan los umbrales de máxima ya especificados para cada área en particular (normalmente más bajos que el techo absoluto de máximas establecidas en 35, 39 y 41° C).

Tabla 1.2. Temperaturas máximas y mínimas umbrales (únicos para toda la región)

	Temperatura máxima	Temperatura mínima
<i>Riesgo moderado</i>	35° C	22° C
<i>Riesgo alto</i>	39° C	24° C
<i>Riesgo extremo</i>	41° C	26° C

El área de Meteorología-Climatología de la Fundación CEAM (CEAMET) dispone del modelo de simulación meteorológica RAMS (*Regional Atmospheric Modeling System*), que está especialmente diseñado para su uso en simulación de fenómenos meteorológicos de escalas regionales y locales. Dentro del sistema de prevención frente olas de calor, el modelo RAMS proporciona de manera operativa en tiempo real previsiones de temperaturas de alta resolución espacial para todas las poblaciones de la Comunidad Valenciana.

Se cruzan los datos de temperatura predichos por el modelo con los datos de umbrales de temperatura. Para este proceso se extraen datos de varias poblaciones pertenecientes a cada una de las zonas termoclimáticas de la Comunitat Valenciana, extrayéndose de ellas una temperatura media representativa de la zona en cuestión. Este valor se compara con los umbrales de temperatura establecidos estadísticamente para cada una de las zonas y de ello se extrae el nivel de alerta meteorológica correspondiente. De esta manera se elaboran diariamente mapas de riesgo donde se muestra un pronóstico diario de los niveles de alerta para tres días.

Niveles de intervención sanitaria y su funcionamiento

Durante los meses en los que se mantiene activo el *Subprograma de Ola de Calor* en la Comunidad Valenciana, diariamente se dispone a través de la página web de la Dirección General de Salud Pública, de la página de la Conselleria de Sanitat y de la Fundación CEAM, de información sobre los niveles de temperatura para las distintas zonas climatológicas. En función de los niveles de riesgo, asociado cada uno a un color para lograr una mayor claridad, se declaran diariamente los niveles de intervención o de actuación preventiva: Nivel verde o de normalidad, nivel amarillo o de riesgo moderado, nivel naranja o alto y nivel rojo o extremo (Figura 1.10.).

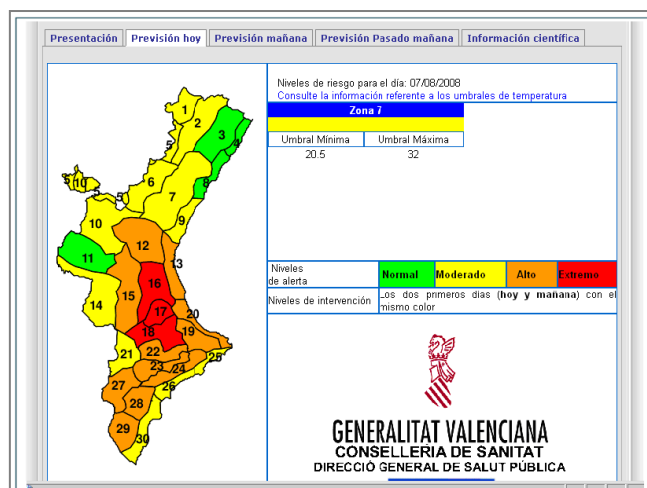


Figura 1.10. Ejemplo de la información publicada en la web de CEAMET sobre la predicción de los niveles de alerta frente Olas de Calor en la Comunidad Valenciana (<http://www.ceam.es/ceamet/vigilancia/temperatura/temperatura.html>).

Conforme lo que aconseja la OMS (OMS 2008), para transformar el sistema de vigilancia meteorológico en actuaciones de Salud Pública hay que considerar una mínima estabilidad del sistema, muy compleja con los modelos de predicción de temperaturas, así como la información complementaria del estado de salud de la población en riesgo, expresada en morbilidad o en incremento de la demanda de asistencia sanitaria. Por todo ello, se consideran los niveles de riesgo climatológicos como de actuación en salud pública cuando las predicciones sean del mismo nivel en los dos primeros días (hoy y mañana del mismo color) mientras que un único día en un nivel superior implicará sólo un estado de alerta para atender a la posible concreción del exceso de temperaturas.

En función del nivel de alerta establecido se pone en marcha la cadena de actuaciones en materia de prevención, en el que interviene como centro coordinador la Dirección General de Salud Pública, a partir del cual se transmite la información a los diferentes miembros de la comisión de coordinación y a los directores y técnicos de sanidad ambiental de los centros de salud pública presentes en toda la región (Figura 1.11.). Cada uno de ellos es encargado de poner en marcha actividades preventivas e informativas específicas para las zonas afectadas y focalizadas principalmente sobre los grupos de población más vulnerables (<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/valencia-olacalor2009-01.pdf>) (Figura 1.12.).

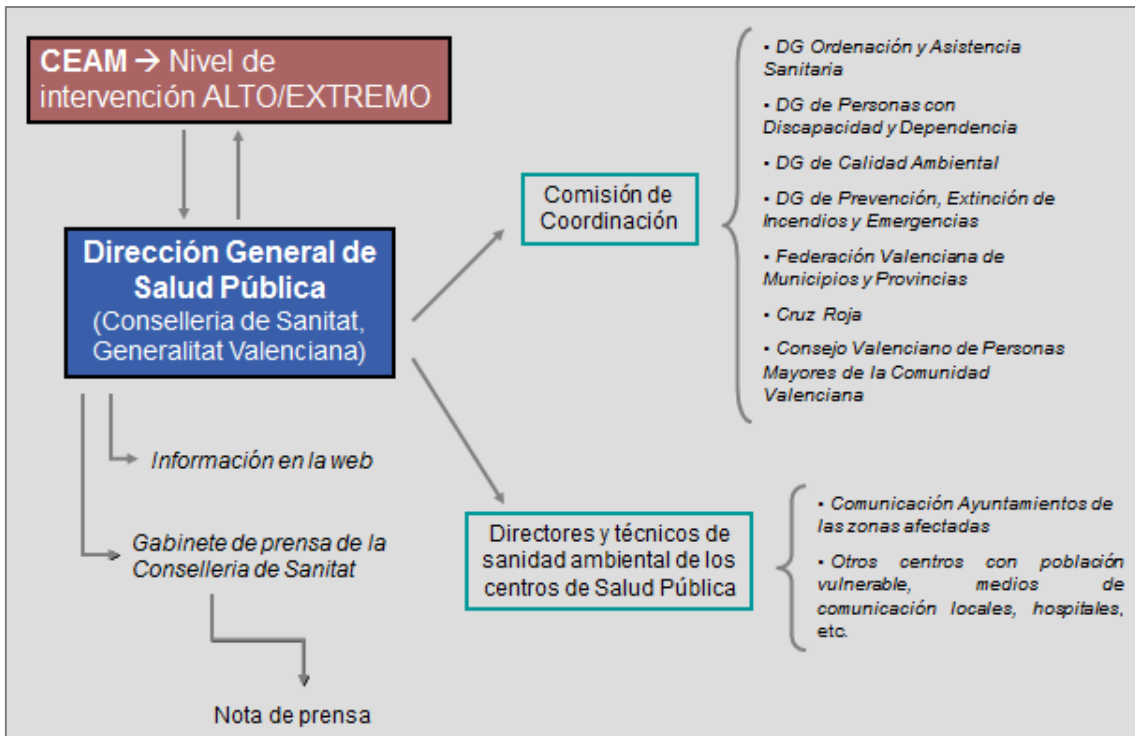


Figura 1.11. Esquema de actuación frente alerta de nivel alto o extremo.



Figura 1.12. Tríptico distribuido a la población con información sobre las medidas de prevención frente a las Olas de Calor para la Comunidad Valenciana.

Las Temperaturas Extremas y el Embarazo

En los últimos años existe una creciente preocupación en el ámbito de la Salud Pública acerca del potencial efecto de las variaciones de la temperatura ambiental sobre la salud de las mujeres embarazadas, y por tanto de sus hijos e hijas recién nacidos. Los principales efectos en salud que se han estudiado son el riesgo de prematuridad (por ejemplo, Schifano et al. 2013) o de bajo peso al nacer (Pereira et al. 2012), así como en general la disminución de la edad gestacional (Dadvand et al. 2011) o del peso del bebe en el momento del nacimiento, y la muerte fetal (Strand et al. 2012). Asimismo, conforme se muestra en la Figura 1.13, el efecto de la temperatura se ha evaluado de diferentes maneras: como exposición a episodios extremos (olas de calor o frío), evaluación de patrones estacionales o asociados a variaciones de temperatura en el continuo.

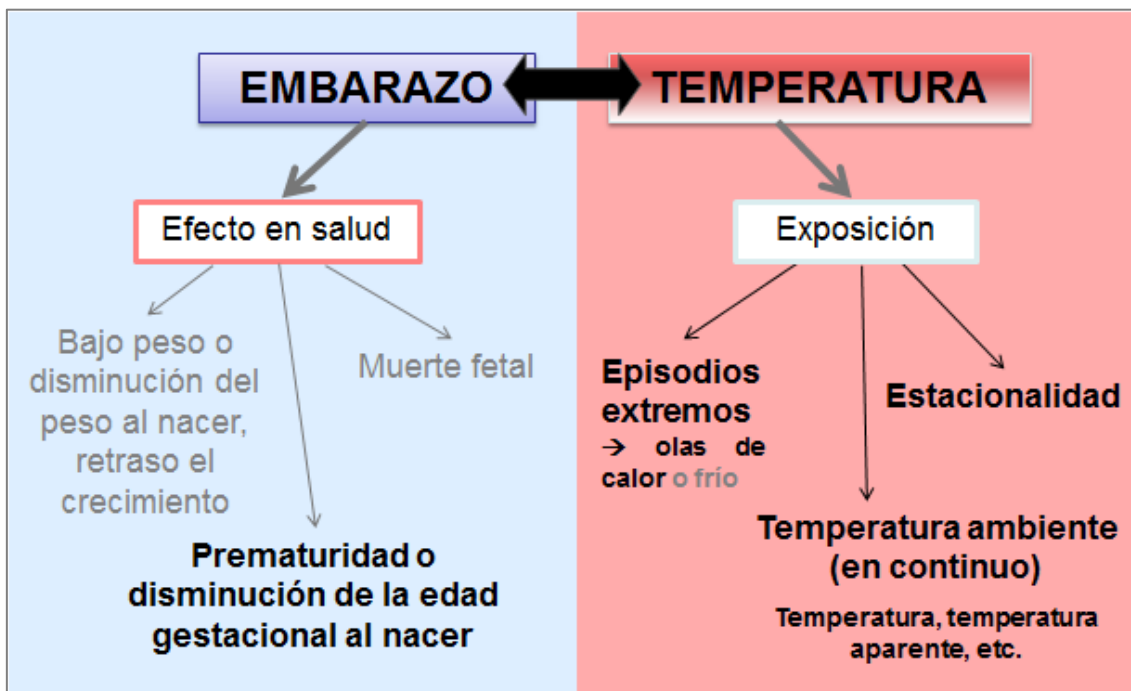


Figura 1.13. Esquema conceptual de la relación entre embarazo y temperatura. En negrita se señalizan los puntos que se van a tratar en el presente trabajo.

Aunque en general se sugiere que la temperatura podría afectar a la salud de la mujer embarazada, hasta la fecha no se ha obtenido resultados concluyentes sobre la magnitud del efecto y que ventanas temporales son las más importantes (Carolan-Olah & Frankowska 2013; Strand et al. 2011). Se trata de un tema relativamente nuevo del que no se disponen de tantas evidencias como es el caso del efecto de otros factores ambientales como la contaminación atmosférica sobre la salud perinatal. Además, la heterogeneidad entre los estudios respecto a la metodología llevada a cabo así como de la población estudiada dificulta el obtener resultados concluyentes.

En el presente trabajo nos centraremos en la evaluación del efecto de la temperatura ambiental a través de los tres abordajes mencionados anteriormente (estacionalidad del efecto en salud, y exposición a variaciones de temperatura y a episodios extremos) y el riesgo de prematuridad.

IMPORTANCIA DE LA EDAD GESTACIONAL. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREMATURIDAD

La OMS define la prematuridad como todo nacimiento con una edad gestacional menor de 37 semanas completas, o menor de 259 días desde el primer día del último periodo de la mujer (OMS 1977). Según datos del año 2010, 14,9 millones de neonatos en el mundo nacieron de forma prematura, es decir, 11,1% del total de nacimientos vivos. En países desarrollados esta porcentaje de nacimientos prematuros ronda el 8% (Figura 1.14), con un aumento del 19,4% respecto al valor obtenido 20 años antes, lo que se traduce en una tasa de aumento anual del 1,1% durante el periodo 1990-2010 (Blencowe et al. 2012).

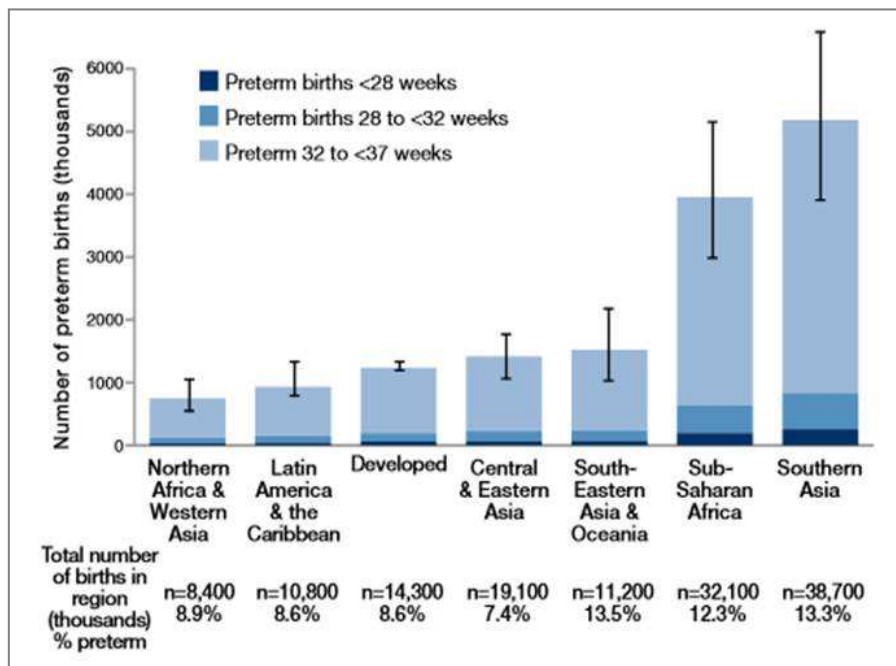


Figura 1.14. Número de nacimientos prematuros por grupos de países (Extraída de Blencowe et al. 2012).

La edad gestacional en el momento del parto es uno de los determinantes claves de la madurez fetal en el nacimiento. En un reciente trabajo de Liu et al. (2012) en el que se analizaron de forma sistemática datos de mortalidad infantil de países de todo el mundo, se concluyó que las complicaciones derivadas de la prematuridad constituyen la segunda causa directa de muerte en niños menores de 5 años, y la principal causa de muerte perinatal en todo el mundo. En dicho estudio se ha estimado

que fue responsable del 35% del total de 3,1 millones muertes neonatales en el mundo en 2010. Por lo que se refiere a los países desarrollados, se los resultados mostraron que la prematuridad ocupó el primer lugar en la lista de las causas de muerte infantil (Liu et al. 2012). Además, se ha observado que el riesgo aumenta progresivamente conforme la edad gestacional disminuye (Mathews et al., 2007; Lawn et al., 2010). No obstante, cabe destacar que durante la primera década del siglo XXI se ha producido un descenso medio por año del 2% [-2,6 a -1,6] en el número de muertes neonatales por complicaciones derivadas de la prematuridad en todo el mundo, siendo incluso mayor la tasa de descenso en América del Norte y Europa (5,1% y 4,3%, respectivamente).

Por otra parte, se ha observado que los niños prematuros tienen una mayor probabilidad de presentar problemas de salud durante el primer año de vida, como patologías respiratorias (por ejemplo displasia broncopulmonar), infecciones, alteraciones cardíacas como hemorragias intraventriculares, problemas de alimentación y alteración del perfil bioquímico (hipoglicemia) (Escobar et al. 2006; Teune et al. 2011). Además, se ha asociado la prematuridad con la presencia de morbilidades a lo largo de la etapa infantil y adulta como trastornos del desarrollo neurológico y retraso en el crecimiento, que pueden afectar su carrera escolar y profesional (Anderson et al. 2003; Escobar et al. 2006; Gibson 2007; Teune et al. 2011; Woythaler et al. 2011).

Evidencias obtenidas hasta la fecha sugieren que la reducción en la edad gestacional puede tener un origen multifactorial, incluyendo tanto factores fetomaternales como ambientales (Berkowitz & Papiernik 1993). Así pues, el estrés materno, infecciones, hipertensión, tabaquismo, determinados factores socioeconómicos y psicosociales y la nutrición se han asociado con un mayor riesgo de parto prematuro (Goldenberg et al. 2008; Murphy 2007).

Por lo que se refiere a los factores de riesgo ambientales, se ha explorado la relación entre la contaminación atmosférica y la prematuridad durante las últimas décadas. En diversos de estudios se ha evaluado el efecto de la exposición a niveles elevados de partículas con diámetro menor de 10 μm (PM10), O_3 y dióxido de nitrógeno (NO_2) principalmente sobre el riesgo de parto prematuro en diferentes poblaciones y localizaciones (Stieb et al. 2012). Sin embargo, no se han extraído conclusiones claras acerca de su papel como factor de riesgo, ya que en algunos casos se muestran asociaciones nulas o muy débiles con la prematuridad (Bosetti et

al. 2010; Darrow et al. 2009; Olsson et al. 2013; Pearce et al. 2012) mientras que en otros estudios se obtuvieron asociaciones más consistentes (Dadvand et al. 2013; Zhao et al. 2011). Además, la heterogeneidad en la metodología, tanto por lo que se refiere a la naturaleza de los datos recogidos, el tipo de evaluación de la exposición, como por la utilización de diferentes ventanas temporales de exposición (por trimestres de gestación, por semanas, etc.) dificultan la comparabilidad de los resultados y por tanto la obtención de conclusiones claras (Stieb et al. 2012).

Por otra parte, resultados extraídos de estudios recientes muestran una asociación entre la exposición a determinadas condiciones meteorológicas con una reducción de la edad gestacional o con el aumento de riesgo de parto prematuro. A este respecto, en las siguientes líneas resumiremos las principales evidencias obtenidas sobre el papel de la temperatura ambiental como factor de riesgo del parto prematuro.

¿POR QUÉ LAS MUJERES EMBARAZADAS SON MÁS SUSCEPTIBLES AL CALOR? EL ESTRÉS TÉRMICO

El estrés por calor (o estrés térmico, o *heat stress*) ha jugado un papel muy importante en el desarrollo y determinación del tamaño del ser humano (Ruff 1994). Es el resultado de la interacción entre la producción interna de calor corporal, la capacidad de eliminación de éste hacia el exterior, y la carga de calor del medio ambiente (Wells & Cole 2002) (Figura 1.15).



Figura 1.15. Esquema-resumen de los elementos involucrados en el estrés por calor

Una mujer embarazada sufre una mayor tensión física y mental, por lo que puede ser más susceptible a los cambios de temperatura y con ello a sufrir un mayor estrés térmico (Strand et al. 2011). Durante el embarazo, la acumulación de grasa y la disminución del ratio entre el área de superficie corporal y el índice de masa corporal debido a su aumento de peso pueden dar lugar a una menor capacidad de eliminación de calor al medio ambiente. Se produce además un aumento en la producción interna de calor debido al crecimiento y metabolismo fetal (Wells & Cole 2002; Wells 2002). Asimismo, las altas temperaturas se han asociado con la aparición de preeclampsia, que es de hecho la causa más conocida de nacimiento prematuro (Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes 2007). Incluso, se ha observado que la dificultad de conciliar el sueño durante el primer trimestre puede ser un factor de riesgo para la aparición de efectos adversos en el embarazo (Okun et al. 2009), lo que puede estar ocasionado a su vez por la presencia de altas temperaturas durante la noche. Todo ello limita la capacidad de la mujer embarazada a mitigar el estrés por calor y la hace más vulnerable a los

cambios de temperatura del ambiente (Wells & Cole 2002). Sin embargo, ningún estudio ha demostrado una relación directa entre el calor y los efectos adversos en el nacimiento, y existen todavía preguntas sin contestar relacionadas con los posibles mecanismos de efecto (Strand et al. 2011).

*No se conocen exactamente los **mecanismos fisiológicos** por los cuales el calor podría inducir un parto prematuro. Se han llevado a cabo diferentes estudios de experimentación y ensayos en animales y humanos. Por una parte, se ha observado que el calor desencadena el parto como consecuencia de un proceso inflamatorio en la interfaz materno-fetal induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias (Peltier 2003). Alternativamente, evidencias experimentales sugieren que el estrés por calor puede incrementar la secreción de oxitocina y prostaglandina, las cuales están involucradas en el proceso de inducción del parto (Dreiling et al. 1991; Kelly and Kavanagh 2003; Lee et al. 2009). Además, la deshidratación causada por el estrés puede reducir el nivel de fluidos, y consecuentemente el volumen sanguíneo fetal, y provocando la inducción del parto (Stan et al. 2002).*

Temperatura ambiente y edad gestacional

Estacionalidad de los nacimientos prematuros

Inicialmente, en diversos estudios se evaluó el papel de la temperatura a través de la estacionalidad en la prevalencia de partos prematuros. Sin embargo, conforme se muestra en la Tabla 1.3, no se ha obtenido un patrón claro, ya que los meses o estaciones donde se producen los picos y valles son muy variables entre estudios. Dicha variabilidad se ha asociado a diferencias geográficas, culturales y socioeconómicas entre los países o áreas donde se ha llevado a cabo cada estudio (Lee et al. 2006). De hecho, se ha sugerido que la estacionalidad está asociada a su vez no solo a factores ambientales como la temperatura, sino también a aspectos sociales y culturales, que, en general, tienen una influencia variable en función de que sean países en vías de desarrollo o desarrollados. Es por ello, que mediante este tipo de abordajes es complicado explorar el verdadero papel de la temperatura sobre la edad gestacional al nacer.

Tabla 1.3. Resumen de los principales resultados de los estudios sobre estacionalidad de los nacimientos prematuros. Los ocho primeros estudios fueron realizados en países desarrollados, y los tres últimos en países en vías de desarrollo.

<i>Autor, año</i>	<i>Localización</i>	<i>Estacionalidad</i>	
		<i>Picos</i>	<i>Valles</i>
Wolf & Armstrong 2012	Alemania	Invierno	Verano
Flouris et al. 2009	Grecia	Primavera	Otoño
Lee et al. 2006	Inglaterra	Enero	Septiembre
Bodnar & Simhan 2008	EEUU	Febrero	Agosto
Cooperstock & Wolfe 1986	EEUU	Septiembre	Mayo
Keller & Nugent 1983	EEUU	Agosto, diciembre, enero	Abril, octubre
Matsuda & Kahyo 1998	Japón	Junio, julio y diciembre.	Marzo, septiembre, octubre
Rayco-Solon et al. 2005	Gambia	Julio, octubre	Febrero
Hort 1987	India	Otoño	Invierno

Las variaciones de temperatura ambiental y/o exposición a olas de calor y el riesgo de prematuridad (Tabla 1.4)

Por otra parte, Lajinian et al. (1997) publicaron el primero estudio en el que se evaluaba directamente la asociación entre prematuridad y el incremento de la temperatura ambiente en una cohorte de embarazadas en Brooklyn (Estados Unidos). En este caso se obtuvo que la prevalencia de parto prematuro aumentaba del 1,2 al 3,0% cuando aumentaba la temperatura aparente (Lajinian et al. 1997).

En un estudio más reciente realizado en Grecia también observó de que la temperatura media ambiental durante el mes del nacimiento se correlacionaba negativamente con la edad gestacional (Flouris et al. 2009). Por su parte, Strand et al. (2012) también demostraron que la tasa de nacimientos prematuros aumentaba conforme se incrementaba la temperatura ambiente durante el mes previo al parto, y que dicha asociación era mayor conforme progresaba la gestación concentrándose la mayoría de los prematuros entre las 36 y 37 semanas.

Sin embargo, la mayoría de estudios actuales han centrado sus investigaciones sobre el efecto de la temperatura a corto plazo, restringiendo la exposición en ventanas temporales menores a un mes antes del parto. Así, en un estudio realizado por Basu et al. (2010) en California (EEUU), se obtuvo que un incremento de la temperatura aparente, sea la media, máxima, o mínima diaria, estaba asociado a un mayor riesgo de parto prematuro hasta una semana después de la exposición. En este caso los resultados mostraban un riesgo de prematuridad de hasta un 11% mayor

cuando la media de la temperatura aparente mínima durante la última semana antes del nacimiento aumentaba 10°F (5,6°C). Se obtuvieron porcentajes de incremento más moderados para la media de las temperaturas aparente media y máxima en esa misma ventana temporal, una semana previa al parto (8,6% y 5,6%, respectivamente). Cuando se consideraron los subgrupos vulnerables, las madres jóvenes, afroamericanas y asiáticas mostraron un mayor riesgo.

El efecto de los episodios extremos de temperatura, y más específicamente de olas de calor, ha sido evaluado en tres recientes estudios. En el estudio de Dadvand et al. (2011) en Barcelona consideraron una ventana temporal de exposición hasta una semana antes del parto. En este estudio se mostró una asociación de tipo dosis-respuesta y a corto plazo entre la exposición a episodios extremos de temperatura de diferente magnitud, considerada como días con un *heat index* (HI) o temperatura aparente mayor de los percentiles 90, 95 y 99 de una serie temporal mayor, y una reducción en la edad gestacional al nacer. Se obtuvo que la exposición a un HI mayor del valor del percentil 99 el día anterior al parto estaba asociado con una reducción de hasta 5 días en la edad gestacional (Dadvand et al. 2011). Por otra parte, en el trabajo de Wang et al. (2013) realizado en Brisbane (Australia) se obtuvo una asociación positiva entre la exposición a olas de calor en las semanas anteriores al nacimiento y aumento en el riesgo de parto prematuro. Se evaluaron diferentes definiciones de ola de calor utilizando hasta 9 combinaciones distintas entre intensidad (temperaturas extremas alcanzadas) y duración del episodio, obteniéndose un efecto mayor (un hazard ratio de 2,0 [2,8-1,4]) cuando se alcanzaban temperaturas por encima del percentil 98th durante cuatro días seguidos. Y finalmente, en un estudio realizado en Roma obtuvieron un porcentaje de incremento en el riesgo de prematuridad de hasta casi un 20% en los días con un episodio de ola de calor. En este mismo trabajo se evaluó el efecto de la variación de la temperatura hasta un mes antes del nacimiento. Así se obtuvo un incremento 1.9 % [0,9-2,9] del riesgo por un aumento de un grado de la temperatura aparente máxima diaria de hasta dos días antes del nacimiento (Schifano et al. 2013).

Sin embargo, Porter et al. (1999) y más tarde Lee et al. (2008) no detectaron ninguna asociación entre la exposición a altas temperaturas y la duración del embarazo o el parto prematuro. Asimismo, en un estudio muy reciente realizado en Alemania no se encontraron evidencias consistentes de un efecto de la temperatura ambiente sobre el riesgo de parto prematuro, utilizando cada trimestre como ventana temporal de exposición (Wolf & Armstrong 2012).

Tabla 1.4. Resumen de las principales características y resultados de los artículos publicados sobre prematuridad y exposición a temperaturas elevadas.

Autor, año	Localización	Ventana temporal de exposición máxima	Tipo de indicador de temperatura	Evento extremo - incremento de temperatura	Resultados principales
<i>Lajinian et al. 1997</i>	Brooklyn (EEUU)	Semana del nacimiento	Heat-humidity index (o temperatura aparente)	Incremento de temperatura	Aumento de la prevalencia de prematuridad del 1.23 a 3% cuando la temperatura aparente aumentaba
<i>Flouris et al. 2009</i>	Grecia	Mes de nacimiento	Temperatura media	Incremento de temperatura	Correlación negativa entre la temperatura en el mes de nacimiento y la edad gestacional
<i>Basu et al. 2010</i>	Estado de California (EEUU)	1 semana antes del parto	Temperatura aparente media, máxima, mínima	Incremento de temperatura	Incremento del 8.6% de nacimientos prematuros por cada aumento de 5.6°C en la media semanal de temperatura aparente.
<i>Strand et al. 2010</i>	Brisbane (Australia)	1 mes antes del parto	Temperatura media	Incremento de temperatura	Asociación entre la temperatura en el último mes antes del nacimiento y parto prematuro, con un hazard ratio de 1.2 cuando se alcanzan 27°C (versus 21°C de ref)
<i>Dadvand et al. 2011</i>	Barcelona (España)	1 semana antes del parto	Heat index (o temperatura aparente) (percentiles 90, 95, 99)	Evento extremo	Reducción de hasta 5 días en la edad gestacional tras exposición a episodio extremo de temperatura el día antes de nacer
<i>Wang et al. 2013</i>	Bisbane (Australia)	Ultimas semanas antes del parto	Ola de calor	Evento extremo	Incremento del riesgo de prematuridad tras la exposición a un episodio de ola de calor en las ultimas semanas antes del parto.
<i>Schifano et al. 2013</i>	Roma (Italia)	1 mes antes del parto	Ola de calor / Temperatura aparente máxima	Evento extremo & incremento de temperatura	Incremento de un 2% del riesgo de parto prematuro por grado de temperatura aparente máxima durante los dos días antes del parto. Un riesgo 20% mayor de prematuridad durante los días de ola de calor.
<i>Porter et al. 1999</i>	Estado de Illinois (EEUU)	1 mes antes del parto	Temperatura aparente máxima	Incremento de temperatura	No asociación entre reducción edad gestacional y aumento de temperatura aparente máxima
<i>Lee et al. 2008</i>	Londres (Inglaterra)	1 semana antes del parto	Temperatura media	Incremento de temperatura	No efecto de la temperatura sobre el riesgo de prematuridad
<i>Wolf & Armstrong 2012</i>	Brandenburgo, Sajonia (Alemania)	Por trimestres	Temperatura media	Incremento de temperatura	No efecto de la temperatura sobre el riesgo de prematuridad

Confusores o modificadores del efecto

En diversos estudios recientes se ha observado que la presencia de determinadas características maternas y de los neonatos está asociada a una mayor susceptibilidad de parto prematuro frente a los eventos extremos de temperatura. Así, se ha obtenido un riesgo mayor de prematuridad en madres de determinada raza, como afroamericanas y asiáticas (Basu et al. 2010), y en mujeres europeas (en comparación con las no-europeas) (Dadvand et al. 2011). Por otra parte, en el trabajo de Schifano et al. (2013) observaron una modificación del efecto por edad materna, nivel educacional y la presencia de concomitantes o pre-existentes patologías en la madre: obtuvieron riesgos menores en madres con un título universitario, de mayor edad y con enfermedades de tipo obstétrico o que hayan sido hospitalizadas por una patología crónica durante el embarazo. Sin embargo, mostraron una mayor susceptibilidad las mujeres que refirieron haber sido hospitalizadas en los últimos dos años (Schifano et al. 2013).

Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, la contaminación atmosférica constituye otro factor ambiental asociado a un mayor riesgo de prematuridad (Stieb et al. 2012). Es por ello necesaria la evaluación de su papel como posible confusor o modificador de efecto con respecto a la temperatura. A este respecto, Strand et al., observaron que cuando introducía el dióxido de azufre en el análisis el efecto principal de la temperatura se veía modificado (Strand et al. 2012). Por su parte, Wang et al. introdujeron como confusores los niveles de NO₂, O₃, monóxido de carbono (CO) y PM10 en sus modelos de Cox, ya que observaron que incluidos individualmente éstos modificaban el resultado principal de las olas de calor (Wang et al. 2013). Sin embargo, no se observó modificación de efecto por parte de los niveles de O₃ en el estudio realizado en Roma (Schifano et al. 2013).



El proyecto PHASE

El presente trabajo se enmarca dentro del proyecto europeo PHASE (*Public Health Adaptation Strategies to Extreme Weather Events*) cuyo objetivo principal es proporcionar al sector de salud pública guías basadas en la evidencia para mejorar la capacidad de adaptación de la población y reducir los riesgos de salud asociados a fenómenos meteorológicos extremos (olas de calor, olas de frío) y sus consecuencias ambientales (incendios forestales, la contaminación del aire) (www.hpa.org.uk/Topics/EmergencyResponse/ExtremeWeatherEventsAndNaturalDisasters/PHASE/). Está financiado por la Agencia Europea de Salud y Consumo, dentro del Programa de Salud de la Unión Europea 2008-2013. Es un proyecto de tres años, en el que intervienen hasta 10 grupos de investigación de centros de toda Europa, y en el que se incluyen datos de 8 ciudades europeas (Roma, Valencia, Barcelona, Atenas, Paris, Estocolmo, Helsinki y Budapest).

Tabla 1.5. Grupos de trabajo establecidos dentro del proyecto PHASE

WP 1	<i>Coordinación del proyecto</i>
WP 2	<i>Diseminación del proyecto</i>
WP 3	<i>Evaluación del proyecto</i>
WP 4	<i>Herramientas de adaptación para prevenir efectos en salud de las olas de calor y frío.</i>
WP 5	<i>Herramientas de adaptación para prevenir efectos en salud de las inundaciones</i>
WP 6	<i>Prevención de los efectos en salud debido a los incendios forestales</i>
WP 7	<i>Sinergias entre contaminación atmosférica, eventos extremos meteorológicos e incendios forestales.</i>
WP 8	<i>Identificación de grupos vulnerables</i>

WP: *work package* o grupo de trabajo

Se establecieron 8 grupos de trabajo, tres de los cuales (1, 2 y 3) están destinados a la coordinación, diseminación y evaluación del proyecto, y los 5 restantes se encargan de cubrir los objetivos específicos del proyecto (Tabla 1.5). Entre ellos se incluye el abordaje de las herramientas de adaptación frente efectos en salud de las olas de calor y frío, las inundaciones y los incendios forestales. Por otra parte se estableció uno encargado de evaluar el sinergismo entre eventos extremos, contaminación atmosférica y los incendios forestales. Y finalmente, el número 8 tiene como objetivo específico la identificación de grupos vulnerables frente a los eventos extremos meteorológicos, que es donde se enmarca el presente trabajo. Dentro de este se llevan a cabo investigaciones sobre los efectos en salud de los eventos extremos de temperatura en grupos de población específicos como los enfermos crónicos, niños y mujeres embarazadas. En este último caso, junto con Valencia se están realizando estudios en otras ciudades incluidas dentro del proyecto PHASE como Roma y Estocolmo, cuyo objetivo final es aportar evidencias al respecto y avanzar así en el estudio del efecto de las temperaturas extremas sobre la salud de las mujeres embarazadas.

2. JUSTIFICACIÓN

En el ámbito de la Salud Pública existe una creciente preocupación sobre el efecto en salud de la exposición a temperaturas extremas, dado que, como consecuencia del cambio climático, se prevé que dichos episodios sean cada vez más frecuentes, intensos y duraderos en el futuro.

De hecho, existen publicados multitud de trabajos en los que se relacionan la exposición a temperaturas extremas con diferentes efectos en la salud de la población. Asimismo, se han identificado determinados grupos de población que presentan una mayor vulnerabilidad frente a los efectos de las temperaturas debido a sus características fisiológicas (o fisiopatológicas), socioeconómicas y conductuales (población anciana, población infantil, enfermos crónicos, etc.).

Los actuales Programas de Prevención frente a los episodios de temperaturas extremas se centran principalmente en dichos grupos de población más vulnerables, aplicando políticas de protección mediante sistemas de alerta y puesta en marcha de actividades informativas y de concienciación de la población sobre sus potenciales efectos. Éstos se basan en las directrices trazadas por los principales entes gubernamentales en materia de salud como la Organización Mundial de la Salud y las Naciones Unidas.

Por otra parte, el periodo perinatal es una etapa crucial para el adecuado desarrollo del neonato a lo largo de su vida. Es por ello, que los factores de riesgo que afectan a la salud de las mujeres embarazadas han sido objeto de muchas investigaciones. A este respecto, se dispone de evidencias recientes sobre el potencial efecto de la exposición a temperaturas elevadas sobre la salud de las mujeres embarazadas. Sin embargo, éstas se consideran aún muy limitadas, por lo que hasta la fecha no se han incluido a las mujeres embarazadas en dichos programas de prevención como población susceptible. Por lo tanto, el presente trabajo contribuiría con la aportación nuevas evidencias sobre el efecto de los eventos meteorológicos extremos sobre la este grupo de población, y que podrían ser de interés para la realización en el futuro de políticas de prevención destinadas a la población de mujeres embarazadas.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis principal

La exposición a temperaturas elevadas está asociada a un aumento en el riesgo de parto prematuro durante las tres semanas siguientes durante la estación cálida.

Hipótesis secundarias

- Determinados factores individuales, como la nacionalidad, edad materna o el sexo, están asociados a la prematuridad.
- Existe una tendencia tanto a largo plazo como estacional en el número de nacimientos totales y prematuros durante el periodo de estudio.
- Las variaciones a corto plazo en la edad gestacional de la población a riesgo modifican el efecto de la temperatura sobre el riesgo de parto prematuro.
- La fuerza de la relación entre temperatura y riesgo de prematuridad es diferente en función del rango de valores que se alcancen, así como la distribución del efecto en el tiempo
- Diferentes indicadores de temperatura dan lugar a efectos diferentes tanto en magnitud como en nivel de retardo.
- La exposición a episodios de ola de calor produce un aumento en el riesgo de parto prematuro.
- Los niveles de contaminación atmosférica modifican el efecto principal de la temperatura sobre el riesgo de prematuridad.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Examinar la relación entre la exposición a temperaturas elevadas y el aumento de nacimientos prematuros en la zona metropolitana de Valencia durante la estación cálida del periodo 2006-2010.

Objetivos específicos

- Describir la población de estudio, evaluando los posibles factores de riesgo individuales asociados a la prematuridad, así como la evolución temporal y estacional del total de nacimientos y de los prematuros durante el periodo analizado.
- Evaluar el efecto de las temperaturas elevadas a través de diferentes indicadores (temperatura aparente máxima, temperatura mínima, temperatura media).
- Estudiar cómo varía el riesgo de prematuridad estimado, tanto en magnitud como en retardo, en función del rango de temperaturas estudiado.
- Explorar el efecto de la exposición a eventos extremos de temperatura como son las olas de calor.
- Evaluar si los contaminantes ambientales modifican el efecto principal estimado de la temperatura.

5. METODOLOGÍA

Datos recogidos

INFORMACIÓN SOBRE NACIMIENTOS

Origen y características del registro

Se ha obtenido información de todos los nacimientos producidos en centros sanitarios (públicos y privados) de la Comunidad Valenciana a partir del registro llamado 'MetaB' procedente del Programa de Cribado Neonatal de la Dirección General de Salud Pública (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana).

Se trata de un programa de diagnóstico precoz cuyo objetivo es prevenir la aparición de minusvalías psíquicas producidas por hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Lo inició el Ministerio de Sanidad en el año 1978 y en 1984, con las transferencias sanitarias a la Comunidad Valenciana, quedó integrado en su red sanitaria pública. Desde entonces se realiza de manera ininterrumpida. Es de ámbito regional y en él se incluyen todos los nacimientos atendidos en maternidades públicas y privadas de la Comunidad Valenciana.

Consiste en la realización de una prueba de cribado a partir de la obtención de una doble muestra de sangre del niño obtenida de una punción en el talón (razón por la que se llama comúnmente, 'la prueba del talón') (Figura 5.1). En ella se realiza un test de determinación de hormonas tiroideas y de fenilalanina. En el primer caso, se realiza la prueba a las 24 horas del nacimiento aproximadamente, mientras que en el segundo caso es necesario realizarla al menos 48 horas después del inicio de la nutrición proteica. Por tanto, en dicho registro se incluyen todos los neonatos de más de 48 horas de vida. Además, con la cumplimentación de la ficha de identificación del neonato se recoge información sobre el niño en el momento del nacimiento (peso, edad gestacional, sexo, gemelar o no), tipo de parto, y características de la madre (edad en el momento del parto, país de origen, ciudad de residencia y departamento de salud) así como el centro sanitario donde se atendió (Tabla 5.1).



TOMA DE MUESTRA PARA LA PRUEBA DE PREVENCIÓN DE METABOLOPATÍAS

LA ZONA IDÓNEA PARA OBTENER LA SANGRE ES LA SOMBRADA QUE SE MUESTRA EN EL DIBUJO.

DELE AL NIÑO UN LIGERO MASAJE EN EL TALÓN. PARA SU DESINFECCIÓN EVITE UTILIZAR ANTISEPTICOS YODADOS O ALCOHOL. (SI UTILIZA ESTE ÚLTIMO, DEJÉLO SECAR COMPLETAMENTE ANTES DE PINCHAR). PINCHE CON LA LANCETA PROFUNDAMENTE PARA NO TENER DIFICULTADES EN LA OBTENCIÓN DE LAS GOTAS DE SANGRE NECESARIAS.

COLOQUE EL PAPEL DE CROMATOGRAFÍA POR SU CARA NO IMPRESA EN CONTACTO CON EL TALÓN DEL BEBE, HASTA COMPROBAR QUE LA SANGRE ATRAVIESA EL PAPEL Y APARECE POR LA OTRA CARA, IMPRESIONANDO COMPLETAMENTE LOS 4 CÍRCULOS.

DEJE SECAR LA MUESTRA DE SANGRE A TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE INTRODUCIRLA EN EL SOBRE PEQUEÑO. A: TARJETA MAL IMPREGNADA. NO SE PUEDE REALIZAR LA PRUEBA. B: TARJETA BIEN IMPREGNADA. CÍRCULOS SUFICIENTEMENTE LLENOS DE SANGRE.

UNA TOMA DE MUESTRA INCORRECTA OCASIONA UNA DEMORA EN LOS RESULTADOS Y UN RETRASO EN EL TRATAMIENTO EN LOS CASOS POSITIVOS.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSULENTERIA DE SANITAT
Direcció General de Salut Pública

FENILCETONÚRIA / FENILCETONURIA

SOL·LICITUD DE PROVES DE DETECCIÓ DE METABOLOPATIES I TARGEJA SANITÀRIA
SOLICITUD DE PRUEBAS DE DETECCIÓ DE METABOLOPATIAS Y TARGEJA SANITÀRIA

XIQUETIA / NIÑO/A
1r cognom / 1º apellido _____
2n cognom / 2º apellido _____
Nom / Nombre _____
Sexe / Sexo: Home / Hombre Dona / Mujer

Data de la mostra / Fecha de la muestra: Dia / Día _____ Mes _____ Any / Año _____
Setmanes de gestació / Semanas de gestación _____
Pes del xiqueta / Peso del niño/a: _____ gr
Bessó / Gemelo Vaginal Cèsària / Cesárea
Part / Parto: Vaginal Cèsària / Cesárea
Lactància / Lactancia: Materna Artificial

Centre de naixement / Centro de nacimiento _____
Centre d'extracció / Centro de extracción _____
Edat de la mare / Edad de la madre _____
País d'origen de la mare / País de origen de la madre _____

MARE, PARE O TUTORIA / MADRE, PADRE O TUTORIA (Preferentment el titular de la cartilla de la S.S.) / (Preferentemente el titular de la cartilla de la S.S.)
Cognoms / Apellidos _____ Nom / Nombre _____
Adreça (carrer, plaça...) / Dirección (calle, plaza...) _____ Núm. Esc. Pla. _____
Localitat / Localidad _____ C. Postal _____ Província / Provincia _____

Targeja SIP / Tarjeta SIP _____ Número de la Seguretat Social / Número de la Seguridad Social _____
LABORATORI / LABORATORIO Fenilalanina Altres / Otros _____
Centre de seguiment / Centro de seguimiento _____

HIPOTIROÏDISME / HIPOTIROIDISMO

SOL·LICITUD DE PROVES DE DETECCIÓ DE METABOLOPATIES I TARGEJA SANITÀRIA
SOLICITUD DE PRUEBAS DE DETECCIÓ DE METABOLOPATIAS Y TARGEJA SANITÀRIA

XIQUETIA / NIÑO/A
1r cognom / 1º apellido _____
2n cognom / 2º apellido _____
Nom / Nombre _____
Sexe / Sexo: Home / Hombre Dona / Mujer
Data de naixement / Fecha de nacimiento: Dia / Día _____ Mes _____ Any / Año _____

Data de la mostra / Fecha de la muestra: Dia / Día _____ Mes _____ Any / Año _____
Setmanes de gestació / Semanas de gestación _____
Pes del xiqueta / Peso del niño/a: _____ gr
Bessó / Gemelo Vaginal Cèsària / Cesárea
Part / Parto: Vaginal Cèsària / Cesárea
Lactància / Lactancia: Materna Artificial

Centre de naixement / Centro de nacimiento _____
Centre d'extracció / Centro de extracción _____
Edat de la mare / Edad de la madre _____
País d'origen de la mare / País de origen de la madre _____

MARE, PARE O TUTORIA / MADRE, PADRE O TUTORIA (Preferentment el titular de la cartilla de la S.S.) / (Preferentemente el titular de la cartilla de la S.S.)
Cognoms / Apellidos _____ Nom / Nombre _____
Adreça (carrer, plaça...) / Dirección (calle, plaza...) _____ Núm. Esc. Pla. _____
Localitat / Localidad _____ C. Postal _____ Província / Provincia _____

Targeja SIP / Tarjeta SIP _____ Número de la Seguretat Social / Número de la Seguridad Social _____
LABORATORI / LABORATORIO Hipotiroïdisme / Hipotiroidismo _____
Centre de seguiment / Centro de seguimiento _____
DNI _____ Telèfon / Teléfono _____ Mòbil / Móvil _____
Observacions / Observaciones _____

Figura 5.1. Folletos de información pública disponible sobre “La Prueba del Talón” y formularios de recogida de datos.

Tabla 5.1. Variables disponibles en la base de datos del registro MetaB

VARIABLES PRINCIPALES	VARIABLES SECUNADRIAS
<i>Fecha nacimiento</i>	<i>Sexo</i>
<i>Semana de gestación</i>	<i>Edad madre (continuo/interv)</i>
<i>Centro de nacimiento</i>	<i>País de origen madre (y grupo)</i>
Municipio de residencia materna	<i>Peso</i>
<i>Tipo de parto (vaginal/cesárea)</i>	
<i>Gemelo (si/no)</i>	

Definición de la población de estudio. Criterios de inclusión

Periodo de estudio

Para el presente trabajo se ha establecido como periodo de estudio desde enero de 2006 hasta diciembre de 2010. Dicha decisión se ha tomado en base a que a partir de 2006 el porcentaje de datos perdidos por variable era menor o igual al 6% (Tabla 5.2). Además en dicho año, el sistema de registro de datos se implementó con la introducción de un soporte informático que mejoró la calidad del registro y redujo la posibilidad de error en la introducción de los datos. Se truncó la serie en 2010 ya que es el último año del que se disponen datos ambientales dentro del proyecto PHASE, donde se enmarca el presente trabajo.

Tabla 5.2. Porcentaje de valores perdidos de cada variable por año (1996-2010) en la base de datos completa de MetaB para el total de nacimientos en la Comunidad Valenciana.

	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
<i>Edad gestacional</i>	N	N	N	N	N	77.4	N	10.5	1.7	5.5	5.1	6.4	7.6	5.9	1.7
<i>Sexo</i>	0.5	0.4	0.2	0.2	0.3	0.2	N	19.5	30.2	16.8	0.1	0.3	0.1	0.0	0.0
<i>Peso</i>	N	N	N	N	N	73.2	N	3.7	1.8	3.1	3.7	4.4	5.4	5.4	1.6
<i>Edad madre</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	35.7	23.3	5.2	7.2	4.7	1.3	1.0
<i>Tipo de parto</i>	N	N	N	N	N	N	N	4.1	2.7	2.2	2.7	0.1	5.7	7.9	6.4
<i>Nacionalidad materna</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	33.7	11.4	5	6.1	2.6	1.7	1.3
<i>Municipio madre</i>	2.5	0.2	N	N	0.5	0.4	N	0.5	0.8	0.8	0.5	1.0	0.5	0.2	0.1
<i>Centro nacimiento</i>	2.1	3.5	N	N	3.5	1.4	N	1.8	14.6	1.2	1.3	1.6	0.8	0.5	0.4

N= % datos no disponibles

Tabla 5.3. Listado de municipios incluidos en la zona metropolitana de Valencia

• Alaquàs	• Emperador	• Picassent
• Albal	• Foios	• Pobla de Farnals
• Albalat dels Sorells	• Godella	• Puçol
• Alboraya	• Lugar nuevo de la Corona	• Puig
• Albuixech	• Manises	• Quart de Poblet
• Alcasser	• Massalfassar	• Rafelbunyol
• Aldaia	• Massamagrell	• Rocafort
• Alfafar	• Massanassa	• Sedaví
• Alfara del Patriarca	• Meliana	• Silla
• Almàssera	• Mislata	• Tavernes Blanques
• Benetússer	• Moncada	• Torrent
• Beniparrell	• Museros	• Valencia
• Bonrepos i Miranbell	• Païporta	• Vinalesa
• Burjassot	• Paterna	• Xirivella
• Catarroja	• Picanya	

Tabla 5.4. Listado de hospitales incluidos en zona metropolitana de Valencia

• Hospital Casa de la Salud
• Hospital Quirón
• Hospital 9 d'Octubre
• Hospital Universitario Doctor Peset
• Hospital Universitario La Fe
• Hospital General Universitario
• Hospital de Manises

Otros criterios de inclusión

Dado que el objetivo es determinar cómo las variaciones de temperatura afectan por sí mismas el riesgo de nacimiento prematuro, la población de estudio se ha restringido a partos espontáneos. Por tanto, para el presente trabajo, ya que no se disponía de información sobre si el nacimiento fue inducido o no, y en base a las investigaciones ya publicadas al respecto, se ha establecido como criterio de inclusión principal que fueran nacimientos naturales no gemelares. Así pues, se han excluido tanto las cesáreas como los partos gemelares, ya que para ambos en la mayoría de los casos son partos programados, y por tanto, no espontáneos. Además, suelen estar asociados a patologías de base de la madre o del feto, o principalmente para los gemelares, no se llega a completar la gestación, dado la restricción del espacio intrauterino.

Por otra parte, se han excluido del estudio aquellos nacimientos para los que no se disponía del dato de edad gestacional o que era improbable. Es decir, aquellos nacimientos de menos de 21 semanas de gestación, considerada edad límite para ser viable (OMS 1977), y mayor de 42 semanas, a partir de la cual se consideran casos extraños. Además, no se incluyeron los nacimientos con dato perdido para cualquiera de las otras variables de inclusión, es decir, para residencia materna, centro hospitalario, tipo de parto y gemelar o no.

DATOS AMBIENTALES***Variables meteorológicas***

Se han recogido los datos diarios disponibles de diferentes variables meteorológicas para el periodo de estudio registrados en la estación meteorológica que la Agencia Estatal de Meteorología tiene ubicada en el Aeropuerto de Manises (Valencia) el cual se encuentra dentro de la zona metropolitana de la ciudad de Valencia (Figura 5.3). Se trata de una estación de tipo automática localizada en las pistas de aterrizaje que está encargada del muestreo diario de información meteorológica que es enviada de forma continua al Centro Meteorológico de Valencia del parque de Viveros para su procesado.



Figura 5.3. Imagen de satélite donde se delimita la Zona Metropolitana de Valencia junto con la localización geográfica del Aeropuerto de Manises (10 de octubre 2013. Fuente: MODIS - NASA sensor, Satélite Aqua).

Para el presente trabajo, se ha recogido los datos diarios de temperatura seca y húmeda (o *dew point* o de punto de rocío) media, máxima, mínima, y las registradas a las 00h, 7h, 13h y 18h. Además, se tomaron los datos de humedad relativa y presión atmosférica para las 00h, 7h, 13h y 18h de cada día.

Además, a partir de los datos recogidos directamente se ha calculado la temperatura aparente o también llamado *heat index*. Es un índice de discomfort que une en un mismo indicador la temperatura y la humedad (Kalkstein & Valimont 1986). La fórmula es la siguiente:

$$\text{Temperatura aparente} = -2.653 + (0.994 \times T) + 0.0153 \times (T_{dp})^2$$

donde T es la temperatura seca y T_{dp} la temperatura *dew point*, ambas en °C. Para este mismo indicador se calculó la media, máxima y mínima diaria a partir de sus correspondientes valores horarios (00h, 7h, 13h y 18h).

Definición de Ola de Calor

Se utilizó la definición de ola de calor establecida por D'Ippoliti et al. (2010), en la que se consideran relevantes tanto los extremos de calor durante el día en términos de temperatura aparente máxima, como los extremos registrados durante la noche mediante la temperatura mínima. Así, se establece la ocurrencia de un episodio de ola de calor si durante dos días consecutivos la temperatura aparente máxima excede el percentil 90 o si la temperatura mínima excedía el percentil 90 y a su vez la temperatura aparente máxima estaba por encima de la mediana. En la definición original los percentiles a los que se hace referencia son calculados según la distribución del mes respectivo, pero en este trabajo se ha trabajado también con la definición análoga basada en los percentiles anuales de la estación cálida, ya que se ha considerado que las dos definiciones podrían recoger aspectos distintos de la exposición. En ambos casos (percentiles anuales o mensuales) se calcularon para cada año utilizando las distribuciones de los 4 años anteriores y él mismo y no se incluyó el año 2003 en los casos pertinentes.

Variables de calidad del aire

Por otra parte, se ha calculado el valor medio diario de NO_2 y partículas totales en suspensión (PST), y los máximos diarios octohorarios de O_3 a partir de los valores horarios registrados en los diferentes captadores de la Red Valenciana de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica (Conselleria de Medio Ambiente e Infraestructuras, Generalitat Valenciana) ubicados en la ciudad de Valencia. Las estaciones seleccionadas fueron las localizadas en Nuevo Centro, Linares, Viveros y Pista de Silla, por su mayor continuidad y exhaustividad durante el periodo completo establecido para el proyecto PHASE (1994-2010).

Para el análisis de los contaminantes atmosféricos, el periodo de estudio respecto se ha restringido a los años 2006-2008, ya que a partir de éste último se daba un porcentaje elevado de registros diarios perdidos. Además, previamente se ha llevado a cabo un proceso de imputación mediante la función loess (span del 60% de los datos) para evitar la presencia de datos perdidos en medio de las series.

Finalmente se ha estimado para cada día el promedio de hasta 21 días antes, que es el máximo retraso en el efecto de la temperatura que se asume en este estudio, y que será el término que se introducirá en el modelo de regresión para la estimación del efecto principal de la temperatura corregido por el nivel de contaminación (se explicará más detalladamente en apartados sucesivos).

Análisis descriptivo de las series

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo preliminar de los datos recogidos, tanto de la población de estudio, como de las series de variables meteorológicas y de contaminación atmosférica de la serie completa y durante la estación cálida del periodo 2006-2010 (2006-2008 para los contaminantes).

Procedimiento llevado a cabo

Descripción de la población de estudio

1. Se ha descrito de forma general la población de estudio a través de la obtención de los estadísticos descriptivos correspondientes (conteo, porcentaje, media, desviación estándar (DE)). Se ha realizado el mismo análisis tanto para la muestra de nacimientos totales y prematuros en el periodo completo (años completos 2006-2010) como para la población restringida en la época cálida (Mayo-Septiembre 2006-2010).
2. Se ha realizado un análisis de regresión logística con el fin de determinar las características asociadas a la prematuridad en nuestra población de estudio. Se ha tomado como nivel de referencia la categoría con un porcentaje menor de nacimientos prematuros para facilitar la interpretación de los resultados, a excepción del país de origen de la madre en el que se ha tomado 'España' como nivel de referencia. Se han obtenido los odds ratio de prematuridad crudos y ajustados (ORc, ORa). Como variables de ajuste se han considerado sexo, edad de la madre (categórica), origen español (si/no) y centro hospitalario (privado/publico) (ORa1). Y por otra parte se ha ajustado por las mismas variables pero desglosando por las diferentes categorías la variable de país de origen de la madre y del centro hospitalario (ORa2).

3. Se ha descrito la evolución temporal de los nacimientos (totales y prematuros) y de sus características durante el periodo de estudio completo. Para ello se ha obtenido para cada caso los estadísticos descriptivos correspondientes agregados por año (conteo, porcentaje, odds / media, DE). Cuando se trataba de variables continuas, se ha obtenido el coeficiente de variación interanual mediante un modelo binario de regresión lineal. Se ha mostrado gráficamente la evolución temporal diferenciando por categorías de cada característica de los nacimientos de interés.
4. Se ha evaluado el patrón estacional de los nacimientos (totales y prematuros): para cada día se ha obtenido la fracción de casos observados entre los esperados (media móvil del conteo diario de casos (totales y prematuros) en un año (182 días antes, 182 días después)). En cada mes y año se ha calculado la media y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Descripción de las series de variables meteorológicas y de niveles de contaminación

1. Se ha estudiado de forma visual las diferentes series mediante gráficos de series temporales, incluyendo en cada caso la curva de suavizado loess estimada para examinar la tendencia estacional.
2. Se han estimado los estadísticos descriptivos de cada variable tanto en el total de la serie, como restringiendo el periodo a la estación cálida.
3. Se ha obtenido para cada combinación de variables ambientales el coeficiente de correlación de Pearson en ambos periodos de estudio.

Análisis del efecto de la temperatura sobre el riesgo de parto prematuro

Se trata de un análisis de series temporales con datos agregados en el que se examina la relación entre la variación de temperatura ambiental y el riesgo de prematuridad a través de modelos aditivos generalizados de retardos distribuidos no lineales con regresión de tipo quasi-Poisson.

A continuación, se detalla cada uno de los aspectos estadísticos principales que se aplican en dicho análisis.

GENERALIDADES DE LOS MODELOS ADITIVOS GENERALIZADOS

Los modelos aditivos generalizados (GAM, *Generalized Additive Models*) fueron introducidos por Hastie y Tibshirani (1990) en la década de los 90 como extensión de los ya conocidos modelos lineales generalizados (GLM) (McCullagh & Nelder 1989), los cuales a su vez se idearon como una extensión de los modelos de regresión lineales. Por ello, primero haremos una breve explicación sobre algunas características de los GLM antes de pasar a los modelos GAM.

Los GLM asumen efectos lineales de los predictores en los diferentes parámetros, pero permiten utilizar distribuciones no normales de los errores (binomial, poisson, gamma, en concreto, cualquier distribución de la familia exponencial) y varianzas no constantes. Permiten especificar de forma separada la distribución de los datos y la relación entre la respuesta media y los predictores, para poder obtener modelos que mejor se acomoden a cada situación. Además, otras ventajas que presentan es que unifican todos los modelos en los que la respuesta (continua o

discreta, siempre que esté en la familia exponencial) guarda algún tipo de relación lineal con los predictores, no fuerza transformaciones de las variables a escalas no naturales (que son difíciles de interpretar), y utilizan un mismo algoritmo de estimación para los parámetros del modelo, que es el de mínimos cuadrados ponderados iterados.

Por tanto, dada la variable respuesta Y y las covariables X_1, X_2, \dots, X_p , el GLM asume que Y pertenece a una familia exponencial con media μ , ligada a un predictor lineal de las covariables a través de una función de enlace ("link") h .

$$\mu = h(\eta)$$

$$\eta = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$$

siendo $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ un vector de coeficientes desconocidos

Un modelo tipo GAM es un modelo lineal generalizado con predictor lineal definido a través de una suma de funciones de suavizado de las covariables. Es decir, en este caso al menos una función lineal es sustituida por una función de suavizado. Por tanto, dichos modelos permiten la especificaciones flexibles de la dependencia de la respuesta sobre las covariables, pero en términos de funciones de suavizado, no en formas de relaciones paramétricas. El término aditivo se incluye para remarcar que los términos en el modelo se combinan mediante la suma.

La ecuación anterior quedaría de la siguiente manera:

$$\eta = f_1(x_1) + f_2(x_2) + \dots + f_p(x_p)$$

siendo f_j función (de suavizado o lineal) de la covariable x_j .

Funciones de suavizado

Una función de suavizado es una herramienta para resumir la tendencia de una variable respuesta, Y , como función de uno o más variables predictoras x_1, \dots, x_p . Produce una estimación de la tendencia que es menos variable que Y por sí misma, por ello que se llama suavizador. Una importante característica de las funciones de suavizado es su naturaleza no paramétrica, es decir, que no asumen una forma rígida para la dependencia de Y sobre x_1, \dots, x_p . Las funciones de suavizado se utilizan principalmente, por una parte con fines descriptivos, y por otra parte, para estimar la dependencia de la media de Y sobre los predictores. Existe una gran cantidad de aproximaciones para modelizar las funciones de suavizado, que se resumen básicamente en las aproximaciones basadas en ajustes locales, o las basadas en funciones base (splines de regresión).

Aproximaciones basadas en ajustes locales:

En ellas el suavizado de Y en el punto x_0 , $S(x_0)$, se basa en las observaciones entorno a ese punto. En función del tamaño del entorno se obtendrá un grado de suavizado diferente. Los tipos de suavizadores más utilizados en este grupo, y que se aplicarán en el presente trabajo, son la media móvil y el loess.

- Media móvil: Para cada punto x_0 se promedian los valores de Y en un entorno del punto definido por $k + k'$ puntos más cercanos a derecha e izquierda. Es de tipo asimétrico si $k \neq k'$.
- Loess: como en una media móvil, el entorno de x_0 se define fijando un número de puntos a incluir en él que se expresa normalmente como porcentaje del número total de valores. Es el nombre usado en computación para los *locally-weighted smoothers* (Cleveland 1979).

Aproximaciones basadas en funciones base. Splines de regresión.

Las funciones de suavizado más utilizadas habitualmente son los splines de regresión. Un spline es una curva definida a trozos mediante un polinomio. Las regiones que definen los trozos están separadas por una secuencia de nodos (*knots*) o puntos de flexión ξ_1, \dots, ξ_k , que se unen entre ellos de forma suave. Es decir, que dichos polinomios deben conectarse en los *knots* sin mostrar discontinuidades ni picos. Aunque los polinomios que configuran el spline pueden ser de cualquier grado, suele utilizarse el cúbico, porque es la elección más económica en parámetros que proporciona curva de flexibilidad suficiente.

Sean ξ_1, \dots, ξ_k un conjunto de *knots* interiores, y $\xi_0 = \min(x)$ y $\xi_{k+1} = \max(x)$, la expresión paramétrica del spline cúbico queda de la siguiente manera:

$$s(x) = a_i + b_i x + c_i x^2 + d_i x^3 \quad x \in [\xi_i, \xi_{i+1}] \quad \forall i = 0, \dots, k$$

Para que el ensamblaje de los polinomios sea suave, se debe lograr que sean continuos y tener que la primera y segunda derivada continuas en los *knots*. Por tanto, quedaría la ecuación anterior así:

$$s(x) = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \beta_3 x^3 + \sum_{j=1}^k \theta_j (x - \xi_j)_+^3$$

donde $a_+ = \begin{cases} a & \text{si } a > 0 \\ 0 & \text{si } a \leq 0 \end{cases}$

Dado el conjunto de *knots*, s , se calcula eligiendo un apropiado conjunto de vectores base, que son las funciones que representan la familia de polinomios cúbicos a trozos, evaluado en los valores observado del predictor. Es decir, dada una base, el spline admite una expresión como una combinación lineal de sus elementos, cuyos coeficientes hay que determinar, como cualquier otra regresión (de ahí su nombre de splines de regresión). La dimensión de la base o número de incógnitas a determinar en un spline cúbico con k *knots* interiores es $k + 4$. Tanto el número de *knots* como su ubicación dan lugar a bases distintas, que condicionan el aspecto del suavizador. Al introducir un mayor número de *knots*, aumenta la flexibilidad. Respecto a la ubicación, se suelen colocar equiespaciados en el rango de los datos (splines cardinales) o en los percentiles de la distribución. Sin embargo, en algunos casos ambas opciones resultan ineficientes.

Los splines cúbicos naturales son aquellos en los que se exigen adicionalmente las condiciones: $s''(\xi_0) = s'''(\xi_0) = 0$ y $s''(\xi_{k+1}) = s'''(\xi_{k+1}) = 0$. El número de incógnitas a determinar será k . Se impone rigidez en los extremos de la función porque se fuerza la linealidad de s en $[\xi_0, \xi_1]$ y en $[\xi_k, \xi_{k+1}]$. Para disminuir esa rigidez se suele introducir dos *knots* que funcionen como extremos, de que el número de parámetros a estimar ahora es $k + 2$.

Como se ha mencionado anteriormente, un punto crucial es determinar el grado de flexibilidad de forma parsimoniosa, a través de la selección de knots y su ubicación. A este respecto, los splines penalizados garantizan la flexibilidad suficiente mediante el uso de partida de un número relativamente grande de knots y la imposición de restricciones que eviten el sobreajuste y la excesiva variabilidad. Dentro de este tipo se engloban tanto los *cubic smoothing splines* y los *P-splines* (Eilers & Rijnmond 1996; Hastie & Tibshirani 1990; Wood 2006).

Análisis de regresión - La Regresión de Poisson

La regresión de tipo Poisson se aplica cuando la variable dependiente es un recuento o una tasa (introduciendo el denominador correspondiente). Es decir, se utiliza con el fin de modelizar datos discretos que provienen de conteos de sucesos en los que los valores altos de ocurrencia son eventos raros, y nuestro interés radica en explicarlos en función de ciertas variables explicativas (Kleinbaum et al. 2008).

El hecho de que la variable dependiente Y tome sólo valores discretos nos la distribución de Poisson para modelizarla. Por tanto, si Y se distribuye como una Poisson de parámetro μ , entonces su distribución de probabilidad es:

$$P(Y = y) = \frac{\mu^y \exp(-\mu)}{y!}, \quad y = 0, 1, 2, \dots$$

mientras que la media y la varianza de dicha distribución: $E(Y) = \text{Var}(Y) = \mu$

Una característica importante de las variables Poisson es que su suma también se distribuye de forma poissoniana. Esto es de gran utilidad cuando trabajamos con datos agregados, como es el caso de los estudios de series temporales, ya que si asumimos que a nivel individual los datos son Poisson, también lo son a nivel agregado y el modelo sigue siendo válido.

Si tratamos de explicar una variable respuesta Poisson con un modelo de regresión lineal, la distribución de la variable respuesta (y por consiguiente el error) no se distribuye de forma normal sino Poisson, por lo que la varianza de la respuesta no es constante, y además la relación entre la media de la variable respuesta no suele ser lineal con el predictor lineal. La solución radica en utilizar la transformación logarítmica para conseguir una relación lineal entre la respuesta media y el predictor lineal, y considerar la variable respuesta como Poisson:

Variable respuesta, Y_i , es el número de conteos:

$$Y_i \ (i = 1, \dots, n) \text{ i.i.d } P_0(\mu_i) \quad \text{con} \quad E(Y_i) = \text{Var}(Y_i) = \mu_i$$

Variables explicativas $X^{(1)}, X^{(2)}, \dots, X^{(p)}$ que toman valores en toda la recta lineal.

La transformación que une el predictor lineal con la respuesta media es el logaritmo:

$$\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)} \quad , \quad i = 1, \dots, n$$

El número de eventos observados pueden depender de una variable 'tamaño' que determine el número de oportunidades de que ocurra el evento. En epidemiología, esta variable o denominador (u offset) generalmente se refiere a la población a riesgo sobre la que puede ocurrir el evento de interés, y así obtener estimaciones para tasas o proporciones. Además, es de gran utilidad y aplicación en este ámbito, ya que las tasas o proporciones son indicadores mucho más informativos y no sesgados. Más adelante veremos la importancia que tiene dicho denominador en los estudios de series temporales cuando éste es variable en el tiempo.

Sea Y_i es el número de conteos de un evento en salud, nuestra variable respuesta:

$$Y_i \ (i = 1, \dots, n) \text{ i.i.d } P_0(\mu_i)$$

y sea Z_i la variable que actúa de offset ('corrector') del valor de los conteos, de este modo la tasa de ocurrencia vendría dada por $\gamma_i = \frac{Y_i}{Z_i}$.

Determinadas variables explicativas $X^{(1)}, X^{(2)}, \dots, X^{(p)}$ que toman valores en toda la recta lineal. La transformación que une el predictor lineal con la respuesta media es el logaritmo:

$$\log(\mu_i) = \log(Z_i) + \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}, \quad i = 1, \dots, n$$

Por lo que el análisis de la tasa será equivalente al análisis del conteo diario introduciendo el denominador en la ecuación como variable explicativa.

El ajuste se realiza mediante mínimos cuadrados ponderados iterados. El resultado del ajuste nos da estimaciones de los parámetros del predictor lineal que se pueden interpretar como riesgo relativo (RR) asociado a incrementos de la covariable X_i . Utilizando la distribución en el muestreo de las estimaciones de los parámetros (Estadístico de Wald) es posible contrastar si valen 0 y obtener un intervalo de confianza de cada parámetro.

Sobredispersión

Una asunción básica en el uso de datos tipo Poisson es que la varianza de la distribución residual sea igual a la media. En la práctica, sin embargo, no es extraño (especialmente con eventos de escasa ocurrencia), que la varianza supere de forma sensible a la media. A este fenómeno se le llama sobredispersión (*overdispersion*) (Hastie & Tibshirani 1990).

En los casos de probada sobredispersión, una posibilidad es el uso de los llamados modelos quasi-Poisson en los que las estimaciones que serían obtenidas por la regresión de Poisson estándar son corregidas, con el fin de obtener los errores estándar más realistas.

Básicamente un modelo quasi-Poisson, incorpora un parámetro llamado de sobredispersión ϕ que recoge el exceso de varianza: $Var(Y_i) = \phi\mu_i$. El parámetro de sobredispersión se calcula a partir de la suma de los residuos de Pearson dividido por los grados de libertad (gl) residuales. Cuanto más cercano sea dicho parámetro a 1 menor sobredispersión presentarán los datos. La formulación anterior se integra en la estimación de los parámetros. Cabe resaltar que esta corrección en principio solo afectaría a los errores estándar y no a los coeficientes estimados. Asimismo, cabe indicar que el uso de la corrección hace que la verosimilitud del modelo de Poisson no sea propia y por tanto hace inapropiado el uso del test de la razón de verosimilitudes para la comparación de modelos.

Selección del modelo de regresión

Se trata de seleccionar el ‘mejor’ modelo posible de entre una serie de posibles modelos. Un modelo se considera ‘mejor’ de acuerdo a diferentes criterios. En general, el objetivo es buscar un equilibrio entre bondad de ajuste (*goodness of fit*) y la parsimonia. El nivel de bondad de ajuste determina como de bien un modelo describe los datos, es decir, se aproxima a la realidad o predice mejor. Sin embargo, los modelos más complejos, con un número elevado de parámetros, están obligados a obtener mejores ajustes a expensas de ajustar tanto el ruido de fondo como los datos. Esto nos lleva al llamado ‘sobreajuste’, es decir, que el modelo describe muy bien nuestros datos, pero no es útil para otra serie de datos (no es generalizable) o simplemente no es útil como modelo predictivo ya que requiere de demasiada información de base. El principio de la parsimonia consiste en seleccionar modelos simples, con pocos parámetros. Así, creando un balance entre complejidad y ajuste, es posible desarrollar modelos con poco error de generalizabilidad (Armstrong 2006; Bhaskaran et al. 2013; Gasparrini & Armstrong 2010; Hastie & Tibshirani 1990).

GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE SERIES TEMPORALES

En los estudios de series temporales, la característica principal es la estructura temporal de los datos: es decir, se trata de una serie de observaciones de una variable recogidas secuencialmente y de forma ordenada en puntos equidistantes en el tiempo (Zeger et al. 2006). Con frecuencia, dichos intervalos de tiempo se refieren a días, que es la unidad de tiempo más pequeña en la que los datos demográficos y de salud están recogidos de forma rutinaria (Tobías & Sáez Zafra 2004). Se trata de un tipo de estudio ecológico ya que analiza medias poblacionales diarias de un determinado resultado en salud con niveles agregados de exposición (Dominici et al. 2003). Este tipo de diseño es especialmente útil en el ámbito de la epidemiología ambiental ya que permite evaluar los efectos a corto plazo de las exposiciones de varían en el tiempo (comúnmente llamadas *time-varying exposures*) (Gasparrini & Armstrong 2010).

Junto con el estudio tipo case-crossover, las series temporales analizadas mediante regresión de Poisson son el abordaje idóneo para evaluar efectos a corto plazo sobre resultados en salud de baja frecuencia ('raros') y presentan la ventaja de la aplicabilidad a grandes bases de datos. La diferencia principal con case-crossover es que, mientras en el primero se controla la estacionalidad y tendencias temporales por diseño, las series temporales con regresión de Poisson en su extensión a modelo aditivo generalizado utilizan métodos estadísticos incluyendo funciones de suavizado en distinta escala temporal para ello (Dominici et al. 2003).

Descomposición temporal

El punto clave en el análisis de series temporales es la descomposición temporal de la función exposición-respuesta en componentes correspondientes a diferentes escalas de tiempo, como tendencia a largo plazo, estacionalidad, fluctuaciones cíclicas, etc. (Fellman & Eriksson 2000a; Zeger et al. 2006). Desde el punto de vista de la epidemiología, mediante dicha descomposición se puede abordar diferentes aspectos. Por una parte, una exposición puede desencadenar múltiples mecanismos fisiológicos que operan a diferentes escalas de tiempo, cuyos efectos pueden ser desenmarañados mediante la descomposición temporal. Además,

determinados factores confusores específicos pueden actuar en diferentes marcos temporales. Por lo tanto, la descomposición puede proporcionar estimaciones virtualmente no sesgadas en escalas temporales específicas en presencia de otros confusores no medidos, si dichos factores actúan en marcos temporales más largos (Gasparrini & Armstrong 2010).

Es decir, como se ha dicho anteriormente, es habitual que la evolución temporal de la variable resultado se vea inicialmente dominada por patrones estacionales o tendencias a largo plazo. Dado que el objetivo principal del estudio de series temporales es evaluar como varía a corto plazo el resultado en salud en relación con la variable de exposición de interés, es necesario tener en cuenta en el análisis dichas componentes temporales de largo-medio plazo para aislarlas de forma efectiva y así obtener nuestras asociaciones a corto plazo con menor confusión (Bhaskaran et al. 2013).

En los primeros métodos que se propusieron la descomposición se llevaba a cabo mediante series de Fourier o funciones loess (Schwartz 2000a). En los procedimientos más actuales la descomposición se obtiene directamente a través de modelos de regresión, aplicando funciones de tendencia a largo plazo y estacionalidad y, por tanto, eliminando los efectos de factores no medidos que cambian lentamente en el tiempo. Esta metodología facilita que la variación a corto plazo residual sea sólo explicada por otros factores que tengan variabilidad día a día, como la temperatura (Gasparrini & Armstrong 2010). Originalmente se utilizaban funciones armónicas basadas en pares de términos de seno-coseno para modelizar componentes cíclicas estacionales, junto con funciones no lineales como polinomios para la tendencia a largo plazo (Hunsberger et al. 2002). Recientemente, como se ha explicado en apartados anteriores, se ha extendido el uso de funciones del tiempo tipo spline, mediante las cuales se modeliza la tendencia estacional y la evolución a largo plazo que se espera que controle los efectos confusores que actúan en un intervalo de tiempo a medio-largo término (Schimek 2009).

Independientemente del tipo de spline o modelo, el mayor punto de atención debe ser la elección de la cantidad adecuada de suavizado para evitar la confusión residual. Pero al mismo tiempo se debe dejar una ventana temporal con suficiente variabilidad a corto plazo para que sea explicada por la variable de exposición. Además, es necesario prestar atención en la selección del grado de suavizado de los términos de estacionalidad y de largo plazo, ya que si no se estima correctamente

podrían llevarse el efecto de la exposición principal, como es en nuestro caso la temperatura, ya que ésta está sujeta a variaciones en dichas escalas temporales. Todo ello se realiza a través de la selección del número óptimo de g_l (efectivos) por año en el spline del tiempo (Gasparrini & Armstrong 2010).

Confusión y modificación de efecto

Junto con el control de la estacionalidad y de la tendencia a largo plazo, en el modelo de regresión se debe tener en cuenta el posible papel confusor que determinadas variables explicativas pueden ejercer en el efecto principal de estudio. Sin embargo, uno de los principales puntos a favor de los estudios de series temporales es que la potencial confusión de covariables que varían entre individuos pero no en el tiempo, o que en todo caso su variación en el tiempo no coincida con la de la exposición, es controlada por diseño.

En los estudios de series temporales, se introducen como potenciales confusores determinadas variables explicativas que presentan variaciones a corto plazo, y que pueden estar relacionadas de forma plausible con las fluctuaciones de nuestra exposición de interés y efecto en salud, que por tanto pueden confundir la estimación del efecto principal (Bhaskaran et al. 2013). Los términos que normalmente se incluyen son por ejemplo las variables de calendario como día de la semana y de los días de vacaciones. Éstas se consideran moduladoras de la exposición ambiental y pueden ser importantes confusores cuando se sigue el mismo patrón en una comunidad. Otros elementos que también se suelen introducir en los modelos para temperatura son los niveles diarios de contaminantes atmosféricos y otras variables meteorológicas (humedad relativa y presión atmosférica). Más detalles acerca del control de la confusión se mencionan en la sección de sobre la estrategia de análisis.

Por otra parte, se puede evaluar el potencial papel como modificadores de efecto de determinadas variables individuales como el sexo, estatus socioeconómico, nacionalidad, etc. Es decir, se cree que determinados grupos de población pueden tener una mayor susceptibilidad a los efectos de la exposición de estudio. Es posible explorarlo desglosando el conteo diario de la variable dependiente (y por tanto también el denominador) en las diferentes categorías de la variable explicativa que se quiere evaluar su papel modificador de efecto.

Autocorrelación

La asunción clave en la regresión de independencia entre observaciones, es decir, que los residuos sean incorrelados, es violada en los estudios de series temporales. En este tipo de estudios, las observaciones próximas en el tiempo tienden a estar correlacionadas unas con otras. La modelización estandar en series temporales tienen en cuenta esta correlación y proporcionan inferencias más válidas y eficientes (Zeger et al. 2006).

La autocorrelación de orden k se define de la siguiente manera,

$\rho_k = \text{corr}(y_t, y_{t-k}) = \frac{\gamma_k}{\gamma_0}$, siendo γ_0 la varianza de la serie y γ_k la autocovarianza de orden k .

El valor de autocorrelación para sucesivos valores k (de retardos) proporciona la llamada función de autocorrelación, la cual mide el grado de relación lineal entre dos variables aleatorias separadas por una cierta distancia de tiempo (k). Ésta expresa las características dinámicas del proceso, porque recoge la influencia del pasado en el presente ($k = 1, 2, 3, \dots$). Es decir, la función de autocorrelación refleja la memoria del proceso: el número de periodos durante los cuales una variable continúa teniendo influencia en la evolución del proceso. Su función es inferir los órdenes de retardos que son significativos en el estudio de una serie temporal, es decir, los órdenes de retardos implicados en el proceso teórico que subyace a los datos. El modelo que se elija para representar el proceso debe incluir, precisamente, los órdenes de retardo correspondientes a coeficientes de autocorrelación significativos (Peña Sánchez de Rivera 1993; Uriel 2000).

La función de autocorrelación simple es el gráfico de r_k en función de k , donde r_k es la estimación de ρ_k realizada con las observaciones. Sin embargo, el procedimiento habitual es evaluar la autocorrelación residual mediante los gráficos de autocorrelación parcial, en los que se representa los coeficientes de autocorrelación parcial en función de k (retrados). Los coeficientes de autocorrelación parcial estiman la relación lineal entre ambas variables de interés eliminando la correlación que éstas tienen con otras variables (Wood 2006).

Sin embargo, se cree que en algunas ocasiones esta autocorrelación no suele ser una característica intrínseca de las series de efectos en salud, sino que normalmente es debido a la autocorrelación presente en las series de variables explicativas que son predictores del resultado en salud. Se presupone que tras controlar el modelo por estacionalidad, tendencia a largo plazo, la exposición de interés y otras variables explicativas, la autocorrelación residual tenderá a ser mucho menor (Bhaskaran et al. 2013).

Relación exposición-respuesta

En la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha se ha obtenido una relación de tipo no lineal, principalmente en forma de U, J o V, entre temperatura y mortalidad y/o diferentes tipos de morbilidades (ingresos hospitalarios por todas las causas, respiratorias, circulatorias, etc.) (Baccini et al. 2008; Bhaskaran et al. 2010; Curriero et al. 2002; Iñiguez et al. 2010). Lo cual muestra que existe un incremento en el riesgo conforme se aproximan a temperaturas extremas, tanto cálidas como frías.

Sin embargo, las evidencias son bastante limitadas respecto a los efectos a corto plazo de la exposición a temperaturas extremas sobre el riesgo de parto prematuro o disminución de la edad gestacional. Aunque recientemente se ha mostrado un efecto lineal en todo el rango temperaturas sobre el riesgo de prematuridad (Schifano et al. 2013), en diversos estudios se ha observado únicamente un efecto de las temperaturas extremas (Basu et al. 2010; Dadvand et al. 2011), e incluso otros han obtenido una relación de tipo no lineal (Strand et al. 2012).

Para poder evaluar la forma de la relación exposición-respuesta, se suele utilizar funciones de suavizado flexibles de tipo spline dentro de los modelos de regresión tipo GAM o GLM, o incluso mediante la parametrización tipo 'threshold' para describir efectos lineales por encima o por debajo de determinados puntos de corte (Armstrong 2006).

Los modelos bidimensionales – “Distributed Lag Non-Linear Models”

En algunas ocasiones, el efecto de un evento o exposición específico no se limita al período en el que se observa, sino que se retrasa en el tiempo. Este hecho introduce la necesidad de tener modelar la relación entre una exposición y una secuencia de los resultados futuros, especificando la distribución de los efectos en diferentes momentos después del evento (o retardos definidos). Por lo que se requiere la definición de una dimensión adicional que consiste en modelar cada relación dosis-respuesta sobre cada uno de los retardos (estructura de los retardos). La estructura temporal de los datos en los estudios de series temporales facilita el abordaje del estudio de los efectos retardados.

El problema de los efectos retardados ya fue tratado inicialmente mediante los llamados *Distributed lag models* (DLM). Esta metodología permitía el distribuir el efecto lineal de una exposición sobre un periodo de tiempo específico, utilizando diferentes parámetros para explicar su contribución en cada retardo (Schwartz 2000b; Zanobetti & Schwartz 2008). En la práctica, consiste en que el efecto en el día t de la serie se explica en términos de exposición en diferentes $t - l$ días, siendo l el retardo del intervalo $0, \dots, L$ y L el periodo de retardo máximo. Si el periodo de retardos estudiados es suficientemente extenso, la distribución de los efectos a lo largo de ellos puede ser modelizados mediante funciones matemáticas, tipo polinomios (Goodman et al. 2004) o splines (Zanobetti et al. 2000) para evitar la colinearidad en el modelo. La principal ventaja de este método es que permitía obtener mediante un único modelo una detallada representación de la evolución temporal de la relación dosis-respuesta, que a su vez proporciona una estimación del efecto global en presencia de efectos retardados (Schwartz 2000b).

Por tanto, hasta la fecha se disponía de métodos que por una parte describían de forma flexible la relación exposición-respuesta pero no-retardada, y por otra parte, otros que aplicaban modelos flexibles en la estructura de los retardos pero con una forma de la relación de tipo lineal entre temperatura y evento (Armstrong 2006). De hecho, aunque los modelos DLM son especialmente útiles cuando existe una relación exposición-respuesta de tipo lineal, éstos presentan algunas limitaciones cuando se trata de relaciones de tipo no lineal (Armstrong 2006).

Recientemente, Gasparrini et al. propusieron un nuevo grupo de modelos llamado *Distributed Lag Non-Linear Models* o modelos no-lineales de retardos distribuidos, los cuales permiten describir relaciones flexibles tanto en el espacio del predictor (relación exposición-respuesta) como en la estructura de los retardos (Gasparrini et al. 2010). Se basa en la especificación de dos funciones independientes para modelizar la relación a lo largo de estas dos dimensiones, el predictor (temperatura) y los retardos, respectivamente, dada una lista de posibles opciones. Para cada una se puede especificar desde funciones lineales o de tipo *threshold*, hasta no lineales como las funciones tipo spline y polinomios. Estas dos funciones se combinan para formar los términos llamados bases cruzadas o '*crossbasis*', que se incluyen en los modelos de regresión, cuyos parámetros estimados describen el efecto de forma bidimensional. Estos modelos están implementados dentro del paquete *dlnm* para el programa estadístico R (Gasparrini 2011).

Efecto cosecha o 'harvesting'

En el estudio de los efectos de una exposición, a veces se observa un riesgo elevado corto plazo seguido de un efecto protector más retardado. Éste patrón es conocido como *harvesting*, efecto cosecha o *displacement*. Se produce cuando el efecto en salud de interés es no recurrente, como la mortalidad, o en nuestro caso, el parto prematuro. Consiste en que si por ejemplo la temperatura afecta principalmente a un grupo de individuos susceptibles que por lo contrario habrían experimentado el evento días más tarde, la reducción de este pool de individuos después de un evento extremo se traducirá en una disminución de los casos en los esos días subsiguientes (Bhaskaran et al. 2013; Gasparrini & Armstrong 2010; Zanobetti & Schwartz 2008).

Población a riesgo en un estudio de series temporales

Como se ha mencionado anteriormente, cuando la unidad de estudio es la tasa de ocurrencia de un determinado evento, es necesaria la introducción en el modelo de regresión de un denominador que sea representativo de la población a riesgo. En el caso de los estudios de series temporales, dado que las asociaciones derivan de contrastes temporales entre el evento y la exposición de interés, es crucial tener en cuenta dicho denominador cuando no es constante a lo largo del periodo de estudio. Si éste se trata de forma adecuada, se evita la presencia de potenciales sesgos debido a

cambios en el tiempo del riesgo de base de que se produzca el evento en función de dicho denominador.

En el presente estudio, ya que nuestro objetivo es examinar como varía la tasa diaria de nacimientos prematuros en función de la temperatura, el denominador o población a riesgo estará constituido por todas aquellas mujeres embarazadas que en un día determinado se encuentren entre las 23 y las 36 semanas de gestación, es decir, que sean susceptibles de tener un hijo de forma prematura. Por lo que cualquier mujer embarazada que pase de las 36 semanas o que dé a luz ya no estará dentro de este grupo de riesgo. A este procedimiento se le llama comúnmente *pregnancies-at-risk approach* o procedimiento de embarazos a riesgo, y que se ha utilizado previamente en diferentes trabajos (Darrow et al. 2009; Wolf & Armstrong 2012).

A priori, en los estudios de series temporales de prematuridad-temperatura sería necesario tener en cuenta dicho denominador ya que en estudios previos se ha observado la existencia de variaciones tanto estacionales como a largo plazo en el número total de nacimientos (prematuros o no) (Becker 1991; Lam & Miron 1994; Roenneberg & Aschoff 1990). Estas oscilaciones afectarían como es natural al número de embarazos a riesgo de ser pretérmino, es decir a nuestra variable de offset (denominador), así como al número de eventos (numerador). En la medida en que estas oscilaciones pudieran ocurrir a corto plazo, podrían sesgar o hacer imprecisas las estimaciones, ya que no serían controlables mediante la inclusión de los términos de estacionalidad y tendencia a largo plazo en el modelo (Bhaskaran et al. 2013).

Por otra parte, se ha mencionado anteriormente que es indispensable que dicho denominador sea representativo de la población a riesgo. Desde esta premisa, la aproximación de embarazos a riesgo presenta la limitación de atribuir a todas las mujeres embarazadas entre 23 y 36 semanas la misma probabilidad de dar a luz, lo cual es claramente falso. En general, se considera que todos los individuos en este set presentan una misma (o similar) probabilidad de desarrollar el evento de estudio. Sin embargo, en el caso de las mujeres embarazadas, el riesgo (o probabilidad) de base para dar a luz es diferente en función del momento de la gestación en el que se encuentre. En la Figura 5.4 muestra gráficamente como varía la probabilidad condicionada de nacer dada una edad gestacional determinada. Ésta se ha estimado a partir de los nacimientos que forman parte de la población de estudio del presente trabajo, sin restringir el periodo a la estación cálida. Conforme se puede observar en las gráficas, la probabilidad es muy baja hasta alcanzar las 30 semanas que empieza

a aumentar y se dispara a partir de la semana 36. Si nos centramos en el rango de las 23 a 36 semanas de gestación (en el que está definido el nacimiento prematuro) la probabilidad condicionada es muy similar (alrededor de 0.001 – 0.002), salvo para las 4 últimas semanas (32-36), donde existen importantes diferencias: de hecho, la probabilidad oscila desde aproximadamente 0.004 en la semana 32 hasta 0.025 en la semana 36. Por tanto, variaciones temporales en la distribución de la edad gestacional, principalmente en este último intervalo, darán lugar a fluctuaciones en el riesgo de base de ser prematuro en el set de susceptibles, y por tanto, debe tenerse en cuenta en el cálculo de la tasa de prematuridad y su asociación a factores de riesgo variables en el tiempo, como es la temperatura.

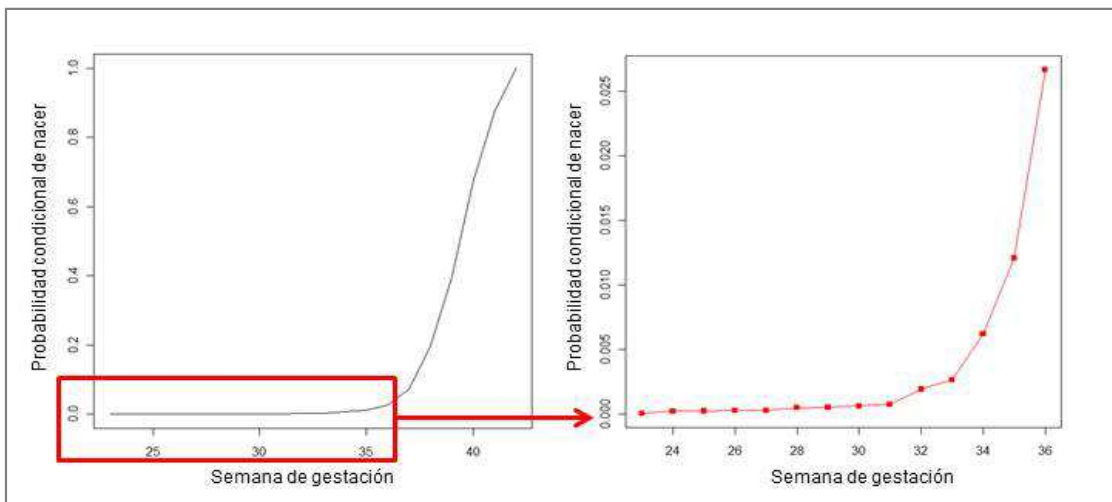


Figura 5.4. Probabilidad de nacer en función de la edad gestacional.

Hasta la fecha, los estudios que han aplicado el procedimientos de embarazos a riesgo han utilizado únicamente como denominador el conteo diario de mujeres embarazadas de hasta 36 semanas de gestación (Schifano et al. 2013; Wolf & Armstrong 2012). Darrow et al. (2009) tuvieron en cuenta la distribución de la edad gestacional en un estudio sobre el efecto de los contaminantes atmosféricos. En este caso, el conteo diario de nacimientos prematuros se desglosaba por edad gestacional y se refería a su correspondiente set de embarazadas de la misma edad gestacional. Sin embargo, para que sea factible este análisis estratificado por semana gestacional es necesario que la población de estudio sea suficientemente grande para tener una potencia estadística aceptable en cada una de las sub-series de edad gestacional correspondiente. En el caso del presente trabajo, esto no es así, dado el reducido número de casos diarios de nacimientos prematuros que se dieron en el área de estudio. Por tanto, consideramos el diseñar una nueva metodología capaz de tener en

cuenta la distribución de la edad gestacional del set de embarazadas a riesgo sin que el tamaño de la población constituya una limitación. En la siguiente sección se detalla el fundamento teórico y matemático del nuevo procedimiento introducido en el presente trabajo.

Corrección del set a riesgo

Partimos de la idea de que se debe aplicar algún tipo de corrección o incluir algún factor en el modelo de regresión que sea representativo de la diferente distribución de la edad gestacional de la población a riesgo en cada unidad de la serie. En el presente trabajo el procedimiento que se ha aplicado para ello es el siguiente: cada mujer incluida en el set a riesgo ya no contribuye a él como unidad, sino que de forma proporcional a su probabilidad condicional dada su edad gestacional. Es decir, para cada día, el denominador se ha desglosado en grupos según la edad gestacional de la embarazada en ese momento, y cada uno de ellos se ha multiplicado por su probabilidad de dar a luz. Así, mujeres con una edad gestacional de 36 contribuirán en mayor medida al set a riesgo (se multiplicará por 0,025), ya que su probabilidad de dar a luz es mayor que las embarazadas de 30 semanas, que contribuirán en solo un 0,001. Realmente lo que obtenemos con dicha corrección es que ahora el set a riesgo equivale al número de nacimientos prematuros esperados por día. A continuación se muestra todo el procedimiento matemático y cómo quedaría la ecuación de regresión aplicando dicha corrección:

Si retomamos la ecuación introducida en el apartado anterior sobre la regresión de Poisson, en la que Z_i representaba el denominador:

$$\log(\mu_i) = \log(Z_i) + \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}$$

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}$$

Al subíndice i correspondiente al día, ahora se le añade el subíndice j correspondiente a cada edad gestacional posible que puede tener una mujer incluida en el set a riesgo ($j = 23, \dots, 36$). Introducimos el término W_{ij} que penaliza o corrige el denominador Z_i en cada uno de los subgrupos j (Z_{ij}) de igual edad gestacional incluidos en él, y que equivalente a la probabilidad condicional de dar a luz en cada

semana gestacional j . El denominador original se transforma en un offset corregido, Z_{wi} , por la distribución de la edad gestacional en cada día i :

$Z_{wi} = \sum(Z_{ij} \times W_{ij})$ que introduciéndolo de nuevo en la ecuación resultaría:

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_{wi}}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}$$

donde μ_i es el número de nacimientos prematuros en un día i , Z_{wi} es el set a riesgo (número de embarazos entre las 23 y 36 semanas en un día i) corregido por la distribución de la edad gestacional de éste para el día i , β la constante y los diferentes coeficientes de regresión de las variables explicativas del modelo.

De forma genérica se puede considerar que $Z_{wi} = Z_i \times W_i$, donde Z_i es el offset original y W_i un factor que equivale a la suma de los factores de corrección aplicados en el día i ($\sum W_{ij}$). Por tanto la ecuación anterior se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i \times W_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}$$

Sin embargo, no sería correcto utilizar dicho denominador de $Z_i \times W_i$, porque la mujer que haya dado a luz de forma prematura ya no contribuirá de la misma manera en el numerador que en el denominador, ya que en este último no contribuye como unidad, sino como una fracción de ella en función de su edad gestacional. Una manera de corregir esto, sería mantener el número original de mujeres a riesgo como denominador, y desplazar dicho factor de corrección a la otra parte de la ecuación de regresión a través de la siguiente reformulación:

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) + \log\left(\frac{Z_i}{Z_i \times W_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)}$$

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)} + \log\left(\frac{Z_i \times W_i}{Z_i}\right)$$

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_i^{(1)} + \dots + \beta_p X_i^{(p)} + \beta_w \log(W_i)$$

Mediante esta ecuación conseguimos por una parte mantener el denominador ‘real’ que corresponde al número diario de embarazadas a riesgo, y por otra parte, incluimos el factor de corrección, W_i , representativo de la distribución de la edad gestacional del set a riesgo en el día i como variable explicativa en el modelo. Así, podremos disponer de una herramienta estadística como es la significación del coeficiente de regresión para dicho término, β_w , para determinar la necesidad y/o utilidad de la corrección.

A continuación, se muestra de forma gráfica y mediante ejemplos lo que se ha explicado hasta ahora en esta sección, para así poder entender el fundamento del procedimiento aplicado en el presente trabajo.

Primeramente, en la Figura 5.5 se muestra la evolución temporal de la población a riesgo, entendida como el número diario de mujeres embarazadas entre las 23 y 36 semanas de gestación. Se puede observar un patrón estacional, consistente en un pico anual que coincide con los meses centrales, una tendencia de descenso a largo plazo muy clara, así como pequeñas variaciones a corto plazo.

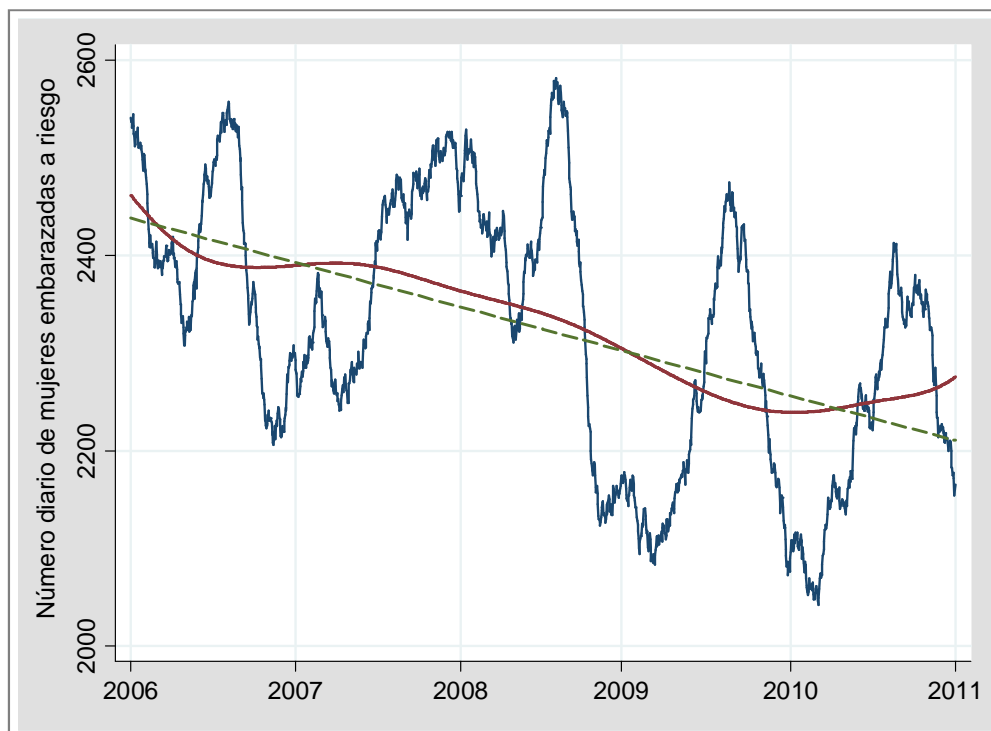


Figura 5.5. Gráfico de series temporales del número diario de mujeres embarazadas a riesgo. Curva de suavizado loess (rojo) y recta de tendencia a largo plazo (discontinua verde)

Por otra parte, en la Figura 5.6 se compara la evolución temporal tanto del denominador original y corregido, así como de la media de la edad gestacional del mismo. Mediante líneas verticales discontinuas se ha señalado dos situaciones contrapuestas que sirven de ejemplo para argumentar el fundamento del presente procedimiento. Así, en la situación 1 se observa como existe un número alto de mujeres a riesgo de parir de forma prematura, sin embargo presentan una edad gestacional media baja, por lo que el factor de corrección será bajo. Mientras que en la situación 2 ocurre lo contrario: en este caso el conteo de mujeres en el denominador original es bajo aunque con una edad gestacional bastante alta, por lo que el factor W_i será alto. A través de la corrección, dichas diferencias se reflejan en el denominador corregido, donde conseguimos que éste sea más bajo en la situación 1 que en la 2. Es decir, en el día en el que la edad gestacional media del set a riesgo es mayor, su probabilidad de base es mayor, es decir, es como si el denominador 'creciera' en número. No es lo mismo que se dé un caso entre mujeres a riesgo que estén en un momento de la gestación más avanzado, que cuando se encuentren en la semana 27 o 28 de gestación. Por tanto, a igual número de casos y de mujeres a riesgo, la tasa de prematuridad diaria obtenida será menor cuando la probabilidad de base del offset sea mayor. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, como se ha explicado anteriormente, la tasa obtenida directamente con el offset pesado no lo es, aunque se ha considerado así en este ejemplo de forma hipotética para poder mostrarlo de forma más clara.

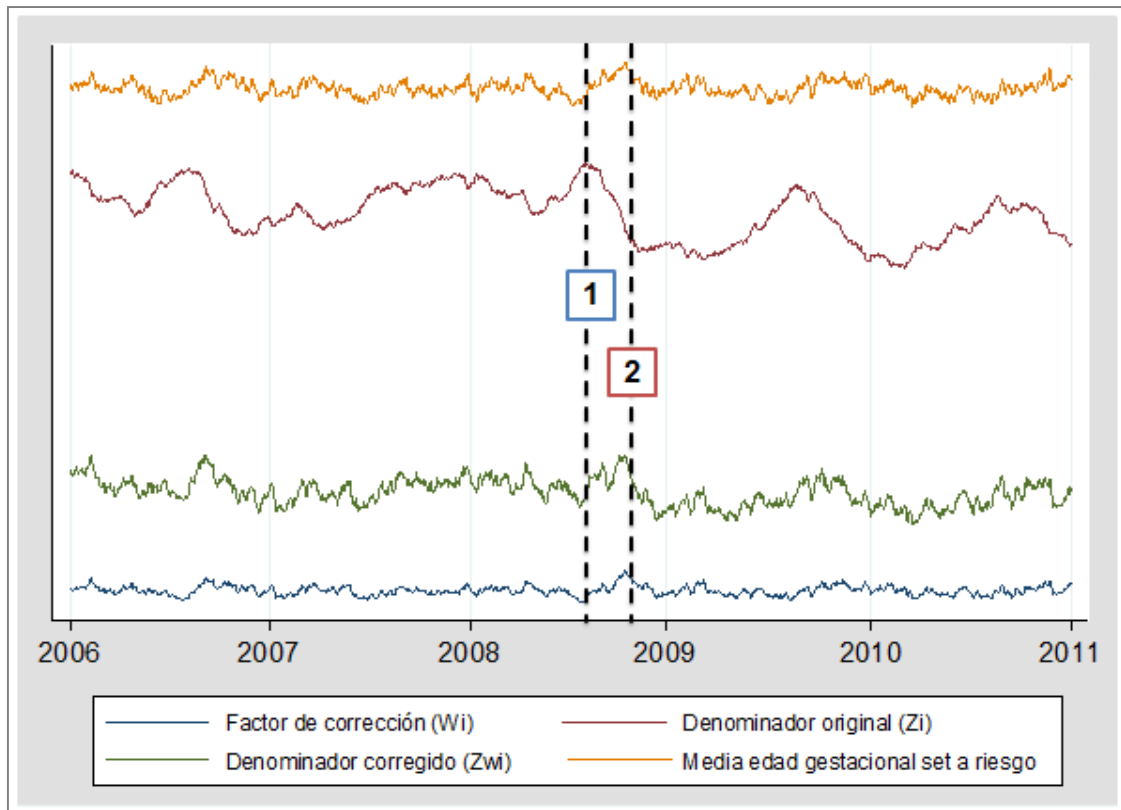


Figura 5.6. Gráfico de series temporales de la media diaria de la edad gestacional del set de embarazos a riesgo, el factor de corrección aplicado cada día (W_i), el conteo diario de mujeres embarazadas a riesgo (entre 23 y 36 semanas de gestación) o denominador original (Z_i), y denominador corregido por la distribución de la edad gestacional del mismo (Z_w). Las rectas verticales indican dos situaciones contrapuestas que se argumentan en el texto.

ESQUEMA GENERAL DEL ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES LLEVADO

A CABO

Para el presente trabajo se ha establecido un esquema general de análisis (Figura 5.7) consistente en dos fases. Primero, se ha llevado a cabo el análisis principal del efecto de la temperatura a través de tres indicadores (temperatura aparente máxima (MAT), temperatura mínima (MinT) y temperatura media (MedT)), así como la exposición a eventos extremos de temperatura como son las olas de calor. En este último caso diferenciaremos entre ola de calor establecido con percentiles mensuales (HWm) y con percentiles anuales (HWa). Para cada uno de ellos se ha seleccionado el modelo de regresión adecuado (en la siguiente sección se detalla el procedimiento). En la segunda fase, se ha realizado una serie de análisis de sensibilidad utilizando MAT como indicador de temperatura, a través de los cuales comprobaremos la consistencia de los resultados obtenidos en el análisis principal.

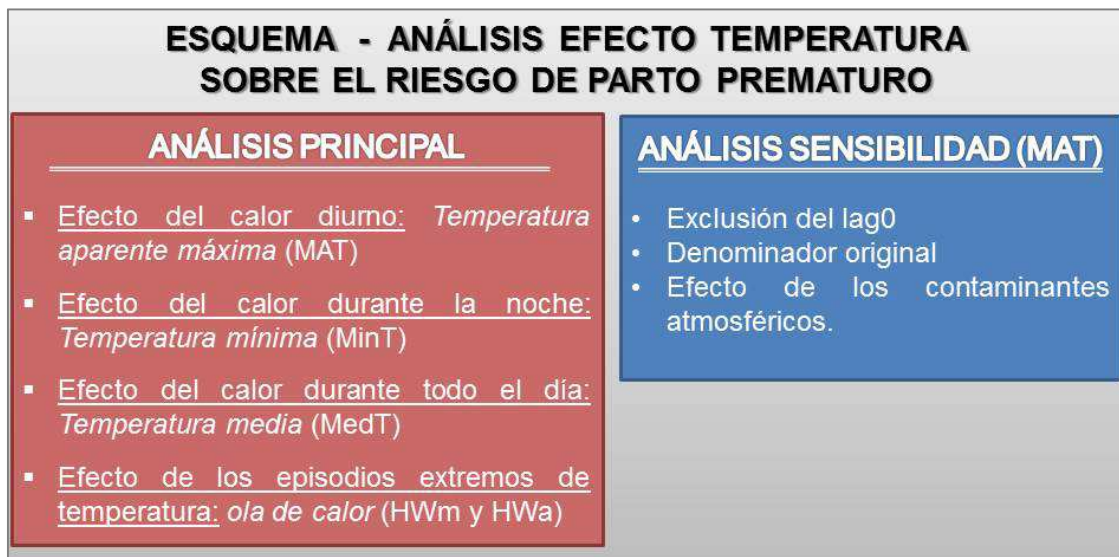


Figura 5.7. Esquema general del análisis de series temporales del efecto de la temperatura sobre el riesgo de prematuridad llevado a cabo en el presente trabajo

Análisis principal – Procedimiento llevado a cabo

1. Selección a priori de los términos de la ecuación

En el diseño del modelo de regresión se han seleccionado a priori una serie de elementos o variables explicativas en función de los datos disponibles y de las referencias bibliográficas existentes. En este caso, a parte del término de base cruzada del indicador de temperatura, hemos incluido una serie de variables que consideramos que pueden actuar como confusores. Entre ellas se incluyen otras variables meteorológicas de interés (humedad (hum) (sólo con MinT y MedT) y presión atmosférica (PA)), así como los términos de tendencia estacional y de tendencia a largo plazo. Todos éstos se incluirán como funciones de tipo spline penalizado. Para los términos de tendencia se seleccionará el grado de suavizado (se detallará en el siguiente punto), mientras que de forma simplificada se aplicarán 10 gl para las funciones de las otras variables meteorológicas. Además, se incluyen las variables factoriales indicativas del día de la semana (*DOW*, 7 categorías, 0=domingo hasta 6=sábado), y de las vacaciones del área de estudio (*Hol*, 0=no vacaciones, 1=vacaciones). Además, incluimos el término lineal en forma logarítmica el factor de corrección del denominador (W_i). Por tanto, la ecuación de regresión inicial de la que se ha partido es la siguiente, dejando para los pasos sucesivos la especificación del grado de suavizado de los términos de tendencia y de las dimensiones de la base cruzada.

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_t T_t + S(ts, gl) + S(t, gl) + S(hum, 10) + S(PA, 10) + DOW_i + Hol_i + \beta_w \log(W_i)$$

2. Selección del grado de suavización y de los términos a mantener en el modelo

En el presente trabajo se ha aplicado el procedimiento de Validación Cruzada Generalizada (*Generalized Cross-validation criteria*, GCV) como criterio de selección del grado de suavizado de los términos no lineales de la ecuación de regresión (selección de los grados de libertad de las funciones spline). Con dicho método se evalúa el error de generalizabilidad de los modelos.

GCV es una variación de la validación cruzada ordinaria (CV). En ambos casos el procedimiento consiste en eliminar cada vez uno de los puntos observados y realizar la predicción de dicho punto con el resto de puntos mediante el modelo a testar. El modelo será mejor cuanto mejor realice la predicción de cada una de las observaciones en función del resto, es decir, cuanto más iguales sean el valor real y la predicción en cada caso. GCV es una versión 'pesada' o de la CV, en el que se corrige por el número de grados de libertad utilizados en el modelo (Hastie & Tibshirani 1990; Wahba 1990). De esta manera se alcanza un balance entre el grado de suavización (modelos más parsimoniosos) y un mejor ajuste (mayor bondad de ajuste), y por ello seleccionamos modelos más eficientes.

Procedimiento llevado a cabo:

1. En primer lugar se ha seleccionado mediante el criterio de GCV el número de gl de los términos de estacionalidad y de largo periodo, en ausencia del término de temperatura. Se ha testado entre 0.8, 1, 2 y 3 gl por mes para el término de estacionalidad, y 1, 2, 3 y 4 gl para el término de largo periodo.

2. Una vez se ha seleccionado el grado de suavizado de ambas funciones, se ha incluido el término de base cruzada del indicador de temperatura inicialmente con funciones flexibles tanto en la forma de la relación (spline natural con 4 gl) como en la estructura de los retardos (spline natural con 5 gl). En nuestro caso, hemos seleccionado a priori el número máximo de retardos hasta 3 semanas antes del parto (21 días). Se ha testado mediante el criterio de GCV y la devianza explicada de cada modelo si se mantienen o no los diferentes términos de vacaciones y día de la semana. De la misma manera, se ha determinado para cada modelo si se mantienen los términos de humedad (cuando no se trata de temperatura aparente) y presión atmosférica. En ambos casos, se ha probado entre la media diaria, el promedio de 7 días anteriores, y el promedio de 21 días anteriores (que coincide con la ventana de exposición seleccionada para el estudio), y se introdujeron como funciones de tipo spline con 10 gl. El mismo procedimiento se ha realizado para el término de ola de calor, sólo que dado que se trata de una variable dicotómica se ha introducido una función tipo 'strata' en la forma de la relación y una función flexible (spline natural con 5 gl) en la estructura de los retardos.

3. Sobre el modelo ya ajustado, se ha seleccionado el grado de suavización de las dos dimensiones de la base cruzada de cada indicador de temperatura. Para ello se ha aplicado una función de tipo spline natural tanto para la forma de la relación como la estructura de los retardos, y se ha elegido entre 3, 4, 5 y 6 gl mediante GCV. Para el caso de ola de calor, como se ha mencionado anteriormente, se ha utilizado para la forma de la relación la función ‘strata’ en la forma de la relación y se ha elegido de la misma manera el grado de suavización de la función flexible en la estructura de los retardos (spline natural de entre 3, 4, 5 y 6 gl).

4. Se ha evaluado mediante el grafico de autocorrelación parcial si existe correlación entre los retardos para cada modelo. En caso de obtener una correlación estadísticamente significativa, se ha introducido en el modelo el término de la variable respuesta en el retardo donde existía correlación.

Tabla 5.5. Resumen de los modelos finales tras el proceso de selección.

Indicador de temperatura	Especificaciones de la base cruzada		Ecuación de regresión
	Forma de la relación	Estructura de los retardos	
<i>MAT</i>	Spline natural con 3gl	Spline natural con 5gl	$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_t T_t + S(ts, 4) + S(t, 4) + DOW_i + \beta_w \log(W_i)$
<i>MinT</i>	Spline natural con 3gl	Spline natural con 3gl	$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_t T_t + S(ts, 4) + S(t, 4) + DOW_i + \beta_w \log(W_i)$
<i>MedT</i>	Spline natural con 3gl	Spline natural con 3gl	$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_t T_t + S(ts, 4) + S(t, 4) + DOW_i + \beta_w \log(W_i)$
<i>HWm / HWa</i>	Strata	Spline natural con 5gl	$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_t T_t + S(ts, 4) + S(t, 4) + \beta_w \log(W_i)$

MAT: temperatura aparente máxima. MinT: temperatura mínima. MedT: temperatura media. HWa: ola de calor definida a partir de percentiles de las distribuciones anuales. HWm: ola de calor definida a partir de percentiles de las distribuciones mensuales.

3. Estimación del efecto de la temperatura

Efecto para incrementos de temperatura de diferente magnitud

Una vez ajustado el modelo para cada indicador, se ha llevado a cabo la estimación del efecto a través de la obtención de riesgos relativos (RR) para incrementos relevantes de la misma. Para ello dada la no linealidad de la relación es preciso fijar puntos de referencia considerados de interés. En nuestro estudio en concreto hemos considerado como valor de referencia la temperatura para el percentil 50 (P50) de la serie completa anual, y se ha estimado el riesgo de prematuridad cuando se alcanzan los valores en los P50, P90 y P99 de la distribución de cada indicador durante la estación cálida. A través de los modelos no lineales de retardos distribuidos se ha estimado los RR específicos y acumulados para cada retardo a lo largo de los 21 días.

Efecto para cada intervalo de temperatura definido

En un paso adicional, se ha estimado el efecto de la temperatura en cada intervalo de temperaturas comprendido entre el percentil 50 de la serie completa, los percentiles 50, 90 y 99 de la estación cálida. Consiste en estimar el efecto en cada uno de estos tramos de la curva que relaciona la temperatura con el riesgo de prematuridad. De esta manera, se ha obtenido el coeficiente de regresión de cada tramo o pendiente diferente, mediante los cuales se ha estimado los RR específicos y acumulados para cada retardo. Este procedimiento permite estudiar de forma independiente el efecto de la temperatura en cada intervalo de temperaturas no sólo en magnitud sino también en su distribución a lo largo de los retardos.

Efecto de las olas de calor

Se ha estimado el efecto de las olas de calor (HWm y HWA) utilizando como referencia los días sin episodio, y se ha obtenido RR específicos y acumulados para cada retardo a lo largo de las tres semanas antes del parto.

Análisis de sensibilidad (MAT) – Procedimiento llevado a cabo

Exclusión del retardo0

En el presente trabajo se ha especulado que posiblemente el efecto atribuido para el mismo día de la exposición a MAT elevadas puede no ser correcto. La razón de ello es que dado que generalmente las temperaturas máximas se alcanzan durante el mediodía o la tarde, parte de los partos registrados en un día puede que se hayan producido antes de la exposición.

Por tanto, el procedimiento llevado a cabo consistió en: a partir del modelo de regresión seleccionado para MAT, se ha modificado las especificaciones de la base cruzada, indicándole que la estructura de los retardos la inicie en el retardo 1, y no en el 0. Asimismo, se ha incluido externamente de la base cruzada en la ecuación el término no lineal de la MAT en el mismo día del parto (*retardo0*), con una función de tipo spline penalizado con 3 gl (que coincide con la función seleccionada en la dimensión de la forma de la relación en la base cruzada). Se compara de forma gráfica las estimaciones de RR específicas de cada retardo obtenidas para MAT en los P50, P90 y P99 de la estación cálida.

Denominador original

Hemos comparado el efecto de MAT principal con el estimado cuando excluimos el factor de corrección ($\beta_w \log(W_i)$) del modelo inicial. De esta manera podemos evaluar la repercusión que puede tener en los RR estimados la introducción de la corrección del denominador por la distribución de la edad gestacional de este.

Introducción de contaminantes atmosféricos en el modelo

De nuevo, partiendo del modelo de regresión seleccionado para MAT, se ha introducido uno a uno cada contaminante atmosférico como el promedio de los niveles diarios registrados durante las tres semanas anteriores. En cada caso se ha aplicado una función flexible tipo spline penalizado con 10 gl, y así evaluar de forma gráfica si la estimación de RR se modifica en cada retardo para valores de MAT (P50, P90 y P99 de la estación cálida) mediante cada modelo (MAT, MAT+NO₂, MAT+O₃, MAT + PST). Sin embargo, este análisis se ha restringido al periodo 2006-2008, dado que es en este intervalo cuando las series de contaminantes atmosféricos están completas.

6. RESULTADOS

Análisis descriptivo general de la población de estudio

NACIMIENTOS EN LA ZONA METROPOLITANA DE VALENCIA DURANTE EL PERIODO 2006-2010

Durante el periodo del 2006 al 2010 nacieron 271.872 de niños en centros sanitarios de la Comunidad Valenciana, de los cuales 72.617 (26,7%) fueron atendidos en maternidades de la zona metropolitana de Valencia y sus madres residían en dicha área. De éstos, 28.620 nacimientos fueron excluidos de la muestra de estudio: 10,4% de éstos eran gemelos, el 13,5% no tenían registrada la edad gestacional o ésta era mayor de las 42 semanas, y el resto (cerca del 80%) eran nacimientos mediante cesáreas. Por tanto, la muestra de estudio para el periodo completo era un total de 43.872 nacimientos (24% de la población inicial). Si restringimos a la época cálida (mayo-septiembre), la muestra se reduce a un total de 18.026 nacimientos, lo que corresponde a un 41% de los registrados durante el periodo completo (Figura 6.1).

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Nacimientos en zona metropolitana de Valencia. Mayo-septiembre 2006-2010. No gemelares. Parto natural, y con datos completos de edad gestacional (no perdidos ni mayor de 42 semanas)

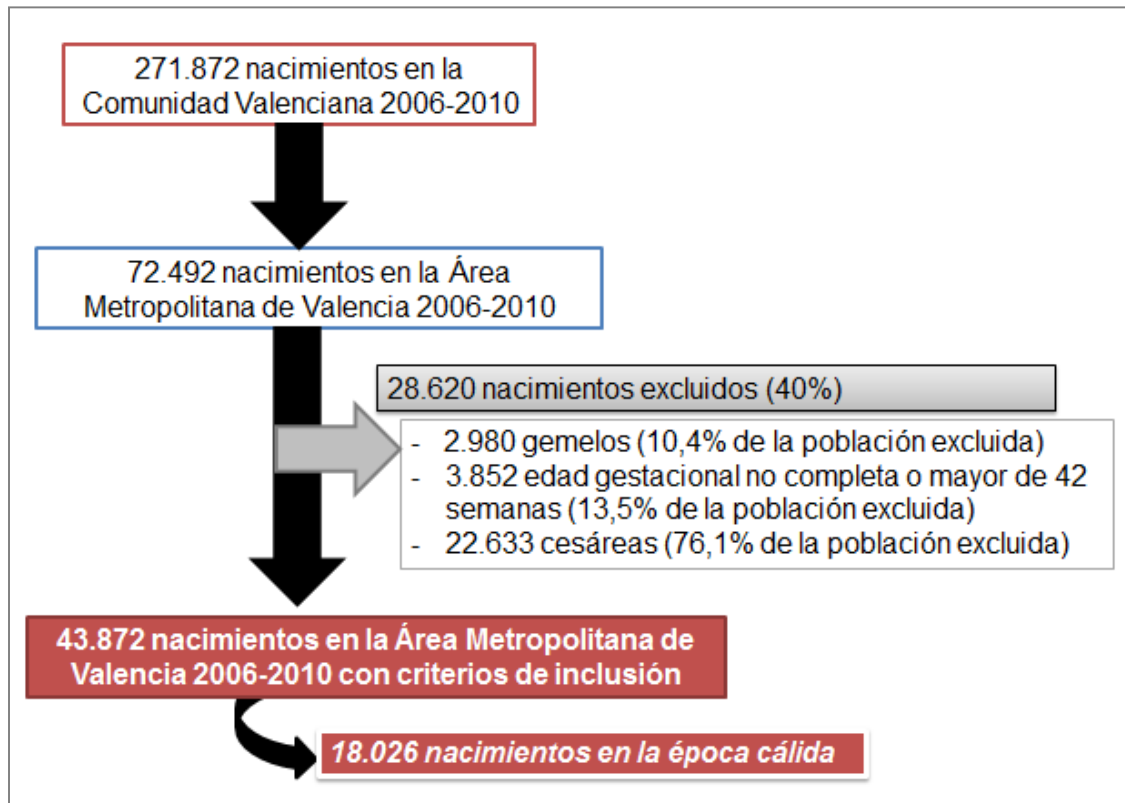


Figura 6.1. Selección de la muestra de estudio.

Descriptivo general de todos los nacimientos

Tanto durante el periodo completo como durante la estación cálida, nació un número ligeramente superior de niños (Tabla 6.1). La edad gestacional media de la población fue de aproximadamente 39 semanas, con un máximo de 42 (que es el límite superior establecido como criterio de inclusión) y un mínimo de 23 (dentro del intervalo de viabilidad de nacimientos, cuyo límite está establecido para 21 semanas (OMS 1977)). Se obtuvo además un peso medio de alrededor 3000g, con un máximo de 5000g y un mínimo de 550 (Tabla 6.1).

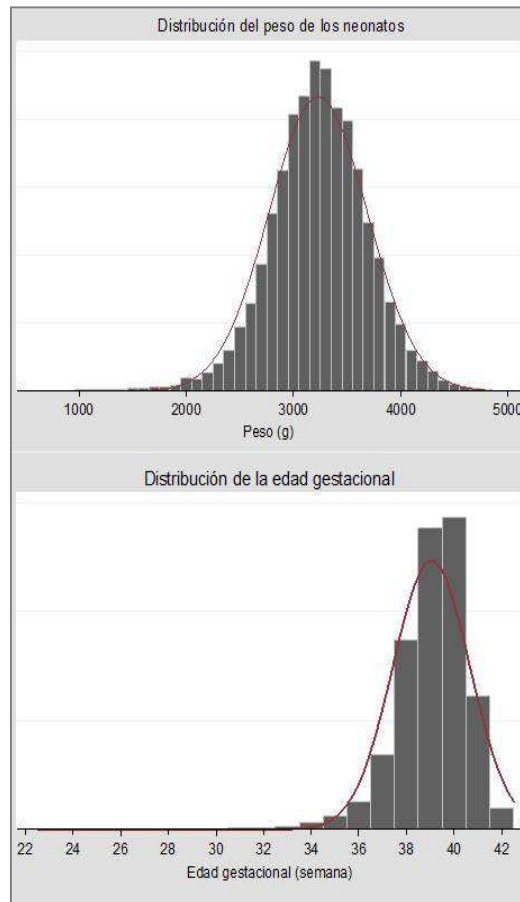


Figura 6.2. Distribución del peso y de la edad gestacional al nacer en el total de nacimientos (periodo completo).

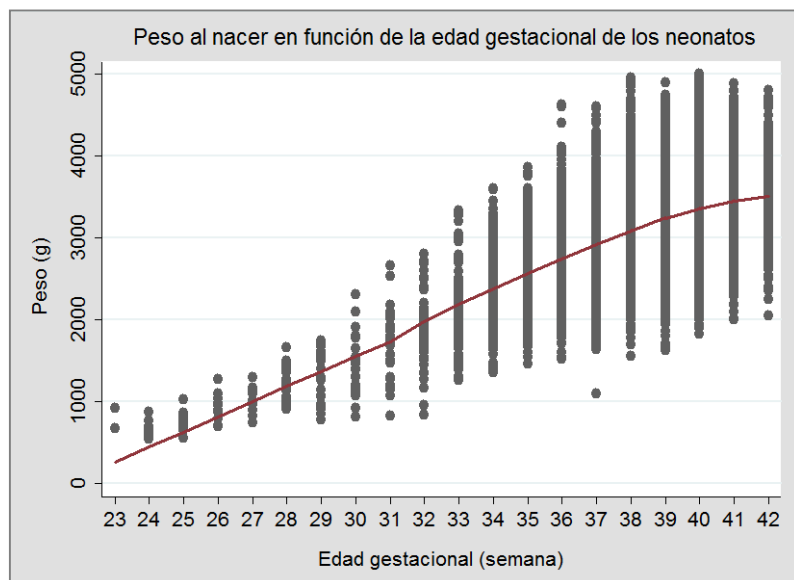


Figura 6.3. Relación entre la edad gestacional y el peso al nacer en el total de nacimientos (periodo completo). Curva roja: suavizador loess de la tendencia.

Respecto a las características generales de las madres (Tabla 6.2), tampoco se observan diferencias entre ambos periodos. La edad media se situó en, aproximadamente, 31 años, con un máximo de 50 años y mínimo de 14. El máximo de 50 se estableció como límite posible, y todos aquellos nacimientos cuya edad de la madre era superior se consideraron perdidos para dicha variable. Si estudiamos la edad materna en categorías, se observa que más de la mitad de las madres (aproximadamente 61% en ambos periodos) tenían entre 25-35 años en el momento del parto, seguida en mayor porcentaje de madres mayores de 35 años.

Por lo que se refiere a su origen, alrededor del 80% se trataban de mujeres españolas. Es decir, se observa que por cada nacimiento de madre extranjera se dieron 4 nacimientos de madre española (odds española/no española: 3,91 [IC95%: 3,82 – 4,01] en el periodo completo; 3,81 [3,67 - 3,95] en la época cálida). Entre las madres extranjeras, cerca del 50% eran procedentes de América Central y del Sur, seguidas por las de Europa del Este y las procedentes del Norte de África.

Tabla 6.2. Estadísticos descriptivos de las características maternas para el periodo completo y la estación cálida.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MADRES					
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>% perdidos</i>
<i>Edad de la madre (años)</i>	31,81	5,09	14	50	3,12
			<i>N</i>	<i>%</i>	<i>% perdidos</i>
<i>Periodo completo</i>	<i>Edad de la madre</i>	< 25 años	4.404	10,33	3,12
		25-35 años	26.390	61,88	
		> 35 años	11.849	27,79	
	<i>Origen de la madre</i>	España	33.893	76,95	3,01
		Fuera de España	8.660	20,35	
		Norte de África	1.106	12,77	
		África subsahariana	644	7,44	
		América Central y del Sur	4.266	49,26	
		Norte América	30	0,35	
		Asia	527	6,09	
		Europa del este	1.413	16,32	
		Europa occidental	546	6,3	
		Oceanía	11	0,13	
		Oriente medio	117	1,35	
		<i>Tipo de país</i>	Desarrollado	34.480	81,03
Vías de desarrollo	8.073		18,97		
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>% perdidos</i>
<i>Edad de la madre (años)</i>	31,24	5,24	14	50	2,91
			<i>N</i>	<i>%</i>	<i>% perdidos</i>
<i>Estación cálida</i>	<i>Edad de la madre</i>	< 25 años	1.922	10,66	2,91
		25-35 años	10.967	60,84	
		> 35 años	4.613	25,59	
	<i>Origen de la madre</i>	España	13.798	79,22	3,37
		Fuera de España	3.620	20,78	
		Norte de África	485	13,40	
		África subsahariana	276	7,62	
		América Central y del Sur	1.764	48,73	
		Norte América	11	0,3	
		Asia	223	6,16	
		Europa del este	597	16,49	
		Europa occidental	213	5,88	
		Oceanía	5	0,14	
		Oriente medio	46	1,27	
		<i>Tipo de país</i>	Desarrollado	14.027	80,53
Vías de desarrollo	3.391		19,47		

DE: desviación estándar

Durante los dos periodos establecidos, el mayor número de nacimientos se registró en el Hospital Universitario La Fe, seguido del Hospital 9 d'Octubre. Sin embargo, de forma agrupada, el 62% de los nacimientos fueron atendidos en centros sanitarios públicos (odds público/privado: 1,60 [1,57 – 1,63] y 1,63 [1,58 – 1,68] en los meses cálidos) (Tabla 6.3). El porcentaje de perdidos corresponde a 23 nacimientos que fueron atendidos en el domicilio.

Tabla 6.3. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de los nacimientos en cada centro y por tipo de centro durante ambos periodos.

CENTRO DE NACIMIENTO				
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>% perdidos</i>	
<i>Periodo completo</i>	Hospital Casa de la Salud	4.363	9,95	0,05%
	Hospital Quirón	519	1,18	
	Hospital 9 d'Octubre	11.991	27,35	
	Hospital General	5.409	12,34	
	Hospital de Manises	1.047	2,39	
	Hospital Dr Peset	6.114	13,94	
	Hospital La Fe	14.406	32,85	
	Hospital público	26.976	61,52	
	Hospital privado	16.873	38,48	
<i>Estación cálida</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>% perdidos</i>	
	Hospital Casa de la salud	1.805	10,02	0,06
	Hospital Quirón	204	1,13	
	Hospital 9 d'Octubre	4.834	26,83	
	Hospital General	2.265	12,57	
	Hospital de Manises	476	2,64	
	Hospital Dr Peset	2.515	13,96	
	Hospital La Fe	5.917	32,84	
	Hospital público	11.173	62,02	
Hospital privado	6.843	37,98		

Descripción general de los nacimientos PREMATUROS

En la Tabla 6.4 se muestran todos los resultados respecto a las características de los nacimientos prematuros. Se registró un total de 2.320 nacimientos prematuros (con edad gestacional entre 23 y 36 semanas (por definición), ambas incluidas) en el periodo completo, y 954 cuando restringimos a la época cálida. En los dos casos, corresponde a un 5,3% de la población total de nacimientos en ambos periodos. De acuerdo a la clasificación establecida por la OMS, durante los meses cálidos se produjeron 25 nacimientos (0,14%) (53 nacimientos (0,12%) en todo el periodo) definidos como 'extremadamente prematuros', es decir, con una edad gestacional menor de 28 semanas completas, mientras que los restantes nacimientos prematuros fueron un total de 929 (5,15%) (2.267 (5,17%) para el periodo completo) cuya edad gestacional estaba comprendida entre 28-36 semanas.

Se observa un mayor porcentaje de prematuridad en los niños, en el grupo de madres jóvenes (<25 años), y madres no españolas (procedentes de África subsahariana, Europa del Este y Oceanía, principalmente). Además, en los hospitales públicos se producen un mayor número de nacimientos prematuros, con un porcentaje mayor por hospital en el Hospital Privado Casa de la Salud y en el Hospital Público Universitario La Fe.

Conforme muestra la Tabla 6.4, la prematuridad se asoció al sexo del bebé, con un riesgo del 20% superior en niños (ORa 1,19 [IC 95%: 1,09-1,30] en el periodo completo y 1,25 [1,10-1,44] en la estación cálida). Además, se observa una asociación con la edad de la madre, con un riesgo de cerca el 50% mayor en las madres jóvenes, y un 20% menor en las de mayor edad, con respecto a las madres de mediana edad. Asimismo, por lo que respecta al país de origen de la madre, aunque la prematuridad se asocia inicialmente en el análisis crudo a madres no extranjeras, dicha asociación no se observa tras ajustar por el resto de posibles variables confusoras. Por grupo de país la prematuridad se asocia únicamente a madres del este de Europa, con un ORa de 1,63 [1,18-2,23] para la estación cálida (1,52 [1,22-1,66] para el periodo completo). Se obtuvo un resultado similar para la variable dicotómica tipo de centro hospitalario, sin embargo, cuando diferenciamos entre los distintos centros se obtiene un ORa de 2,19 [1,26-3,80] en la estación cálida (ORa en periodo completo: 2,50 [1,67-3,74]) para Hospital Casa de la Salud, y un ORa del 1,75 [1,03-2,96] para el Hospital la Fe, que es ligeramente inferior al valor obtenido en el periodo completo (2,23 [1,51-3,29]).

Tabla 6.4. Resultados del análisis de asociación entre prematuridad y características de los nacimientos (en ambos periodos).

ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN PREMATURIDAD - CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES									
		Periodo completo – Nac. Prematuros (N=2,320; 5.29%)				Estación cálida – Nac. Prematuros (N=954; 5.31%)			
		N (%)	ORc	ORa1	ORa2	N (%)	ORc	ORa1	ORa2
Sexo	Niño	1.277 (5,68)	1,18 [1,08-1,28]	1,19 [1,09-1,30]	1,19 [1,09-1,30]	540 (5,85)	1,26 [1,11-1,44]	1,26 [1,10-1,44]	1,25 [1,10-1,44]
	Niña	1.038 (4,86)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	412 (4,70)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Ed. madre	Continua (media(SD))	31,08 (5,69)	0,99 [0,98-1,00]	--	--		0,99 [0,97-1,00]	--	--
	<25	310 (7,04)	1,52 [1,33-1,73]	1,47 [1,28-1,69]	1,47 [1,28-1,69]	134 (6,97)	1,49 [1,23-1,81]	1,52 [1,23-1,88]	1,52 [1,23-1,87]
	25-35	1.252 (4,74)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	525 (4,79)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
	>35	621 (5,24)	1,11 [1,01-1,23]	1,14 [1,03-1,26]	1,14 [1,03-1,26]	245 (5,31)	1,12 [0,95-1,30]	1,15 [0,98-1,35]	1,15 [0,98-1,35]
País de origen de la madre	España	1.640 (4,84)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	683 (4,94)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
	Fuera España	490 (5,66)	1,18 [1,06-1,31]	1,10 [0,98-1,23]	--	208 (5,75)	1,17 [1,00-1,37]	1,10 [0,92-1,31]	--
	Desarrollado	1.671 (4,85)	1 (ref)	--	--	693 (4,94)	1 (ref)	--	--
	Vías de desarrollo	459 (5,69)	1,18 [1,06-1,32]	--	--	197 (5,81)	1,19 [1,00-1,40]	--	--
	Africa del norte	61 (5,52)	1,15 [0,88-1,49]	--	1,05 [0,79-1,71]	30 (6,19)	1,27 [0,87-1,84]	--	1,21 [0,81-1,81]
	Africa subsahariana	43 (6,68)	1,41 [1,03-1,92]	--	1,37 [0,99-1,88]	20 (7,25)	1,50 [0,94-2,38]	--	1,53 [0,96-2,44]
	America Cent/ Sur	213 (4,99)	1,03 [0,89-1,20]	--	0,95 [0,81-1,11]	84 (4,76)	0,96 [0,76-1,21]	--	0,87 [0,87-1,12]
	Norte America	0 (0,0)	--	--	--	0 (0,0)	--	--	--
	Asia	29 (5,50)	1,14 [0,78-1,67]	--	1,17 [0,80-1,71]	11 (4,93)	1,00 [0,54-1,84]	--	1,05 [0,57-1,94]
	Europa del Este	108 (7,64)	1,63 [1,33-1,99]	--	1,52 [1,22-1,66]	49 (8,21)	1,72 [1,27-2,33]	--	1,63 [1,18-2,23]
	Europa Occidental	29 (5,31)	1,10 [0,76-1,61]	--	1,13 [0,77-1,66]	10 (4,69)	0,95 [0,50-1,80]	--	0,89 [0,46-1,76]
	Oceania	2 (18,18)	4,37 [0,94-20,24]	--	4,61 [0,97-21,87]	1 (20,00)	4,80 [0,54-43,07]	--	3,78 [0,42-34,15]
	Oriente medio	5 (4,27)	0,88 [0,36-2,15]	--	0,90 [0,37-2,22]	3 (6,52)	1,34[0,42-4,32]	--	1,50 [0,46-4,88]
Tipo de centro	Publico	1.490 (5,52)	1,13 [1,04-1,23]	1,01 [0,92-1,12]	--	607 (5,43)	1,08 [0,94-1,23]	0,94 [0,80-1,10]	--
	Privado	829 (4,91)	1 (ref)	1 (ref)	--	346 (5,06)	1 (ref)	1 (ref)	--
	Casa de la Salud	269 (6,17)	2,48 [1,66-3,71]	--	2,50 [1,67-3,74]	118 (6,54)	2,15[1,24-3,71]	--	2,19 [1,26-3,80]
	Quirón	20 (3,85)	1,51 [0,84-2,72]	--	1,35 [0,70-2,60]	10 (4,90)	1,58[0,70-3,59]	--	2,03 [0,89-4,61]
	9 d'Octubre	540 (4,50)	1,78 [1,20-2,63]	--	1,77 [1,19-2,63]	218 (4,51)	1,45 [0,85-2,47]	--	1,47 [0,86-2,52]
	Hospital General	240 (4,44)	1,75 [1,17-2,63]	--	1,64 [1,10-2,46]	102 (4,50)	1,45 [0,84-2,52]	--	1,33 [0,76-2,31]
	Hospital de Manises	27 (2,58)	1 (ref)	--	1 (ref)	15 (3,15)	1 (ref)	--	1 (ref)
	Hospital Dr Peset	297 (4,86)	1,93 [1,29-2,87]	--	1,82 [1,22-2,72]	128 (5,09)	1,65 [0,96-2,84]	--	1,52 [0,88-2,63]
	Hospital La Fe	926 (6,43)	2,59 [1,76-3,82]	--	2,23 [1,51-3,29]	362 (6,12)	2,00 [1,18-3,39]	--	1,75 [1,03-2,96]

Ref: categoría de referencia. N: frecuencia absoluta. %: frecuencia relativa. Odds ratio de prematuridad crudos y ajustados (ORc/ORa). ORa1: ajustado por sexo, edad de la madre (categórica), origen español (si/no) y centro hospitalario (privado/publico). ORa2: ajustado por sexo, edad de la madre (categórica), país de origen (10 categorías) y centro hospitalario (7 categorías).

Evolución temporal de los nacimientos y sus características durante el periodo de estudio (2006 – 2010)

Durante el periodo de estudio se registró un número medio de 8.774 nacimientos al año (Tabla 6.5). El 2006 fue el año con mayor número de niños nacidos, y 2010 el año de menor frecuencia, lo que muestra una tendencia lineal, no significativa, de descenso de 241 nacimientos por año [-553,6 – 71,44] a lo largo del periodo de estudio. Además, se registró una media de 24 nacimientos al día con un máximo de 47 y mínimo de 7.

Por lo que respecta al número anual de nacimientos prematuros registrados (Tabla 6.5), la tendencia es muy similar a la observada para el total, con una media de 464 nacimientos prematuros por año y un descenso medio de 33 casos cada año [-66,18 – -0,02] que en este caso sí fue estadísticamente significativo. Se registró una media diaria de 1,27 nacimientos prematuros, con un máximo de 7. En el 30% de los días de la serie no se registró ningún caso.

Se obtuvo un descenso en la tasa de incidencia anual de nacimientos prematuros, entendida como el cociente entre el número de prematuros por cada 100 nacimientos, desde un 5,68% en 2006 a 4,65% en 2010. Este descenso es especialmente acusado en los dos últimos años (de 5,57% en 2008 a 4,65% en 2010).

Tabla 6.5. Resumen de la frecuencia de nacimientos (totales y prematuros) y de la tasa media de nacimientos prematuros por año.

Año	Total de nacimientos		Prematuros		
	N total	%	N total	%	Incidencia (%)
2006	9.295	21,19	528	22,76	5,68
2007	8.741	19,92	470	20,26	5,38
2008	9.199	20,97	512	22,07	5,57
2009	8.354	19,04	425	18,32	5,09
2010	8.283	18,88	385	16,59	4,65
Total	43.872		2.320		

N: frecuencia absoluta. %: frecuencia relativa (porcentaje en columna). DE: desviación estándar.

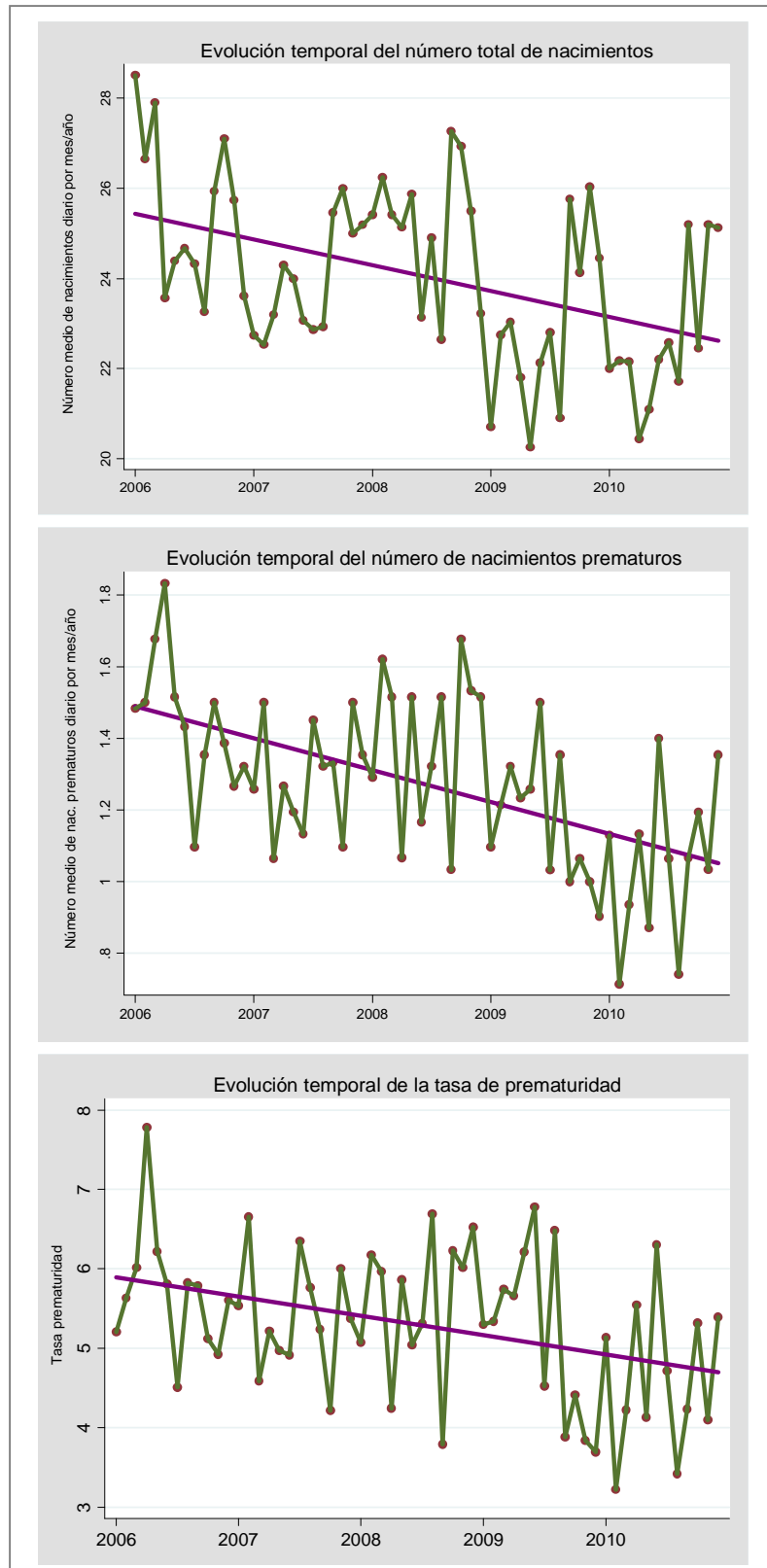


Figura 6.4. Evolución temporal del número medio por mes/año de nacimientos totales (arriba), prematuros (en medio), y la tasa media por mes y año (abajo) a lo largo del periodo de estudio. Morado: recta de regresión de la tendencia a largo plazo.

Por otra parte, no se observan diferencias en la edad gestacional media tanto del total como de los nacimientos prematuros por cada año del periodo. Sólo para los prematuros, se observa un aumento durante el último año. Asimismo, en los gráficos de la Figura 6.5 se muestra como la edad gestacional se mantiene prácticamente constante entorno a la media general de todo el periodo para el total de nacimientos (coeficiente de regresión total de nacimientos: -0,04 [-0,015 – 0,007] semanas por año) (Tabla 6.6); sólo se aprecia un débil aumento durante el año 2008 a través de la curva de suavizado loess. En el caso de los prematuros, se aprecia un ligero aumento lineal (0,054 [-0,008 – 0,117] semanas por año) con apenas variaciones: sólo se observa un descenso en la edad gestacional media durante el primer año.

Tabla 6.6. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al nacer por año en el total de nacimientos y en los prematuros.

EDAD GESTACIONAL (semanas)					
Total de nacimientos					
Año	Media	DE	Mínimo	Máximo	Variación anual [IC 95%]
2006	39,04	1,69	23	42	
2007	39,08	1,67	24	42	0,041 [-0,008 – 0,090]
2008	39,06	1,63	23	42	-0,019 [-0,068 – 0,030]
2009	39,03	1,60	24	42	-0,031 [-0,079 – 0,017]
2010	39,04	1,49	24	42	0,012 [-0,035 – 0,059]
ANOVA <i>p</i> -valor = 0,259					
Nacimientos prematuros					
Año	Media	DE	Mínimo	Máximo	Variación anual [IC 95%]
2006	34,64	2,24	23	36	
2007	34,56	2,14	24	36	-0,081 [-0,354 – 0,192]
2008	34,74	2,18	23	36	0,179 [-0,092 – 0,450]
2009	34,58	2,19	24	36	-0,157 [-0,438 – 0,124]
2010	34,92	1,88	24	36	0,341 [0,058 – 0,623]*
ANOVA <i>p</i> -valor = 0,096					

**p*-valor <0.005

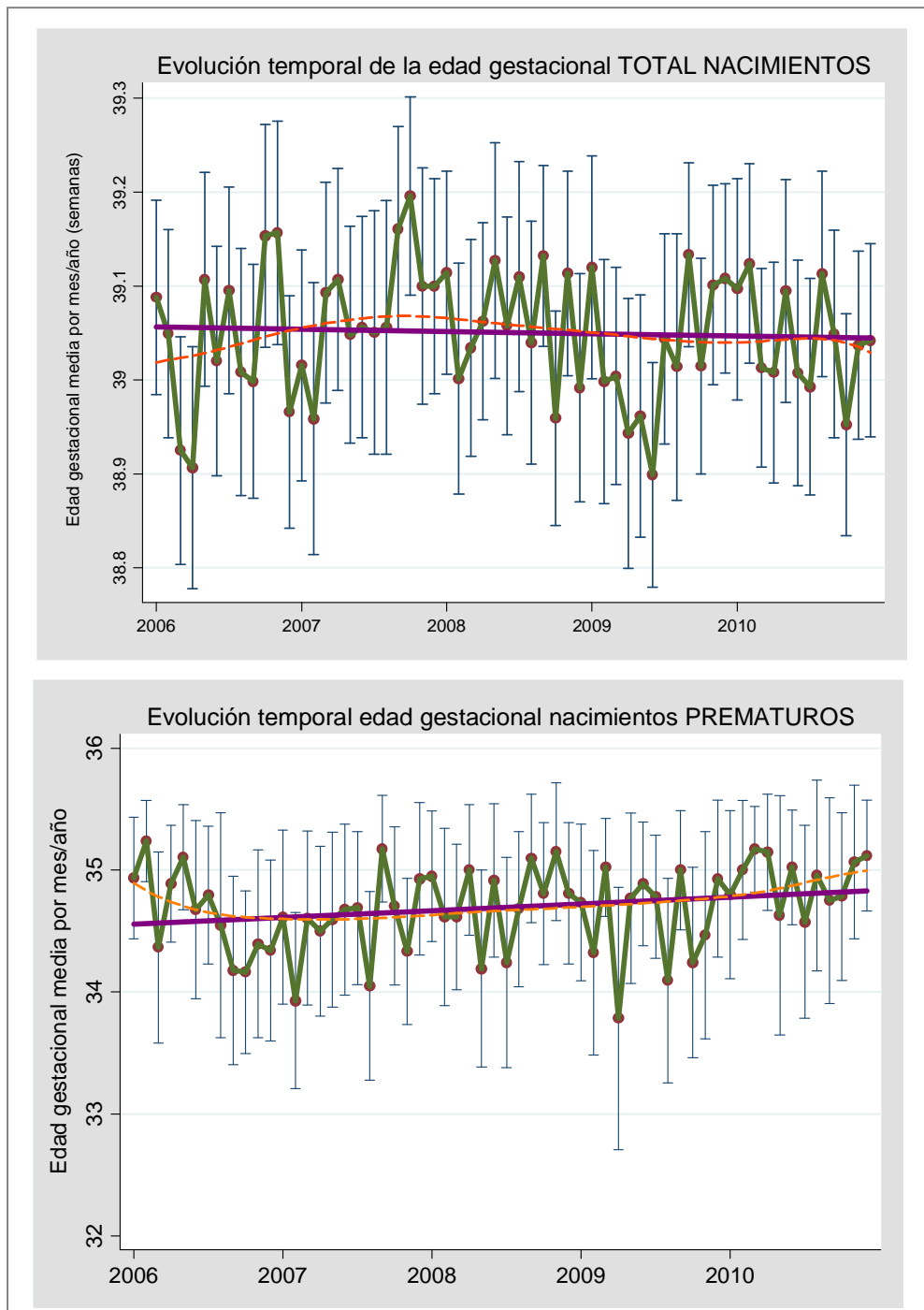


Figura 6.5. Edad gestacional media (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

Sin embargo, sí que se observan oscilaciones en la media de peso al nacer para el total de nacimientos, con un incremento de 24,82 g entre 2007-2008 seguido de un descenso significativo de 16,06 g del 2008 al 2009. Estos resultados se muestran en la Figura 6.6, donde se puede observar que el peso medio de los nacimientos por mes durante el año 2008 parece ser mayor al resto, y la tendencia general durante estos cinco años ha sido de un ligero aumento equivalente a 2,43 [-0,65 – 5,50] gramos por año (Tabla 6.7). Para los nacimientos prematuros, la media de peso al nacer fue bastante estable, sin apenas variaciones y de ligero incremento a largo plazo (un aumento medio de 15,66 [-1,50 – 32,81] gramos por año).

Tabla 6.7. Estadísticos descriptivos del peso al nacer por año en el total de nacimientos y en los prematuros.

PESO AL NACER (g)					
Total de nacimientos					
Año	Media	SD	Mínimo	Máximo	Variación anual [IC 95%]
2006	3.215,96	464,22	550	4,800	
2007	3.225,78	466,12	560	4,900	9.821 [-3.879 – 23.522]
2008	3.250,60	462,79	645	4,960	24.824 [11.091 – 38.556]*
2009	3.234,54	459,66	590	4,940	-16.061 [-29.880 – -2.241]*
2010	3.222,60	448,50	600	5,000	-11.950 [-25.867 – 1.972]
ANOVA <i>p</i> -valor = <0,001					
Nacimientos prematuros					
Año	Media	SD	Mínimo	Máximo	Variación anual [IC 95%]
2006	2.459,16	569,21	550	3,690	
2007	2.475,58	590,58	560	3,720	16.42 [-56.59 – 89.43]
2008	2.528,87	598,62	645	3,800	53.29 [-22.31 – 128.88]
2009	2.479,89	600,64	590	3,740	-48.98 [-127.18 – 29.22]
2010	2.534,04	538,07	600	3,600	54.15 [-25.71 – 134.02]
ANOVA <i>p</i> -valor = 0,187					

**p*-valor <0.005

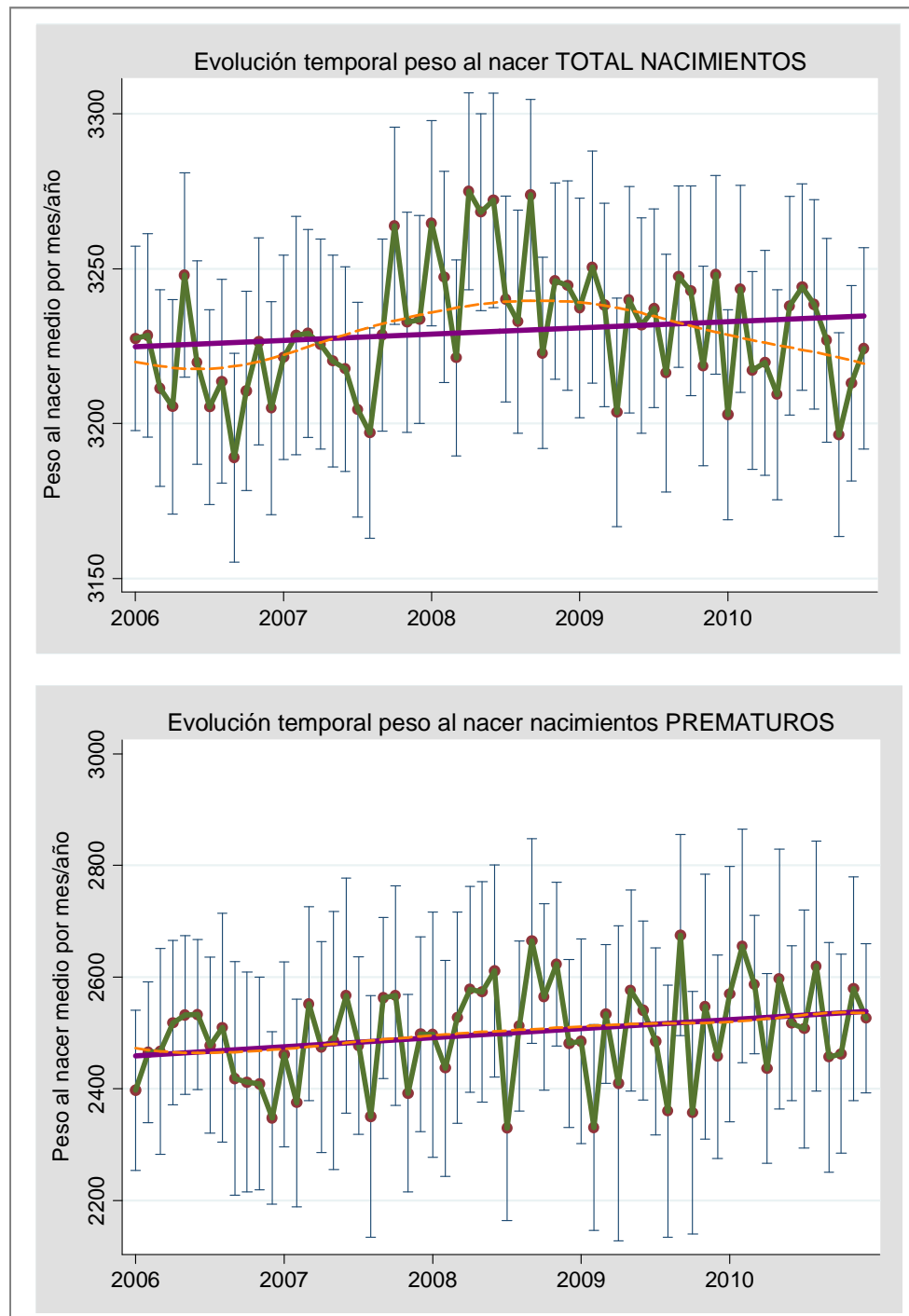


Figura 6.6. Peso al nacer medio (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

No se observan diferencias entre los valores porcentuales de nacimientos de cada sexo por año tanto en el caso de los nacimientos totales, como sólo en los prematuros (Tabla 6.8). Si estratificamos por sexo el número medio por mes y año de ambas poblaciones, se observa que la tendencia de descenso del número de nacimientos es más marcada en el caso de las niñas (coeficiente de regresión lineal: -0,40 [-0,53 – -0,27] en niñas versus -0,25 [-0,39 – -0,12] en niños), tal como se aprecia en la Figura 6.7. Mientras que por lo que se refiere a los nacimientos prematuros, no parece haber una diferente tendencia entre sexos, ya que ambas rectas de regresión parecen ser prácticamente paralelas (coeficiente de regresión lineal: -0,044 [-0,071 – -0,016] en niños versus -0,045 [-0,070 – -0,021] en niñas), al igual que la tasa de incidencia de prematuridad.

Tabla 6.8. Frecuencias relativas y absolutas anuales de los nacimientos (totales y prematuros), y la tasa de incidencia anual diferenciando por sexo durante el periodo de estudio.

SEXO	Nacimientos totales		Nacimientos prematuros		Incidencia anual prematuridad	
	Niño N (%)	Niña N (%)	Niño N (%)	Niña N (%)	Niño (%)	Niña (%)
2006	4.667 (50,25)	4.621 (49,75)	280 (53,03)	248 (46,97)	6,00	5,37
2007	4.447 (51,03)	4.268 (48,97)	262 (56,34)	203 (43,66)	5,89	4,76
2008	4.777 (51,96)	4.417 (48,04)	285 (55,66)	227 (44,34)	5,97	5,14
2009	4.300 (51,48)	4.053 (48,52)	238 (56,00)	187 (44,00)	5,53	4,61
2010	4.277 (51,64)	4.006 (48,36)	212 (55,06)	173 (44,94)	4,96	4,32

Chi cuadrado p-valor=0,170 Chi cuadrado p-valor=0,843

En el total de nacimientos, la media de la edad de la madre por año varía ligeramente, siendo el 2008 el año con una edad media menor, con un descenso del 2007 al 2008 de 0,326 [-0,482 – -0,169] años (Tabla 6.9). Este descenso se puede ver claramente en la Figura 6.8, donde además se observa una tendencia de descenso clara en la media de la edad materna equivalente a -0,066 [-0,101 – -0,032] por año. Sin embargo, en el caso de los nacimientos prematuros, no se observan variaciones importantes, a excepción de un ligero incremento al final del periodo como se muestra en la gráfica de bajo de la Figura 6.8. Además a largo plazo parece que se mantiene constante (coeficiente de regresión lineal: -0,066 [-0,238 – 0,105]).

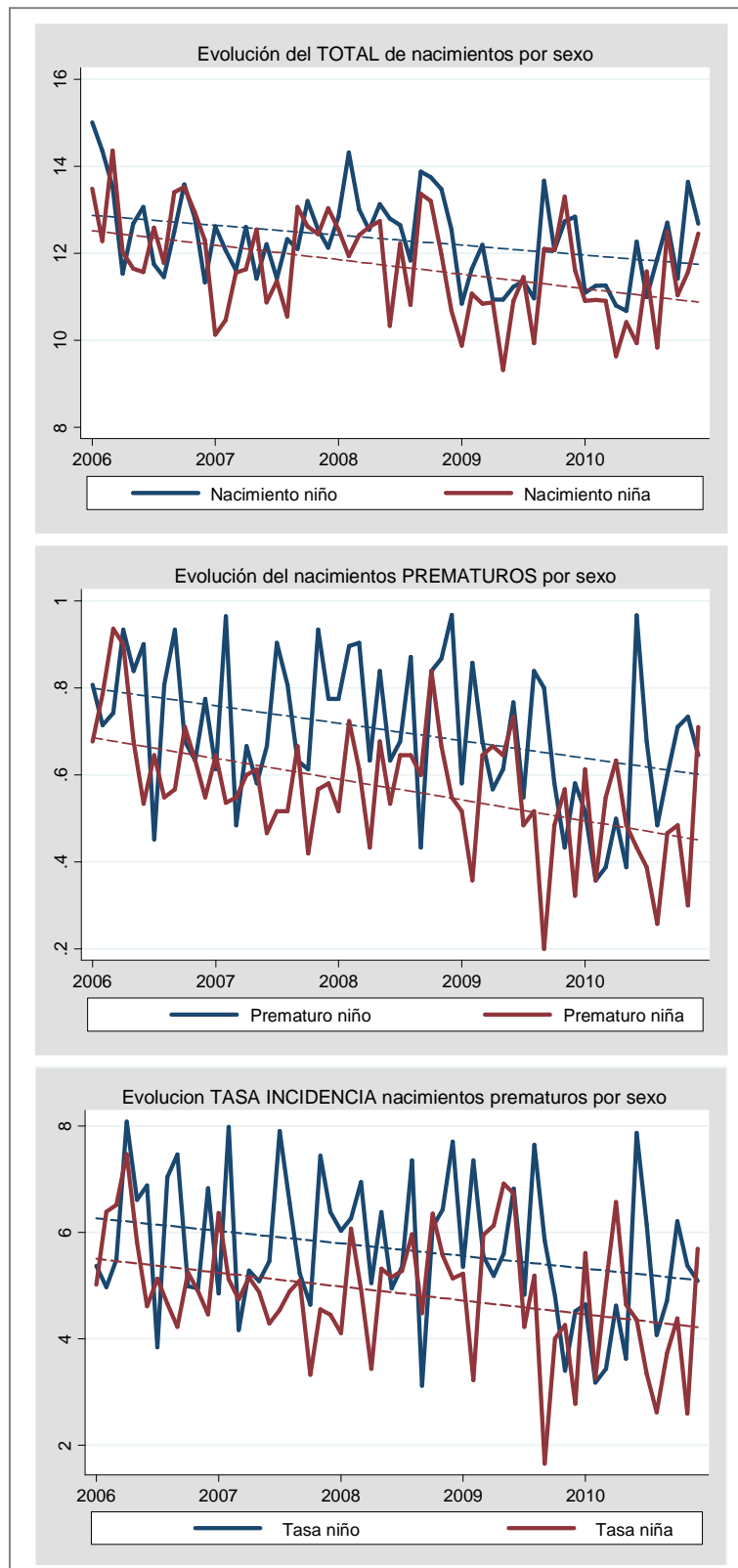


Figura 6.7. Número medio de nacimientos (totales y prematuros) y tasa de incidencia de prematuridad por mes y año, diferenciando por sexo. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Tabla 6.9. Estadísticos descriptivos de la edad materna en el total de nacimientos y en los prematuros por año del periodo de estudio

	EDAD DE LA MADRE					EDAD DE LA MADRE				
	Total de nacimientos					Nacimientos prematuros				
	Media	DE	Min	Max	Variación edad madre [IC 95%]	Media	DE	Min	Max	Variación edad madre [IC 95%]
2006	31,58	5,08	14	49		31,33	5,52	15	47	
2007	31,55	5,21	15	50	-0,021 [-0,175 – 0,132]	31,24	5,75	15	47	-0,093 [-0,833 – 0,647]
2008	31,23	5,29	14	49	-0,326 [-0,482 – -0,169]*	30,87	5,94	14	44	-0,371 [-1,130 – 0,389]
2009	31,29	5,14	14	50	0,60 [-0,096 – 0,216]	30,69	5,65	16	44	-0,172 [-0,930 – 0,585]
2010	31,38	5,15	14	48	0,095 [-0,062 – 0,253]	31,32	5,55	17	46	0,095 [-0,062 – 0,253]
	ANOVA test p-valor<0,001					ANOVA test p-valor= 0,340				

DE: desviación estándar. * p-valor<0.05

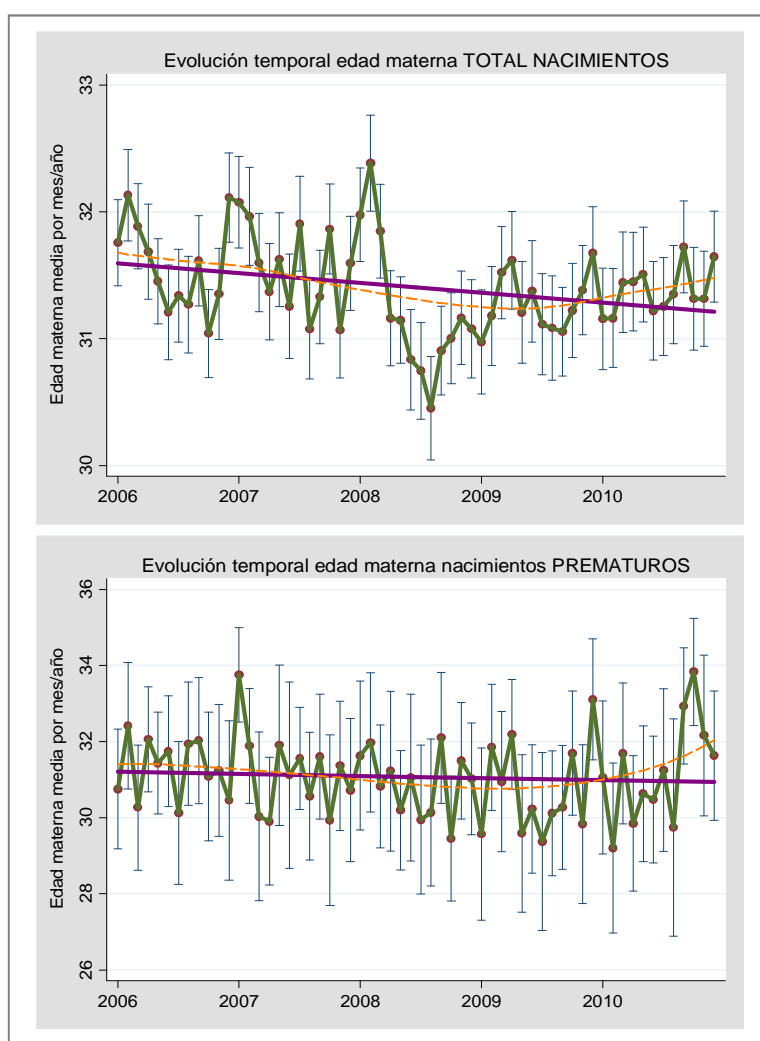


Figura 6.8. Edad materna media (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

Estratificando por categoría de edad de la madre, se observa que, en general, el porcentaje, tanto de nacimientos totales, como sólo prematuros, es bastante estable a lo largo del periodo de estudio (Figura 6.9 y Tabla 6.10): la tendencia para la categoría de edad menor es casi nula, y ligeramente en descenso para la categoría de más edad. Sin embargo, se observa una tendencia claramente en descenso para la categoría intermedia, principalmente en el caso de los prematuros. Por lo que se refiere la tasa de incidencia, observamos que la tendencia es bastante estable para la categoría de mayor edad, y ligeramente en descenso para las otras dos (Figura 6.9).

Tabla 6.10. Frecuencias relativas y absolutas anuales de los nacimientos (totales y prematuros), y la tasa de incidencia anual diferenciando por categorías de edad materna durante el periodo de estudio.

EDAD DE LA MADRE (categorías de edad)						
Total de nacimientos						
	<25 años		25-35 años		>35 años	
	N	%	N	%	N	%
2006	830	9,40	5.480	62,05	2.522	28,56
2007	841	9,95	5.196	61,47	2.416	28,58
2008	997	11,19	5.526	62,01	2.389	26,81
2009	873	10,56	5.164	62,49	2.227	26,95
2010	863	10,54	5.024	61,37	2.300	28,09
Nacimientos prematuros						
	<25 años		25-35 años		>35 años	
	N	%	N	%	N	%
2006	59	12,69	277	59,67	129	27,74
2007	56	13,08	244	57,01	128	29,91
2008	78	15,92	272	55,51	140	28,57
2009	64	15,24	247	58,81	109	25,95
2010	53	13,95	212	55,79	115	30,26
Tasa incidencia de nacimientos prematuros						
	<25 años		25-35 años		>35 años	
	%		%		%	
2006	7.11		5.05		5.11	
2007	6.66		4.70		5.30	
2008	7.82		4.92		5.86	
2009	7.33		4.78		4.89	
2010	6.14		4.22		5.00	

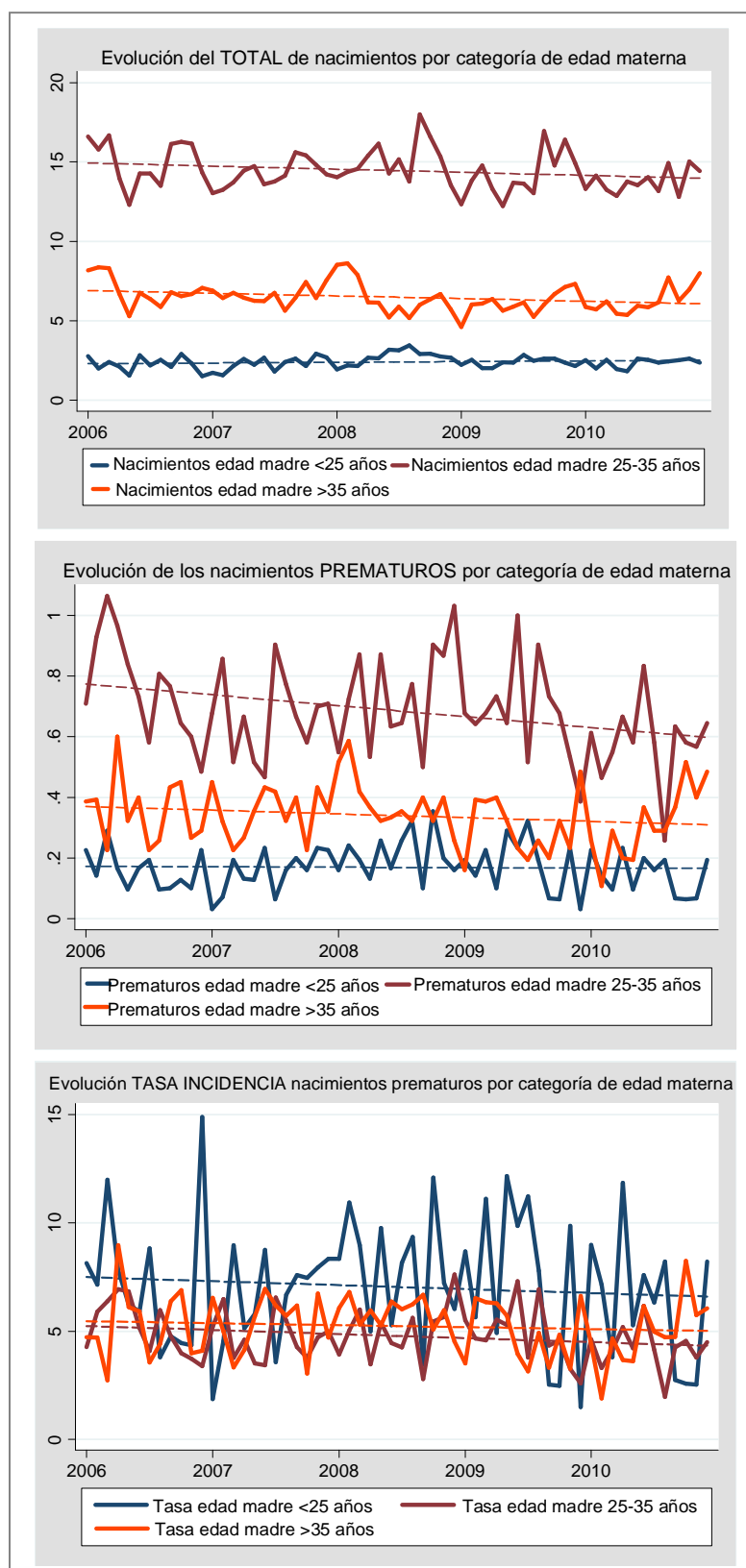


Figura 6.9. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros, y tasa de incidencia de prematuridad por mes y año, diferenciando por categoría de edad materna. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Por lo que respecta al origen de la madre, se observa en general un descenso de la odds de nacimientos de madres españolas respecto a las extranjeras, especialmente en el total de nacimientos. Este mismo patrón de descenso se evidencia en el odds de nacimientos en países desarrollados por nacimientos en vías de desarrollo (Tabla 6.11). Como se muestra en la Figura 6.10, el porcentaje de nacimientos totales y prematuros de cada categoría (española/no española) tienden a igualarse al final del periodo, principalmente en el caso de los prematuros por el descenso claro del porcentaje en madres españolas y un aumento de las no españolas. Sin embargo, la evolución de la tasa de incidencia de prematuridad es muy similar, con un ligero descenso en el caso de las madres españolas respecto a las no españolas que se mantiene prácticamente estable (Figura 6.10).

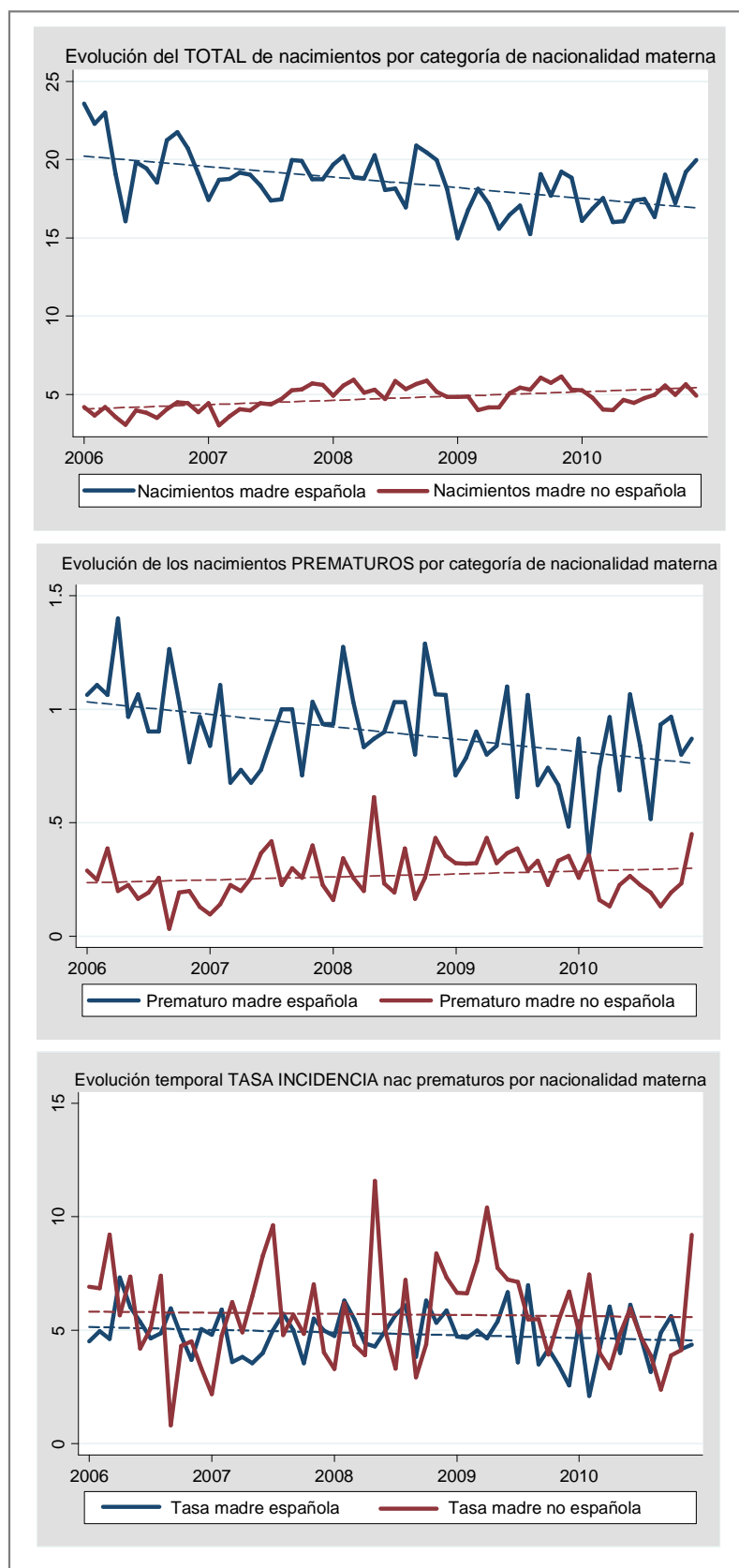


Figura 6.10. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) y tasa de incidencia de prematuridad por mes y año, diferenciando por nacionalidad de la madre (española/no española). Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Tabla 6.11. Estadísticos descriptivos para país de origen de la madre (española/no española; grupo de países; desarrollado/no desarrollado) por año del periodo de estudio (total de nacimientos y prematuros).

PAÍS DE ORIGEN DE LA MADRE															
	<i>España</i>	<i>Fuera de España</i>		<i>África del Norte</i>	<i>África subsaha.</i>	<i>América Cntr./Sur</i>	<i>Norte América</i>	<i>Asia</i>	<i>Europa del este</i>	<i>Europa occidental</i>	<i>Oceania</i>	<i>Oriente medio</i>	<i>Vías de desarrollo</i>	<i>Desarrollados</i>	
<i>Total de nacimientos</i>															
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Odds (Esp/no Esp) [IC 95%]</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Odds (desarr/via des) [IC 95%]</i>
2006	7.435 (83,94)	1.422 (16,06)	5,23[4,94-5,53]	155 (1,75)	96 (1,08)	737 (8,32)	9 (0,10)	72 (0,81)	231 (2,61)	109 (1,23)	2 (0,02)	11 (0,12)	1.302 (14,70)	7.555 (85,30)	5,8[5,47-6,15]
2007	6.801 (80,38)	1.660 (19,62)	4,10[3,88-4,32]	172 (2,03)	108 (1,28)	888 (10,50)	8 (0,09)	74 (0,87)	279 (3,30)	102 (1,21)	5 (0,06)	24 (0,28)	1.545 (18,26)	6.916 (81,74)	4,47[4,24-4,73]
2008	7.023 (78,19)	1.959 (21,81)	3,58[3,41-3,77]	271 (3,08)	141 (1,57)	984 (10,96)	6 (0,07)	99 (1,10)	343 (3,82)	99 (1,10)	2 (0,02)	14 (0,16)	1.852 (20,62)	7.130 (79,38)	3,85[3,65-4,05]
2009	6.272 (77,17)	1.856 (22,83)	3,38[3,21-3,56]	250 (3,08)	164 (2,02)	864 (10,63)	5 (0,06)	141 (1,73)	272 (3,35)	126 (1,55)	2 (0,02)	32 (0,39)	1.723 (21,20)	6.405 (78,80)	3,71[3,52-3,92]
2010	6.362 (78,30)	1.763 (21,70)	3,61[3,42-3,80]	258 (3,18)	135 (1,66)	793 (9,76)	2 (0,02)	141 (1,74)	288 (3,54)	110 (1,35)	0 (0)	36 (0,44)	1.654 (20,32)	6.474 (79,68)	3,92[3,71-4,14]
Test homogeneidad odds p-valor <0,001													Test homogeneidad odds p-valor <0,001		
Test tendencia odds por año < 0,001													Test tendencia odds por año < 0,001		
<i>Nacimientos prematuros</i>															
2006	380 (83,15)	77 (16,85)	4,94[3,86-6,30]	12 (2,63)	9 (1,97)	28 (6,13)	0 (0)	5 (1,09)	18 (3,94)	5 (1,09)	0 (0)	0 (0)	72 (15,75)	385 (84,25)	5,35[4,16 - 6,88]
2007	313 (76,72)	95 (23,28)	3,29[2,62-0,15]	8 (1,96)	8 (1,96)	48 (11,76)	0 (0)	5 (1,23)	22 (5,39)	4 (0,98)	0 (0)	0 (0)	91 (22,30)	317 (77,70)	3,48[2,76-4,40]
2008	370 (77,08)	110 (22,92)	3,36[2,72-4,16]	14 (2,92)	10 (2,08)	51 (10,63)	0 (0)	6 (1,25)	25 (5,21)	3 (0,63)	0 (0)	1 (0,21)	107 (22,29)	373 (77,71)	3,49[2,81-4,32]
2009	285 (70,02)	122 (29,98)	2,34[1,89-2,89]	18 (4,42)	11 (2,70)	46 (11,30)	0 (0)	7 (1,72)	26 (6,39)	9 (2,21)	2 (0,49)	3 (0,74)	111 (27,27)	296 (72,73)	2,67[2,14-3,32]
2010	292 (77,25)	86 (22,75)	3,40[2,67-4,32]	9 (2,38)	5 (1,32)	40 (10,58)	0 (0)	6 (1,59)	17 (4,50)	8 (2,12)	0 (0)	1 (0,26)	78 (20,63)	300 (79,37)	3,85[3,00-4,93]
Test homogeneidad odds p-valor <0,001													Test homogeneidad odds p-valor 0,002		
Test tendencia odds por año p-valor = 0,002													Test tendencia odds por año =0,012		

Durante el periodo de estudio el número medio de nacimientos en hospitales privados disminuye de forma más acusada con respecto a los nacimientos en centro públicos (Figura 6.11). Mientras que en el caso de los prematuros, la tendencia de descenso es muy similar en ambos grupos. Por centros, se observa que en el Hospital Universitario La Fe, donde se dieron el mayor número de nacimientos en la zona metropolitana de Valencia, el porcentaje anual se mantiene estable en el intervalo 2006-2009 en torno al 34% en el total de nacimientos, y del 40% en los prematuros, pero en ambos casos disminuye de forma brusca los últimos dos años (Tabla 6.12). Dicho descenso se debería principalmente a la puesta en funcionamiento del Hospital de Manises en 2009 que pasó a atender parte de los pacientes del Hospital La Fe. Es por ello que hasta el 2009 no se registraron nacimientos en este hospital.

Tabla 6.12. Estadísticos descriptivos para cada hospital y tipo de centro del total de nacimientos y prematuros por año del periodo de estudio.

CENTRO DE NACIMIENTO										
	<i>Público</i>	<i>Privado</i>		<i>Hosp. Casa de la Salud</i>	<i>Hospital Quiron</i>	<i>Hospital 9 d'Octubre</i>	<i>Hospital General</i>	<i>Hospital de Manises</i>	<i>Hospital Dr Peset</i>	<i>Hospital La Fe</i>
<i>Total de nacimientos</i>										
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Odds (Pub/priv) [IC 95%]</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
2006	5.497 (59,14)	3.798 (40,86)	1,45 [1,39-1,51]	979 (10,53)	129 (1,39)	2.690 (28,94)	1.084 (11,66)	0 (0)	1.344 (14,46)	3.069 (33,02)
2007	5.446 (62,30)	3.295 (37,70)	1,65 [1,58-1,73]	924 (10,57)	131 (1,50)	2.240 (25,63)	1.026 (11,74)	0 (0)	1.219 (13,95)	3.201 (36,62)
2008	5.747 (62,47)	3.452 (37,53)	1,66 [1,60-1,74]	808 (8,78)	162 (1,76)	2.482 (26,98)	1.187 (12,90)	0 (0)	1.333 (14,49)	3.227 (35,08)
2009	5.102 (61,15)	3.241 (38,85)	1,57 [1,51-1,65]	804 (9,64)	73 (0,87)	2.364 (28,34)	1.056 (12,66)	290 (3,48)	1.200 (14,38)	2.556 (30,64)
2010	5.184 (62,68)	3.087 (37,32)	1,68 [1,61-1,76]	848 (10,25)	24 (0,29)	2.215 (26,78)	1.056 (12,77)	757 (9,15)	1.018 (12,31)	2.353 (28,45)
Test homog. odds p-valor < 0,001				p-valor < 0,001						
Test tend. Odds por año p-valor < 0,001										
<i>Nacimientos prematuros</i>										
2006	330 (62,50)	198 (37,50)	1,97 [1,40-1,99]	63 (11,93)	5 (0,95)	130 (24,62)	44 (8,33)	0 (0)	65 (12,31)	221 (41,86)
2007	304 (64,68)	166 (35,32)	1,83 [1,51-2,21]	56 (11,91)	6 (1,28)	104 (22,13)	49 (10,43)	0 (0)	53 (11,28)	202 (42,98)
2008	339 (66,21)	173 (33,79)	1,96 [1,63-2,35]	59 (11,52)	5 (0,98)	109 (21,29)	56 (10,94)	0 (0)	72 (14,06)	211 (41,21)
2009	265 (62,35)	160 (37,65)	1,66 [1,36-2,02]	47 (11,06)	3 (0,71)	110 (25,88)	47 (11,06)	4 (0,94)	58 (13,65)	156 (36,71)
2010	252 (65,63)	132 (34,38)	1,91 [1,55-2,36]	44 (11,46)	1 (0,26)	87 (22,66)	44 (11,46)	23 (5,99)	49 (12,76)	136 (35,42)
Test homog. odds p-valor 0,630				p-valor < 0,001						
est tend. Odds por año p-valor 0,555										

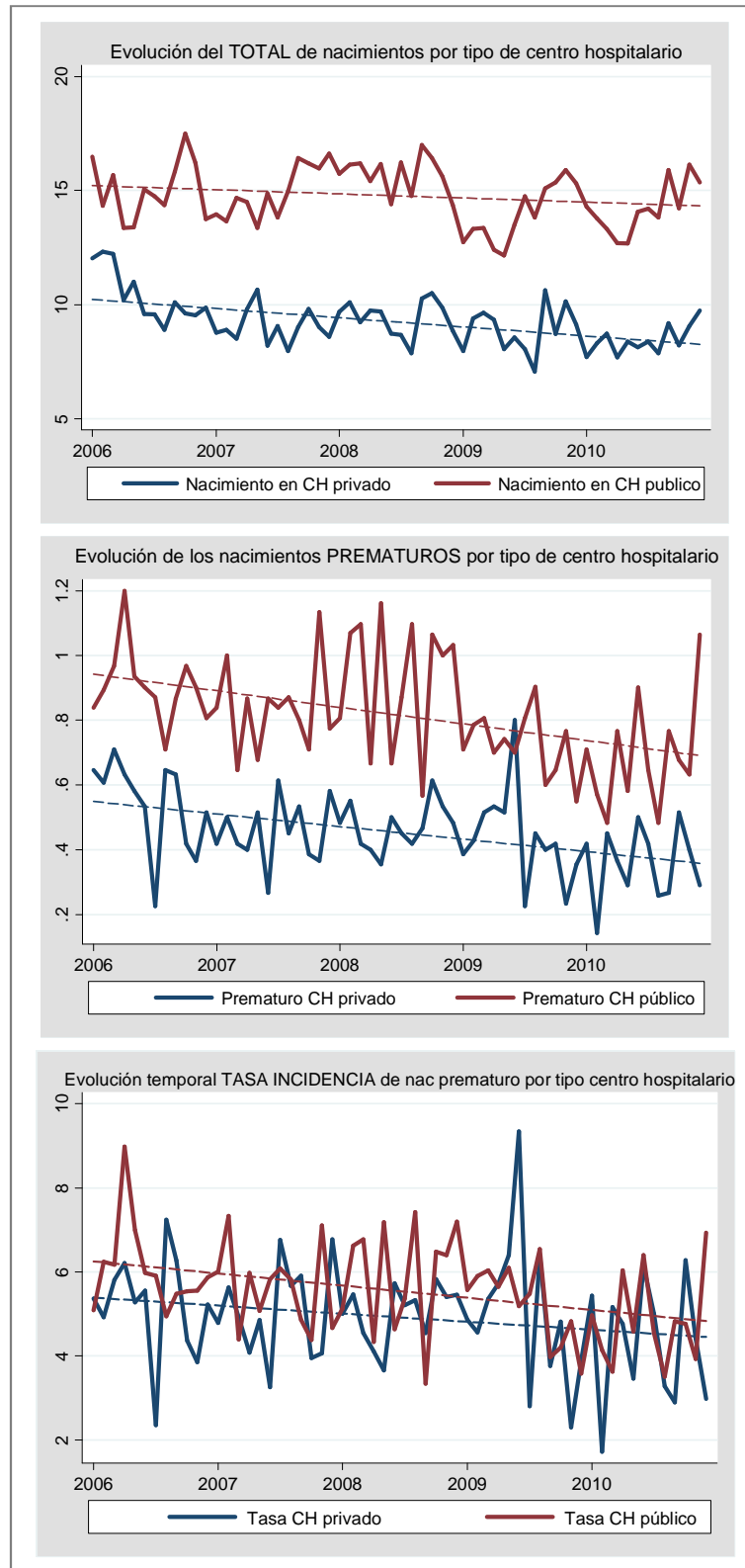


Figura 6.11. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) y tasa de incidencia de prematuridad por mes y año, diferenciando por tipo de centro hospitalario de nacimiento. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Evolución estacional de los nacimientos y de sus características durante el periodo de estudio

Se observa, en general, que el número de nacimientos durante los meses más cálidos es menor, a excepción del pico mínimo que se produce en febrero (Tabla 6.13). Los porcentajes más altos se registran durante los meses de septiembre, octubre y diciembre. Sin embargo, el porcentaje de nacimientos prematuros es bastante variable, y no se observa a simple vista ninguna tendencia estacional. De hecho, el mes con menor prevalencia es el mes de septiembre.

Tabla 6.13. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de los nacimientos (totales y prematuros) por mes.

Mes	Total de nacimientos		Prematuros	
	N	% del total nacimientos	N	% del total de prematuros
<i>Enero</i>	3.701	8,44	194	8,36
<i>Febrero</i>	3.396	7,74	185	7,97
<i>Marzo</i>	3.773	8,60	202	8,71
<i>Abril</i>	3.457	7,88	196	8,45
<i>Mayo</i>	3.584	8,17	197	8,49
<i>Junio</i>	3.456	7,88	199	8,58
<i>Julio</i>	3.642	8,30	185	7,97
<i>Agosto</i>	3.455	7,88	195	8,41
<i>Septiembre</i>	3.889	8,86	178	7,67
<i>Octubre</i>	3.925	8,95	199	8,58
<i>Noviembre</i>	3.824	8,72	190	8,19
<i>Diciembre</i>	3.770	8,59	200	8,62

En la Figura 6.12 se muestra la estacionalidad del total de nacimientos. Se observa un pico estacional claro en el que coinciden los 4 años (el 2010 no se puede calcular para la segunda mitad del año) para los meses siguientes al verano, principalmente septiembre, octubre y noviembre.

Por otra parte, no se observan diferencias importantes en la estacionalidad del total de nacimientos por sexo del bebe (Figura 6.13). Se produce un mayor número de nacimientos de los esperados durante la primavera en hospitales privados seguido de un descenso importante en verano. Mientras que en los públicos no se aprecia ese pico mínimo en verano. Además, por lo que respecta a la nacionalidad materna, el pico mínimo de nacimientos de las madres no españolas se alcanza en primavera, a diferencia del total o de solo las españolas que se alcanza en verano. En todos los

anteriores casos, en otoño es la época en la que se registran los máximos estacionales para cada categoría. Sin embargo, en lo que se refiere a la edad de la madre este patrón no está tan claro: los máximos estacionales de los nacimientos cuya madre es menor de 25 años se registran durante el verano, mientras que en las de mayor edad, se producen picos máximos en primavera y otoño.

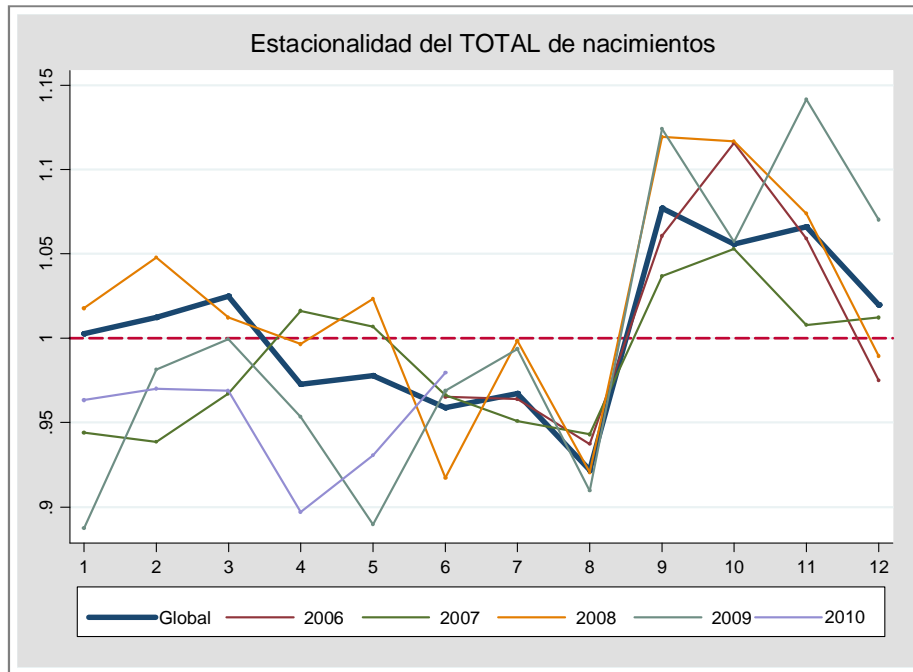


Figura 6.12. Estacionalidad de los nacimientos totales. Tasa observados/esperados por mes y año, y la media de todo el periodo 2006-2010.

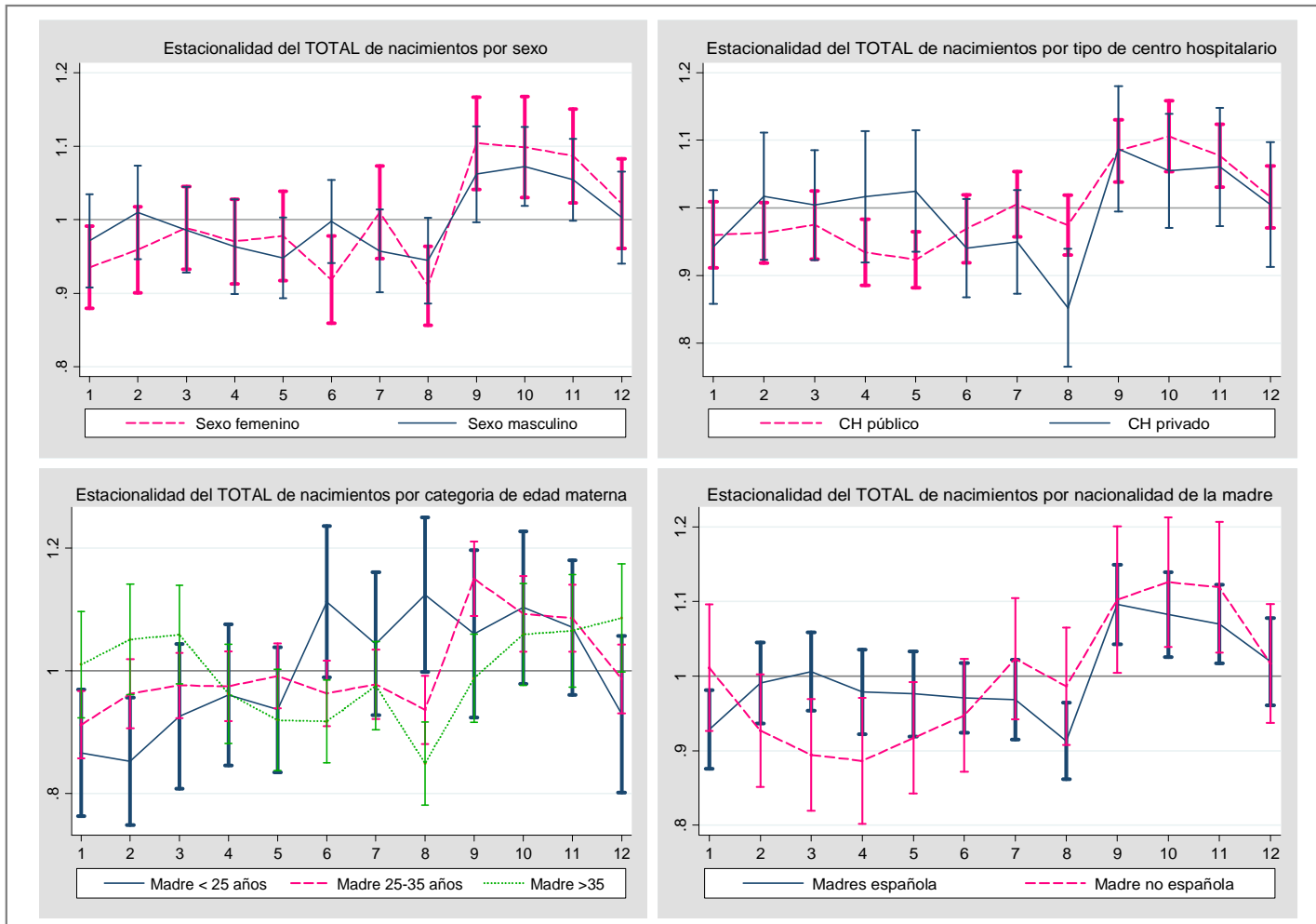


Figura 6.13. Estacionalidad del total de nacimientos por categorías de cada característica materna y del neonato. Media de la tasa de observados/esperados por año y mes, con IC del 95%.

Por lo que respecta a los nacimientos prematuros, no se observa un patrón estacional claro. Si se evalúa sólo la estacionalidad media de todos los años, parece ser que se registra un mayor número de nacimientos prematuros durante la primera mitad del año (Figura 6.14) y los picos mínimos estacionales corresponden a los meses de verano. Existe mayor variabilidad en los patrones estaciones de cada categoría de las característica de la población (Figura 6.15). Sólo en el caso de la edad parece que son más coincidentes entre sí. Mayores diferencias se observan en el sexo del bebe, principalmente durante la primavera.

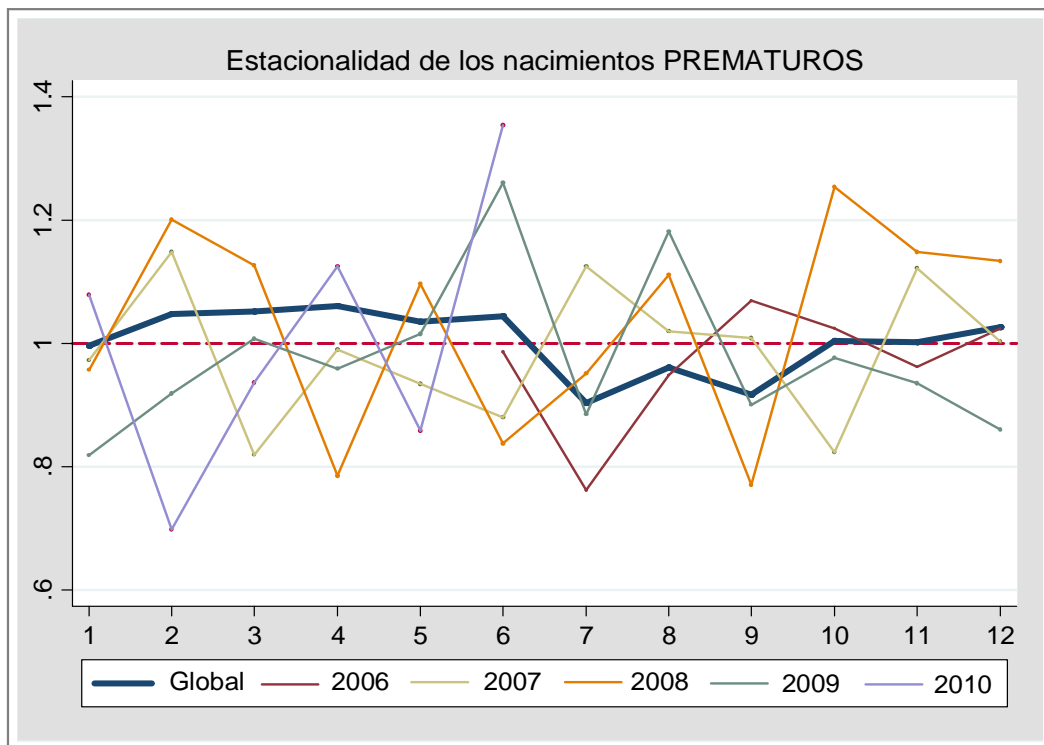


Figura 6.14. Estacionalidad de los nacimientos prematuros. Tasa observados/esperados por mes y año, y la media de todo el periodo 2006-2010.

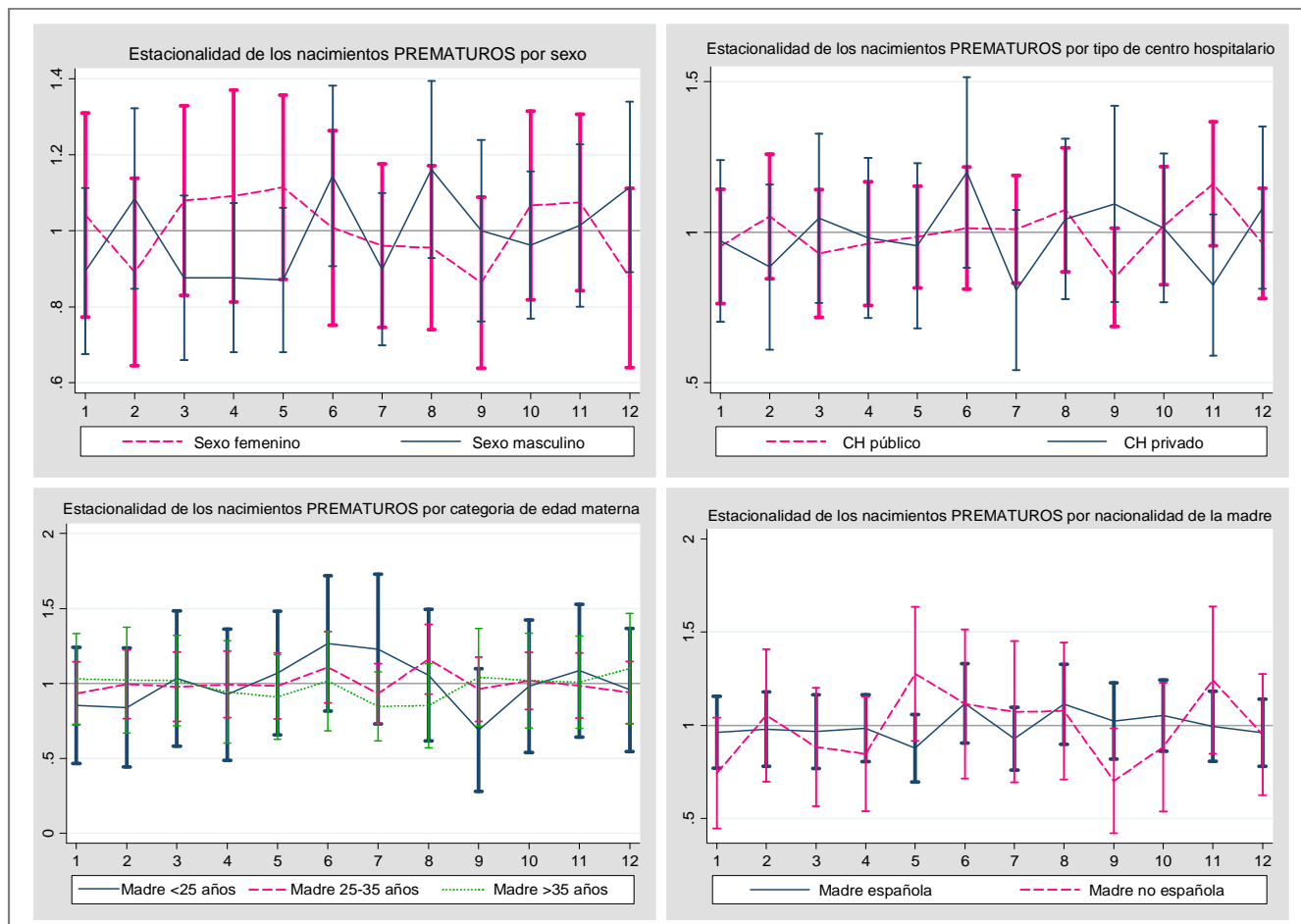


Figura 6.15. Estacionalidad de los nacimientos prematuros por categorías de cada característica materna y del neonato. Media de la tasa de observados/esperados por año y mes, con IC del 95%.

Análisis descriptivo general de la serie de variables ambientales

SERIE DE VARIABLES METEOROLÓGICAS

Evolución histórica de las temperaturas

En la Figura 6.16 se muestra la evolución temporal de las temperaturas medias diarias registradas en la estación meteorológica de la AEMET situada en el Aeropuerto de Manises desde el año 1966 hasta 2010. En rojo se indica el periodo de estudio establecido para el presente trabajo (2006-2010). En general, se estima una tendencia de aumento, equivalente a un incremento lineal de $0,5^{\circ}\text{C}$ por cada 10 años [0,30 – 0,49]. Sin embargo, la curva del suavizador muestra que no ha sido siempre igual dicho aumento durante este periodo de más de 50 años. De hecho se observa que el incremento mayor de la temperatura media se produjo durante los 20 últimos años del siglo XX. Mientras que a partir del año 2000 la tendencia de aumento se estabilizó.

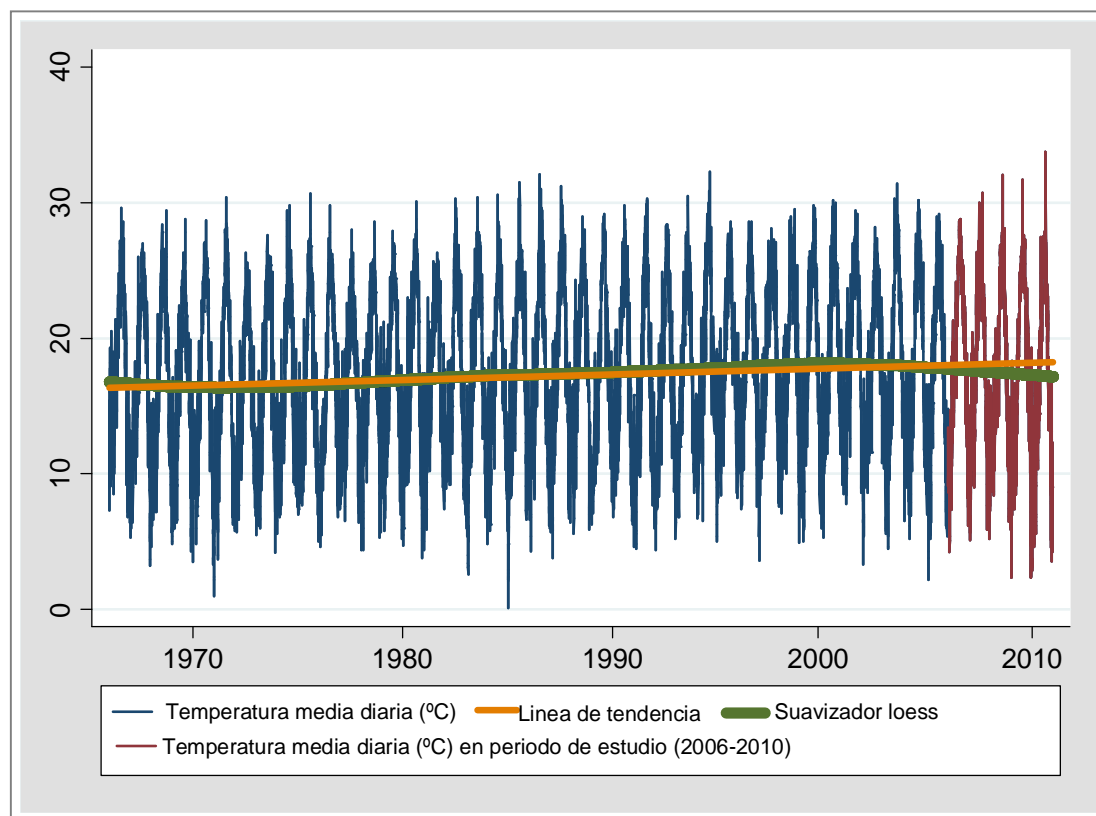


Figura 6.16. Gráfico de series temporales de la temperatura media diaria. Estación meteorológica del Aeropuerto de Manises (1966-2010)

Descriptivo de las variables meteorológicas de interés durante la serie completa 2006-2010

Durante el periodo de estudio 2006-2010 la tendencia a largo plazo de las temperaturas medias, máximas y mínimas diarias registradas es bastante constante y plana (Figura 6.17). Sin embargo, se puede observar que el rango de temperatura se ensancha a lo largo del periodo, alcanzándose máximas anuales cada vez más altas, especialmente en el verano 2010, y más bajas, aunque en menor medida, en el caso de las mínimas. Además, se observa claramente la marcada variación estacional de las temperaturas.

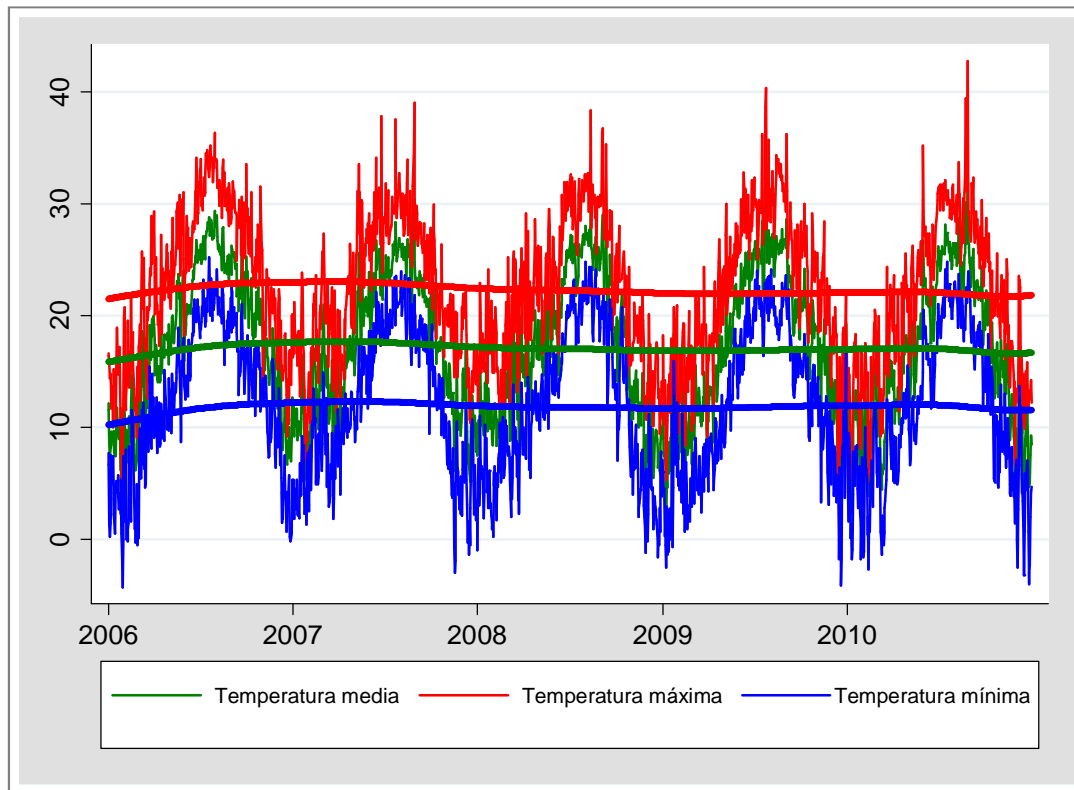


Figura 6.17. Gráfico de series temporales de las temperaturas medias, máximas y mínimas diarias. Estación meteorológica del Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Por lo que se refiere a las temperaturas registradas a las 7, 13, 18 y 00h, mantiene el marcado comportamiento estacional, con máximos que corresponden a los valores registrados a las 13 y 18h (Figura 6.18). Además, las temperaturas registradas a por la noche y a primera hora de la mañana son muy similares, con una tendencia que prácticamente se superpone, como se muestra en la gráfica a través del suavizador loess, y que corresponden con las temperaturas mínimas registradas en cada día. Asimismo, este mismo patrón se observa en los valores de temperatura aparente para cada hora que en general son valores más elevados que los las temperaturas secas correspondientes.

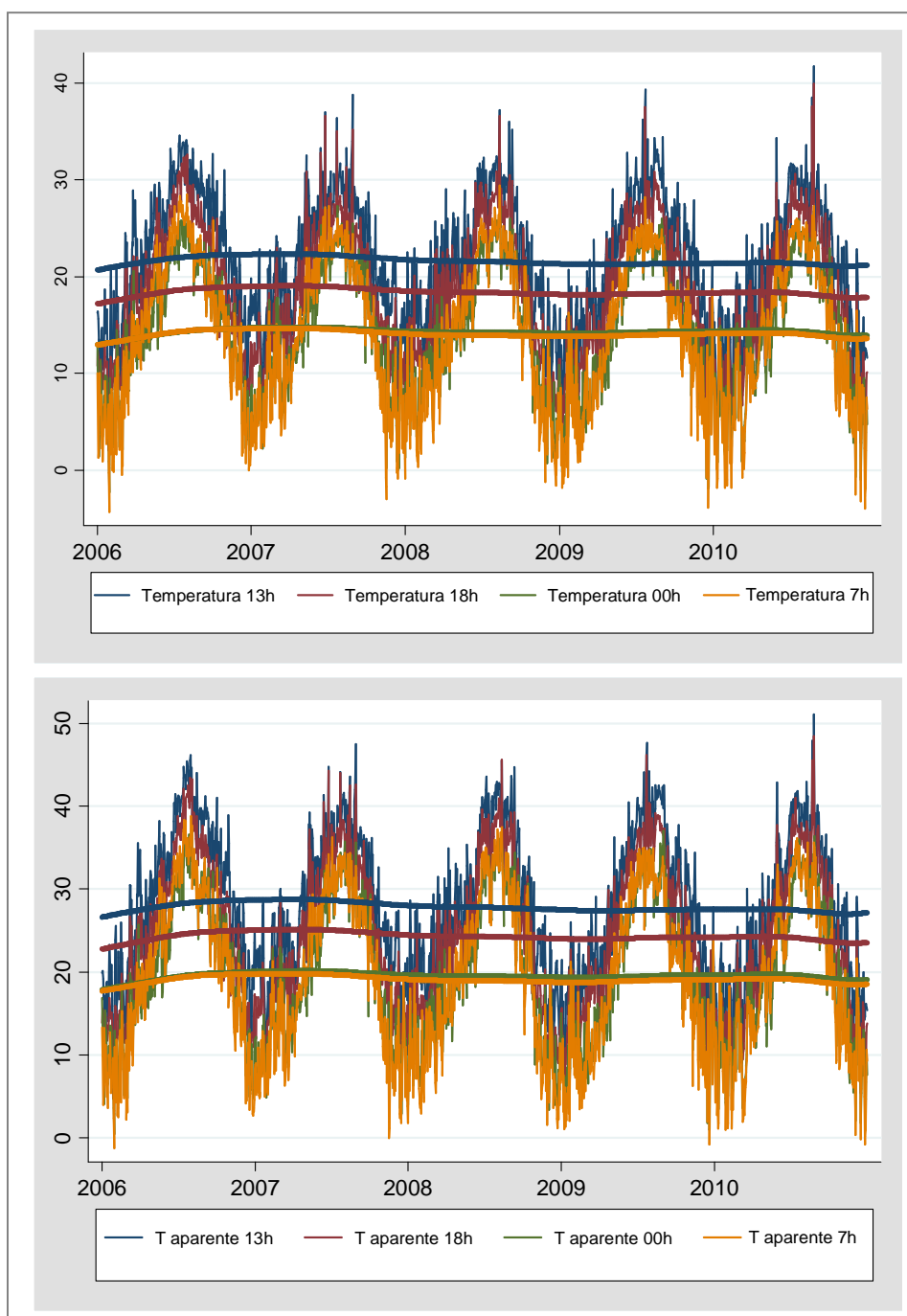


Figura 6.18. Gráfico de series temporales de la temperatura seca y aparente diarias a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Si comparamos las temperaturas secas y aparentes máximas y mínimas entre sí, observamos que como se ha mencionado en el párrafo anterior, las aparentes son más elevadas principalmente en los valores extremos (Figura 6.19). De hecho, en el caso de las máximas la tendencia media parece ser muy similar, mientras que

observamos mayores diferencias en los máximos de las temperaturas mínimas, e incluso la tendencia media a lo largo del periodo es aproximadamente un grado mayor en el caso de la aparente, salvo en el último año del periodo donde se dispara la diferencia.

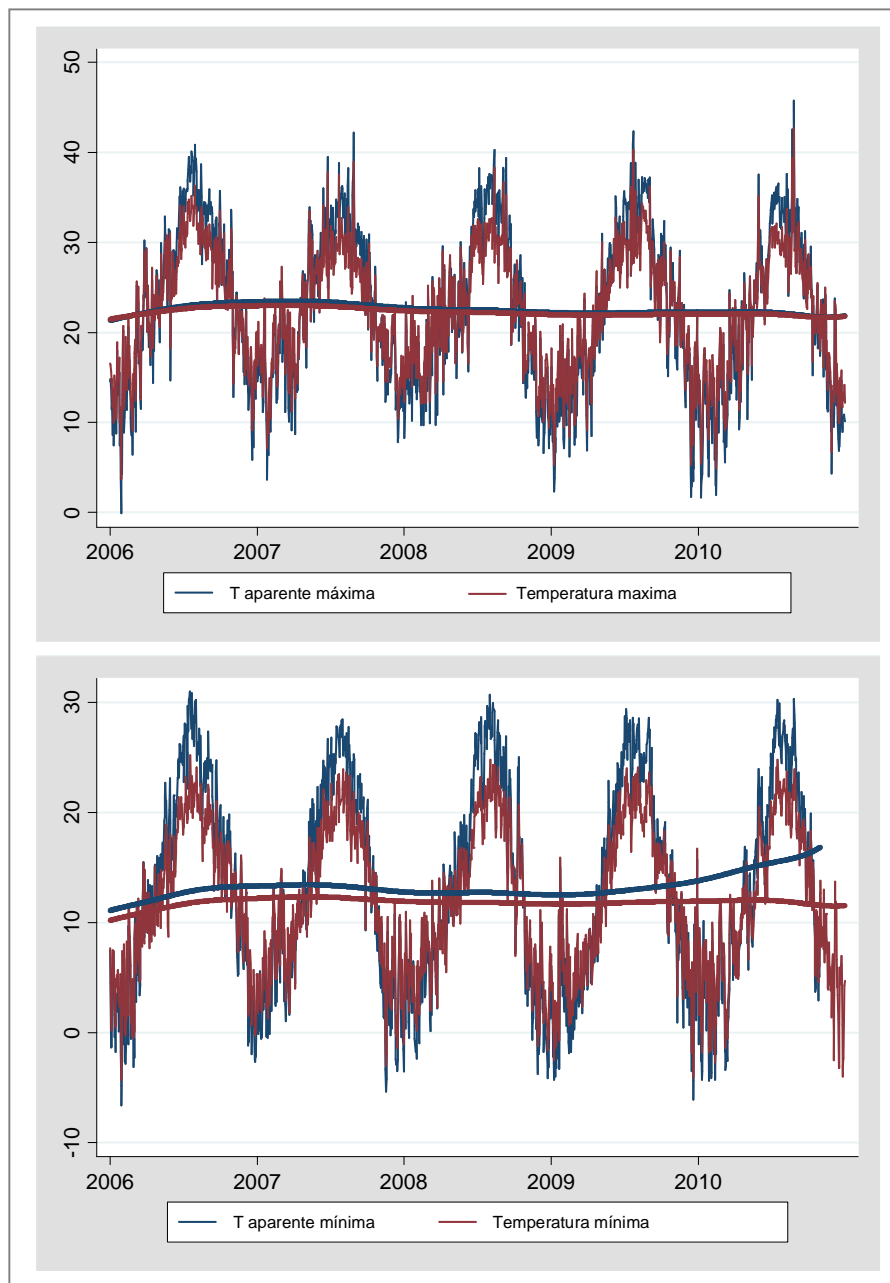


Figura 6.19. Gráfico de series temporales de la temperatura seca y aparente máxima y mínima diarias. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Por otra parte, se observa un comportamiento estacional menos marcado en el caso de la humedad relativa (Figura 6.20). Los valores mínimos coinciden con los registrados al mediodía y por la tarde. Aunque en este último caso, se puede observar como en invierno también corresponden a los máximos registrados en el día. Y durante el verano las máximas coinciden con la humedad registrada por la noche. Además, los valores registrados a las 00h y a las 7h no son tan coincidentes como en el caso de las temperaturas.

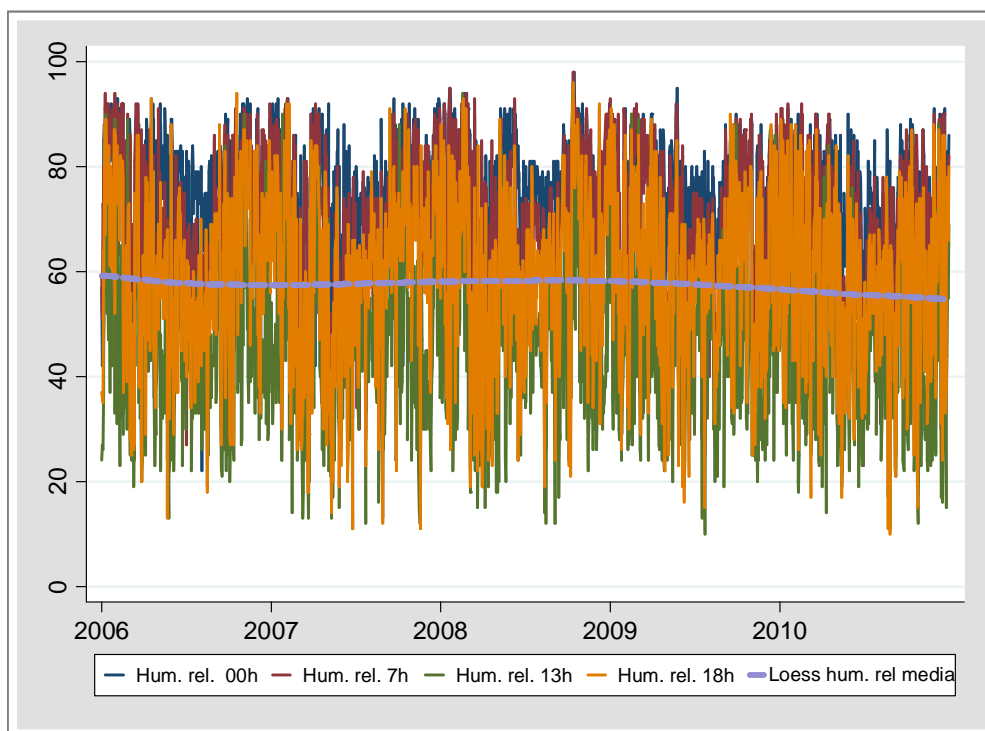


Figura 6.20. Gráfico de series temporales de los valores diarios de humedad relativa a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas, y suavizador loess del valor medio diario. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

En el gráfico de la Figura 6.21 se muestra la serie de la presión atmosférica media diaria. Llama la atención que en el periodo 2006-2007 ésta se mantiene en unos valores estables, con pocas oscilaciones, salvo con un pico en el invierno de 2006. Sin embargo, a partir de 2008 se registran valores mínimos más bajos, y la serie presenta una mayor variabilidad, principalmente durante los inviernos.

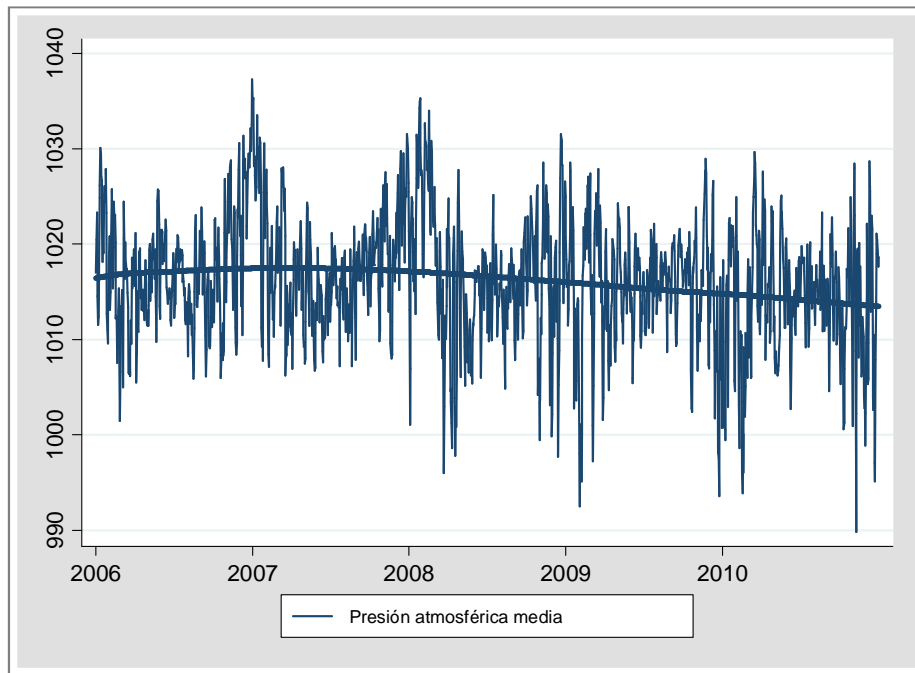


Figura 6.21. Gráfico de series temporales de los valores diarios de presión atmosférica a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

En resumen, conforme a los resultados reportados en la Tabla 6.14, se obtiene un promedio de 17,1°C de temperatura media diaria, 22,3 °C de máxima y una mínima de 11,9°C registradas durante el periodo de estudio 2006-2010 (año completo). La temperatura mínima diaria más baja es de -4,3 °C. Asimismo, la humedad media diaria máxima de dicho periodo es del 97%, la mínima de 18% y la media de todas las mediciones es del 57%. Por lo que se refiere a la variable de temperatura aparente (TA), el promedio del valor medio diario es de 17°C, 22°C de la máxima y 13°C de la mínima. Además, el valor mínimo de toda la serie es de -6,6°C. La presión atmosférica diaria es muy poco variable, oscilando entre 989,0 hPA y 1.037,3 hPA durante todo el periodo 2006-2010. Además, como cabría esperar existe una alta correlación entre las variables de temperatura, mientras que con las variables de humedad y presión atmosférica ésta es muy débil (Tabla 6.15).

Tabla 6.14. Estadísticos descriptivos de las variables meteorológicas. Estación meteorológica Aeropuerto de Manises 2006-2010

RESUMEN ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS – VARIABLES METEOROLÓGICAS SERIE COMPLETA 2006-2010												
	Min	P1	P5	P10	P25	P50	Media	P75	P90	P95	P99	Max
<i>T media (°C)</i>	1,2	4,5	7,1	8,9	11,8	17,0	17,1	22,7	25,8	26,5	28,3	32,5
<i>T máxima (°C)</i>	3,7	8,5	11,7	13,5	17,1	22,6	22,3	27,8	30,8	32,0	34,9	42,7
<i>T mínima (°C)</i>	-4,3	-1,6	1,4	3,1	6,5	11,7	11,9	17,7	20,9	22,0	23,5	25,2
<i>T 00h (°C)</i>	-2,3	0,9	3,8	5,7	9,1	14,4	14,4	20,1	23,4	24,3	25,7	27,3
<i>T 7h (°C)</i>	-4,3	-0,9	2,1	4,2	8,1	14,3	14,1	20,9	24,1	25,0	26,8	29,4
<i>T 13h (°C)</i>	2,0	6,8	11,1	12,9	16,5	21,8	21,7	27,1	30,2	31,3	34,0	41,7
<i>T 18h (°C)</i>	1,4	4,9	8,2	9,7	12,7	18,3	18,5	24,3	27,3	28,5	30,9	39,9
<i>TA media (°C)</i>	-2,1	1,8	4,9	6,7	10,5	17,4	17,8	25,4	29,9	31,0	33,6	37,6
<i>TA máxima (°C)</i>	-0,1	4,3	9,2	11,4	15,6	22,5	22,6	30,0	34,4	35,8	38,9	45,7
<i>TA mínima (°C)</i>	-6,6	-3,5	-0,8	1,3	5,5	12,7	13,2	21,2	25,8	27,4	29,4	30,9
<i>TA 00h (°C)</i>	0,5	3,5	6,5	8,5	12,5	19,0	19,6	27,1	32,1	33,5	35,5	37,1
<i>TA 7h (°C)</i>	-1,3	1,8	4,7	6,9	11,2	18,8	19,2	27,5	32,2	33,8	35,6	38,8
<i>TA 13h (°C)</i>	4,7	9,6	14,4	16,6	20,9	27,7	27,9	35,3	39,7	41,1	44,1	51,0
<i>TA 18h (°C)</i>	4,1	7,6	11,2	13,2	16,8	23,9	24,4	32,0	36,7	38,1	41,4	48,4
<i>Hum. rel. media (%)</i>	18	26	35	40	49	58	58	67	75	80	87	97
<i>Hum. rel 00h (%)</i>	22	32	45	54	66	76	73	83	88	90	92	98
<i>Hum. rel 7h (%)</i>	20	32	42	48	59	69	69	81	87	90	92	98
<i>Hum. rel 13h (%)</i>	10	14	22	26	33	44	45	54	65	74	87	94
<i>Hum. rel 18h (%)</i>	10	19	30	37	48	61	59	71	80	83	89	96
<i>PA media (hPa)</i>	989,8	998,6	1.005,7	1.008,2	1.012,5	1.016,3	1.016,3	1.020,0	1.024,6	1.027,6	1.031,2	1.037,3

T: temperatura; TA: temperatura aparente; Hum. rel: humedad relativa; PA: presión atmosférica

Tabla 6.15. Análisis de la correlación entre las diferentes variables meteorológicas (coeficiente de correlación de Pearson). Estación meteorológica Aeropuerto de Manises 2006-2010

CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METEOROLÓGICAS SERIE COMPLETA 2006-2010								
	<i>T media</i>	<i>T máxima</i>	<i>T mínima</i>	<i>TA media</i>	<i>TA máxima</i>	<i>TA mínima</i>	<i>Hum rel media</i>	<i>PA media</i>
<i>T media</i>	1							
<i>T máxima</i>	0,9636	1						
<i>T mínima</i>	0,9638	0,8575	1					
<i>TA media</i>	0,9890	0,9506	0,9558	1				
<i>TA máxima</i>	0,9735	0,9881	0,8885	0,9712	1			
<i>TA mínima</i>	0,9668	0,8866	0,9768	0,9807	0,9168	1		
<i>Hum. rel. media</i>	-0,2975	-0,415	-0,1588	-0,2671	-0,3358	-0,1932	1	
<i>PA media</i>	-0,1617	-0,099	-0,2126	-0,1594	-0,0855	-0,2035	0,182	1

T: temperatura; TA: temperatura aparente; Hum. rel: humedad relativa; PA: presión atmosférica

Descriptivo de las variables meteorológicas de interés durante la estación cálida 2006-2010

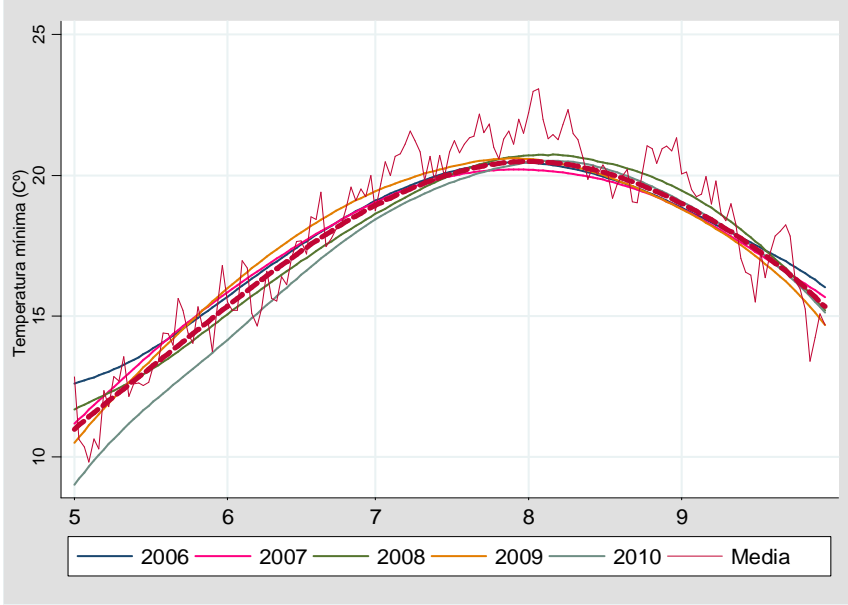
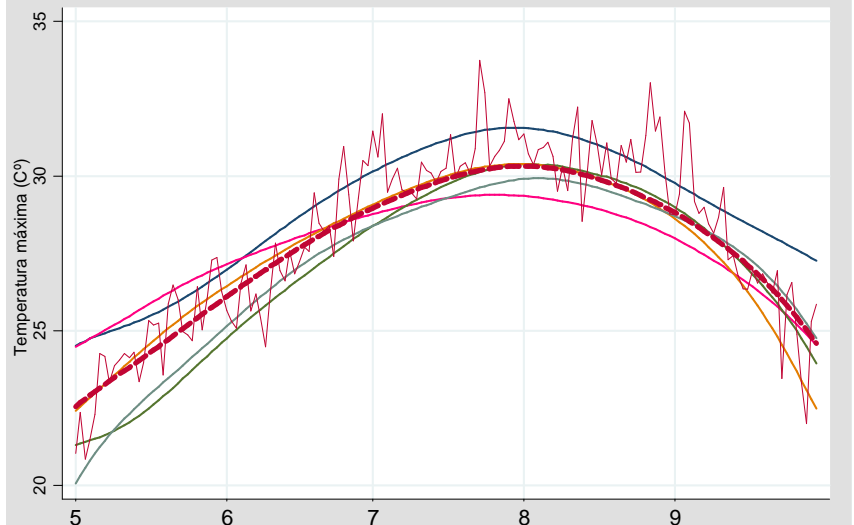
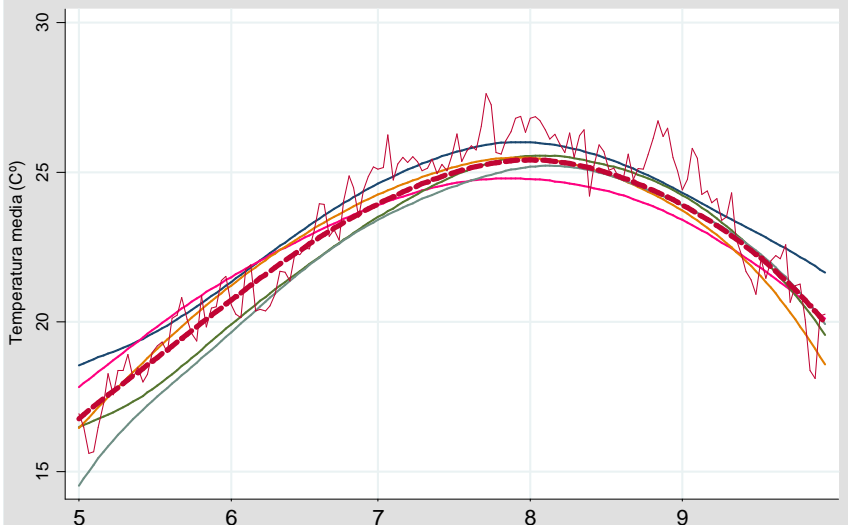
Si nos centramos en la época cálida, los promedios de las temperaturas medias, máximas y mínimas diarias aumentan hasta 23°C, 28°C y 18°C, respectivamente (Tabla 6.16). Como cabría esperar, en esta época se registran los máximos de todo el periodo alcanzándose las temperaturas media y máxima diaria más altas de 32,5 y 42,7°C. Además, se llega a un máximo de temperatura aparente de 45°C. Por lo que se refiere a la humedad relativa, la media disminuye ligeramente hasta el 53%, así como el máximo hasta el 83%.

Las temperaturas máximas diarias registradas durante esta época difieren en cierta medida entre años: los valores en el año 2010 fueron superiores principalmente en los meses centrales, como puede observarse en su correspondiente curva de suavizado de la Figura 6.22. Mientras que el año 2007 parece ser que fue más templado en los meses más calurosos. Por otra parte, no se observan diferencias importantes entre los valores de temperatura media y mínima diaria por año.

Tabla 6.16. Estadísticos descriptivos de las variables meteorológicas. Estación meteorológica Aeropuerto de Manises estación cálida 2006-2010

RESUMEN ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS – VARIABLES METEOROLÓGICAS ESTACIÓN CÁLIDA 2006-2010												
	Min	P1	P5	P10	P25	P50	Media	P75	P90	P95	P99	Max
<i>T media (°C)</i>	12,2	14,7	16,7	18,2	20,8	23,6	23,0	25,8	26,7	27,6	29,0	32,5
<i>T máxima (°C)</i>	15,4	17,9	21,4	23,1	25,7	28,5	28,1	30,7	32,3	33,8	37,5	42,7
<i>T mínima (°C)</i>	6,6	8,8	10,9	12,6	15,6	18,6	18,0	20,8	22,3	23,0	24,1	25,2
<i>T 00h (°C)</i>	8,0	11,3	13,7	15,2	17,6	21,1	20,3	23,3	24,4	25,0	26,0	27,3
<i>T 7h (°C)</i>	10,9	12,7	15,0	16,2	18,8	21,9	21,3	24,0	25,1	26,0	27,4	29,4
<i>T 13h (°C)</i>	10,7	16,0	20,5	22,4	25,2	27,8	27,4	30,1	31,6	33,1	36,4	41,7
<i>T 18h (°C)</i>	11,5	15,0	18,2	19,6	22,4	25,2	24,7	27,3	28,8	29,9	33,0	39,9
<i>TA media (°C)</i>	9,8	13,9	16,9	18,8	22,3	26,6	25,8	29,7	31,2	32,3	34,2	37,6
<i>TA máxima (°C)</i>	10,4	16,4	21,2	23,4	27,0	31,0	30,4	34,3	36,1	37,6	40,2	45,7
<i>TA mínima (°C)</i>	5,7	9,7	12,8	14,6	17,7	22,5	21,6	25,5	27,6	28,4	30,2	30,9
<i>TA 00h (°C)</i>	5,7	15,0	18,5	20,2	23,5	28,4	27,6	32,0	33,8	34,5	36,0	37,1
<i>TA 7h (°C)</i>	14,0	16,9	19,5	21,3	24,7	29,0	28,2	32,1	34,0	34,8	37,2	38,8
<i>TA 13h (°C)</i>	14,6	21,2	26,4	28,7	32,3	36,3	35,7	39,6	41,3	42,8	45,5	45,7
<i>TA 18h (°C)</i>	15,7	19,9	24,0	25,5	29,3	33,4	32,8	36,7	38,5	39,7	43,5	45,0
<i>Hum. rel. media (%)</i>	18	24	33	38	46	55	54	62	67	71	81	86
<i>Hum. rel 00h (%)</i>	22	31	51	57	67	75	72	80	84	87	91	95
<i>Hum. rel 7h (%)</i>	22	30	38	43	52	64	62	71	78	81	89	93
<i>Hum. rel 13h (%)</i>	10	13	22	26	35	45	44	52	58	65	81	88
<i>Hum. rel 18h (%)</i>	10	16	31	36	47	57	55	65	71	75	85	91
<i>PA media (hPA)</i>	1.002,7	1.005,9	1.008,2	1.010,0	1.012,8	1.015,3	1.015,3	1.018,2	1.020,1	1.021,5	1.024,4	1.025,7

T: temperatura; TA: temperatura aparente; Hum. rel: humedad relativa; PA: presión atmosférica



— 2006 — 2007 — 2008 — 2009 — 2010 — Media

Figura 6.22. Gráficos de series temporales de los valores medios de las temperaturas media, máxima y mínima diarias, y suavizadores loess de estos mismos indicadores por año durante la época cálida.

Tal como se muestra en los histogramas de la Figura 6.23, parece que las distribuciones de los tres indicadores para los meses de junio y septiembre están centradas sobre la mediana de la época cálida, mientras que la de mayo está más desplazada hacia la mediana del periodo completo. En los meses de julio y agosto se observa que las temperaturas registradas están en su mayoría por encima de la mediana de la época cálida, y con valores extremos a la derecha. Además, cabe destacar que, mientras que las temperaturas máximas en esos meses centrales parece que sean días aislados, las temperaturas mínimas altas (por encima del percentil 99) son frecuentes, especialmente en el mes de agosto. Incluso se observa que, en general se alcanzan valores extremos de temperaturas máximas en todos los meses de la estación cálida, mientras que las mínimas más altas sólo se alcanzan en los meses más cálidos. Los meses de mayo y septiembre muestran una distribución mucho más amplia, es decir, con mayor variabilidad, principalmente en el caso de las mínimas, dado que se trata de meses de transición en los que pueden darse temperaturas más frescas. De hecho, cabe destacar que en el caso del mes de mayo, aunque la distribución de las máximas no es muy diferente de la del mes de junio, las de las mínimas y medias diarias son muy diferentes del resto, estando muy desplazadas hacia temperaturas más bajas.

Por otra parte, analizando las distribuciones mensuales de las temperaturas aparentes diarias, se observa un patrón muy similar (Figura 6.24). Sin embargo, las distribuciones de las TA mínimas presentan una mayor variabilidad. Mientras que parece que las distribuciones de las máximas en los meses de julio y agosto están más desplazadas hacia la derecha centrándose sobre el percentil 95 de la estación cálida. Asimismo, por lo que se refiere al mes de mayo, las TA máximas y medias se sitúan por debajo de la mediana del periodo cálido.

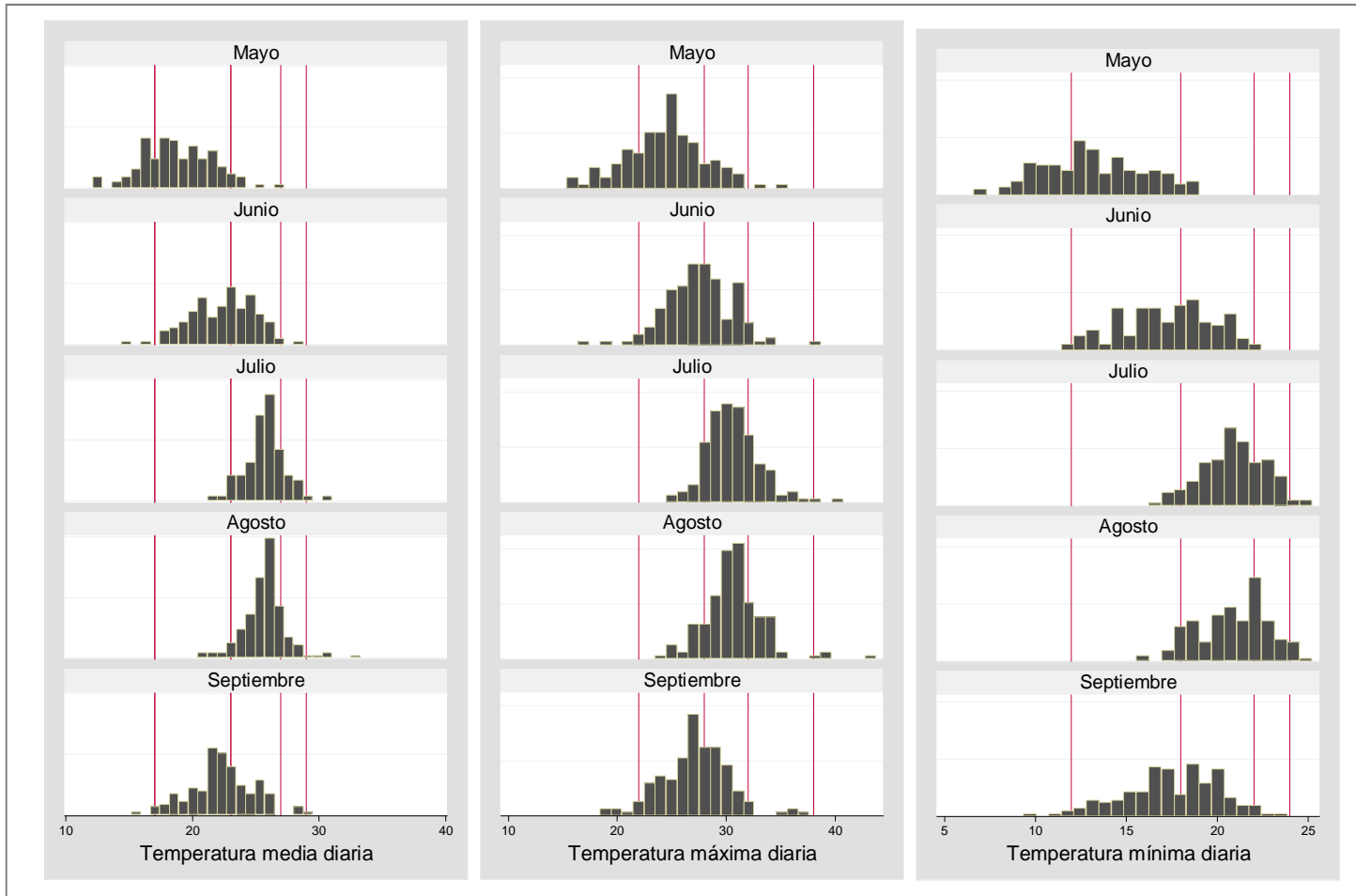


Figura 6.23. Histogramas de la distribución de los valores diarios de temperatura media, máxima y mínima durante la estación cálida (2006-2010). Líneas verticales rojas: P50 de todo el año (17, 22 y 12 °C), y P50 (23, 28 y 18 °C), P90 (27, 32 y 22°C) y P99 (29, 38 y 24 °C) de la estación cálida.

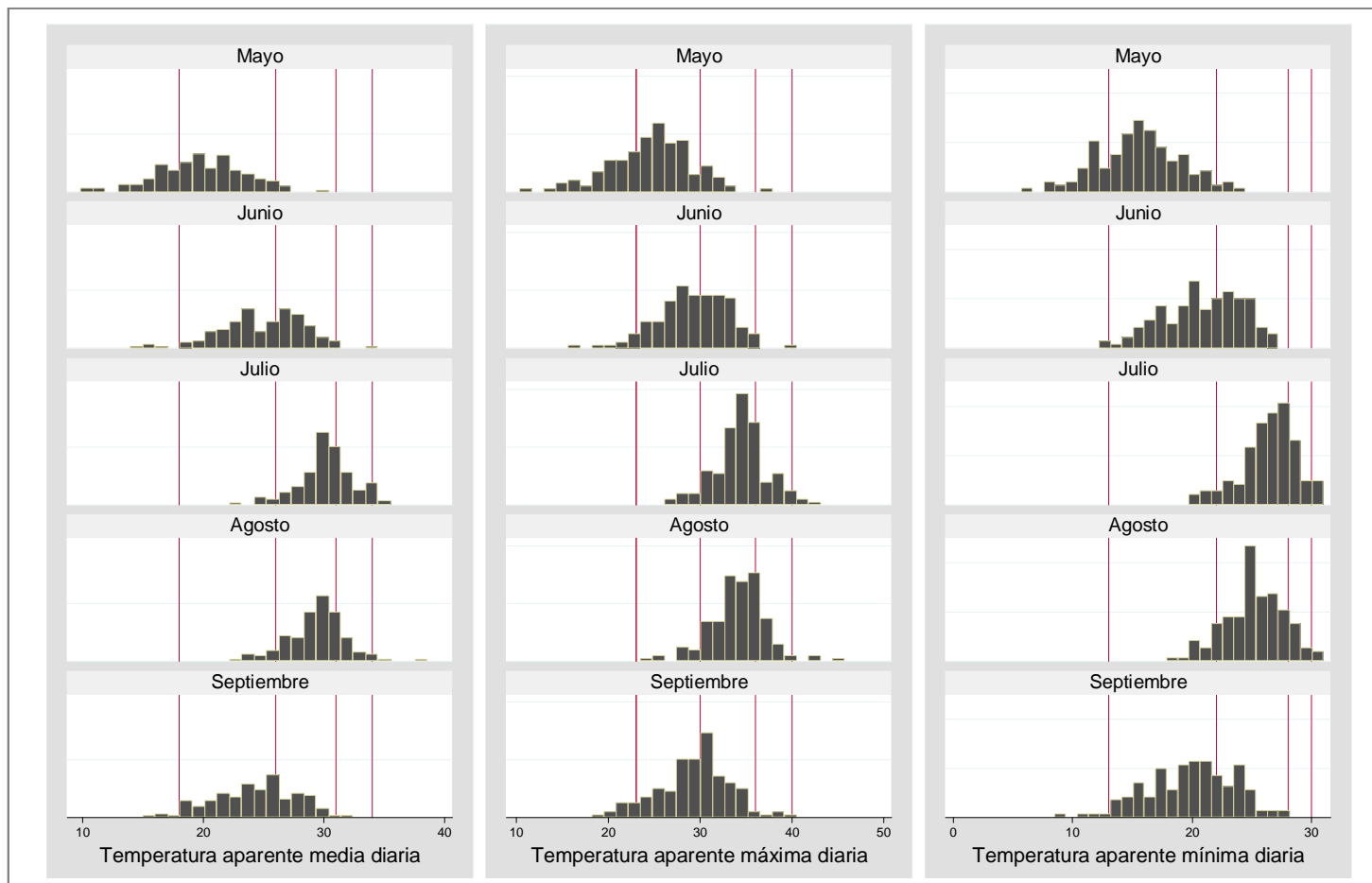


Figura 6.24. Histogramas de la distribución de los valores diarios de TA media, máxima y mínima durante la estación cálida (2006-2010). Líneas verticales rojas: P50 año (18, 23 y 13 °C), P50 (26, 30 y 22 °C), P90 (31, 36 y 28°C) y P99 (34, 40 y 30 °C) de la estación cálida.

Por otra parte, en la Figura 6.25 comparamos la correlación existente entre los valores registrados en los diferentes puntos del día (00, 7, 13 y 18h) con las medias, máximas y mínimas tanto de la temperatura aparente como temperatura seca. Así pues, podemos observar que la temperatura máxima y la temperatura a las 13h están muy correlacionadas, así como la mínima con la temperatura registrada a la medianoche. Para el caso de las temperaturas aparentes (Figura 6.24), se observan mayores diferencias: la temperatura aparente media está más correlacionada con la obtenida a las 18h y la temperatura mínima, mientras que ésta última con la registrada a las 7h. De nuevo la temperatura aparente máxima está más correlacionada con la temperatura registrada al mediodía.

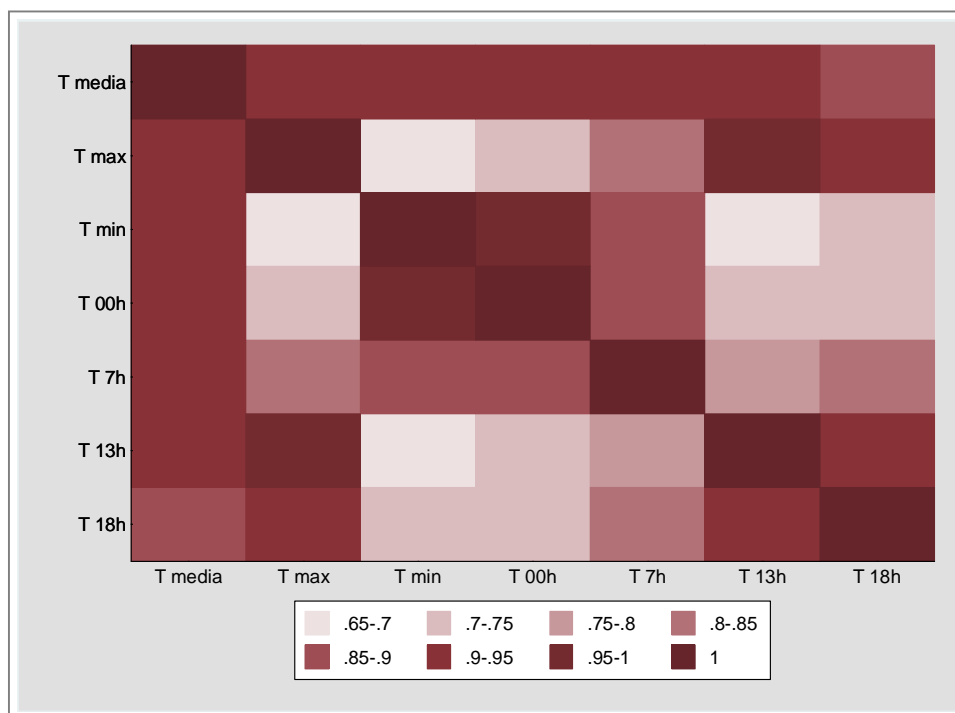


Figura 6.25. Matriz de correlación entre los diferentes indicadores de temperatura (coeficiente de correlación de Pearson). Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010).

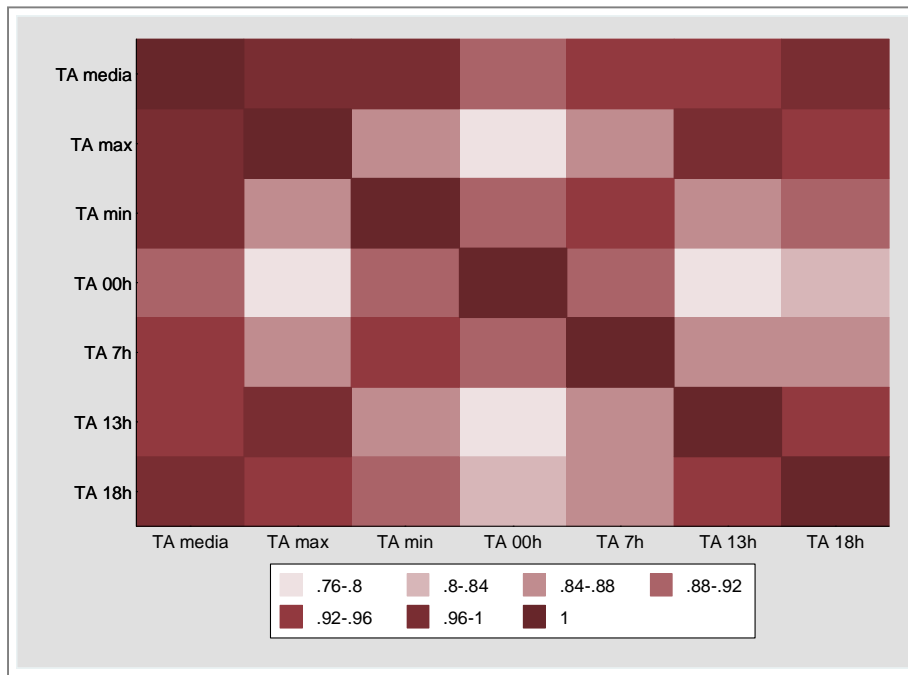


Figura 6.26. Matriz de correlación entre los diferentes indicadores de temperatura aparente (coeficiente de correlación de Pearson). Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010).

Entre el resto de variables meteorológicas, se observa de nuevo que en general existe una alta correlación entre las diferentes temperaturas (Tabla 6.17), mientras que es nula para las variables de humedad relativa y presión atmosférica. A diferencia de los coeficientes de correlación obtenidos para la serie completa, durante la estación cálida las temperaturas mínimas y máximas (tanto aparente como seca) están menos correlacionadas

Tabla 6.17. Coeficientes de correlación de Pearson para cada par de variables meteorológicas. Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010).

CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES METEOROLÓGICAS ESTACIÓN CÁLIDA 2006-2010								
	<i>T media</i>	<i>T max</i>	<i>T min</i>	<i>TA media</i>	<i>TA max</i>	<i>TA min</i>	<i>HR media</i>	<i>PA media</i>
<i>T media</i>	1							
<i>T max</i>	0,9162	1						
<i>T min</i>	0,9107	0,6689	1					
<i>TA media</i>	0,9684	0,8963	0,8725	1				
<i>TA max</i>	0,9457	0,9586	0,7662	0,9602	1			
<i>TA min</i>	0,9181	0,7715	0,9079	0,9602	0,8644	1		
<i>HR media</i>	-0,1326	-0,3863	0,1524	-0,0847	-0,206	0,0693	1	
<i>PA media</i>	-0,0447	-0,0436	-0,038	0,0106	0,0086	0,0042	0,0241	1

T: temperatura; TA: temperatura aparente; Hum. rel: humedad relativa; PA: presión atmosférica

Episodios de ola de calor

Como se ha mencionado anteriormente, se ha utilizado la definición de d'Ippoliti (D'Ippoliti et al. 2010) la cual utiliza tanto las distribuciones de temperatura aparente máxima como de temperatura mínima (Tabla 6.18). Se han obtenido un total de 57 episodios de ola de calor utilizando los percentiles de las distribuciones mensuales (HWm), y 93 cuando se aplicaban las distribuciones anuales (HWa). Se observa, además, diferencias en el número de casos por año y mes: se ha obtenido un número de casos mayor en los tres últimos años del periodo en el caso de HWa, pero ambos coinciden en que el año 2006 se registraron un número alto de episodios de ola de calor. Mayores diferencias se observan entre las frecuencias obtenidas para cada mes: como cabría esperar, con las distribuciones anuales se obtiene un número alto de episodios en los meses más cálidos, donde se registran las temperaturas más altas de toda la estación cálida, mientras que en los meses más templados de mayo y junio no se registra ningún caso. Sin embargo, si se utilizan las distribuciones de temperatura por mes, se obtiene un patrón diferente, con un número de casos de ola de calor en mayo comparable a los obtenidos en los meses más cálidos.

Tabla 6.18. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de episodios de ola de calor utilizando los percentiles de las distribuciones anuales y mensuales.

	HWm		HWa	
	N	% del total HWm	N	% del total HWa
Total	57		93	
<i>2006</i>	25	43,86	20	21,51
<i>2007</i>	3	5,26	8	8,60
<i>2008</i>	9	15,79	20	21,51
<i>2009</i>	12	21,05	26	27,96
<i>2010</i>	8	14,04	19	20,43
<i>Mayo</i>	14	24,56	0	0
<i>Junio</i>	2	3,51	0	0
<i>Julio</i>	17	29,82	34	36,56
<i>Agosto</i>	13	22,81	54	58,06
<i>Septiembre</i>	11	19,30	5	5,38

HWm: distribución mensual; HWa: según distribución anual de la estación cálida

Los días clasificados como ola de calor según ambas definiciones coincidieron en el 30% (115 días con o HWa o HWm). Tal como se muestra en el gráfico de cajas y bigotes (Figura 6.27), los días con HWm corresponden a valores altos de temperatura aparente máxima dentro de cada mes con un valor medio de 35,75 °C (DE: 4,07) y rango de 26 a 45 °C. Mientras que los HWa ocurren en días con temperatura aparente máxima muy alta para todo el periodo, con un valor medio ligeramente superior de 36,06 (DE: 2,67) y un rango de 30 a 45 °C.

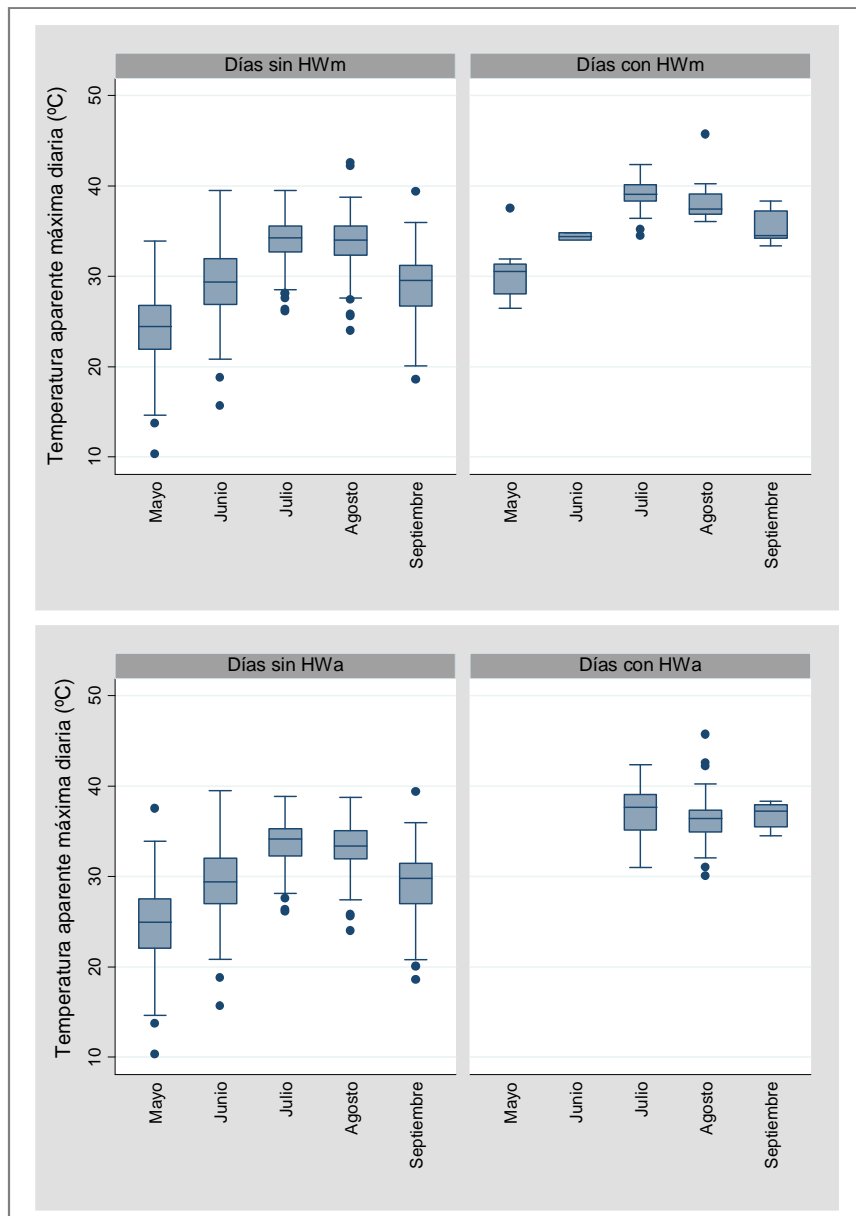


Figura 6.27. Gráficos de caja y bigotes de la temperatura aparente por mes para días con o sin ola de calor (HWm, con distribución mensual; HWa, con distribución anual).

SERIE DE NIVELES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

A continuación se muestran los gráficos de series temporal de los niveles diarios de NO₂, PST y O₃ obtenidos tras el proceso de imputación para el periodo 2006-2008. Se observa el componente estacional de los niveles de O₃, y en menor medida del NO₂ con una evolución contrapuesta ya que ambos compiten en su formación: se registran máximos de O₃ durante la época cálida dado que se trata de un contaminante fotoquímico, y de NO₂ durante los meses de otoño-invierno (Figura 6.28). En el caso de las partículas, se observa que sus niveles siguen una evolución temporal muy irregular, con diferentes picos máximos aislados y que a partir del año 2007 la variabilidad en sus registros aumenta de forma marcada.

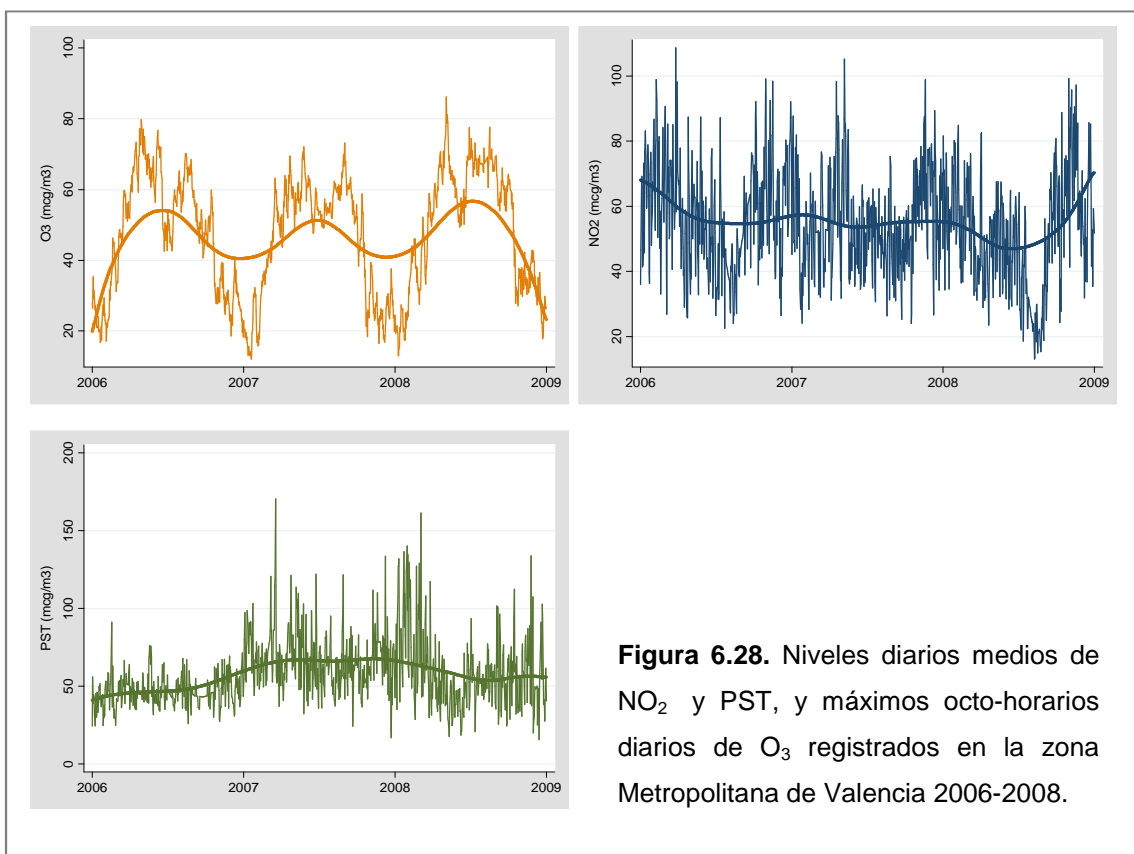


Figura 6.28. Niveles diarios medios de NO₂ y PST, y máximos octo-horarios diarios de O₃ registrados en la zona Metropolitana de Valencia 2006-2008.

Durante el periodo completo 2006-2008 se registró un nivel medio diario de NO_2 , O_3 y PST de 54,4 , 47,4 y 57,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente (Tabla 6.19). Cuando nos restringimos a la estación cálida el valor medio de O_3 aumenta hasta 60,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que el de NO_2 disminuye a 47,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Además, se puede observar como la distribución de valores de O_3 durante esta época se desplaza claramente hacia la derecha, como se refleja en el aumento claro de los valores tanto del mínimo como de los percentiles de la cola izquierda de la distribución. Mientras que para NO_2 , y aún más claramente para PST, no se observan diferencias importantes entre las distribuciones en ambos periodos.

Por otra parte, en la Tabla 6.20 se muestra los coeficientes de correlación de Pearson para todas las combinaciones de los tres contaminantes y la temperatura y humedad relativa media diaria. Cabe destacar la correlación alta existente entre la temperatura media y los niveles de ozono en la serie anual completa ($r=0,6872$), pero que disminuye cuando el periodo se restringe a la estación cálida ($r= -0,1096$). Entre los contaminantes, destaca la correlación negativa moderada entre los niveles de NO_2 y O_3 .

Tabla 6.19. Estadísticos descriptivos de los niveles de contaminantes atmosféricos durante el periodo 2006-2008

RESUMEN ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS – NIVELES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA												
	Min	P1	P5	P10	P25	P50	Media	P75	P90	P95	P99	Max
<i>PERIODO COMPLETO 2006-2008</i>												
NO_2	13,2	21,2	28,0	33,1	42,5	53,5	54,4	65,4	76,6	83,0	95,7	108,5
O_3	12,1	15,5	20,0	23,5	31,7	51,1	47,4	61,0	68,0	70,1	77,3	86,2
PST	15,5	24,3	31,6	36,5	43,4	53,0	57,5	67,4	83,1	96,2	127,1	170,4
<i>ESTACIÓN CÁLIDA</i>												
NO_2	13,2	17,4	22,7	28,4	37,6	47,9	47,7	57,3	65,4	73,8	85,4	105,1
O_3	40,7	42,7	47,7	50,2	55,0	60,5	60,6	66,8	69,9	72,3	78,7	86,2
PST	17,5	21,4	31,6	35,8	43,1	50,1	53,8	63,5	76,0	85,5	105,7	122,1

Tabla 6.20. Coeficientes de correlación de Pearson para cada par de contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas principales en las series completas (negro) y en la estación cálida (gris) durante el periodo 2006-2008.

CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y VARIABLES METEOROLÓGICAS SERIE COMPLETA / ESTACIÓN CÁLIDA 2006-2008					
	<i>NO₂</i>	<i>O₃</i>	<i>PST</i>	<i>T media</i>	<i>HR media</i>
<i>NO₂</i>	1	-0,3021	0,2587	-0,304	-0,1939
<i>O₃</i>	-0,4006	1	-0,033	-0,1096	0,0282
<i>PST</i>	0,2748	-0,1981	1	0,2494	-0,2387
<i>T media</i>	-0,3796	0,6872	-0,0837	1	-0,1857
<i>HR media</i>	0,0855	-0,3253	-0,0998	-0,3193	1

HR: humedad relativa. T: temperatura

Conforme se puede observar en la Figura 6.29, los niveles promedio de los 21 días anteriores captan la evolución temporal y estacional de los niveles de cada contaminante a medio plazo, evitando la presencia de picos diarios.

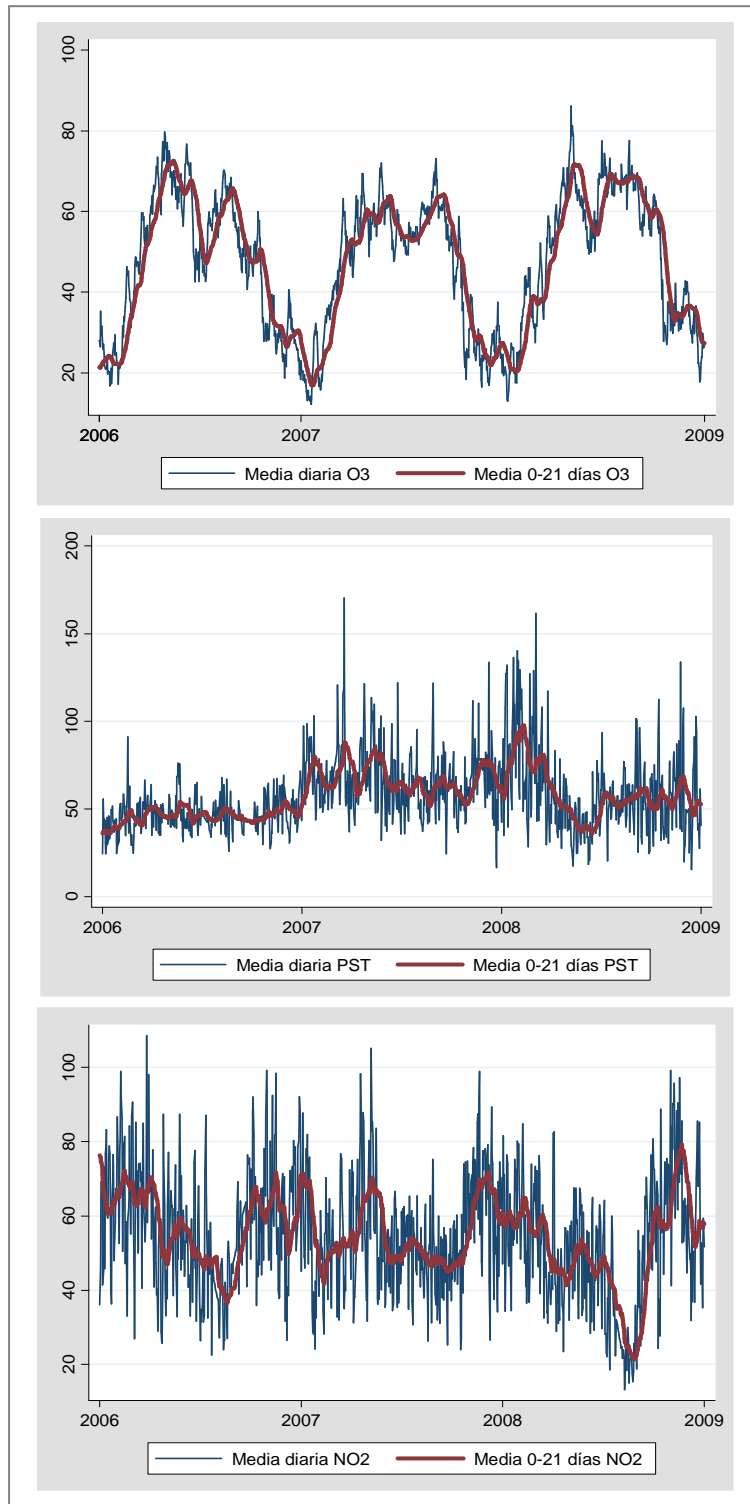


Figura 6.29. Gráfico de series temporales de los niveles diarios de los contaminantes y el promedio de los 21 días anteriores.

Análisis del efecto de la exposición a temperaturas elevadas y el riesgo de parto prematuro

ANÁLISIS PRINCIPAL

1. Efecto de las temperaturas elevadas diurnas: temperatura máxima aparente (MAT)

Comprobamos mediante el gráfico de autocorrelación parcial (Figura 6.30), que los resultados obtenidos para el modelo ajustado de MAT no presentan correlación entre los retardos. En la Figura 6.31 se puede observar como para cada uno de estos intervalos de MAT establecidos a priori (marcados por las líneas discontinuas) obtenemos una pendiente diferente del riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo: el intervalo intermedio es practicamente plano, mientras que los de los extremos presenta un pendiente positiva marcada, principalmente en el intervalo de MAT más suave. En el gráfico 3D se observan marcadas oscilaciones: parece que conforme disminuye la MAT se obtiene un pico muy inmediato (retardo0), mientras que en los retardos contiguos se obtienen mayores estimaciones de RR inmediato con aumentos de la MAT.

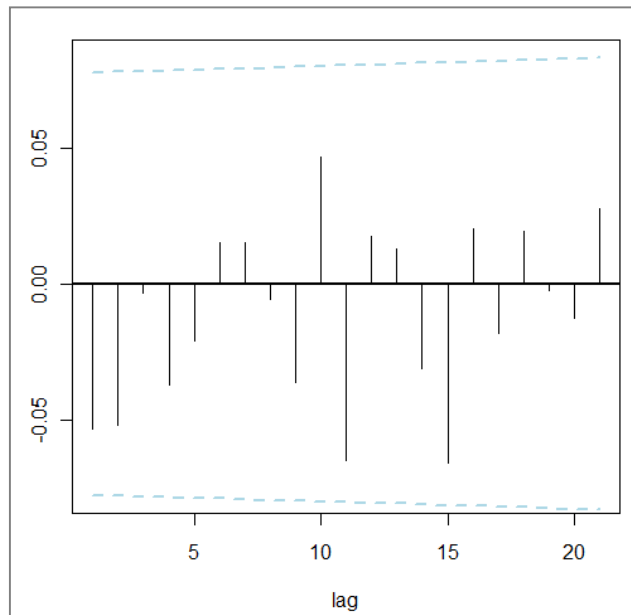


Figura 6.30. Gráfico de autocorrelación parcial para MAT.

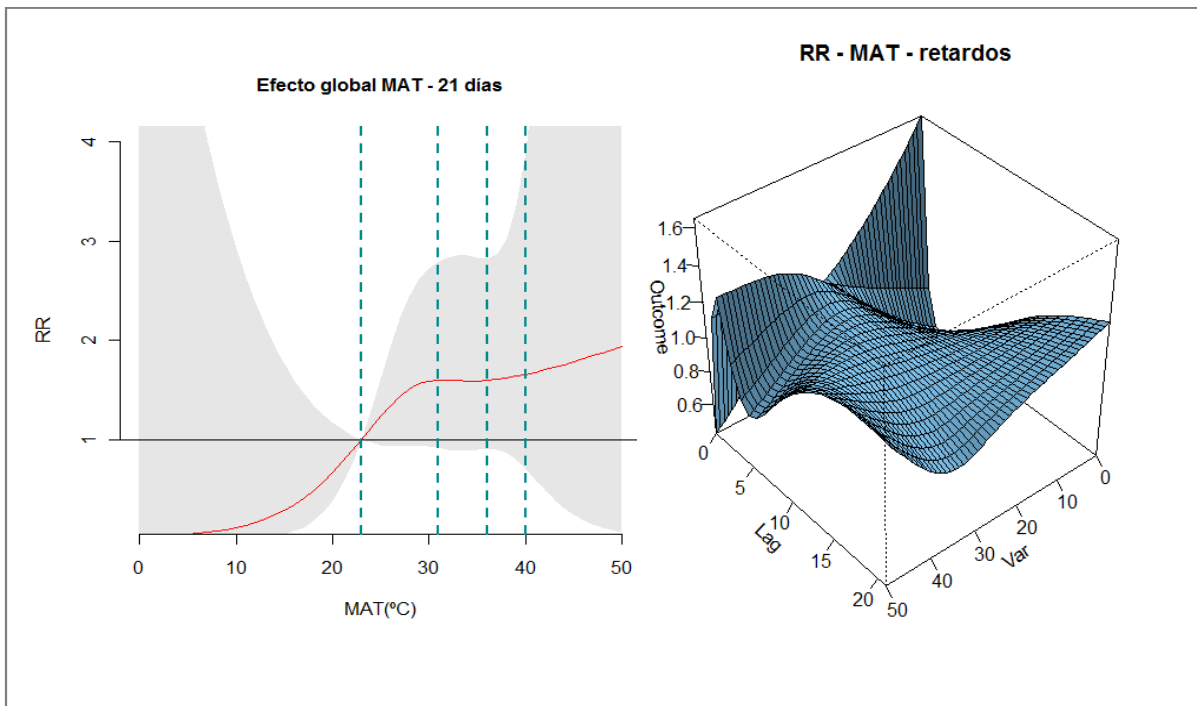


Figura 6.31. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MAT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (23°C), a P50 (31°C), P90 (36°C) y P99 de la estación cálida (40°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MAT y retardo. MAT de referencia: P50 de la serie completa del año (23°C).

Conforme se muestra en la primera grafica de figura 6.32, si estimamos el riesgo de prematuridad para cada percentil de temperatura seleccionado en referencia a la mediana del año, obtenemos un efecto inmediato de MAT para retardos de 1 a 3 días, con un aumento del riesgo de prematuridad de hasta casi el 30% dos días después de alcanzarse MAT de 36°C y 40°C (RR de 1,25[1,56-1,01]; 1,28 [1,68-0,97]). Por otra parte, se obtiene un efecto más débil con RR entorno al 1,1 dos semanas después de exposiciones a MAT extremas (MAT de 40°C (P99)). Cabe destacar, además, que se obtiene un RR menor de 1 para el mismo día de la exposición en todos los casos. Se obtiene además un RR acumulado máximo de alrededor 2,3 hasta 2 semanas después de una exposición de 36°C de MAT.

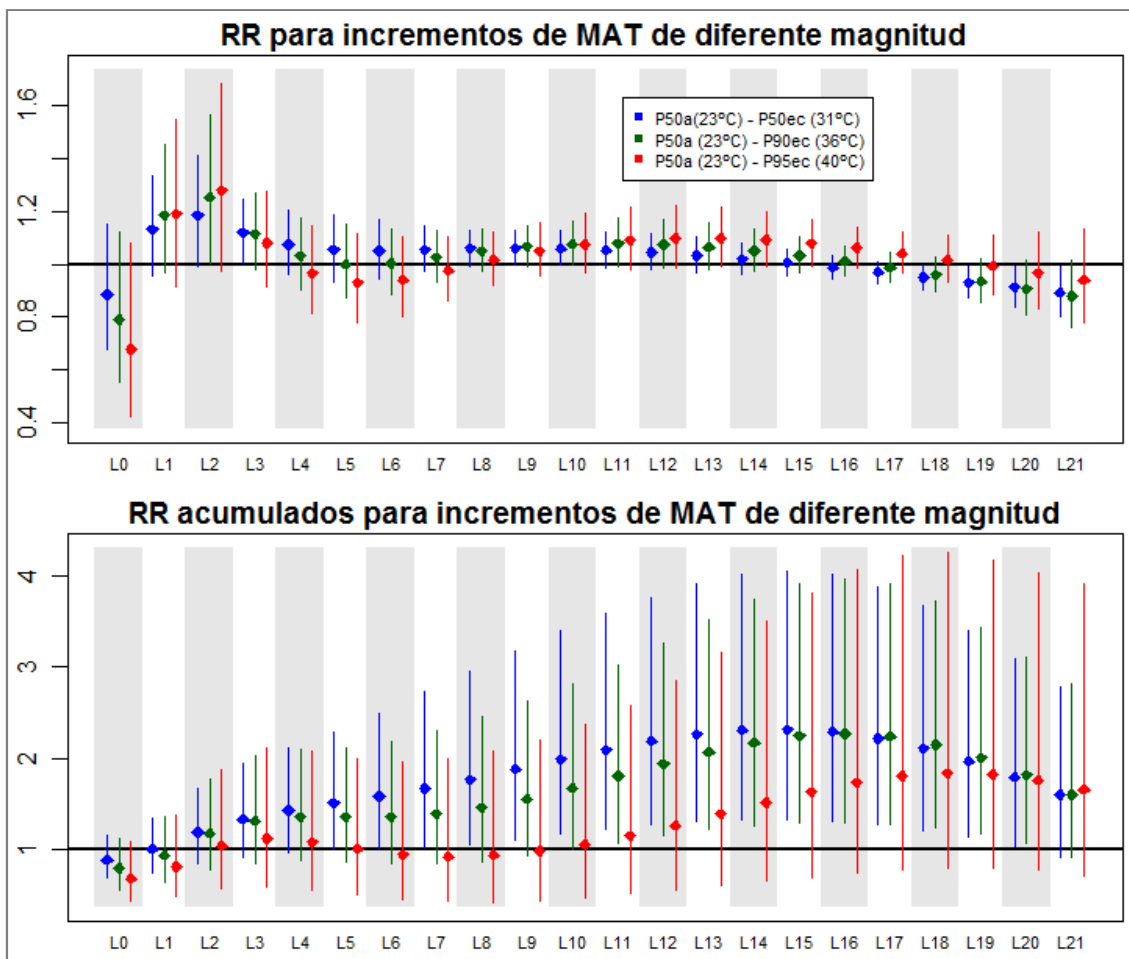


Figura 6.32. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para incrementos de MAT de diferentes magnitud. MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas)

En la Figura 6.33 se muestra los RR estimados para cada uno de los intervalos de temperatura establecidos por separado. Obtenemos un efecto inmediato durante los uno a tres días siguientes de alcanzarse MAT de 31°C (P50 ec), con un RR de 1,12 [1,25-1,00] específico para el retardo3. Para este mismo intervalo de temperaturas, se obtiene un riesgo más débil con un retardo de hasta dos semanas, seguido de un efecto inverso de la exposición a MAT durante la tercera semana debido posiblemente a un efecto ‘cosecha’. Se alcanza además un RR acumulado máximo de alrededor de 2,30 hasta el inicio de la tercera semana (RR acumulado 2,31[4,06-1,32] retardo 15). Mientras que para el rango más alto de MAT se obtiene un efecto más retardado equivalente a un incremento del riesgo de prematuridad del 10% tres semanas después de que MAT alcance los 40°C (RR de 1,06 [1,11-1,10] para el retardo de 16 días cuando MAT aumenta de 36 a 40°C).

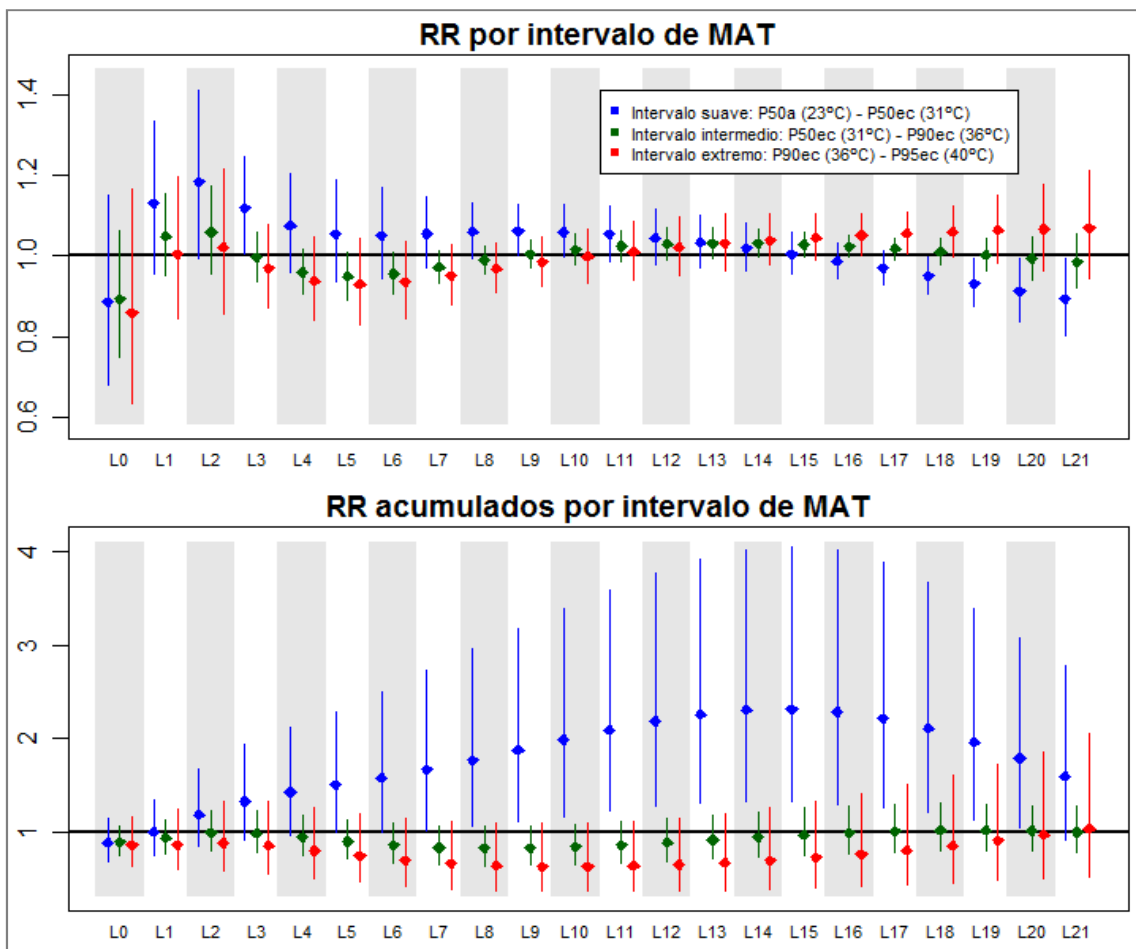


Figura 6.33. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MAT.

2. Efecto de las temperaturas elevadas durante la noche: temperatura mínima (MinT)

De nuevo, tal como se muestra en la Figura 6.34 comprobamos que no existe correlación entre las estimaciones para MinT de los diferentes retardos. Asimismo, se obtiene una diferente pendiente en la relación entre RR de prematuridad y MinT para el total de los retardos hasta 21 días, con una forma similar a la obtenida para MAT, pero siendo más positiva la pendiente del intervalo más extremo. En el gráfico 3D no se observan grandes oscilaciones, únicamente llama la atención que a medida que aumentan MinT y el orden de los retardos el riesgo disminuye (Figura 6.35).

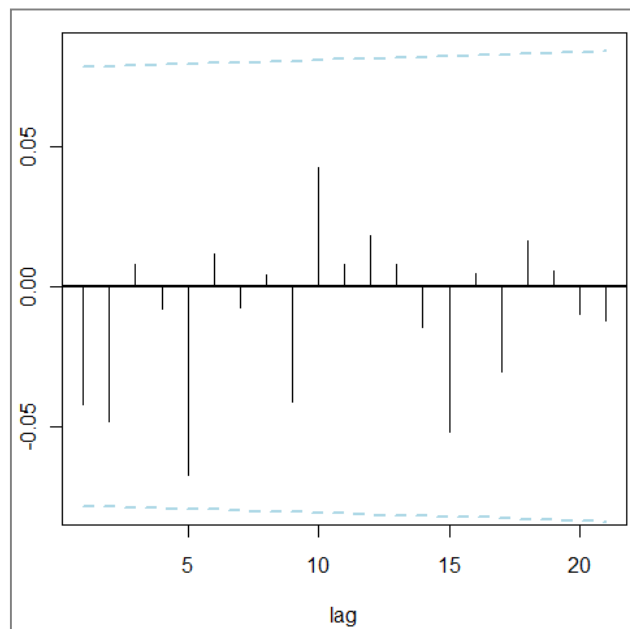


Figura 6.34. Gráfico de autocorrelación parcial para MinT.

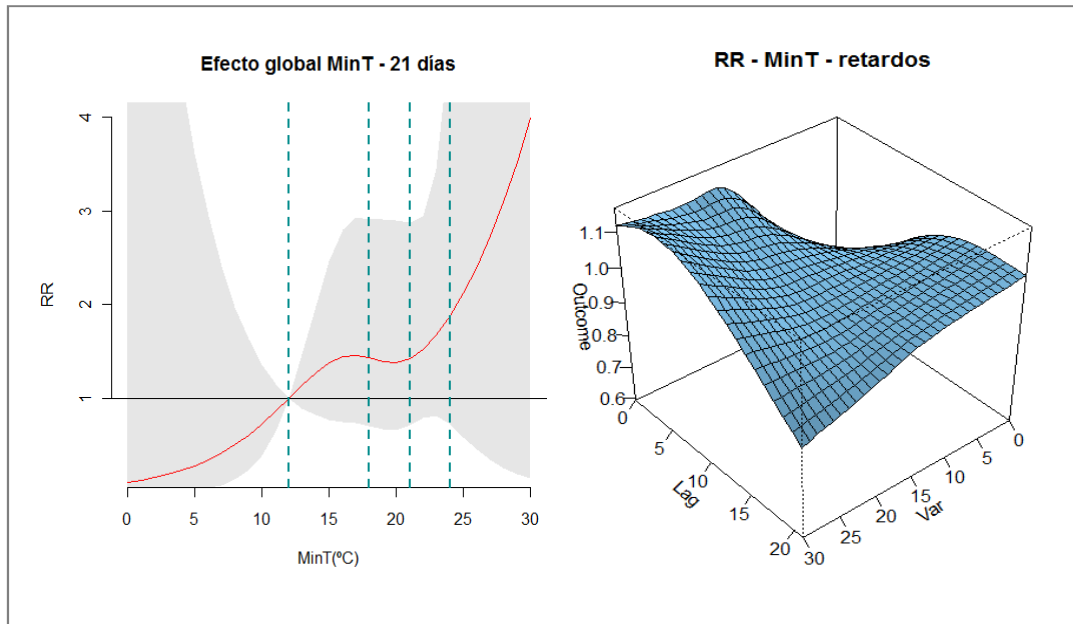


Figura 6.35. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MinT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (12°C), a P50 (18°C), P90 (21°C) y P99 de la estación cálida (24°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MinT y retardo. MinT de referencia: P50 de la serie completa del año (12°C).

Comparado con los resultados obtenidos para MAT, se obtiene un incremento del riesgo más débil y un poco más duradero en el tiempo; riesgo 10% mayor, tres a seis días después de que MinT alcance valores extremos (Figura 6.36). Se estima un RR acumulado máximo de 2,64 [1,00-6,96] dos semanas después de una exposición a un noche de calor extremo (P99 de MinT).

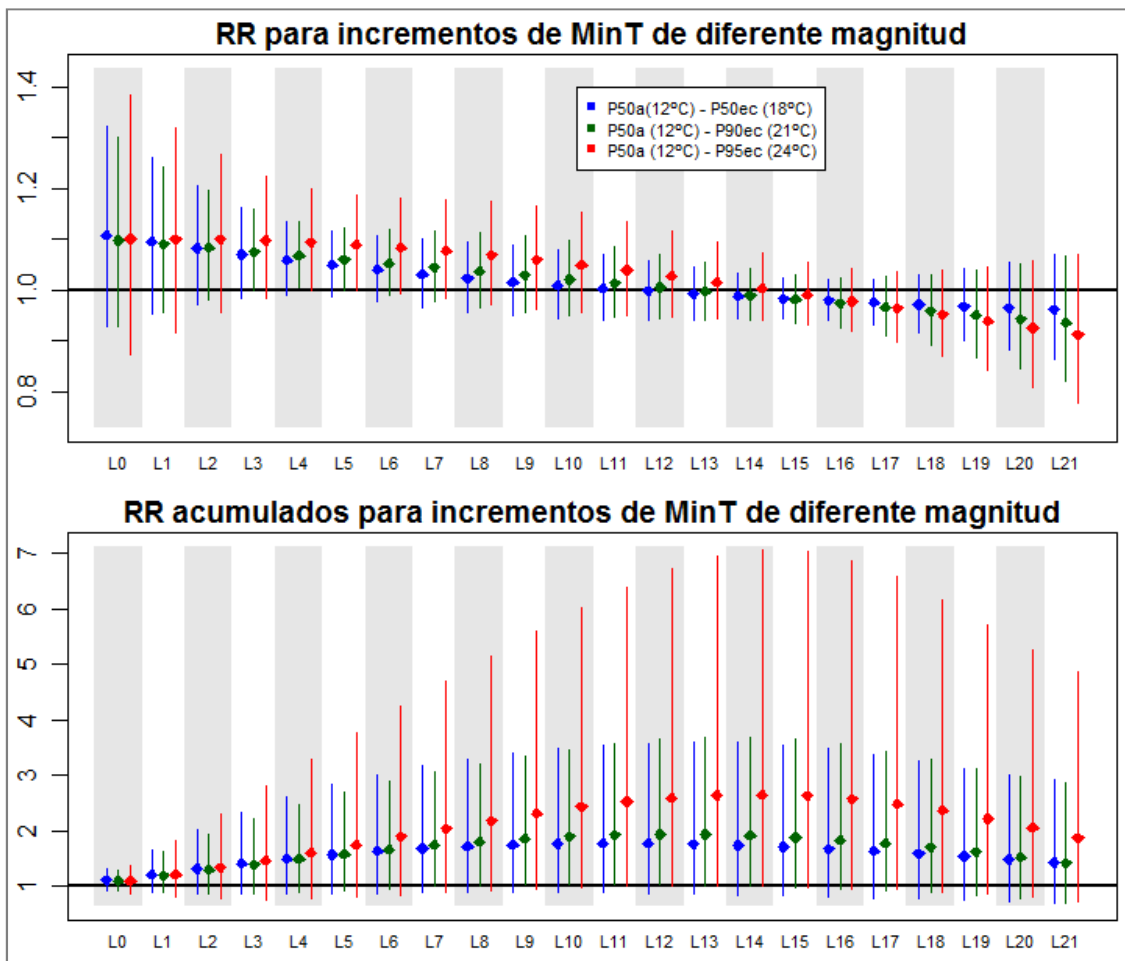


Figura 6.36. RR estimados por retardo (retardo-específico y acumulados) para incrementos de MinT de diferentes magnitud. MinT de referencia: 12°C (P50 de las series anuales completas)

No se observa un efecto sobre el riesgo de prematuridad para incrementos de MinT en los intervalos más altos (Figura 6.37). Por lo que sólo para el rango de temperaturas más templadas se obtiene un efecto de MinT cuando se alcanzan los 18°C con RR entorno al 1,1 durante la ultima semana antes del parto, aunque no se alcanza la significación en las estimaciones obtenidas.

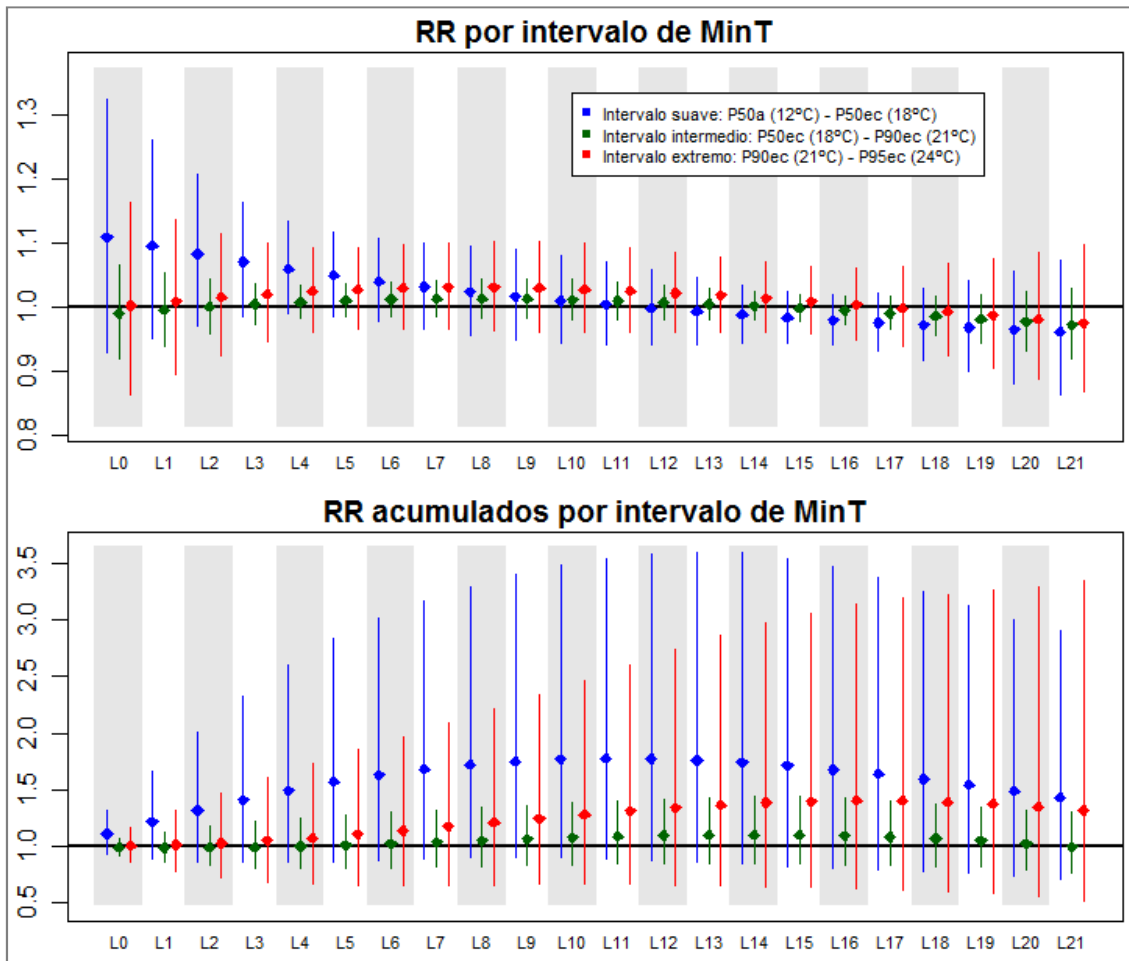


Figura 6.37. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MinT.

3. Efecto de las temperaturas medias diarias: temperatura media (MedT)

Tal como se describe en el apartado de métodos, también se analizó el efecto del calor a través de los incrementos en la temperatura media diaria (MedT). De nuevo comprobamos que no existe correlación entre los retardos (Figura 6.38). En el gráfico de la relación entre RR de prematuridad y MedT para el total de los 21 días de retardo se muestra de nuevo una diferente pendiente en cada uno de los intervalos establecidos, con una forma muy similar a MAT. En el gráfico 3D se observa como al aumentar MedT y los retardos se obtiene un RR cada vez mayor, a diferencia de MinT donde ocurría lo contrario (Figura 6.39).

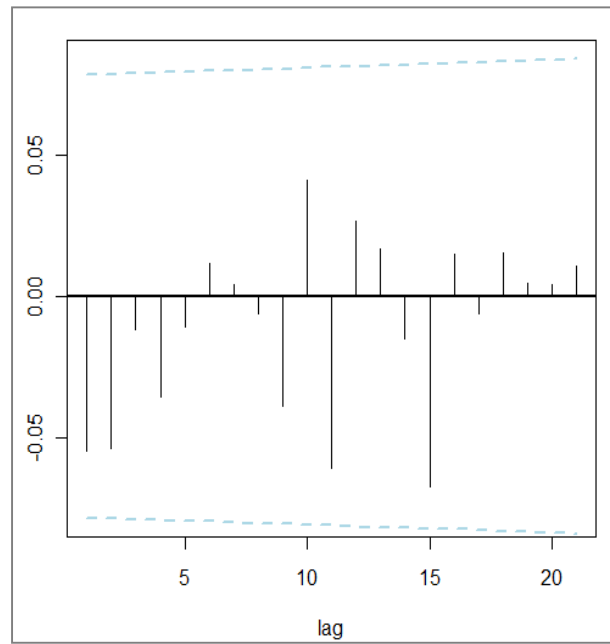


Figura 6.38. Gráfico de autocorrelación parcial para MedT.

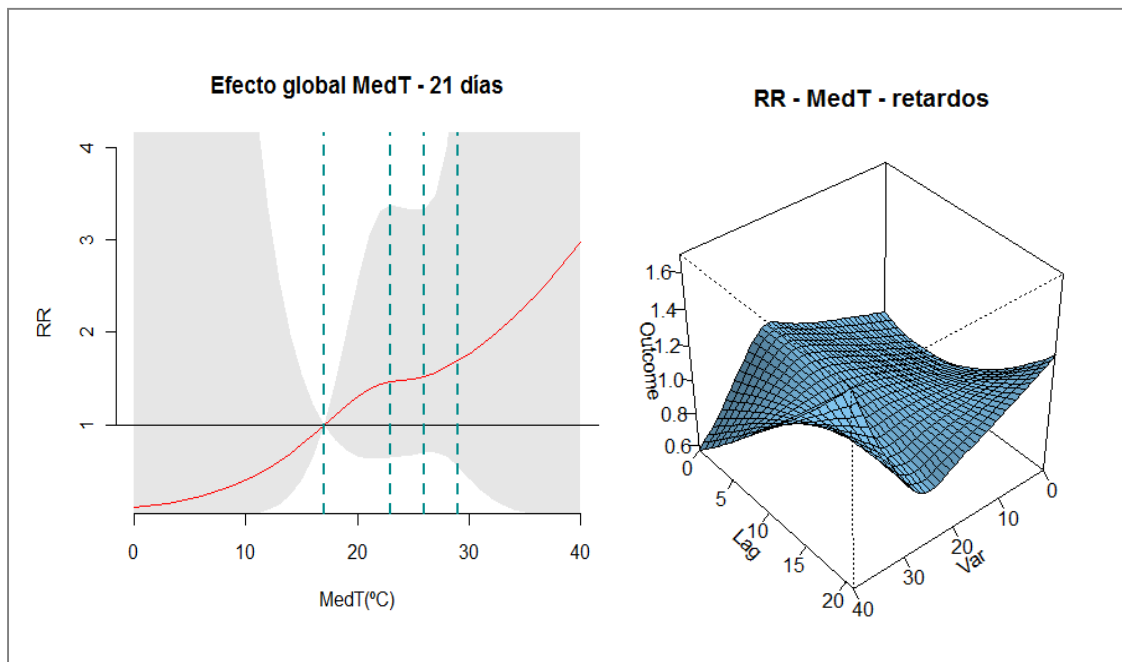


Figura 6.39. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MedT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (17°C), a P50 (23°C), P90 (26°C) y P99 de la estación cálida (29°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MedT y retardo. MedT de referencia: P50 de la serie completa del año (17°C).

En este caso, obtenemos un efecto también ligeramente más retardado, sobre una semana después para un incremento de MedT hasta el P90 (26°C) con RR entorno al 1,1, siendo estas estimaciones muy similares a las del P50. Mientras que para incrementos extremos el efecto es prácticamente nulo (Figura 6.40).

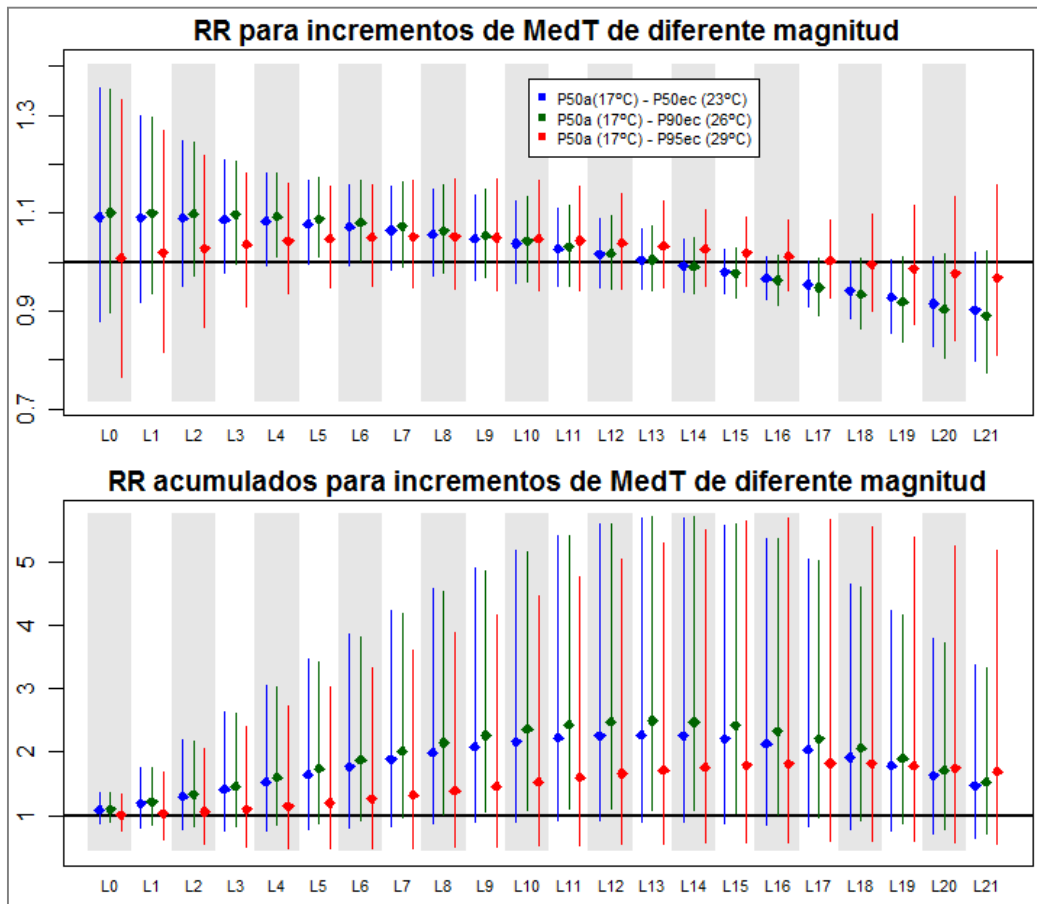


Figura 6.40. RR estimados por retardo (retardo-específico y acumulados) para incrementos de MedT de diferentes magnitud. MedT de referencia: 17°C (P50 de las series anuales completas).

Por lo que respecta a las estimaciones de RR para cada intervalo de MedT, se observan tres diferentes patrones de distribución a lo largo de los retardos. El efecto es nulo para el intervalo intermedio (de 17 a 26°C). Sin embargo se observa un efecto inmediato para el intervalo de MedT más suave, con RR entorno al 1,1 durante la última semana antes del parto, mientras que se obtienen efectos de similar magnitud pero más retardados en el tiempo de hasta 3 semanas después de una exposición más extrema. Para ambos intervalos se obtienen estimaciones por debajo de la unidad, que pueden ser un artefacto consecuencia de que se adquiera una forma casi lineal en la estructura de los retardos que hace que en unos retardos se obtengan estimaciones positivas y en retardos opuestos negativas.

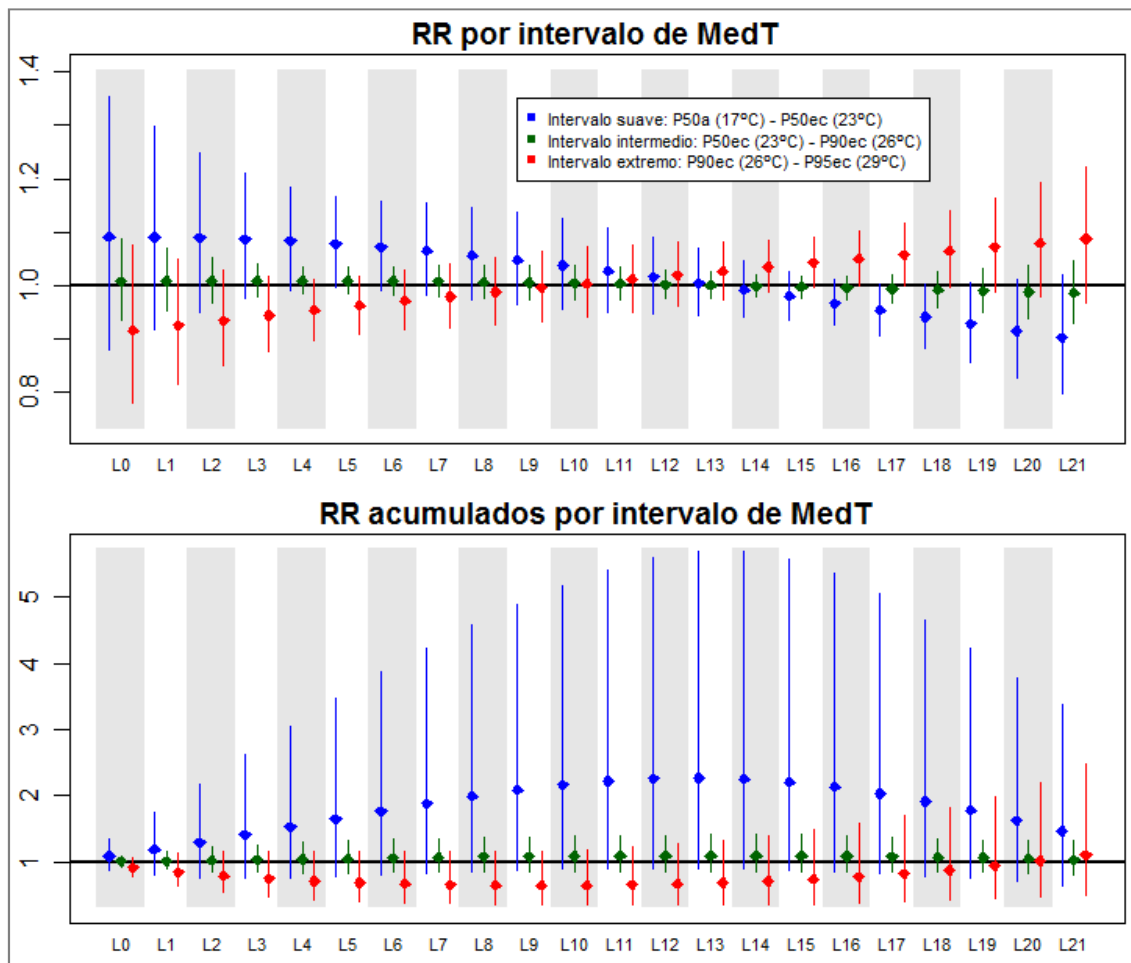


Figura 6.41. RR estimados por retardo (retardo-específico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MedT.

4. Efecto de la exposición a episodios extremos de temperatura: olas de calor.

No se observa un efecto claro de la exposición a un episodio de ola de calor en ninguna de las dos definiciones utilizadas. Sin embargo, como se muestra en la Figura 6.42, el patrón de distribución del efecto es diferente entre ambas, con un efecto prácticamente nulo para HWm, mientras que para HWa el patrón es similar al obtenido para MAT, con un efecto a corto plazo aunque en este caso no significativo.

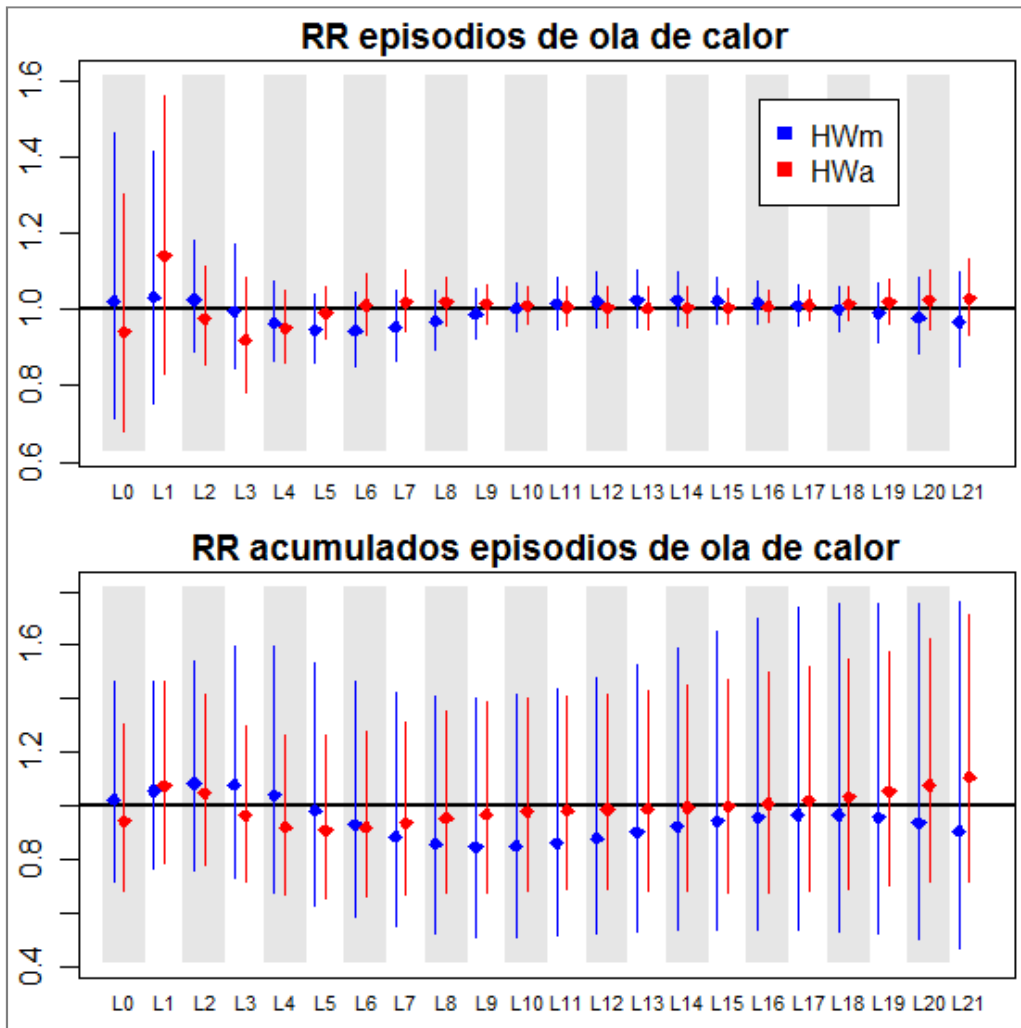


Figura 6.42. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para la exposición a un episodio de ola de calor utilizando ambas definiciones (HWa: distribución anual, HWm: distribución mensual).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

1. Efecto de la MAT cuando se excluye el 'retardo0' de la base cruzada

En las gráficas de la Figura 6.43 se compara las estimaciones de RR específicas para cada incremento de MAT de diferente magnitud obtenidas a través del modelo original y con el modelo en el que se ha excluido el retardo 0 de la base cruzada. Se observan diferencias en los valores de RR obtenidos para los retardos de hasta 1 semana después de la exposición, principalmente en los tres primeros días. Para el incremento más débil (P50 de la estación cálida), se estiman RR superiores y estadísticamente significativos para los días 2 y 3 después de la exposición, mientras que para el incremento más extremo se obtiene un riesgo mayor en comparación con el obtenido con el modelo original para el retardo1, aunque su intervalo de confianza se ensancha considerablemente.

Cuando evaluamos las diferencias entre los efectos estimados con ambos modelos para cada intervalo de MAT (Figura 6.44), observamos que en general son mayores para el rango de valores más templado, mientras que para el efecto extremo retardado no se muestran diferencias.

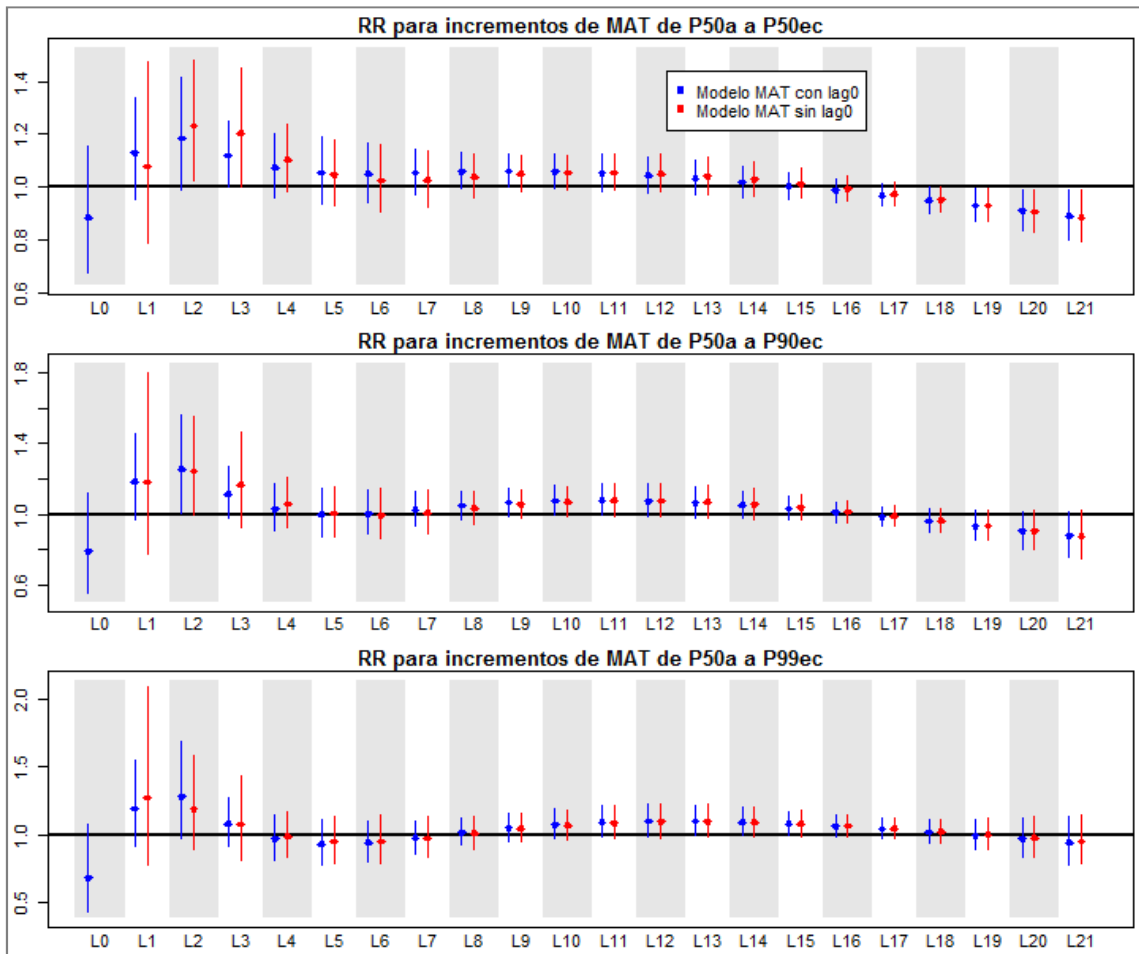


Figura 6.43. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para incrementos de MAT de diferente magnitud, obtenidos mediante el modelo de regresión original (azul) y el modelo excluyendo el retardo0 de la base cruzada (rojo). MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas).

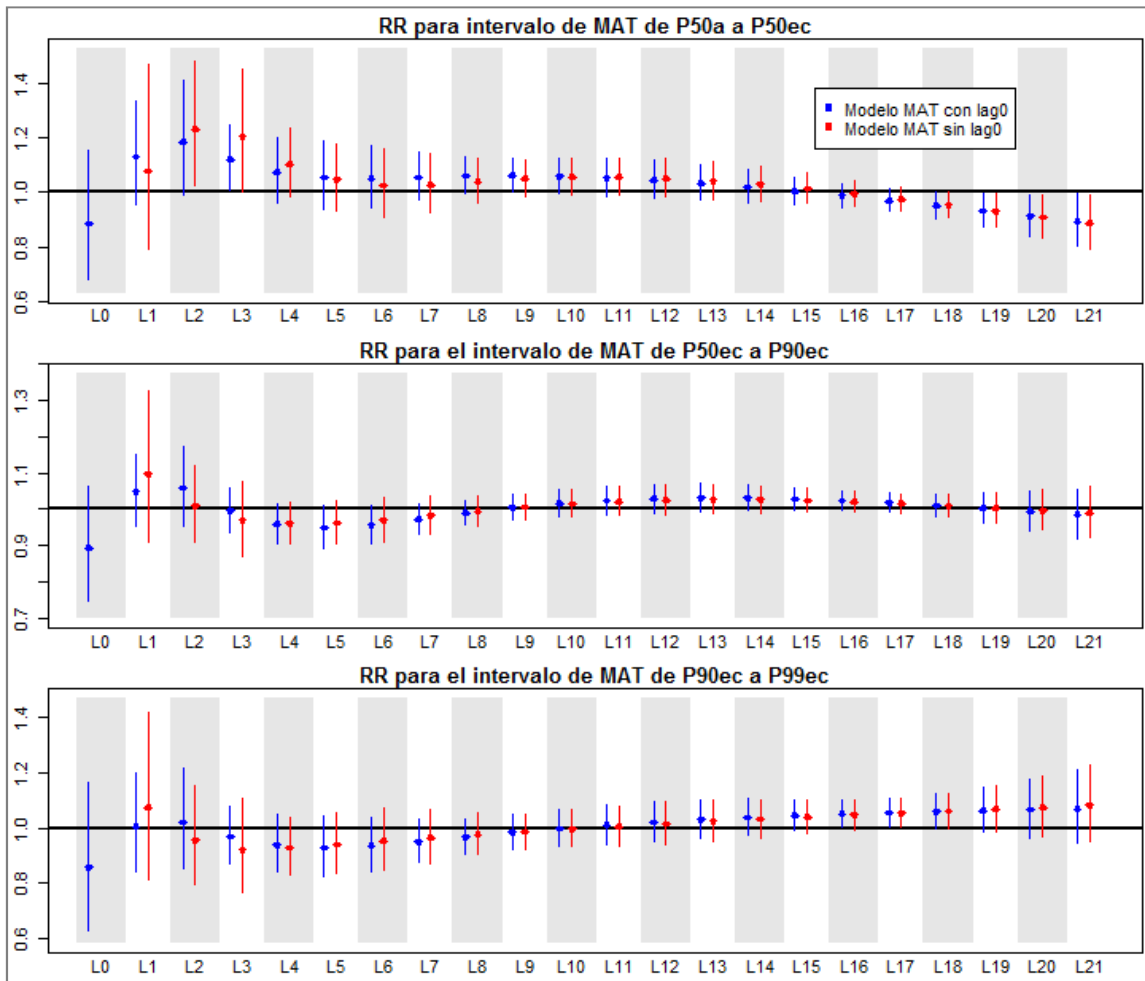


Figura 6.44. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para cada uno de los intervalos de MAT, obtenidos mediante el modelo de regresión original (azul) y el modelo excluyendo el retardo0 de la base cruzada (rojo).

2. Efecto de la MAT utilizando el denominador de embarazos a riesgo original

Exploramos la repercusión que tiene la aplicación del offset corregido sobre la estimación de RR. Para ello replicamos el análisis principal para MAT, pero excluimos del modelo el término de W_i que equivalía al factor de corrección representativo de la distribución de la edad gestacional de los embarazos a riesgo. Es decir, estimamos el riesgo de prematuridad utilizando el denominador original de ‘embarazos a riesgo’.

En la Figura 6.45 se muestra la comparación entre los efectos específicos estimados con ambos denominadores para cada incremento de MAT de diferente magnitud. En general se observa que los RR estimados con el modelo del offset corregido son ligeramente superiores a los obtenidos con el modelo del offset original, principalmente en los efectos retardados en los días más próximos a la exposición.

Cuando comparamos las estimaciones para cada intervalo de MAT, obtenemos estas diferencias principalmente para los rangos más suave y más extremos. En este último caso, el cambio en los RRs estimados para el efecto retardado (tres semanas después de la exposición) con respecto al modelo del offset original es mucho menor comparado con el efecto inmediato calculado en el intervalo más suave de temperaturas.

Cabe destacar además, que en todos los modelos de regresión para cada indicador de temperatura (MAT, MinT y MedT) el coeficiente calculado para factor de corrección W_i era negativo y estadísticamente significativo.

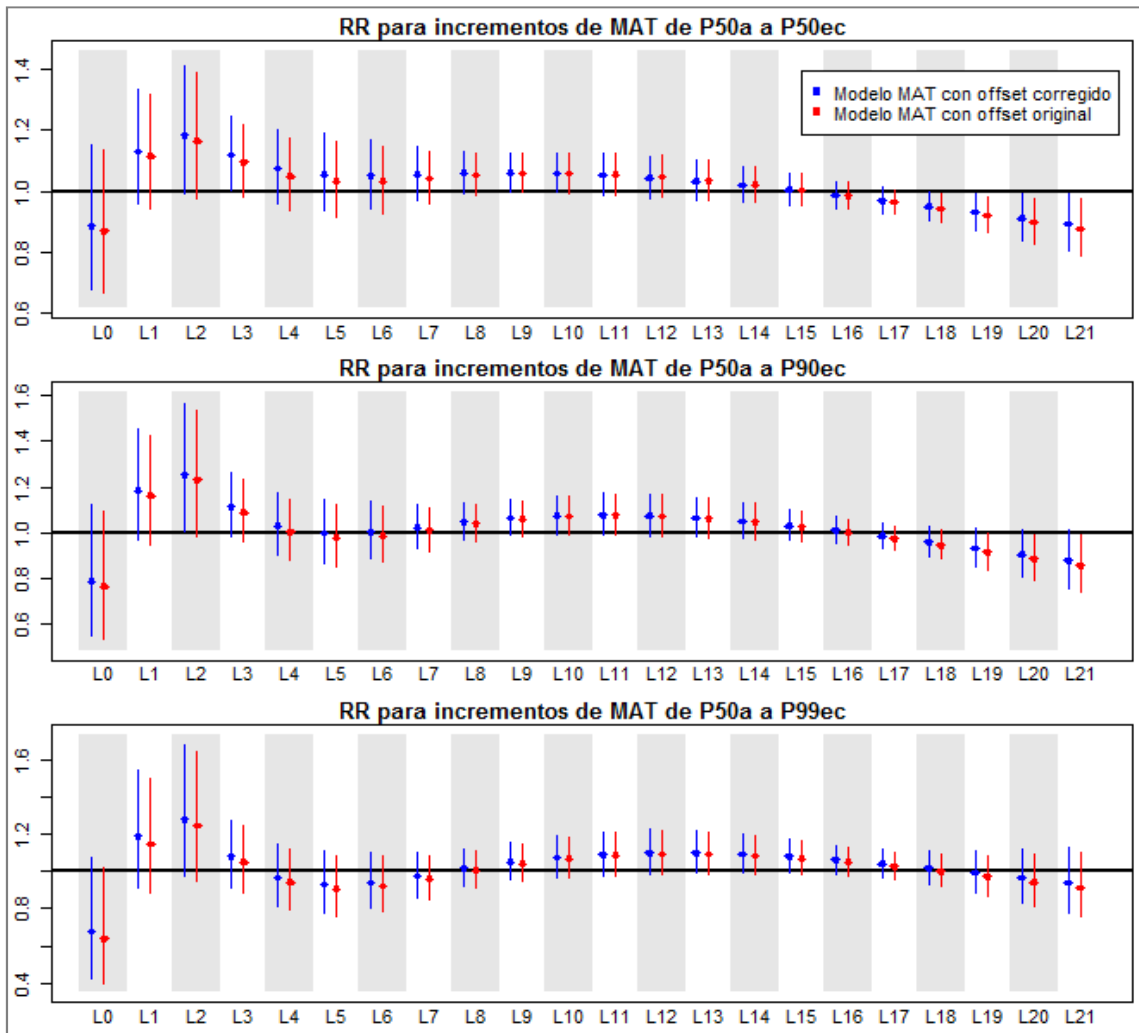


Figura 6.45. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para incrementos de MAT de diferente magnitud, obtenidos mediante el modelo de regresión con el denominador corregido (azul) y con el modelo con el denominador original, es decir, sin corregir (rojo). MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas).

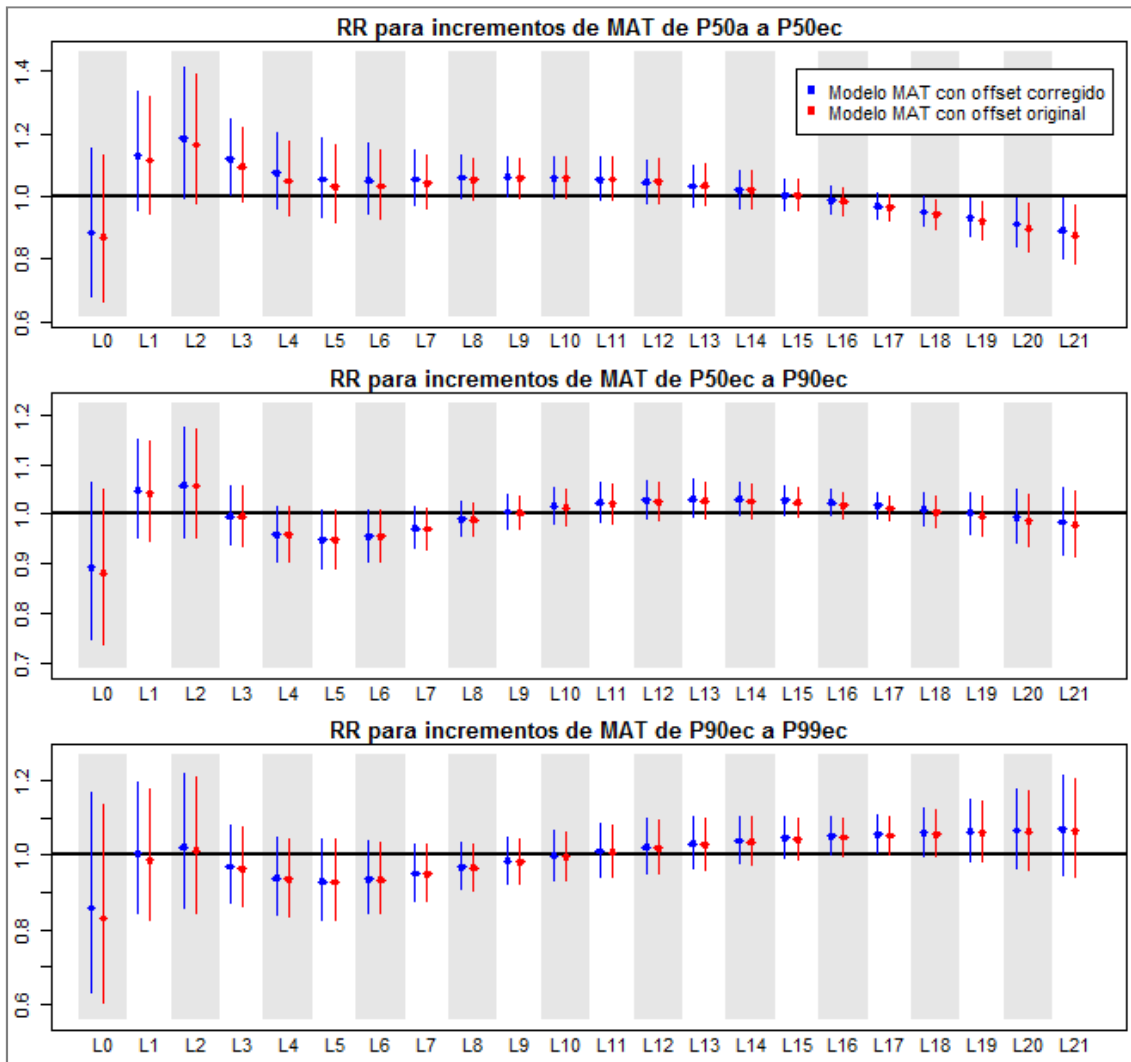


Figura 6.46. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para cada intervalo de MAT obtenidos mediante el modelo de regresión con el denominador corregido (azul) y con el modelo con el denominador original, es decir, sin corregir (rojo).

3. Efecto de la MAT cuando se introducen los contaminantes atmosféricos en el modelo.

En el modelo principal de MAT se ha introducido los términos de cada contaminante atmosférico como promedio de la ventana temporal de hasta 21 días antes mediante una función flexible (natural spline con 10 g). Cabe recordar además que en este caso se ha restringido el periodo de estudio a la estación cálida desde 2006 al 2008, ya que a partir de ese año la calidad de los datos de los contaminantes era muy baja con un alto porcentaje de días perdidos. Por tanto, para una mejor comparabilidad, se ha estimado el efecto de MAT para dicho periodo.

En la Figura 6.47 se muestra como la introducción de los contaminantes no modifica la forma de la relación entre MAT y el riesgo de prematuridad para el total de los retardos a excepción de las partículas en el que la pendiente para valores de temperatura inferiores pasa a ser negativa.

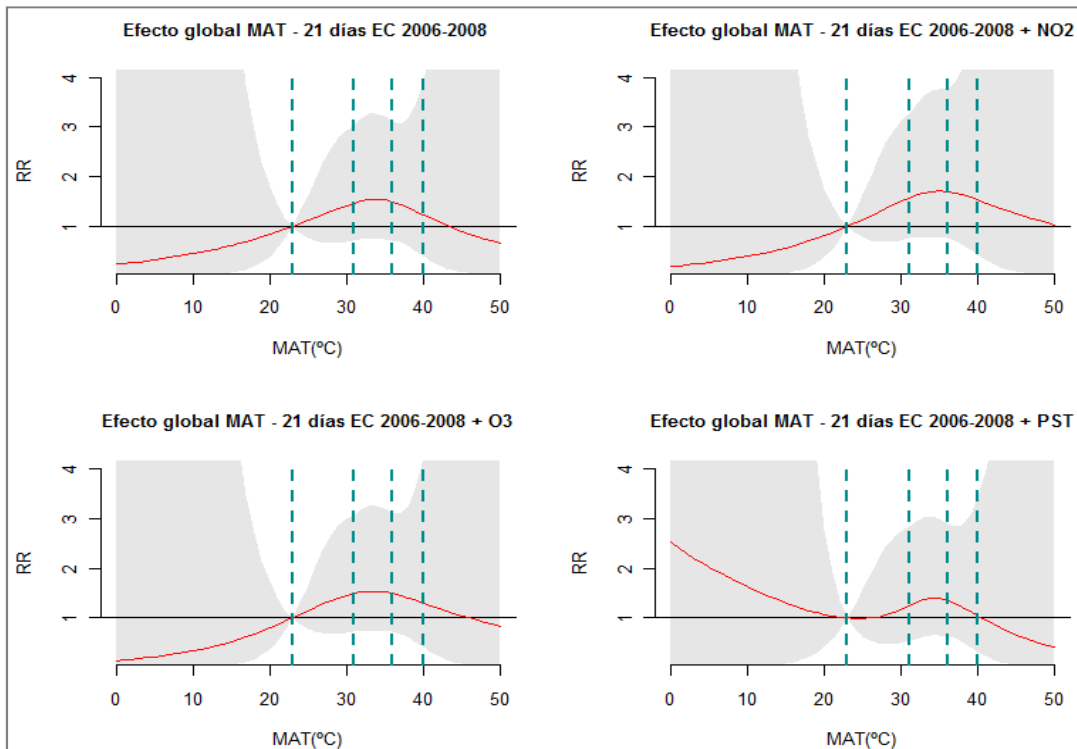


Figura 6.47. Comparación del riesgo de prematuridad global estimado hasta 21 días de retardo para cada MAT, con y sin contaminantes en el modelo. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (17°C), a P50 (23°C), P90 (26°C) y P99 de la estación cálida (29°C). Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

Por lo que respecta a los RR estimados para cada incremento de MAT de diferente magnitud (Figura 6.48) y para cada uno de sus intervalos (figura 6.49), no se observan diferencias sustanciales cuando se introducen los contaminantes en el modelo. Sólo en el caso del NO₂, se obtiene un RR ligeramente mayor para el efecto inmediato del intervalo más suave de MAT, y para el efecto retardado extremo, que en para este periodo se ha desplazado hasta tres semanas antes del nacimiento.

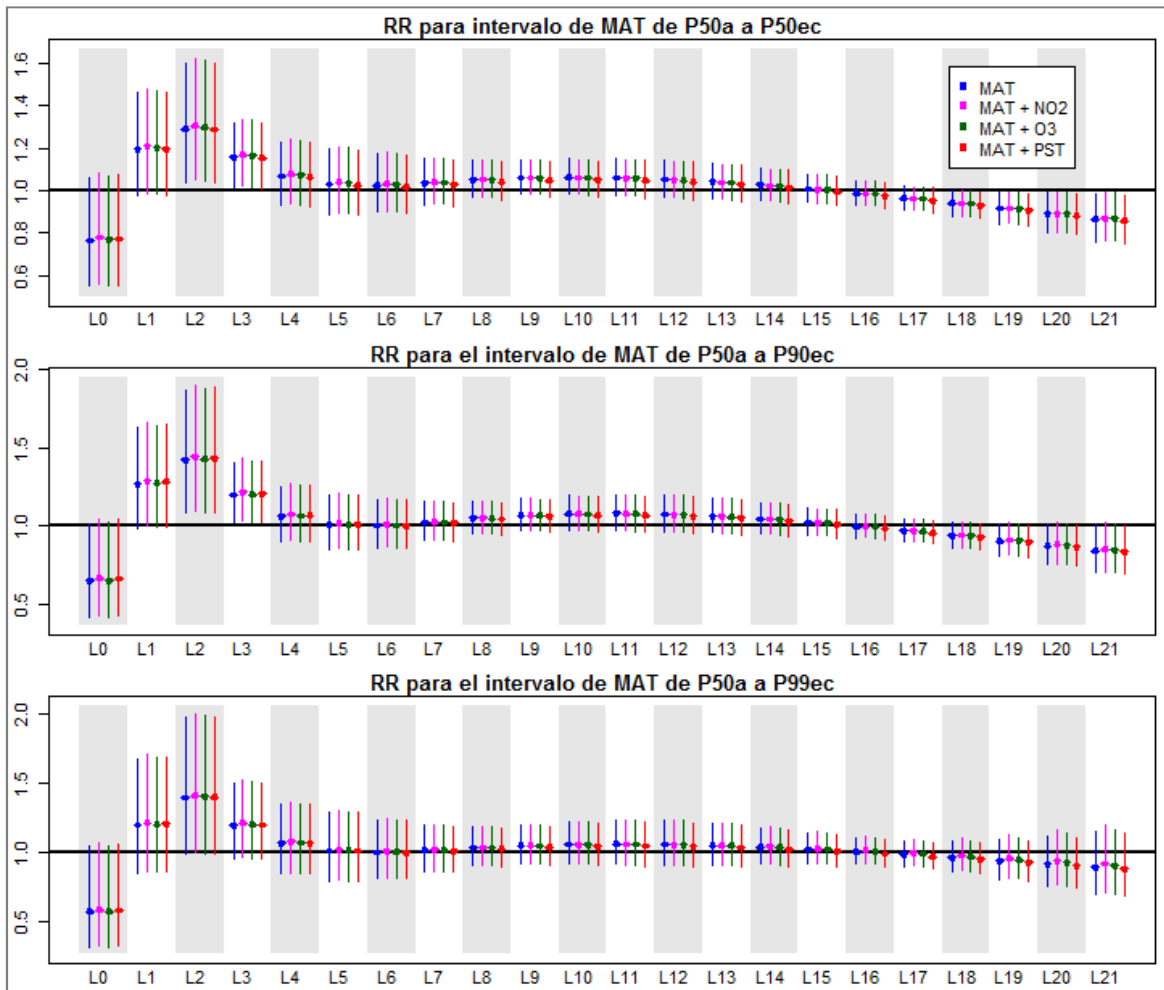


Figura 6.48. Comparación de los RR estimados por retardo para incrementos de MAT de diferentes magnitud obtenidos mediante el modelo de regresión original con cada uno de los contaminantes atmosféricos. MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas). Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

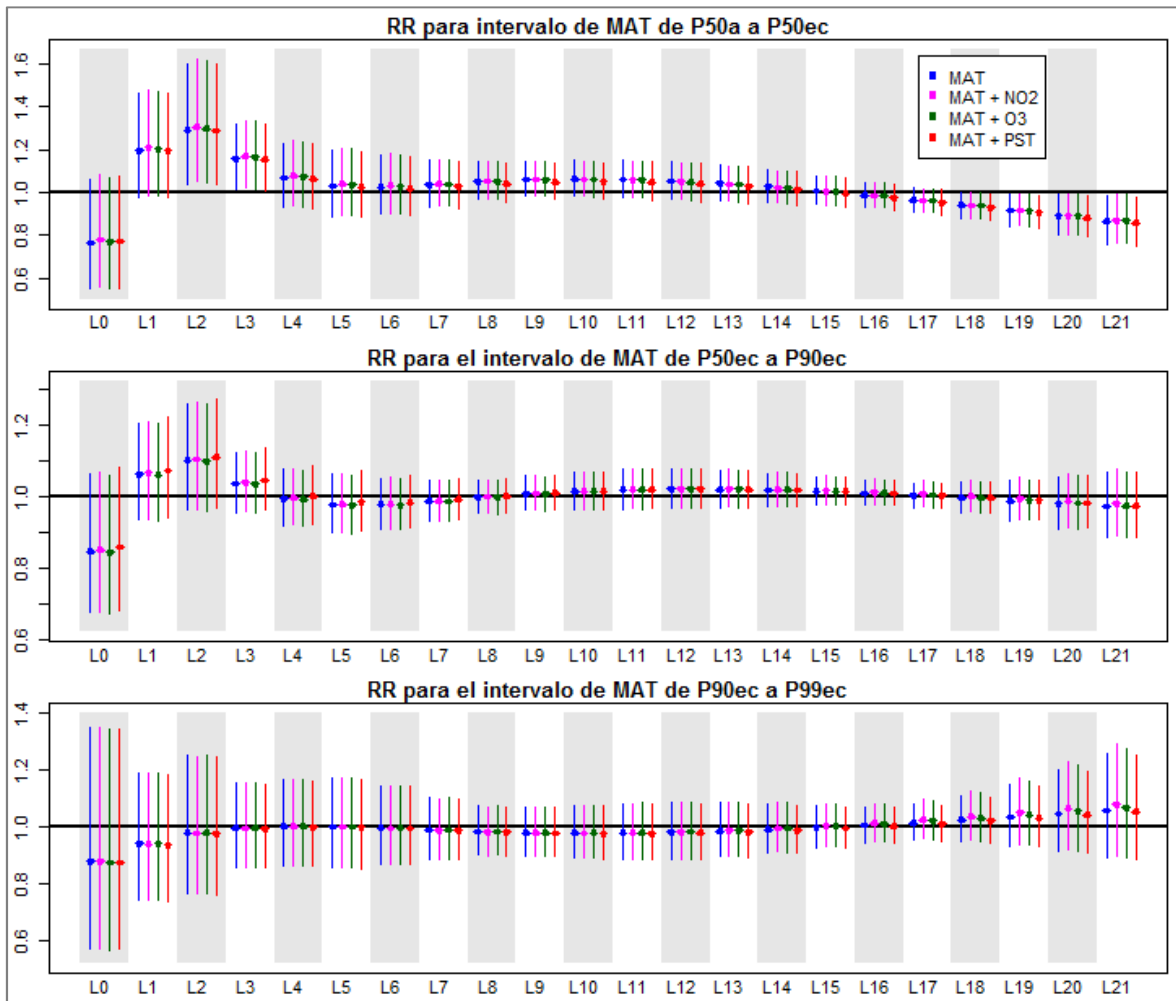


Figura 6.49 Comparación de los RR estimados por retardo para cada intervalo de MAT obtenidos mediante el modelo de regresión original con cada uno de los contaminantes atmosféricos. Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

7. DISCUSIÓN

El presente trabajo aborda por primera vez la problemática del efecto de las temperaturas extremas sobre la salud de las mujeres embarazadas de la Comunidad Valenciana. En el territorio español sólo en Barcelona se ha realizado un estudio de semejantes características (Dadvand et al. 2011), y a nivel internacional, se ha publicado un limitado número de trabajos al respecto (Basu et al. 2010; Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012; Wang et al. 2013; Wolf & Armstrong 2012). Nuestros resultados muestran un efecto de las temperaturas elevadas con un aumento del riesgo de parto prematuro tres semanas después de la exposición, en la línea general de la mayoría de las evidencias obtenidas en trabajos previos que muestran un efecto a corto plazo del calor.

Por otra parte, es importante destacar que se trata de uno de los pocos trabajos de investigación en el que se ha utilizado la información contenida en el registro de nacimientos del Programa de Cribado Neonatal de la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana. Esto es muestra de la potencial utilidad como herramienta científica de los sistemas creados por las administraciones a nivel nacional y regional en el ámbito de la salud pública, y por tanto, pone en evidencia las ventajas de la colaboración entre los entes gubernamentales y los diferentes organismos científicos. Además, se ha realizado un estudio descriptivo exhaustivo de las características de los nacimientos, tanto totales como sólo los prematuros, registrados en una región importante del territorio valenciano, así como se ha evaluado los potenciales factores de riesgo asociados a la prematuridad. Estos resultados aportan información adicional no sólo sobre la hipótesis principal del efecto de las temperaturas, sino del papel de determinados factores sociodemográficos y de servicios asistenciales sobre el riesgo de parto prematuro, y de su evolución temporal y estacional a lo largo del periodo de estudio.

A continuación, se muestra un resumen de los principales resultados del presente trabajo para su posterior discusión en el que se comparan con las evidencias obtenidas al respecto hasta la fecha. Se realiza una explicación las principales fortalezas y limitaciones del trabajo, y se enumera los puntos susceptibles de ser abordados en futuras investigaciones, así como la importancia de los resultados obtenidos en este trabajo en el ámbito de la salud pública.

Principales resultados

Descripción de la población de estudio

En la muestra de estudio se incluyeron un total de 18.026 nacimientos naturales no gemelares que tuvieron lugar durante la estación cálida del periodo 2006-2010 en centros sanitarios de la zona metropolitana de Valencia y cuyas madres residían en esta misma área. En dicha población se obtuvo una tasa de incidencia de nacimientos prematuros del 5,3%, y se obtuvo una asociación positiva de estos con el sexo masculino, madres jóvenes, y si procedían de Europa del Este. Además, los partos pretérmino fueron atendidos principalmente en el Hospital Casa de la Salud y el Hospital La Fe. En diversos estudios previos se ha obtenido resultados similares con una asociación positiva con el sexo masculino del neonato, o cuya madre era de menor estatus socioeconómico (como es el caso de las mujeres de Europa del Este) o en los extremos de edad (Castelló et al. 2011; Goldenberg et al. 2008; Räisänen et al. 2013; Thompson et al. 2006), aunque los mecanismos por los cuales se relacionan con la prematuridad no se conocen bien. Posiblemente, exposiciones laborales, conductas o una menor atención sanitaria sean los determinantes de dichas asociaciones (Goldenberg et al. 2008).

La tasa de prematuridad obtenida en el presente trabajo es muy similar a la registrada en estudios epidemiológicos precedentes sobre temperatura y riesgo de prematuridad realizados en localizaciones de similares características, como en Roma con un 5,5% (Schifano et al. 2013), alrededor de 6,5% en dos ciudades alemanas (Wolf & Armstrong 2012) y 6,4% en Brisbane (Australia) (Strand et al. 2012). Por otra parte, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) la tasa media de nacimientos prematuros estimada para el periodo 2006-2010 en España fue del 7,0%, que se reducía a un 6,2% cuando sólo se considera los nacimientos no gemelares (<http://www.ine.es>). En un estudio reciente llevado a cabo por Blewcome et al. (2012) en el que se recogieron datos de prematuridad en diferentes países de todo el mundo, muestra una tasa de parto prematuro en España del 7,8% para el año 2010, por debajo de la total calculada para los países desarrollados (8,6%). Incluso, a partir de los registros de la misma base de datos MetaB, se ha estimado para toda la Comunidad Valenciana durante el mismo periodo una tasa de prematuridad del 8,7%

en el total de nacimientos, y de 6,8% excluyendo los nacimientos gemelares (datos no mostrados). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la comparabilidad de nuestra estimación con estas tasas es limitada, ya que el porcentaje obtenido en el presente trabajo se refiere a una población de nacimientos con unas determinadas características (partos naturales, no gemelares, etc.) y de un área y periodo restringidos.

Durante el periodo de estudio se observa una tendencia de descenso, tanto en el número de nacimientos totales, como en la tasa de prematuridad. Un patrón similar se ha observado para el conjunto de la Comunidad Valenciana durante el mismo periodo, con un descenso medio de 400 nacimientos por año, y 0,2% en la tasa de prematuridad por año según los registros de la base de datos MetaB (datos no mostrados). Dicha evolución decreciente coincide con los resultados obtenidos para toda la población española que según el INE se estima en un descenso del 0,4% de la tasa bruta de natalidad desde 2006 a 2010. Según el INE, esta tendencia es debida a un descenso en el número de mujeres en edad fértil y a una menor fecundidad (<http://www.ine.es/prensa/np759.pdf>). De hecho, de acuerdo con los datos obtenidos del padrón de municipios del área metropolitana de Valencia, a pesar de existir tendencia de aumento, tanto del total de la población, como de las mujeres en edad fértil, durante el periodo de estudio se ha producido un descenso en el número de mujeres menores de 35 años, principalmente del grupo de edad intermedio que es en el que se concentra un mayor número de nacimientos (Figura 7.1). Sin embargo, contrario a nuestros resultados, en el trabajo de Blencowe et al., (2012) en el que se realiza un resumen de los datos sobre nacimientos prematuros de los países incluidos en la OMS, se ha estimado un incremento anual medio de 2,2% en la tasa de prematuridad en España desde 1999 a 2010, por encima de la media general para los países desarrollados del 1,1% (Blencowe et al. 2012). A través de los datos extraídos directamente del INE, se puede observar como la tasa anual de nacimientos prematuros aumenta para el total de nacimientos durante ese mismo periodo de 1999-2010, y sin embargo, cuando sólo se valoran los nacimientos no gemelares la tendencia es en descenso, que es especialmente acusado durante los últimos 5 años coincidentes con el periodo de estudio establecido para el presente trabajo (Figura 7.2).

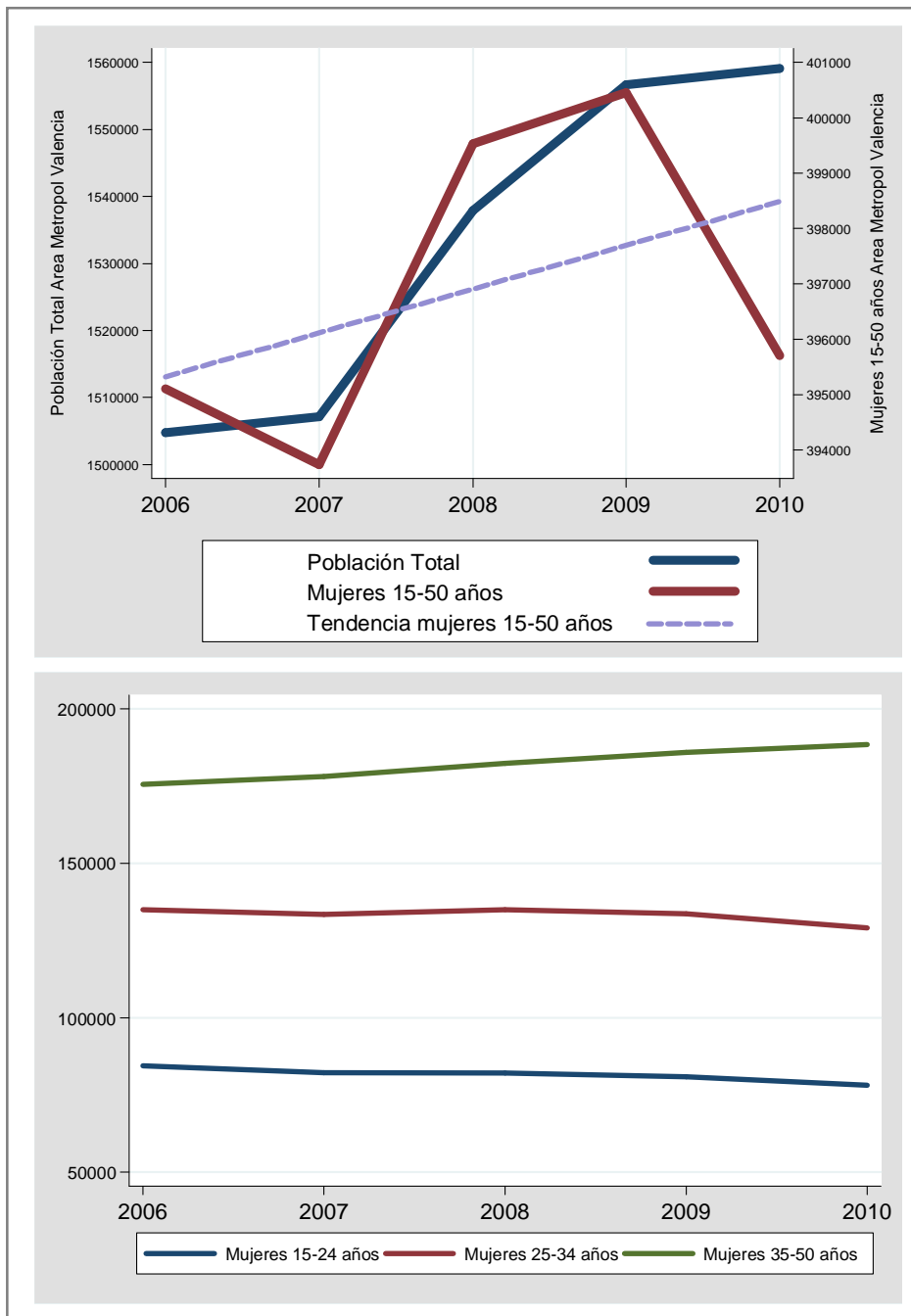


Figura 7.1. Población total y de mujeres de 15-50 años de edad en el Área Metropolitana de Valencia. Datos extraídos del Padrón Municipal (<http://www.valencia.es/ayuntamiento/estadistica.nsf/vDocumentosTituloAux/F5C5449D9D300604C1257A0F003B9948?OpenDocument&bdOrigen=ayuntamiento%2Festadistica.nsf&idapoyo=21970E9CDEBAD520C12574040038DAE9&lang=1>)

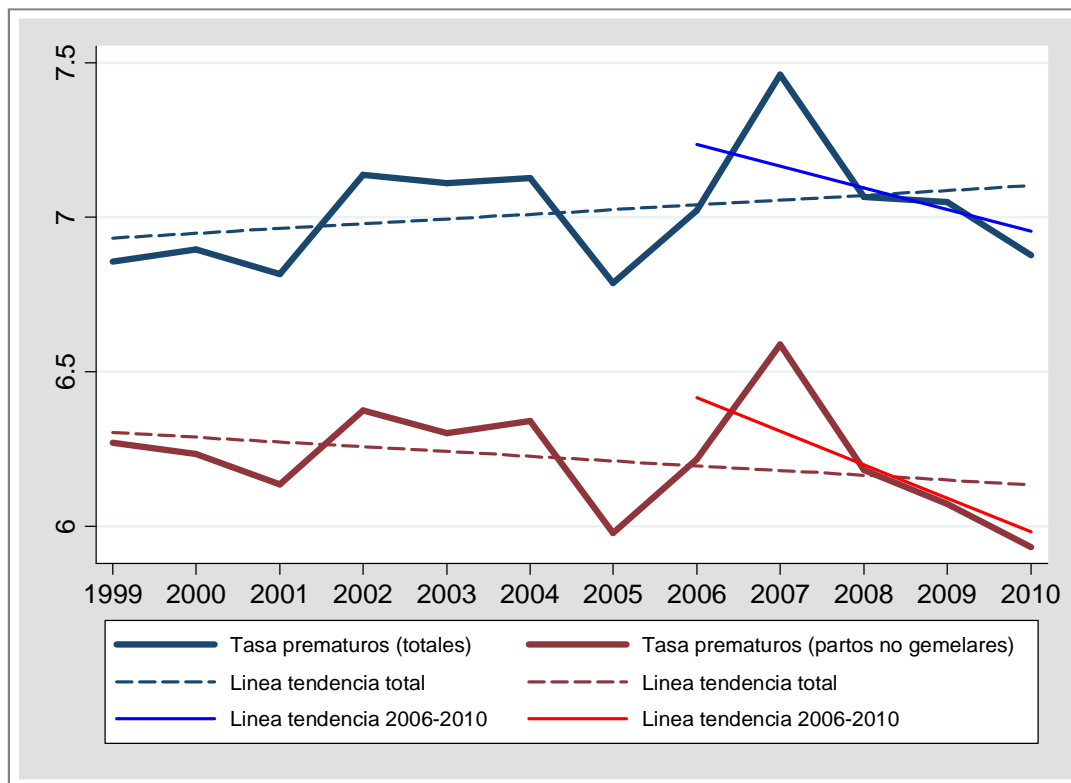


Figura 7.2. Tasa de prematuridad población española. Datos extraídos del INE (<http://www.ine.es/>).

Si estratificamos el análisis por cada característica materna y del neonato, se obtienen patrones de descenso similares en cada categoría para el total de nacimientos y de los prematuros, a excepción de la procedencia de la madre donde se registra un aumento en madres no españolas. Dicha tendencia es contrapuesta a la observada para la el total de la población residente en España, con un descenso en ambos grupos de madres españolas y no españolas, especialmente acusado en estas últimas durante el mismo periodo de estudio (<http://www.ine.es/prensa/np759.pdf>).

Se ha obtenido asimismo un patrón estacional en el número de nacimientos totales, con picos máximos obtenidos durante los meses de otoño. Éste es similar al obtenido en estudios recientes realizados en poblaciones occidentales, como el trabajo realizado en Atlanta (Estados Unidos), Londres (Inglaterra), y Roma (Italia) con picos de nacimientos generalmente en el final del verano-otoño (Darrow et al. 2009b; Lee et al. 2006; Schifano et al. 2013). Una de las hipótesis para explicar dicho patrón sería debido a un aumento de la frecuencia de relaciones sexuales durante las vacaciones de invierno (Lam & Miron 1994) y a la planificación de los nacimientos para el nuevo año (Basso et al. 1995). Además, se ha observado que el calor interfiere negativamente en la fertilidad masculina, provocando un descenso en las

concepciones en verano y por tanto un menor número de nacimientos en primavera (Levine 1999). En general, se considera que determinados factores externos intervienen en la definición de dichos patrones estacionales, como las vacaciones, épocas de mayor flujo migratorio, ciclos agrarios en zonas menos desarrolladas, así como el fotoperiodo y factores meteorológicos, principalmente la temperatura (Lam & Miron 1991). Todos estos factores son coincidentes en el tiempo en zonas con similares latitudes y nivel de desarrollo, dando lugar a patrones estacionales propios para determinados grupos de países o zonas de la Tierra (Lam & Miron 1991).

Sin embargo, no se ha observado un patrón estacional en los nacimientos prematuros de la presente población de estudio, principalmente por el reducido número de casos. Además, se cree que generalmente las personas con mayor fecundidad tienden a presentar un patrón estacional claro ya que generalmente planean el embarazo, mientras que las que tienen mayores problemas para concebir presentan patrones más difusos (Basso et al. 1995). Dado que la prematuridad se asocia a problemas durante y antes del embarazo (Goldenberg et al. 2008), en este último caso se concentrarían gran parte de los nacimientos prematuros.

Asimismo, no se observan diferencias en los patrones estacionales por categorías de las características maternas y del neonato en el total de nacimientos y en los nacimientos prematuros. Sólo para las madres jóvenes el pico estacional de nacimientos totales se adelanta hasta los meses de inicio del verano. Estas diferencias pueden ser debidas a dicha planificación de los embarazos, que se dan principalmente en el caso de las mujeres de edad más adulta. Mientras que en las madres más jóvenes es frecuente que dicho embarazo no es buscado, dando lugar a un patrón diferente y menos claro (Basso et al. 1995). Previamente se han obtenido diferencias en la estacionalidad de los nacimientos, principalmente por lo que se refiere al nivel socioeconómico de la madre y la raza (Darrow et al. 2009b; Thompson et al. 2006), mientras que en el estudio reciente de Schifano et al. en Roma no se mostraron tales divergencias (Schifano et al. 2013).

Descripción de las series de variables meteorológicas

La zona metropolitana de Valencia presenta un clima de tipo mediterráneo con un promedio anual de la temperatura media diaria de entorno a los 17°C. Durante los meses invernales ésta no suele bajar de los 10°C, y los veranos generalmente son calurosos, alcanzándose fácilmente valores medios de 30°C y con una humedad relativa media del 50%. Incluso durante esta época son frecuentes las llamadas 'noches tropicales' con temperaturas mínimas por encima de los 20°C. De hecho, durante la estación cálida la temperatura media diaria registrada fue de 23°C, con valores promedio de temperatura aparente máxima y temperatura mínima diarias de 30°C y 18°C, respectivamente. Los meses de julio y agosto fueron especialmente calurosos, con distribuciones de las temperaturas centradas alrededor de los percentiles 90 de toda la estación. Por su parte, los meses de los extremos del periodo cálido fueron más templados y con una mayor heterogeneidad en las temperaturas registradas, especialmente mayo, en el que se dieron días con mínimas y máximas diarias por debajo de la mediana de la serie anual completa junto con registros aislados de temperatura elevados.

Por lo que respecta a los episodios de ola de calor nuestros resultados muestran como ambas definiciones utilizadas dan lugar a patrones diferentes, y por tanto, interpretaciones distintas. Se observa que mediante la definición con percentiles de las distribuciones mensuales (HWm) se registran días con episodio de ola de calor en todos los meses, incluso con un porcentaje elevado respecto al total de días en los meses más templados. Mientras que la mayoría de los episodios de ola de calor definidos mediante la distribución anual (HWa) se incluyeron en los meses de julio y agosto. Por tanto, los días con HWm se considerarían de calor inusual en el mes correspondiente, es decir, en términos absolutos de temperatura pueden no ser extremadamente altos en general, pero sí que los son para lo que es habitual registrar en un mes dado. A diferencia de los HWa, que estarían asociados a días de calor extremo, con valores de temperatura muy altos.

Análisis del efecto del calor sobre el riesgo de prematuridad

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la exposición a temperaturas elevadas aumenta el riesgo de prematuridad durante las tres semanas siguientes. En nuestra población de estudio, se ha obtenido un riesgo 30% mayor dos días después de haberse alcanzado temperaturas aparente máximas elevadas. Además se obtiene un efecto más retardado y débil para éstos valores más extremos (por encima de los 40°C) consistente en un aumento del 10% dos semanas después de la exposición. Por otra parte, se ha obtenido un riesgo relativo menor de 1 para el mismo día del nacimiento, lo que se comentará en mayor detalle más adelante.

Por lo que se refiere a la temperatura mínima, se encontró un efecto más débil y un poco más duradero en el tiempo consistente en un riesgo 10% mayor de 3 a 6 días después de pasar una noche calurosa (valores extremos). Mientras que para la temperatura media observamos un efecto también ligeramente más retardado y de similar magnitud, pero solo hasta el percentil 90, ya que para incrementos extremos el efecto es prácticamente nulo.

Por tanto, en el presente trabajo se muestra como el efecto de la exposición a temperaturas mínimas elevadas presenta un patrón diferente con respecto al obtenido para valores elevados de temperatura aparente máxima. Es posible que estas diferencias puedan ser debidas a que ambos indicadores ejercen su efecto a través de mecanismos fisiológicos diferentes. Las temperaturas mínimas elevadas no suponen en si un efecto de calor extremo sino que estarían asociadas a noches calurosas, las cuales podrían provocar la aparición de dificultades para conciliar el sueño. Diversos estudios muestran la relación existente entre la falta de sueño y efectos a nivel cardiovascular, los cuales están directamente implicados en la ocurrencia de resultados adversos sobre la salud de la mujer embarazada, como es el parto pretérmino (Heslop et al. 2002; Manten et al. 2007; Okun & Coussons-Read 2007; Okun et al. 2009). Mientras que la exposición a temperaturas aparentes máximas elevadas, asociadas a episodios de calor intenso, podrían provocar por si mismas un aumento del estrés por calor. Como se ha mencionado anteriormente en la sección de introducción, una mujer embarazada es más susceptible de sufrir estrés por calor debido a sus características fisiológicas propias de su estado que provocan una menor capacidad para mitigar el calor (Strand et al. 2011; Wells 2002).

Ola de calor

En este trabajo no se ha observado un efecto claro de la exposición a episodios de ola de calor sobre el riesgo de parto prematuro. Sin embargo, nuestros resultados apuntan a un posible efecto de las olas de calor 'absolutas' (HWa) y no en el caso de los episodios definidos para cada distribución mensual (HWm). Éste hecho muestra la diferente naturaleza de los días con dichos episodios según cada definición. En el caso de HWa se muestra un efecto a corto plazo no significativo que coincide con los resultados obtenidos para temperaturas aparentes extremas. Mientras para HWm el efecto es prácticamente nulo a lo largo de los 21 días de retardo evaluados.

Comparación de los resultados obtenidos con las evidencias ya publicadas

Los resultados obtenidos se muestran en la línea general de gran parte de las limitadas evidencias publicadas hasta el momento (Tabla 1.4). En el estudio reciente llevado a cabo en Roma, se obtuvo un efecto inmediato de las temperaturas elevadas, consistente en un aumento del riesgo en un incremento del 20% del riesgo de prematuridad por incremento de 10°C durante los dos últimos días de gestación (Schifano et al. 2013). De la misma manera, en el trabajo de Basu et al. (2010) realizado en California se mostró un incremento del riesgo de alrededor el 5% cuando la MAT media de la semana anterior al parto se incrementaba 5,6°C. Asimismo, en el estudio de Dadvand et al. (2011) realizado en Barcelona, se mostró un efecto inmediato de episodios de temperaturas extremas con una reducción de hasta 5 días en la edad gestacional en el momento del parto.

Por otra parte, existen pocas evidencias por lo que respecta al efecto de las temperaturas elevadas durante la noche o por la exposición a temperaturas mínimas diarias elevadas. Sólo Basu et al. (2010) incluyeron la temperatura mínima como indicador de temperatura en su estudio. Obtuvieron estimaciones de riesgo incluso superiores a las de temperaturas aparentes máximas, con un incremento de hasta el 10% cuando la temperatura mínima media de la última semana de gestación aumentaba 5,6°C, lo que resulta similar a lo obtenido en el presente trabajo.

Por otra parte, los resultados respecto al efecto de la temperatura media obtenidos en el presente trabajo son muy similares a los de temperatura mínima, salvo en el caso de las temperaturas más extremas. Diversas publicaciones utilizaron la temperatura media diaria como indicador. Así, en un trabajo realizado en Grecia se obtuvo una correlación negativa entre la temperatura en el mes de nacimiento y la edad gestacional (Flouris et al. 2009). Asimismo, en un estudio realizado en California se estimó un hazard ratio de nacimiento prematuro de 1,20 cuando la temperatura media durante las últimas cuatro semanas alcanzaba los 27°C (Strand et al. 2012). Por su parte, Basu et al. (2010) obtuvieron un incremento máximo del riesgo de prematuridad de hasta el 8% cuando la temperatura media del promedio de la última semana se incrementaba 5,6°C. Mientras que en otros casos en los que se utilizó dicho indicador se no observó ningún efecto, como en el trabajo de Lee et al. (2008) en Londres y de Wolf & Armstrong (2012) en dos ciudades alemanas.

Ola de calor

En estudios precedentes, como es el caso del trabajo Schifano et al. (2013) se observó un efecto inmediato de la exposición a ola de calor, definida con el criterio establecido por D'Ippoliti et al. (2010), como en nuestro caso para percentiles mensuales (HWm). Los resultados obtenidos en el presente trabajo no se muestran en la línea de estas evidencias respecto a la exposición a días anormalmente cálidos para un mes determinado. Sin embargo, sí que se observan muestras de un posible efecto a corta plazo de las olas de calor correspondientes a los días más calurosos de la época cálida. De forma similar, Wang et al. (2013) obtuvieron también un efecto de las olas de calor durante las semanas anteriores al parto. Pero en este caso utilizaron diferentes indicadores de ola de calor definidos únicamente con los percentiles extremos de temperatura máxima diaria y de diferente duración. En el presente trabajo se decidió tomar la definición de D'Ippoliti et al. (2010) ya que se considera que la utilización de los valores de temperatura máxima y humedad durante el día, así como los valores de temperatura durante la noche para la definición de ola de calor reflejan mejor el impacto a nivel fisiológico del calor sobre la salud.

Como se ha mostrado en este estudio, la utilización de diferentes definiciones de ola de calor da lugar a resultados diferentes, y por tanto, interpretaciones específicas para cada una de ellas. No sería adecuado comparar resultados obtenidos mediante definiciones distintas si previamente no se ha argumentado que reflejan efectos similares. En nuestro caso, los resultados obtenidos, aunque no muestran

efectos significativos, sí que se observa que reflejan patrones de efecto diferentes. Por tanto, es necesario especificar y argumentar la utilización de cada definición y hacer una interpretación de los resultados de forma más ajustada.

Efecto de MAT en el mismo día de la exposición

Por otra parte, en sentido opuesto a lo que parecería esperable, únicamente en el caso de MAT se ha obtenido una estimación de riesgo relativo menor de 1 para el mismo día de la exposición en todos los valores evaluados. Una explicación a dichos resultados sería que los valores diarios de temperatura aparente máxima coinciden con las temperaturas alcanzadas a mediodía y por la tarde. Por lo que es posible que parte de los nacimientos correspondientes a un día determinado se hayan podido dar antes de que se haya alcanzado el máximo de temperatura, es decir, que no se cumpla la cronología de exposición-respuesta. Además, dicha estimación no se obtiene en el caso de las temperaturas mínimas y medias, ya que es más probable que estos valores se correspondan con las exposiciones experimentadas durante la madrugada o la mañana, y por tanto, la mayor parte de los nacimientos producidos en ese día se den a continuación de alcanzarse dichas temperaturas .

Sin embargo, independientemente de las razones por las cuales se haya obtenido dicha estimación, la existencia de dicho valor negativo puede afectar a las demás estimaciones obtenidas en los días más cercanos debido a que entre ellos se ha establecido una relación a través de una función introducida en la estructura de los retardos de la base cruzada. Una posible manera para poder corregir este efecto es excluir el día 0 de la estructura de los retardos dentro de la función de la base cruzada, tal y como se ha llevado a cabo en uno de los análisis de sensibilidad realizados en el presente trabajo para MAT. Según lo mostrado en la Figura 6.43, efectivamente se dan diferencias entre las estimaciones obtenidas para los días más cercanos al nacimiento en cada caso. Por tanto, si existen dudas en la cronología del tándem exposición-evento para el mismo día, sería conveniente valorar si es necesaria la exclusión de dicha estimación de la función que relaciona la estructura de los retardos. Y por otra parte, sería interesante diseñar en el futuro un abordaje por el cual se posibilite evaluar el efecto de una exposición determinada de forma más precisa para el mismo día del nacimiento.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas

Nuevo abordaje de “embarazos a riesgo” modificado

Una de las principales aportaciones del presente trabajo es el diseño y aplicación de una metodología nueva para poder tener en cuenta de forma más precisa en las estimaciones la variabilidad en el riesgo de la población susceptible en estudios de series temporales con nacimientos prematuros. Es decir, se ha llevado a cabo una modificación del abordaje original de ‘embarazos a riesgo’ aplicado inicialmente por Darrow et al. (2009a) con el fin de reflejar en un mismo denominador agrupado las variaciones a corto plazo del riesgo basal de la población través de la introducción de un factor indicador de la distribución de su edad gestacional por día.

Los estudios previos recientes en los que se ha utilizado el abordaje original de ‘embarazos a riesgo’ no se ha tenido en cuenta la variabilidad del riesgo de base, es decir, la diferente distribución de la edad gestacional del denominador (Schifano et al. 2013; Wolf & Armstrong 2012). Sin embargo, Darrow sí que abordó dicho aspecto en su trabajo donde introdujo esta metodología: el conteo de nacimientos prematuros diarios los desglosó por edad gestacional y en cada caso se aplicó un denominador correspondiente con el número de mujeres embarazadas a riesgo en la misma semana gestacional (Darrow et al. 2009a). Cabe destacar que dicha metodología es aplicable cuando el tamaño muestral es suficientemente grande como para poder realizar el análisis estratificado por grupo de edad gestacional. Mediante el abordaje que presentamos en el este trabajo es posible evaluar de forma más precisa el riesgo de prematuridad independientemente del tamaño de la población de estudio, ya que se analiza de forma conjunta el número de casos diarios de nacimientos prematuros pero referidos a un denominador más representativo ya que está corregido por la distribución de la edad gestacional de la población a riesgo.

Por otra parte, cabe destacar que esta metodología tiene su fundamento cuando se observa una variabilidad temporal en la población a riesgo. Es decir, no sería necesaria su aplicación cuando el riesgo de base se mantuviera estable a lo largo del periodo de estudio o si variara en ventanas temporales más amplias de las

que se establecen para la evaluación del efecto objeto de estudio. De hecho, conforme se ha señalado en la Figura 5.6, el denominador resultante de la corrección aplicada en el presente estudio muestra mayores oscilaciones a corto plazo que el denominador original. Además, se ha obtenido diferencias, aunque sutiles, entre las estimaciones obtenidas con el denominador original y el corregido, principalmente en los RR estimados para los retardos más cortos.

Por otra parte, como se ha mostrado en la sección de metodología, se ha introducido dicho factor de corrección como variable explicativa en el modelo, por lo que se ha podido estimar su propio coeficiente de regresión para así poder evaluar que contribución tiene en la estimación del efecto de la temperatura.

Análisis del efecto del calor sobre el riesgo de parto prematuro en los diferentes tramos de la curva de exposición-respuesta

En los gráficos del efecto global obtenidos para los tres indicadores podemos observar como la relación entre temperatura y riesgo de prematuridad presenta diferentes pendientes en cada tramo seleccionado *a priori*. Es decir, estos resultados sugieren que la fuerza de la relación varía en función del rango de temperaturas: se muestra una pendiente positiva para los intervalos de los extremos, mientras que para el intermedio la recta es prácticamente plana o incluso ligeramente negativa. Sin embargo, los resultados mostrados en estas gráficas se deberían evaluar con cautela ya que la curva exposición-respuesta que obtenemos nos muestra los RR estimados de forma agrupada para cada temperatura en el total de los retardos evaluados, es decir, hasta tres semanas después de la exposición, tal y como se ha establecido en el presente trabajo. Es decir, cada RR estimado para un valor de temperatura corresponde a la suma de los RR específicos calculados en cada día de retardo. Como hemos observado en el análisis principal, las estimaciones para cada retardo aportan mucha información acerca del efecto de la temperatura, dado que los RR estimados para cada día difieren entre sí, principalmente cuando se trata de ventanas temporales amplias. Es por ello que se planteó evaluar la relación entre la temperatura y el riesgo de prematuridad en cada intervalo de forma independiente no sólo a través del estudio de las diferentes pendientes del efecto global, sino además, determinar cómo se distribuye el efecto de cada una de ellas en los retardos establecidos.

Los resultados obtenidos muestran diferencias en el patrón de distribución del efecto global de la temperatura en cada uno de los intervalos e indicadores de temperatura evaluados. Tal y como se mostró en el análisis principal, se observa un efecto inmediato para el intervalo de temperaturas aparentes máximas más suave, mientras que para el rango más elevado se obtiene un efecto más retardado y de menor magnitud equivalente a un incremento del riesgo de prematuridad del 10% durante la tercera semana después de la exposición. Por otra parte, el efecto inmediato observado en el análisis principal para temperaturas mínimas se muestra sólo para el intervalo más suave (aunque con riesgos relativos no consistentes), con un efecto nulo en los intervalos más altos. Mientras que se dan tres patrones claramente diferentes en el caso de la temperatura media, con un efecto nulo para el intervalo intermedio, un efecto inmediato para el intervalo más suave, y efectos de similar magnitud pero más retardados en el tiempo correspondientes a una exposición más extrema 3 semanas después de la exposición.

Los diferentes patrones obtenidos muestran la potencial heterogeneidad del efecto de la temperatura, no sólo en términos de magnitud sino también en el retardo en el tiempo. Podemos mostrar mediante este abordaje como incrementos de temperatura (MAT y MedT) en rangos extremos dan lugar a efectos más retardados (tres semanas después de la exposición), mientras que en rangos más suaves el efecto es más inmediato (pocos días después de la exposición). En cierta manera, estos resultados podrían sugerir que se dan en cada caso efectos diferentes posiblemente debido a mecanismos de acción diferentes que dan lugar a dicho retardo en la respuesta. Podría darse que el efecto de las temperaturas más moderadas esté asociado a exposiciones al calor más tempranas en la estación cálida, como se muestra en los histogramas de las Figuras 6.23 y 6.24, cuyos riesgos estimados reflejen por tanto un efecto 'sorpresa' de la llegada del calor. Es decir, cuando las mujeres embarazadas se ven expuestas a ellas, aunque se trata de temperaturas no muy altas, al estar adaptadas a temperaturas más suaves que se han dado durante la mayor parte del año, perciben un nivel de calor moderado que según nuestros resultados da lugar a un aumento inmediato del riesgo de prematuridad. Sin embargo, incrementos en rangos de temperaturas extremas, que se dan principalmente en los meses centrales del verano, corresponden a días de calor extremo que posiblemente serán responsables de un aumento importante del estrés por calor en la mujer embarazada, dando lugar a efectos más retardados. Además, cabe destacar que se ha obtenido un efecto nulo en el intervalo intermedio de los tres indicadores, lo que

sugeriría que se trata de un rango de temperaturas confort que coincide con los valores que se dan más habitualmente durante la estación cálida.

En los trabajos publicados hasta la fecha se ha evaluado el efecto de las temperaturas elevadas a través de la obtención de estimaciones de riesgo para todo el rango de temperaturas o en el caso sólo de los eventos extremos u olas de calor. Mediante el abordaje introducido en el presente trabajo se ha podido obtener el efecto para diferentes valores de temperatura, en tres indicadores distintos, y a su vez, se ha estimado en cada caso el efecto propio para cada rango de temperaturas establecido, tanto en magnitud como en la distribución del efecto a lo largo de los retardos, con el fin de obtener información más detallada sobre el efecto de la exposición a temperaturas elevadas sobre el riesgo de parto prematuro.

Calidad de las series de datos utilizadas

Cabe destacar además que la serie de nacimientos utilizada en el presente trabajo es de base poblacional, es decir, cubre gran parte de la totalidad de nacimientos que se dan en la región. A pesar de no disponer de datos de nacimientos producidos en el Hospital Clínico, la cobertura media fue de alrededor del 90%, ya que este centro contribuye en un 10% del total de nacimientos del área (http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/osip/2007/OSIP_SS_MORB_PER_G1.pdf). Dicha exclusión no constituye a priori ningún sesgo diferencial para el análisis principal del estudio ya que se controla por diseño al tratarse de un análisis de series temporales.

Por otra parte, los datos recogidos de las variables meteorológicas proceden de la estación meteorológica del Aeropuerto de Manises. Ésta desempeña una importante función de registro y monitorización de las condiciones climáticas tanto en el propio aeropuerto como para la AEMET, ya que junto con la estación situada en el parque de Viveros del centro de Valencia, constituyen las dos únicas fuentes de información meteorológica del Ministerio presentes en la provincia de Valencia. Por lo que es primordial su correcto funcionamiento, y por tanto, se considera que los datos recogidos son *a priori* de buena calidad y de alta fiabilidad.

Limitaciones

Limitaciones de la población de nacimientos

La población de estudio presentaba un limitado tamaño muestral, ya que se registró una media diaria de 24 nacimientos, y 1,27 por lo que se refiere a los prematuros, siendo un 30% el porcentaje de días en los que no se dio ningún caso. Inicialmente, con el fin de obtener mayor potencia estadística, se decidió ampliar el área de estudio desde la ciudad de Valencia a toda el área metropolitana (de alrededor 900.000 habitantes a una población total de un millón y medio de personas). Sin embargo, aun así el tamaño muestral obtenido no es comparable con el de la población incluida en anteriores trabajos similares, como Roma, Brisbane o California (Basu et al. 2010; Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012). Sin embargo, coincidimos con la mayoría de estos trabajos en el número de años del periodo de estudio, con un total de 5 años (Basu et al. 2010; Dadvand et al. 2011; Strand et al. 2012). Sólo en los dos estudios más recientes se amplió hasta un decenio (Schifano et al. 2013; Wang et al. 2013). En el presente trabajo se definió dicho periodo de 5 años en base a la disponibilidad de datos, tanto por lo que se refiere a las series de variables ambientales como a la de nacimientos. Podría ser interesante ampliar en el futuro dicho periodo de estudio más allá del 2010, para poder incluir un mayor número de casos y así alcanzar mayor potencia estadística.

Asimismo, como consecuencia del limitado tamaño muestral, no ha sido posible la realización de un análisis estratificado con el objetivo de evaluar el papel de determinadas características maternas o del neonato como modificadores de efecto de la temperatura. Para poderse llevar a cabo, habría sido necesario la desagregación del conteo diario de nacimientos prematuros en cada categoría de las características a evaluar, obteniéndose series que en el caso del presente trabajo no habrían tenido suficiente tamaño muestral para poder realizar el análisis del efecto de la temperatura en cada una de ellas. En estudios precedentes la evaluación del efecto de la temperatura sí que fue posible en cada subpoblación seleccionada: así, Schifano et al. (2013) obtuvieron un riesgo mayor de prematuridad en madres con patologías crónicas durante los dos últimos años previos al parto, mientras que el riesgo fue menor en aquellas mayores de 37 años, que tenían un nivel educacional mayor y para las que fueron hospitalizadas por patologías crónicas, preclampsia y otras enfermedades obstétricas durante el embarazo. Basu et al. (2010) estimaron un riesgo mayor en el caso de madres jóvenes y de raza afroamericana o asiática. De esta manera se

obtiene información de gran utilidad ya que además de determinar en magnitud el efecto de la exposición a temperaturas elevadas en la población general de embarazadas, se puede identificar aquellos subgrupos con determinadas características que presentarían una mayor vulnerabilidad.

Se incluyeron únicamente los nacimientos con parto natural y no gemelar con el fin de excluir de la manera más conservadora todos aquellos partos que podrían haber sido provocados o que se habían iniciado de forma no espontánea, ya que el objetivo del estudio era evaluar el papel de las temperaturas extremas como factor desencadenante del parto prematuro. Es posible que dentro de la población de estudio seleccionada se hayan dado partos naturales provocados, o incluso se hayan excluido nacimientos que aun siendo cesáreas se hayan iniciado de forma no artificial pero que por la aparición de determinadas complicaciones durante el proceso del parto hayan finalizado en dicho procedimiento quirúrgico. Sin embargo, cabe destacar que estos casos constituyen un porcentaje relativamente bajo del total de nacimientos (www.peristat.com). Lo más deseable es que se disponga de mayor información sobre los nacimientos, como si fueron inducidos o no, si se dieron complicaciones durante el parto, etc. A pesar de ser de base poblacional, el registro MetaB a partir del cual se extrajo la población de estudio incluía datos limitados sobre los nacimientos, ya que su función principal es recoger la información necesaria para el Programa de Cribado Neonatal.

Limitaciones de las series de variables ambientales

Dado el diseño de tipo ecológico propio de los análisis de series temporales no es posible evaluar de forma individual la exposición a temperaturas elevadas. Ésta se ha estimado en base a las series de variables meteorológicas registradas en una única estación meteorológica localizada en el Aeropuerto de Manises, asignando a cada día un valor de temperatura único para toda el área de estudio. Generalmente en los estudios de efecto de la temperatura se suele utilizar los datos obtenidos de estaciones ubicadas en los aeropuertos por su mayor disponibilidad y porque utilizan métodos de medida estandarizados que favorecen la comparabilidad con datos de otras zonas geográficas (de' Donato et al. 2008). Sin embargo, estas se encuentran emplazadas en zonas apartadas, alejadas de donde se concentra la mayor parte de la población de estudio. En nuestro caso, el aeropuerto se encuentra dentro del área

metropolitana, a 10 kilómetros aproximadamente del centro de la ciudad de Valencia donde se concentra la mitad de la población total del área. Dentro del área de estudio se disponían de otras estaciones meteorológicas tanto dentro de la ciudad de Valencia (Estación de Viveros de la AEMET, Estación Meteorológica de la Universidad Politécnica) como en poblaciones más pequeñas de la zona metropolitana, las cuales podrían haber aportado información más precisa acerca de la exposición a temperaturas extremas. Sin embargo, de forma más conservadora se decidió utilizar los registros de una sola estación representativa y buena calidad como es la del aeropuerto, y así facilitar el manejo de los datos y su análisis.

Se considera que dentro de las grandes ciudades existe un microclima que da lugar al llamado efecto 'Isla de Calor' como consecuencia de la urbanización, registrándose generalmente temperaturas más altas y menores variaciones entre las temperaturas diurnas y nocturnas (Laaidi et al. 2012). Por lo que es posible que el efecto de 'Isla de Calor' se vea enmascarado en nuestras estimaciones. Además, el área de estudio presenta una orografía bastante heterogénea, con una zona costera sobre el Mar Mediterráneo, y una zona interior cercana a sistemas montañosos, dando lugar a valores de exposición heterogéneos. Por tanto, es importante tener en cuenta que los valores diarios asignados para toda la población podrían no ser representativos de la exposición real experimentada por parte de la población evaluada.

La temperatura y los niveles de contaminantes atmosféricos son elementos que coexisten e interaccionan entre sí en el mismo medio ambiente. De forma individualizada se han obtenido evidencias del papel de ambos como factores de riesgo en diferentes efectos en salud en la población, incluidas las mujeres embarazadas. Sin embargo, no existe en la actualidad un abordaje claro por el cual obtener la contribución de cada uno, así como las consecuencias de su interacción sobre los nacimientos prematuros. Además, no se han obtenido resultados contradictorios: se ha observado en diferentes trabajos como la inclusión de los contaminantes modificaba la estimación del efecto de la temperatura (Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012). En el presente trabajo no ha sido así, conforme se había reportado previamente en otros estudios (Basu et al. 2010). Es necesario tener en cuenta que estos resultados no descartan que los contaminantes atmosféricos tengan un efecto por sí solos sobre el riesgo de parto prematuro. En estudios anteriores se ha observado que el efecto de los contaminantes se establece para ventanas temporales mayores, desde el último mes hasta por trimestres (Llop et al. 2010; Olsson et al.

2013; Stieb et al. 2012). Por otra parte, en el presente trabajo se incluyeron en el modelo como el promedio de los niveles diarios registrados durante las tres semanas anteriores al nacimiento como abordaje más sencillo y conservador. Con dicho indicador promedio se produce una suavización de los niveles de contaminantes, por lo que no se puede evaluar el efecto de los picos de contaminación o de las variaciones más a corto plazo. Además, la mayor dificultad en este tipo de estudios es evaluar la heterogeneidad en la exposición individual, que en el caso de la contaminación atmosférica es posible que sea mayor que para la temperatura. Cabe destacar además que dichos niveles corresponden a los valores medios diarios obtenidos a partir de los registros horarios recogidos en 5 monitores ubicados en la ciudad de Valencia. Por ello, no se ha podido reflejar en el análisis la potencial heterogeneidad existente en los niveles de exposición en diferentes zonas del área de estudio (por ejemplo, el centro de la ciudad con respecto a los municipios cercanos). Sería conveniente realizar en un paso adicional un análisis exploratorio del efecto propio de los contaminantes atmosféricos sobre el riesgo de prematuridad, incluyendo la temperatura como variable explicativa en el modelo, y así determinar su verdadero papel como factores de riesgo.

Limitaciones del análisis estadístico realizado

Es necesario tener en cuenta que en el presente trabajo se ha evaluado la exposición para la totalidad del mes de mayo, pero sin embargo los nacimientos prematuros fueron incluidos a partir de la tercera semana de este mismo mes. Es debido a que el propio programa estadístico obliga a delimitar un periodo de estudio común para ambos elementos, es decir, para las variables de exposición y evento, que en este caso es el de la estación cálida (mayo a septiembre). Dado que evaluamos el efecto retardado de la exposición a temperaturas elevadas de hasta tres semanas, todos aquellos nacimientos prematuros que se produjeron antes de la última semana de mayo no disponen de datos completos de temperaturas diarias en la ventana de exposición, como se muestra en la Figura 7.3. Esto se traduciría en que en el presente análisis no ha sido posible evaluar el efecto a más corto plazo de las exposiciones más tempranas de la estación cálida, es decir, los nacimientos prematuros producidos durante las tres primeras semanas de mayo que podrían estar asociados a temperaturas elevadas a corto plazo.

Resumen - Futuros pasos

Los resultados obtenidos respecto a la relación entre prematuridad y las temperaturas extremas hasta la fecha aún no se consideran concluyentes, ya que aunque en general se observa una asociación positiva, en algunos casos las conclusiones obtenidas son de diferente naturaleza e incluso contrapuestos, con efectos en diferentes ventanas de exposición y de magnitud variable. De hecho, se trata de un tema de investigación relativamente nuevo, si se compara con los estudios sobre el efecto del calor/frío y el aumento de los ingresos hospitalarios y/o la mortalidad en todas las edades.

Se cree que dichas diferencias en el efecto estimado se deben por una parte a la diversidad de diseños y características de los estudios. Se han evaluado diferentes ventanas temporales (desde una semana a un mes, e incluso por trimestres de gestación), se han utilizado metodologías estadísticas y tipos de estudios epidemiológicos diferentes (series temporales, estudios case-crossover, análisis de supervivencia), así como criterios de inclusión de la población de estudio y variables confusoras utilizadas. Incluso se han analizado diferentes indicadores de temperatura para evaluar el efecto del calor.

Además, una fuente importante de heterogeneidad de los resultados es la diferente naturaleza de las propias poblaciones estudiadas. Es decir, se considera que cada una de las poblaciones está adaptada a unas condiciones climáticas y en cada país se dan una serie de condiciones socioeconómicas, de asistencia sanitaria, etc. Todo ello puede condicionar el riesgo de base de prematuridad de una población específica.

Por todo ello, con el fin de obtener en el futuro evidencias concluyentes sobre el efecto de la temperatura sobre las mujeres embarazadas es necesaria la realización de nuevos estudios en otras localizaciones e incluso trabajos en el que intervengan diferentes poblaciones, y a su vez, aplicar en ellos criterios comunes de diseño de estudio y de análisis.

Asimismo, sería interesante profundizar en próximos trabajos acerca de la asociación del calor con otros resultados en salud sobre la población embarazada

como el bajo peso al nacer o la mortalidad peri o neonatal, incluso la aparición de malformaciones congénitas y mortalidad de la madre en el momento del parto.

En este trabajo han quedado por clarificar determinados aspectos como el efecto confusor o modificador de los niveles de contaminación atmosférica en el efecto principal de la temperatura, principalmente debido a las dificultades analíticas que comportan por la complejidad de las relaciones entre ambos elementos y su distribución en el tiempo. Podría ser de interés el diseño de nuevas metodologías para poder evaluar mejor la contribución de cada factor de riesgo ambiental, así como la presencia de interacciones entre ambos componentes.

Además, como se ha mencionado anteriormente, sería de gran utilidad la obtención de información sobre la diferente susceptibilidad frente al calor de cada subpoblación de embarazadas en función de sus características socioeconómicas con el objetivo de diseñar planes de prevención más específicos y acordes a las necesidades de cada uno. Hasta la fecha no se ha evaluado el papel como modificador del efecto del calor de aspectos como el hábito tabáquico (materno) o nivel de exposición al humo de tabaco ambiental, así como el tipo de vivienda, el uso de aire acondicionado o el trabajo. Podría aportar información de valor para un mejor abordaje del efecto de las temperaturas sobre esta población susceptible. Sin embargo, para ello es necesario realizar estudios con una población mayor que permita el análisis en cada subgrupo, o incluso, aplicar otro tipo de diseños epidemiológicos como los estudios case-crossover que son más adecuados para evaluar el papel como modificadores de efecto de cada una de las características maternas y del neonato seleccionadas.

Importancia en Salud Pública

En el ámbito de la salud pública, la relación entre nacimientos prematuros y los eventos extremos de temperatura está cobrando mayor interés en la actualidad. A continuación se enumera las que se podrían considerar las principales razones de ello:

1. Reducción en el número de nacimientos prematuros para reducir la tasa de mortalidad infantil

Reducir en dos tercios la mortalidad infantil para el año 2015 es el Objetivo de Desarrollo del Milenio número 4 establecido en la Cumbre del Milenio de la Organización de las Naciones Unidas celebrada en septiembre del año 2000. Como se muestra en la Figura 7.4, dicho objetivo a día de hoy se encuentra lejos de ser alcanzable. Cabe destacar que dos quintas partes de las muertes en menores de 5 años se producen durante el periodo neonatal, por lo que se considera crucial focalizar esfuerzos en reducir o mitigar las causas de mortalidad durante este periodo de vida inicial para conseguir un descenso general en las tasas de mortalidad mundial infantil, y especialmente en los países desarrollados. A este respecto, la prematuridad es la principal causa de muerte en el periodo neonatal y la segunda en niños menores de 5 años. Por tanto, desde los más importantes entes internacionales en materia de salud se considera la reducción de la tasa de prematuridad como uno de los puntos clave a abordar para la consecución del objetivo de disminución de la mortalidad infantil. De hecho, dentro de la OMS, y más concretamente desde La Alianza para la Salud de la Madre, el Recién Nacido y el Niño, se ha diseñado y llevado a cabo un informe de Acción Global sobre los Nacimientos Prematuros denominado 'Nacidos demasiado pronto' (March of Dimes, et al. 2012) en el que se detalla un plan con las acciones necesarias a fin de reducir el número de muertes y de nacimientos prematuros, y cuya misión final es la de contribuir en la consecución del Objetivo del Milenio número 4.

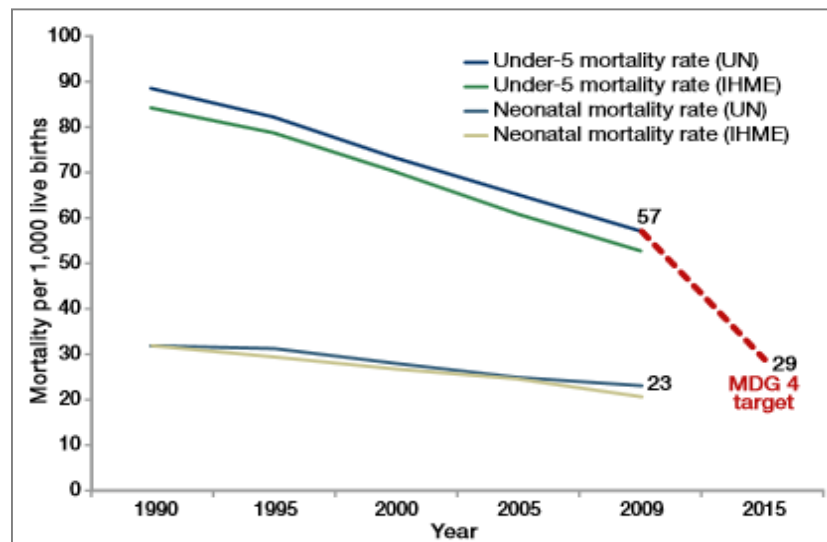


Figura 7.4. Progreso del Objetivo de Desarrollo del Milenio 4. Extraída de *Born Too Soon Report* (March of Dimes, et al. 2012)

A pesar de ser España uno de los países europeos con menor tasa de mortalidad infantil, es uno de los que presenta un porcentaje mayor de nacimientos prematuros. Además, conforme se ha mencionado anteriormente, parece existir un tendencia de aumento de dicha tasa, y que incluso se encuentra por encima de la media de los países desarrollados (Blencowe et al. 2012). Se cree que una de las principales causas es que, según los datos recogidos por el proyecto europeo Euro-Peristat, las mujeres españolas son de las europeas que más tarde se incorporan a la maternidad, y que además España presenta los porcentajes más altos de partos múltiples de toda Europa y un mayor uso de métodos de reproducción asistida (www.europeristat.com). Y finalmente, mencionar que hoy en día los nacimientos prematuros suponen uno de los principales motivos de hospitalización en niños menores de 5 años en España (<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>).

2. Consecuencias a nivel económico y social de un nacimiento prematuro

Dado el contexto actual de crisis económica, es importante hacer una breve mención al gasto sanitario derivado de un nacimiento prematuro. Según los datos más recientes publicados por el Ministerio de Sanidad para el año 2011, los nacimientos prematuros con un peso menor de 750g suponen la segunda causa de ingreso hospitalario con mayor coste medio estimado, con un valor medio de 102.602 euros

por proceso. Además, de entre las 20 causas con mayor coste hasta 7 están asociadas a procesos durante la época neonatal y derivadas de nacimientos no a término (<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>). Suponen un elevado uso de recursos hospitalarios dado que se ha estimado que los ingresos hospitalarios de los neonatos tienen una estancia media de 20 días.

En un informe realizado por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos estimaron el gasto medio por nacimiento prematuro de 51.000 dólares (Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes 2007). Gilbert et al. (2003) calcularon que un gasto hospitalario por paciente de hasta 202.700 dólares para neonatos de 25 semanas de gestación, 46.400 dólares si tenían una edad gestacional de 30 semanas, y descendía hasta 1.100 dólares si el bebé nacía a término. Mangham et al. (2009) estimaron en un estudio realizado en Inglaterra y Gales que el gasto extra por bebé prematuro que sobrevive hasta los 18 años con respecto a un bebé nacido a término es de 22.885 libras. Además, durante los primeros años de vida un bebé prematuro deberá estar sometido a continuas revisiones, lo que supone un gasto sanitario añadido. Es más probable que durante su infancia, principalmente en los dos primeros años de vida, aumente la frecuencia de hospitalizaciones y visitas médicas por una mayor incidencia de patologías derivadas de su estado de salud generalmente más delicado (Petrou 2005).

Los padres deben hacer frente a diferentes gastos asociados a la mayor frecuencia de hospitalización y atención médica de sus hijos con un aumento de los costes por traslados, bajas laborales, reducción de horas de trabajo, tratamiento médico de los propios familiares por patologías como depresión y decaimiento, así como para las empresas una disminución de la productividad laboral (Hodek et al. 2011). Por otra parte, el nacimiento de un bebé prematuro supone una carga para los familiares no sólo a nivel económico, sino también emocional. Se ha observado que las madres son más susceptibles a sufrir estrés psicológico y depresión durante los primeros años de vida del recién nacido (Meyer et al. 1995; Zanardo et al. 2011).

El tener una vida normal supone un hándicap para los mismos niños que nacieron de forma prematura, ya que se ha observado que presentan limitaciones con respecto a su funcionamiento físico, emocional y social (por ejemplo, alteraciones en los hábitos alimentarios, habilidades motoras, capacidad de comunicación, etc.) (Anderson et al. 2003; Escobar et al. 2006; Theunissen et al. 2001; Zwicker & Harris

2008). Todo ello comportará la aparición de secuelas durante la etapa adolescente y adulta que marcarán su vida social y laboral (Hodek et al. 2011).

En definitiva, todo ello es muestra de las importantes repercusiones que tiene un nacimiento prematuro no sólo desde el punto de vista del gasto sanitario extra que conlleva para los entes públicos y para los propios familiares, sino también las consecuencias en materia de salud para el propio bebé y de su entorno. Además, las cifras económicas se deberían considerar no tanto desde el punto de vista del gran coste económico que supone un bebé prematuro para el sistema sanitario, sino lo que se podría ahorrar si se disminuyera la frecuencia de ingresos de neonatos derivados de un nacimiento prematuro.

3. Importancia de los factores de riesgo ambientales – los eventos extremos meteorológicos sobre la salud del niño/a y de la madre

En una reciente revisión se llegaba a la conclusión de que existen evidencias de una mayor influencia del ambiente frente al componente genético de la madre o del propio feto asociado a la aparición de complicaciones durante la gestación sobre la determinación de la edad de gestación (York et al. 2013). Además, cabe destacar que las características del medio ambiente o su exposición a éste son susceptibles de ser modificables por el ser humano, a diferencia del material genético que forman parte del organismo. Es por ello que en la actualidad existe un creciente interés en el estudio de los factores de riesgo ambientales como la contaminación ambiental y las temperaturas extremas que pueden afectar a la salud de la mujer embarazada provocando un aumento en el riesgo de parto prematuro.

Paralelamente, se está invirtiendo una cantidad de recursos importante en el estudio de los efectos de los eventos extremos meteorológicos sobre la salud humana ya que las predicciones del IPCC más actualizadas hasta el momento auguran un incremento en la frecuencia e intensidad de éstos en el futuro como consecuencia del cambio climático (Trenberth et al. 2007). Multitud de estudios publicados hasta la fecha abordan la asociación entre temperaturas extremas y un incremento de la mortalidad y morbilidad hospitalaria en población general, e incluso en grupos vulnerables previamente identificados. El objetivo final de las investigaciones es proporcionar evidencias concluyentes a los diferentes entes gubernamentales para la realización de

planes de prevención frente a las temperaturas extremas cada vez más eficientes. Principalmente se pretende diseñar y focalizar programas específicos hacia los grupos de población más vulnerables, entre los que no se encuentran las mujeres embarazadas, con medidas de prevención que mejor se ajusten a las condiciones de vida y a las actividades cotidianas de cada uno de ellos, y a su vez, conseguir que la información alcance a éstos de la manera más clara y con la mayor antelación posible.

A este respecto, es necesaria la realización de futuras investigaciones sobre el efecto de la temperatura en el riesgo de parto prematuro y en el desarrollo fetal en general, ya que las evidencias obtenidas hasta la fecha no se consideran concluyentes. Como se ha mostrado en los párrafos anteriores, el estudio de la asociación entre las temperaturas elevadas y la prematuridad constituye un tema actual de interés en el ámbito de la salud pública, por sus implicaciones tanto en el terreno social como económico. Por tanto, mediante futuros estudios se podrán obtener bases científicas sólidas para la realización de propuestas a los decisores de los principales entes en materia de salud considerando, además, la inclusión de las mujeres embarazadas dentro de los grupos vulnerables frente a los eventos extremos de temperatura.

8. CONCLUSIONES - CONCLUSIONS

- *En la población de estudio se obtuvo una **asociación positiva entre los nacimientos prematuros con el sexo masculino, madres jóvenes, y si procedían de Europa del Este**. Durante el periodo de estudio se produjo un **descenso tanto en el número de nacimientos totales, como en la tasa de prematuridad**, y se observa una **estacionalidad marcada en el número de nacimientos totales**, con picos máximos obtenidos durante los meses de otoño.*
- *La **exposición a temperaturas elevadas produce un efecto inmediato** con un aumento del riesgo de parto prematuro durante las tres semanas siguientes.*
- *El **riesgo de prematuridad varía en magnitud y se distribuye de forma desigual en el tiempo** en función del nivel de temperatura alcanzado y del indicador utilizado.*
- *La exposición a eventos extremos de temperatura como son las **olas de calor no produce un efecto** en el riesgo de parto prematuro.*
- *Es importante **tener en cuenta en el análisis del efecto las variaciones a corto plazo de la distribución de la edad gestacional** de la población susceptible representativa del riesgo de base de dar a luz de forma prematura.*
- *Los **niveles de contaminación atmosférica no modifican el efecto principal de las temperaturas elevadas** en el riesgo de prematuridad en la ventana temporal de exposición establecida de 3 semanas.*
- *Es necesaria la realización de **futuros trabajos para avanzar en el conocimiento** respecto al efecto de las temperaturas extremas sobre la salud de la mujer embarazada y del desarrollo fetal. De esta manera, se podrá obtener **evidencias concluyentes para la realización de propuestas** en materia de salud pública a los diferentes decisores, y con el objetivo final de diseñar **planes de prevención específicos para el grupo de población de mujeres embarazadas que podrían ser potencialmente más vulnerables**.*

- *In the present study population **preterm birth was positively associated with male gender, young mothers, and if they were from Eastern Europe.** During the study period there was a **decrease in the number of births, and the rate of prematurity, and births followed a marked seasonal trend, with peaks obtained during the autumn months.***
- ***Exposure to high temperatures triggers an immediate effect** with an increased risk of preterm birth for the next three weeks.*
- *The **risk of preterm birth varies in magnitude and is unevenly distributed over time** depending on the temperature level reached and the indicator used.*
- *Exposure to extreme temperature episodes such as **heat waves exerts no clear effect** on the risk of preterm delivery.*
- *In the analysis of the effect of temperature it is **important to consider the short-term variations in the gestational age distribution** of the susceptible population which represents the baseline risk of giving birth prematurely.*
- *The **air pollution levels do not alter the main effect of high temperatures** on the risk of preterm birth in the time window of 3 weeks after the exposure.*
- *Further research is needed to **advance knowledge about the effect of extreme temperatures on the health of pregnant woman and fetal development.** Hence, conclusive evidences should be obtained with the aim of making proposals on public health field to stakeholders, with the ultimate goal of designing specific prevention plans for the potentially vulnerable population group of pregnant women.*

9. BIBLIOGRAFÍA

- Alexander LV, Zhang X, Peterson TC, Caesar J, Gleason B, Klein Tank AMG, et al. 2006. Global observed changes in daily climate extremes of temperature and precipitation. *J Geophys Res* 111.
- Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. 2003. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA* 289:3264–3272.
- Armstrong B. 2006. Models for the relationship between ambient temperature and daily mortality. *Epidemiology* 17:624–631.
- Armstrong B. 2006. Models for the Relationship Between Ambient Temperature and Daily Mortality: *Epidemiology* 17:624–631.
- Baccini M, Biggeri A, Accetta G, Kosatsky T, Katsouyanni K, Analitis A, et al. 2008. Heat effects on mortality in 15 European cities. *Epidemiology* 19:711–719.
- Baccini M, Kosatsky T, Analitis A, Anderson HR, D'Ovidio M, Menne B, et al. 2011. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. *J Epidemiol Community Health* 65:64–70.
- Basagaña X, Sartini C, Barrera-Gómez J, Dadvand P, Cunillera J, Ostro B, et al. 2011. Heat waves and cause-specific mortality at all ages. *Epidemiology* 22:765–772.
- Basso O, Olsen J, Bisanti L, Juul S, Boldsen J. 1995. Are seasonal preferences in pregnancy planning a source of bias in studies of seasonal variation in reproductive outcomes? The European Study Group on Infertility and Subfecundity *Epidemiol* 6: 520–524.
- Basu R, Malig B, Ostro B. 2010. High ambient temperature and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 172:1108–1117.
- Basu R, Pearson D, Malig B, Broadwin R, Green R. 2012. The effect of high ambient temperature on emergency room visits. *Epidemiology* 23:813–820.
- Becker S. 1991. Seasonal patterns of births and conception throughout the world. *Adv Exp Med Biol* 286: 59–72.

- Berkowitz GS, Papiernik E. 1993. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 15: 414–443.
- Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, Smeeth L, Armstrong B. 2013. Time series regression studies in environmental epidemiology. *Int J Epidemiol* 42:1187–1195.
- Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. 2010. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression analysis of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) registry. *BMJ* 341: c3823.
- Bindoff NL, Willebrand J, Artale V, Cazenave A, Gregory J, Gulev S, et al. 2007. Observations: Oceanic Climate Change and Sea Level. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Black E, Blackburn M, Harrison G, Hoskins B, Methven J. 2004. Factors contributing to the summer 2003 European heatwave. *Weather* 59:217–223.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. 2012. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 379:2162–2172.
- Bodnar LM, Simhan HN. 2008. The prevalence of preterm birth and season of conception. *Paediatr Perinat Epidemiol* 22:538–545.
- Bosetti C, Nieuwenhuijsen MJ, Gallus S, Cipriani S, Vecchia C La, Parazzini F. 2010. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: a review of the literature. *Arch Toxicol* 84:447–460.
- Brager GS, Dear RJ de. 1998. Thermal adaptation in the built environment: a literature review. *Energy and Buildings* 27:83–96.
- Carolan-Olah M, Frankowska D. 2014. High environmental temperature and preterm birth: A review of the evidence. *Midwifery* 30:50-9.

- Castelló A, Ríó I, Sandín-Vázquez M, Bolúmar F. 2011. Shortening of gestational length among native-born and immigrants in Spain (1997-2008). *Eur J Epidemiol* 26:563–570.
- Cleveland WS. 1979. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *J Am Stat Assoc* 74:829–836.
- Cooperstock M, Wolfe RA. 1986. Seasonality of preterm birth in the Collaborative Perinatal Project: demographic factors. *Am J Epidemiol* 124: 234–241.
- Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. 2002. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol* 155: 80–87.
- D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, Donato F de', Menne B, Katsouyanni K, et al. 2010. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health* 9:37.
- Dadvand P, Basagaña X, Figueras F, Martinez D, Beelen R, Cirach M, et al. 2014. Air Pollution and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Spatiotemporal Analysis. *Am J Epidemiol* 179:200-7.
- Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Waller LA, Correa A, Marcus M, et al. 2009. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis. *Epidemiology* 20:689–698.
- Darrow LA, Strickland MJ, Klein M, Waller LA, Flanders WD, Correa A, et al. 2009b. Seasonality of birth and implications for temporal studies of preterm birth. *Epidemiology* 20:699–706.
- Dominici F, Sheppard L, Clyde M. 2003. Health Effects of Air Pollution: A Statistical Review. *Int Stat Rev* 71: 243–276.
- Donato FK de', Stafoggia M, Rognoni M, Poncino S, Caranci N, Bisanti L, et al. 2008. Airport and city-centre temperatures in the evaluation of the association between heat and mortality. *Int J Biometeorol* 52:301–310.
- Ebi KL, Semenza JC. 2008. Community-based adaptation to the health impacts of climate change. *Am J Prev Med* 35:501–507; doi:10.1016/j.amepre.2008.08.018.

- Ebi KL, Teisberg TJ, Kalkstein LS, Robinson L, Weiher RF. 2004. Heat Watch/Warning Systems Save Lives: Estimated Costs and Benefits for Philadelphia 1995–98. *Bull Am Meteorol Soc* 85:1067–1073.
- Eilers P, Rijnmond M. 1996. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Stat Sci* 11(2),89-121.
- Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. 2006. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 30:28–33.
- Fellman J, Eriksson AW. 2000. Statistical analysis of the seasonal variation in demographic data. *Hum Biol* 72: 851–876.
- Field C, Barros V, Stocker T, Qin D, Ebi K, Mastrandrea M, et al. 2012. Managing the risks of extreme events and disasters to advance climate change adaptation. A special report of Working Groups I and II of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge UK and New York USA.
- Fletcher BA, Lin S, Fitzgerald EF, Hwang S-A. 2012. Association of summer temperatures with hospital admissions for renal diseases in New York State: a case-crossover study. *Am J Epidemiol* 175:907–916.
- Flouris AD, Spiropoulos Y, Sakellariou GJ, Koutedakis Y. 2009. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. *Am J Hum Biol* 21:214–216.
- Forster P, Ramaswamy V, Artaxo P, Berntsen T, Betts R, Fahey DW, et al. 2007. Changes in Atmospheric Constituents and in Radiative Forcing. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Gasparri A, Armstrong B, Kenward MG. 2010. Distributed lag non-linear models. *Stat. Med.* 29:2224–2234.

- Gasparrini A, Armstrong B. 2010. Time series analysis on the health effects of temperature: advancements and limitations. *Environ Res* 110:633–638.
- Gasparrini A. 2011. Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package *dlnm*. *J Stat Softw* 43: 1–20.
- Gibson AT. 2007. Outcome following preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21:869–882.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75–84.
- Goodman PG, Dockery DW, Clancy L. 2004. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. *Environ Health Perspect* 112: 179–185.
- Guo Y, Jiang F, Peng L, Zhang J, Geng F, Xu J, et al. 2012. The Association between Cold Spells and Pediatric Outpatient Visits for Asthma in Shanghai, China. *PLoS One* 7:e42232.
- Guo Y, Li S, Zhang Y, Armstrong B, Jaakkola JJK, Tong S, et al. 2013. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. *Heart* 99:195–203.
- Hajat S, Sheridan SC, Allen MJ, Pascal M, Laaidi K, Yagouti A, et al. 2010. Heat-health warning systems: a comparison of the predictive capacity of different approaches to identifying dangerously hot days. *Am J Public Health* 100:1137–1144.
- Hastie T, Tibshirani RJ. 1990. *Generalized additive models*. Chapman & Hall, New York.
- Heslop P, Smith GD, Metcalfe C, Macleod J, Hart C. 2002. Sleep duration and mortality: The effect of short or long sleep duration on cardiovascular and all-cause mortality in working men and women. *Sleep Med* 3: 305–314.
- Hodek J-M, Schulenburg J-M von der, Mittendorf T. 2011. Measuring economic consequences of preterm birth - Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers. *Health Econ Rev* 1:6.

- Hort KP. 1987. Seasonal variation of birthweight in Bangladesh. *Ann Trop Paediatr* 7: 66–71.
- Hunsberger S, Albert PS, Follmann DA, Suh E. 2002. Parametric and semiparametric approaches to testing for seasonal trend in serial count data. *Biostat* 3:289–298.
- Institut de Veille Sanitaire. 2005. Impact sanitaire de la vague de chaleur de l'été 2003: synthèse des études disponibles en août 2005. *BEH* n° 19-20-2006.
- Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. 2007. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. R.E. Behrman and A.S. Butler (eds). National Academies Press (US), Washington (DC).
- Iñiguez C, Ballester F, Ferrandiz J, Pérez-Hoyos S, Sáez M, López A, et al. 2010. Relation between temperature and mortality in thirteen Spanish cities. *Int J Environ Res Public Health* 7:3196–3210.
- IPCC, 2007. Summary for Policymakers. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon, S., D. Qin, M. Manning, Z. Chen, M. Marquis, K.B. Averyt, M. Tignor and H.L. Miller (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Kalkstein LS, Valimont KM. 1986. An Evaluation of Summer Discomfort in the United State Using a Relative Climatological Index. *Bull Am Meteorol Soc* 67:842–848.
- Keller CA, Nugent RP. 1983. Seasonal patterns in perinatal mortality and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 118: 689–698.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Muller KE. 2008. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Brooks/Cole, Australia; Belmont, CA.
- Kovats RS, Hajat S. 2008. Heat stress and public health: a critical review. *Annu Rev Public Health* 29:41–55.

- Laaidi K, Zeghnoun A, Dousset B, Bretin P, Vandentorren S, Giraudet E, et al. 2012. The impact of heat islands on mortality in Paris during the August 2003 heat wave. *Environ Health Perspect* 120:254–259.
- Lajinian S, Hudson S, Applewhite L, Feldman J, Minkoff HL. 1997. An association between the heat-humidity index and preterm labor and delivery: a preliminary analysis. *Am J Public Health* 87: 1205–1207.
- Lam DA, Miron JA. 1991. Seasonality of births in human populations. *Soc Biol* 38: 51–78.
- Lam DA, Miron JA. 1994. Global patterns of seasonal variation in human fertility. *Ann NY Acad Sci* 709: 9–28.
- Le Treut H, Somerville R, Cubasch U, Ding Y, Mauritzen C, Mokssit A, et al. 2007. Historical Overview of Climate Change. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Lee SJ, Hajat S, Steer PJ, Filippi V. 2008. A time-series analysis of any short-term effects of meteorological and air pollution factors on preterm births in London, UK. *Environ Res* 106:185–194.
- Lee SJ, Steer PJ, Filippi V. 2006. Seasonal patterns and preterm birth: a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG Int. J. Obstet Gynaecol* 113: 1280–1288.
- Lemke P, Ren J, Alley RB, Allison I, Carrasco J, Flato G, et al. 2007. Observations: Changes in Snow, Ice and Frozen Ground. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.

- Leone M, D'Ippoliti D, Sario M De, Analitis A, Menne B, Katsouyanni K, et al. 2013. A time series study on the effects of heat on mortality and evaluation of heterogeneity into European and Eastern-Southern Mediterranean cities: results of EU CIRCE project. *Environ Health* 12:55.
- Levine RJ. 1999. Seasonal variation of semen quality and fertility. *Scand J Work Environ Health* 25 Suppl 1: 34–37; discussion 76–78.
- Lin S, Hsu W-H, Zutphen AR Van, Saha S, Lubber G, Hwang S-A. 2012. Excessive heat and respiratory hospitalizations in New York State: estimating current and future public health burden related to climate change. *Environ Health Perspect* 120:1571–1577.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. 2012. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379:2151–2161.
- Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M, Iñiguez C. 2010. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environ Res* 110:778–785.
- Lowe D, Ebi KL, Forsberg B. 2011. Heatwave early warning systems and adaptation advice to reduce human health consequences of heatwaves. *Int J Environ Res Public Health* 8:4623–4648.
- Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. 2009. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 123:e312–327.
- Manten GTR, Sikkema MJ, Voorbij HAM, Visser GHA, Bruinse HW, Franx A. 2007. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy* 26:39–50.
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012
- Matsuda S, Kahyo H. 1998. Geographic differences in seasonality of preterm births in Japan. *Hum Biol* 70: 919–935.

- McCullagh P, Nelder JA. 1989. Generalized linear models. Chapman and Hall, London; New York.
- Meehl GA, Stocker TF, Collins WD, Friedlingstein P, Gaye AT, Gregory JM, et al. 2007. Global Climate Projections. In: Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Meyer EC, Garcia Coll CT, Seifer R, Ramos A, Kilis E, Oh W. 1995. Psychological distress in mothers of preterm infants. *J Dev Behav Pediatr* 16: 412–417.
- Michelozzi P, Donato FK de', Bargagli AM, D'Ippoliti D, Sario M De, Marino C, et al. 2010. Surveillance of summer mortality and preparedness to reduce the health impact of heat waves in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 7:2256–2273.
- Murphy DJ. 2007. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21:773–789.
- Okun ML, Coussons-Read ME. 2007. Sleep disruption during pregnancy: how does it influence serum cytokines? *J Reprod Immunol* 73:158–165.
- Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. 2009. How Disturbed Sleep May Be a Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes A Hypothesis. *Obstet Gynecol Surv* 64:273–280.
- Olsson D, Mogren I, Forsberg B. 2013. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open* 3.
- OMS. 1977. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56: 247–253.
- OMS. 2008. Heat-health action plans. World Health Organization. Geneva.
- OMS. 2011. The social dimensions of climate change. World Health Organization. Geneva

- OMS. 2012. Atlas of health and climate. World Health Organization. Geneva
- Pascal M, Laaidi K, Ledrans M, Baffert E, Caserio-Schönemann C, Tertre A Le, et al. 2006. France's heat health watch warning system. *Int J Biometeorol* 50:144–153.
- Pascal M, Viso AC, Medina S, Delmas MC, Beaudeau P. 2012. How can a climate change perspective be integrated into public health surveillance? *Public Health* 126:660–667.
- Pearce MS, Glinianaia SV, Ghosh R, Rankin J, Rushton S, Charlton M, et al. 2012. Particulate matter exposure during pregnancy is associated with birth weight, but not gestational age, 1962-1992: a cohort study. *Environ Health* 11:13.
- Peña Sánchez de Rivera D. 1993. Estadística: modelos y métodos. Alianza, Madrid.
- Pereira G, Cook A, Haggard F, Bower C, Nassar N. 2012. Seasonal variation in fetal growth: accounting for sociodemographic, biological, and environmental exposures. *Am J Obstet. Gynecol* 206:74.e1–7.
- Petrou S. 2005. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 112 Suppl 1:10–15.
- Pirard P, Vandentorren S, Pascal M, Laaidi K, Tertre A Le, Cassadou S, et al. 2005. Summary of the mortality impact assessment of the 2003 heat wave in France. *Euro Surveill.* 10: 153–156.
- Porter KR, Thomas SD, Whitman S. 1999. The relation of gestation length to short-term heat stress. *Am J Public Health* 89: 1090–1092.
- Räisänen S, Gissler M, Saari J, Kramer M, Heinonen S. 2013. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births - register-based analysis of 1,390,742 singleton births. *PLoS One* 8:e60660.
- Rayco-Solon P, Fulford AJ, Prentice AM. 2005. Differential effects of seasonality on preterm birth and intrauterine growth restriction in rural Africans. *Am J Clin Nutr* 81: 134–139.
- Reid CE, O'Neill MS, Gronlund CJ, Brines SJ, Brown DG, Diez-Roux AV, et al. 2009. Mapping Community Determinants of Heat Vulnerability. *Environ Health Perspect* 117:1730–1736.

- Robine J-M, Cheung SLK, Roy S Le, Oyen H Van, Griffiths C, Michel J-P, et al. 2008. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *C R Biol* 331:171–178..
- Robine J-M, Cheung SLK, Roy S Le, Oyen H Van, Griffiths C, Michel J-P, et al. 2008. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *Comp Rendus Biol* 331:171–178..
- Roenneberg T, Aschoff J. 1990. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J Biol Rhythms* 5: 195–216.
- Ruff CB. 1994. Morphological adaptation to climate in modern and fossil hominids. *Am J Phys Anthropol* 37:65–107.
- Sauerborn R, Ebi K. 2012. Climate change and natural disasters: integrating science and practice to protect health. *Glob Health Action* 5: 1–7.
- Schifano P, Lallo A, Asta F, Sario M De, Davoli M, Michelozzi P. 2013. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ Int* 61C:77–87.
- Schifano P, Leone M, Sario M De, Donato F de', Bargagli AM, D'Ippoliti D, et al. 2012. Changes in the effects of heat on mortality among the elderly from 1998-2010: results from a multicenter time series study in Italy. *Environ Health* 11:58.
- Schimek MG. 2009. Semiparametric penalized generalized additive models for environmental research and epidemiology. *Environmetrics* 20:699–717.
- Schwartz J. 2000a. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 151: 440–448.
- Schwartz J. 2000b. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 11: 320–326.
- Schwartz J. 2005. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. *Epidemiology* 16: 67–72.
- Simón F, Lopez-Abente G, Ballester E, Martínez F. 2005. Mortality in Spain during the heat waves of summer 2003. *Euro Surveill* 10: 156–161.

- Solomon S, Qin D, Manning M, Alley RB, Berntsen T, Bindoff NL, et al. 2007. Technical Summary. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, et al. 2006. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 17:315–323.
- Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 117:100–111.
- Strand LB, Barnett AG, Tong S. 2011. The influence of season and ambient temperature on birth outcomes: a review of the epidemiological literature. *Environ Res* 111:451–462.
- Strand LB, Barnett AG, Tong S. 2012. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am J Epidemiol* 175:99–107.
- Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, Kaam AH van, Wassenaer AG van, et al. 2011. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 205:374.e1–9.
- Theunissen NC, Veen S, Fekkes M, Koopman HM, Zwinderman KA, Brugman E, et al. 2001. Quality of life in preschool children born preterm. *Dev Med Child Neurol* 43: 460–465.
- Thompson JMD, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. 2006. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20:182–187.
- Tian Z, Li S, Zhang J, Jaakkola JJK, Guo Y. 2012. Ambient temperature and coronary heart disease mortality in Beijing, China: a time series study. *Environ Health* 11:56.

- Tobias A, Armstrong B, Zuza I, Gasparrini A, Linares C, Diaz J. 2012. Mortality on extreme heat days using official thresholds in Spain: a multi-city time series analysis. *BMC Public Health* 12:133.
- Tobías A, Sáez Zafra M. 2004. Time-series regression models to study the short-term effects of environmental factors on health. Girona: Universitat de Girona. Departament d'Economia.
- Trenberth KE, Jones PD, Ambenje P, Bojariu R, Easterling D, Klein Tank A, et al. 2007. Observations: Surface and Atmospheric Climate Change. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Qin D, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
- Turner LR, Barnett AG, Connell D, Tong S. 2012. Ambient temperature and cardiorespiratory morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 23:594–606.
- Uriel E. 2000. Introducción al análisis de series temporales. Paraninfo.
- Wahba G. 1990. *Spline Models for Observational Data*. SIAM.
- Wang J, Williams G, Guo Y, Pan X, Tong S. 2013. Maternal exposure to heatwave and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*.
- Wells JCK, Cole TJ. 2002. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *Am J Phys Anthropol* 119:276–282.
- Wells JCK. 2002. Thermal environment and human birth weight. *J Theor Biol* 214:413–425.
- WMO. 2013. *The Global Climate 2001 - 2010: A decade of climate extremes*. World Meteorological Organization. Geneva.
- Wolf J, Armstrong B. 2012. The association of season and temperature with adverse pregnancy outcome in two German states, a time-series analysis. *PLoS ONE* 7:e40228.

- Wood SN. 2006. Generalized additive models: an introduction with R. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL.
- Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. 2011. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 127:e622–629.
- Xu Z, Etzel RA, Su H, Huang C, Guo Y, Tong S. 2012. Impact of ambient temperature on children's health: a systematic review. *Environ Res* 117:120–131.
- Xu Z, Sheffield PE, Su H, Wang X, Bi Y, Tong S. 2013. The impact of heat waves on children's health: a systematic review. *Int J Biometeorol*.
- York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss JF 3rd. 2013. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.
- Yu W, Mengersen K, Wang X, Ye X, Guo Y, Pan X, et al. 2012. Daily average temperature and mortality among the elderly: a meta-analysis and systematic review of epidemiological evidence. *Int J Biometeorol* 56:569–581.
- Zanardo V, Gambina I, Begley C, Litta P, Cosmi E, Giustardi A, et al. 2011. Psychological distress and early lactation performance in mothers of late preterm infants. *Early Hum Dev* 87:321–323.
- Zanobetti A, Schwartz J. 2008. Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 177:184–189.
- Zanobetti A, Wand MP, Schwartz J, Ryan LM. 2000. Generalized additive distributed lag models: quantifying mortality displacement. *Biostat*. 1:279–292.
- Zeger SL, Irizarry R, Peng RD. 2006. On Time Series Analysis of Public Health and Biomedical Data. *Annu Rev Public Health* 27:57–79.
- Zhao Q, Liang Z, Tao S, Zhu J, Du Y. 2011. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study. *Environ Health* 10:2.
- Zwicker JG, Harris SR. 2008. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics* 121:e366–376.

10. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1.1. Resumen de los cambios observados respecto a los eventos extremos desde 1951 (Sauerborn & Ebi 2012).

Tabla 1.2. Temperaturas máximas y mínimas umbrales (únicos para toda la región).

Tabla 1.3. Resumen de los principales resultados de los estudios sobre estacionalidad de los nacimientos prematuros. Los ocho primeros estudios fueron realizados en países desarrollados, y los tres últimos en países en vías de desarrollo.

Tabla 1.4. Resumen de las principales características y resultados de los artículos publicados sobre prematuridad y exposición a temperaturas elevada.

Tabla 1.5. Grupos de trabajo establecidos dentro del proyecto PHASE.

Tabla 5.1. Variables disponibles en la base de datos del registro MetaB.

Tabla 5.2. Porcentaje de valores perdidos de cada variable por año (1996-2010) en la base de datos completa de MetaB para el total de nacimientos en la Comunidad Valenciana.

Tabla 5.3. Listado de municipios incluidos en la zona metropolitana de Valencia.

Tabla 5.4. Listado de hospitales incluidos en zona metropolitana de Valencia.

Tabla 5.5. Resumen de las especificaciones seleccionadas para los términos de la base cruzada y de las ecuaciones de regresión finales para cada indicador de temperatura.

Tabla 6.1. Resumen de los estadísticos descriptivos de las características principales de los neonatos incluidos en el estudio, en el periodo completo 2006-2010 y la época cálida.

Tabla 6.2. Estadísticos descriptivos de las características de maternas para el periodo completo y la estación cálida.

Tabla 6.3. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de los nacimientos en cada centro y por tipo de centro durante ambos periodos.

Tabla 6.4. Resultados del análisis de asociación entre prematuridad y características de los nacimientos (en ambos periodos)

Tabla 6.5. Resumen de la frecuencia de nacimientos (totales y prematuros) y de la tasa media de nacimientos prematuros por año.

Tabla 6.6. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al nacer por año en el total de nacimientos y en los prematuros.

Tabla 6.7. Estadísticos descriptivos del peso al nacer por año en el total de nacimientos y en los prematuros.

Tabla 6.8. Frecuencias relativas y absolutas anuales de los nacimientos (totales y prematuros) diferenciando por sexo durante el periodo de estudio.

Tabla 6.9. Estadísticos descriptivos de la edad materna en el total de nacimientos y en los prematuros por año del periodo de estudio

Tabla 6.10. Estadísticos descriptivos para la edad materna por categorías (<25 años, entre 25 y 35 años, y >35 años), y variación de la edad en el continuo dentro de cada una de ellas por año durante el periodo de estudio (total de nacimientos y nacimientos prematuros).

Tabla 6.11. Estadísticos descriptivos para país de origen de la madre (española/no española; grupo de países; desarrollado/no desarrollado) por año del periodo de estudio (total de nacimientos y prematuros).

Tabla 6.12. Estadísticos descriptivos para cada hospital y tipo de centro del total de nacimientos y prematuros por año del periodo de estudio.

Tabla 6.13. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de los nacimientos (totales y prematuros) por mes.

Tabla 6.14. Estadísticos descriptivos de las variables meteorológicas. Estación meteorológica Aeropuerto de Manises 2006-2010

Tabla 6.15. Análisis de la correlación entre las diferentes variables meteorológicas (coeficiente de correlación de Pearson). Estación meteorológica Aeropuerto de Manises 2006-2010

Tabla 6.16. Estadísticos descriptivos de las variables meteorológicas. Estación meteorológica Aeropuerto de Manises estación cálida 2006-2010

Tabla 6.17. Coeficientes de correlación de Pearson para cada par de variables meteorológicas. Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010)

Tabla 6.18. Frecuencias absolutas (N) y relativas (%) de episodios de ola de calor utilizando los percentiles de las distribuciones anuales y mensuales.

Tabla 6.19. Estadísticos descriptivos de los niveles de contaminantes atmosféricos durante el periodo 2006-2008

Tabla 6.20. Coeficientes de correlación de Pearson para cada par de contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas principales en las series completas (negro) y en la estación cálida (gris) durante el periodo 2006-2008.

Figuras

Figura 1.1. Cambios observados en (a) temperatura global de la superficie de la Tierra, (b) nivel del mar, (c) cubierta de nieve en el hemisferio norte. Todas las diferencias son relativas a la tendencia a largo plazo estimada a partir de las observaciones en el periodo 1961-1990. Las curvas de suavizado representan los valores medios por década, mientras que los círculos son los valores anuales.(Extraído de IPCC 2007)

Figura 1.2. Resumen de las contribuciones estimadas al calentamiento global en términos de forzamiento radiativo de los principales elemento que contribuyen al efecto invernadero. (Extraído de IPCC 2007)

Figura 1.3. Variación de la temperatura de la superficie terrestre con respecto a la tendencia a largo plazo estimada a partir de las observaciones en el periodo 1961-1990. Se muestra las tendencias estimadas a partir de las observaciones en diferentes periodos (Extraída de (IPCC 2007)).

Figura 1.4. Temperatura media por década (valor medio combinado de la temperatura del aire y de la superficie terrestre). La línea horizontal señala el valor medio de la temperatura estimado a largo plazo con los valores registrados durante 1961 a 1990 (14°C)(WMO 2013)

Figura 1.5. Tendencia observada durante el periodo 1951-2003 de la frecuencia de episodios extremos de temperatura, definidos como los valores por encima o por debajo del percentil 90 y 10 respectivamente de las temperaturas registrada en la serie 1961-1990. (Adaptado de (Alexander et al. 2006)

Figura 1.6. Funciones de distribución de probabilidad anual para índices de temperatura en diferentes intervalos de tiempo: desde 1901 hasta 1950 (negro), desde 1951 hasta 1978 (azul) y desde 1979 hasta 2003 (rojo). El eje x representa el porcentaje de tiempo durante el año en el que los indicadores de temperatura estaban por debajo del percentil 10 para las noches frías (izquierda) o por encima del percentil 90 para las noches cálidas (derecha).(Alexander et al. 2006)

Figura 1.7. Serie temporal de la temperatura media durante el verano de 2003 recogida en diferentes puntos de Europa. La línea discontinua corresponde a la tendencia obtenida a partir de la media de cada valor diario durante el periodo 1958-2002(Black et al. 2004).

Figura 1.8. Frecuencia diaria de muertes estandarizada por regiones de 16 países europeos entre el 3 y el 16 de agosto de 2003 (1 corresponde a la mediana del número de muertes; 2 significa dos veces la mediana del número de muertes).(Robine et al. 2008)

Figura 1.9. División termoclimática de la Comunidad Valenciana.

Figura 1.10. Ejemplo de la información publicada en la web de CEAMET sobre la predicción de los niveles de alerta frente Olas de Calor en la Comunidad Valenciana (<http://www.ceam.es/ceamet/vigilancia/temperatura/temperatura.html>).

Figura 1.11. Esquema de actuación frente alerta de nivel alto o extremo.

Figura 1.12. Tríptico distribuido a la población con información sobre las medidas de prevención frente a las Olas de Calor para la Comunidad Valenciana.

Figura 1.13. Esquema conceptual de la relación entre embarazo y temperatura. En negrita se señalizan los puntos que se van a tratar en el presente trabajo.

Figura 1.14. Número de nacimientos prematuros por grupos de países (Blencowe et al. 2012).

Figura 1.15. Esquema-resumen de los elementos involucrados en el estrés por calor.

Figura 5.1. Folletos de información pública disponible sobre “La Prueba del Talón” y formularios de recogida de datos.

Figura 5.2. Mapa de la zona metropolitana de Valencia (por subzonas geográficas). Extraído de la página web el Ayuntamiento de Valencia ([http://www.valencia.es/ayuntamiento/estadistica.nsf/0/4F3DB68F99C6093FC125740100308921/\\$FILE/AM_Poblacione sC.pdf?OpenElement&=lang=1](http://www.valencia.es/ayuntamiento/estadistica.nsf/0/4F3DB68F99C6093FC125740100308921/$FILE/AM_Poblacione sC.pdf?OpenElement&=lang=1))

Figura 5.3. Imagen de satélite donde se delimita la Zona Metropolitana de Valencia junto con la localización geográfica del Aeropuerto de Manises.(10 de octubre 2013. Fuente: MODIS - NASA sensor, Satélite Aqua)

Figura 5.4. Probabilidad de nacer en función de la edad gestacional.

Figura 5.5. Gráfico de series temporales del número diario de mujeres embarazadas a riesgo. Curva de suavizado loess (rojo) y recta de tendencia a largo plazo (discontinua verde)

Figura 5.6. Gráfico de series temporales de la media diaria de la edad gestacional del set de embarazos a riesgo, el factor de corrección aplicado cada día (W_i), el conteo diario de mujeres embarazadas a riesgo (entre 23 y 36 semanas de gestación) o denominador original (Z_i), y denominador corregido por la distribución de la edad gestacional del mismo (Z_w). Las rectas verticales indican dos situaciones contrapuestas que se argumentan en el texto.

Figura 5.7. Esquema general del análisis de series temporales del efecto de la temperatura sobre el riesgo de prematuridad llevado a cabo en el presente trabajo

Figura 6.1. Selección de la muestra de estudio.

Figura 6.2. Distribución del peso y de la edad gestacional al nacer en el total de nacimientos (periodo completo).

Figura 6.3. Relación entre la edad gestacional y el peso al nacer en el total de nacimientos (periodo completo). Curva roja: suavizador de la tendencia.

Figura 6.4. Evolución temporal del número medio diario de nacimientos totales (arriba), prematuros (en medio) y la tasa media por mes y año (abajo) a lo largo del periodo de estudio. Morado: recta de regresión de la tendencia a largo plazo.

Figura 6.5. Edad gestacional media (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

Figura 6.6. Peso al nacer medio (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

Figura 6.7. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) por mes y año, diferenciando por sexo. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Figura 6.8. Edad materna media (con IC 95%) de los nacimientos totales y prematuros por mes y año a lo largo del periodo de estudio, con la curva de suavizado loess (naranja) y recta de la tendencia a largo plazo (morado).

Figura 6.9. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) por mes y año, diferenciando por categoría de edad materna. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Figura 6.10. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) por mes y año, diferenciando por nacionalidad de la madre (española/no española). Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Figura 6.11. Número medio diario de nacimientos (totales y prematuros) por mes y año, diferenciando por tipo de centro hospitalario de nacimiento. Recta discontinua: tendencia a largo plazo.

Figura 6.12. Estacionalidad de los nacimientos totales. Tasa observados/esperados por mes y año, y la media de todo el periodo 2006-2010.

Figura 6.13. Estacionalidad del total de nacimientos por categorías de cada característica materna y del neonato. Media de la tasa de observados/esperados por año y mes, con IC del 95%.

Figura 6.14. Estacionalidad de los nacimientos prematuros. Tasa observados/esperados por mes y año, y la media de todo el periodo 2006-2010.

Figura 6.15. Estacionalidad de los nacimientos prematuros por categorías de cada característica materna y del neonato. Media de la tasa de observados/esperados por año y mes, con IC del 95%.

Figura 6.16. Gráfico de series temporales de la temperatura media diaria. Estación meteorológica del Aeropuerto de Manises (1966-2010)

Figura 6.17. Gráfico de series temporales de las temperaturas medias, máximas y mínimas diarias. Estación meteorológica del Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Figura 6.18. Gráfico de series temporales de la temperatura seca y aparente diarias a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Figura 6.19. Gráfico de series temporales de la temperatura seca y aparente máxima y mínima diarias. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Figura 6.20. Gráfico de series temporales de los valores diarios de humedad relativa a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas, y suavizador loess del valor medio diario. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Figura 6.21. Gráfico de series temporales de los valores diarios de presión atmosférica a las 7 horas, 13 horas, 18 horas y 00 horas. Aeropuerto de Manises (2006-2010)

Figura 6.22. Gráficos de series temporales de los valores medios de las temperaturas media, máxima y mínima diarias, y suavizadores loess de estos mismos indicadores por año durante la época cálida.

Figura 6.23. Histogramas de la distribución de los valores diarios de temperatura media, máxima y mínima durante la estación cálida (2006-2010). Líneas verticales rojas: P50 año (17, 22 y 12 °C), P50 (23, 28 y 18 °C), P90 (27, 32 y 22°C) y P99 (29, 38 y 24 °C) de la estación cálida.

Figura 6.24. Histogramas de la distribución de los valores diarios de TA media, máxima y mínima durante la estación cálida (2006-2010). Líneas verticales rojas: P50 año (18, 23 y 13 °C), P50 (26, 30 y 22 °C), P90 (31, 36 y 28°C) y P99 (34, 40 y 30 °C) de la estación cálida.

Figura 6.25. Matriz de correlación entre los diferentes indicadores de temperatura (coeficiente de correlación de Pearson). Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010)

Figura 6.26. Matriz de correlación entre los diferentes indicadores de temperatura aparente (coeficiente de correlación de Pearson). Aeropuerto de Manises Estación cálida (2006-2010)

Figura 6.27. Gráficos de caja y bigotes de la temperatura aparente por mes para días con o sin ola de calor (HWm, con distribución mensual; HWa, con distribución anual).

Figura 6.28. Niveles diarios medios de NO₂ y PST, y máximos octo-horarios diarios de O₃ registrados en la zona Metropolitana de Valencia 2006-2008.

Figura 6.29. Gráfico de series temporales de los niveles diarios de los contaminantes y el promedio de los 21 días anteriores.

Figura 6.30. Gráfico de autocorrelación parcial para MAT.

Figura 6.31. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MAT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (23°C), a P50 (31°C), P90 (36°C) y P99 de la estación cálida (40°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MAT y retardo. MAT de referencia: P50 de la serie completa del año (23°C).

Figura 6.32. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para incrementos de MAT de diferentes magnitud. MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas)

Figura 6.33. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MAT.

Figura 6.34. Gráfico de autocorrelación parcial para MinT.

Figura 6.35. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MinT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (12°C), a P50 (18°C), P90 (21°C) y P99 de la estación cálida (24°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MinT y retardo. MinT de referencia: P50 de la serie completa del año (12°C).

Figura 6.36. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para incrementos de MinT de diferentes magnitud. MinT de referencia: 12°C (P50 de las series anuales completas)

Figura 6.37. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MinT.

Figura 6.38. Gráfico de autocorrelación parcial para MedT.

Figura 6.39. Izda: Riesgo de prematuridad global hasta 21 días de retardo para cada MedT. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (17°C), a P50 (23°C), P90 (26°C) y P99 de la estación cálida (29°C). Dcha: gráfico 3D, RR estimados para cada MedT y retardo. MedT de referencia: P50 de la serie completa del año (17°C).

Figura 6.40. RR estimados por retardo (retardo-específico y acumulados) para incrementos de MedT de diferentes magnitud. MedT de referencia: 17°C (P50 de las series anuales completas)

Figura 6.41. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para cada uno de los intervalos de MedT.

Figura 6.42. RR estimados por retardo (retardo-especifico y acumulados) para la exposición a un episodio de ola de calor utilizando ambas definiciones (HWa: distribución anual, HWm: distribución mensual).

Figura 6.43. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para incrementos de MAT de diferente magnitud, obtenidos mediante el modelo de regresión original (azul) y el modelo excluyendo el lag0 de la crossbasis (rojo). MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas)

Figura 6.44. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para cada uno de los intervalos de MAT, obtenidos mediante el modelo de regresión original (azul) y el modelo excluyendo el lag0 de la crossbasis (rojo).

Figura 6.45. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para incrementos de MAT de diferente magnitud, obtenidos mediante el modelo de regresión con el denominador corregido (azul) y con el modelo con el denominador original, es decir, sin corregir (rojo). MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas)

Figura 6.46. Comparación de los RR estimados por retardo (retardo-específico) para cada intervalo de MAT obtenidos mediante el modelo de regresión con el denominador corregido (azul) y con el modelo con el denominador original, es decir, sin corregir (rojo).

Figura 6.47. Comparación del riesgo de prematuridad global estimado hasta 21 días de retardo para cada MAT, con y sin contaminantes en el modelo. Líneas discontinuas: P50 de la serie completa del año (17°C), a P50 (23°C), P90 (26°C) y P99 de la estación cálida (29°C). Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

Figura 6.48. Comparación de los RR estimados por retardo para incrementos de MAT de diferentes magnitud obtenidos mediante el modelo de regresión original con cada uno de los contaminantes atmosféricos. MAT de referencia: 23°C (P50 de las series anuales completas). Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

Figura 6.49 Comparación de los RR estimados por retardo para cada intervalo de MAT obtenidos mediante el modelo de regresión original con cada uno de los contaminantes atmosféricos. Periodo de estudio: estación cálida 2006-2008.

Figura 7.1. Población total y de mujeres de 15-50 años de edad en el Área Metropolitana de Valencia. Datos extraídos del Padrón Municipal

Figura 7.2. Tasa de prematuridad población española. Datos extraídos del INE (<http://www.ine.es/>).

Figura 7.3. Ejemplificación de la restricción de nacimientos prematuros debido a la metodología estadística aplicada. Cada franja corresponde a un nacimiento: en verde aquellos con la ventana de exposición completa y por tanto incluidos en el análisis, y en rojo los excluidos por no tener los datos de exposición completos de las 3 semanas anteriores al nacimiento.

Figura 7.4. Progreso del Objetivo de Desarrollo del Milenio 4. Extraída de Born Too Soon Report

11. ANEXO

Original article (Submitted to Epidemiology Journal)

Title: Exposure to elevated temperatures and risk of preterm birth in Valencia, Spain

Authors: Ana M Vicedo-Cabrera^{1,2}, Carmen Iñiguez^{2,3,1}, Carmen Barona^{4,1}
Ferran Ballester^{3,2,1}

Affiliations:

1. Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health CIBERESP, Spain.
2. Center for Public Health Research (CSISP) - FISABIO, Valencia, Spain.
3. Faculty of Nursing, University of Valencia, Valencia, Spain.
4. Department of Health, General Directorate of Public Health, Generalitat Valenciana, Valencia, Spain.

Corresponding author:

Ferran Ballester

Faculty of Nursing, University of Valencia and Center for Public Health Research (CSISP) - FISABIO, Valencia, Spain

Avda Catalunya 21. 46020 Valencia, Spain

Tel: +34 961 92 57 79 (direct) +34 961 92 57 00 (Central)

Fax: +34 961 92 57 03

e-mail: ballester_fer@gva.es

Running head: Elevated temperatures and preterm birth

Financial support: The contract of A.M Vicedo-Cabrera was funded by grant 2011 10 03 of EU Second Health Programme 2008-2013 (Executive Agency for Health and Consumers. Commission of the European Union).

Acknowledgements: We wish to thank all members of the PHASE project, especially to Paola Michelozzi, Patrizia Schifano (Department of Epidemiology, Lazio Regional Health Service) and Bertil Forsberg (University of Umea) for their contribution to the conception of this work. To Federica Asta (Department of Epidemiology, Lazio Regional Health Service) for her help in the initial analysis of the data.

Abstract

Background: Prematurity is the second-leading cause of death in children under 5 years worldwide. It is predicted that the future climate will have more intense, longer lasting and frequent extreme heat episodes, and so the temperature effect on the risk of preterm birth is generating growing interest in the public health field. Our aim was to explore the potential short-term effects of elevated temperatures on the risk of preterm birth in Valencia (Spain).

Methods: All singleton natural births born in the metropolitan area of Valencia during the warm season (May-September, 2006-2010) were included (N=18,024). We applied time-series quasi-Poisson generalized additive models to evaluate the risk of preterm birth at different maximum apparent and minimum temperature values (50th, 90th and 99th percentiles of the warm season) up to 3 weeks before delivery (reference: overall annual median value). Additionally, three temperature-interval-specific estimates were obtained for changes between each of these temperature values. We took into account the pregnancies at risk adjusted by the gestational age distribution of the set in each day. We used distributed-lag non-linear models with a flexible function in the shape of the relationship and lag structure.

Results: The risk of preterm birth increased up to 30% when maximum apparent temperature exceeded the 90th percentile two days before delivery, and up to 10% when minimum temperature rose to the 99th during the last week. Differences between interval-specific risk estimates across lags were observed.

Conclusion: Exposure to elevated temperatures was associated with an increased risk of preterm birth in the following three weeks.

Introduction

More than 1 in 10 of the world's neonates in 2010 were born prematurely (< 37 completed weeks of gestation), making an estimated 15 million preterm births worldwide, and its rate has increased by 19.4% since 1990 in developed regions¹. Prematurity is now the second-leading cause of death after pneumonia in children under 5 years and the single most important cause in the critical first month of life². Preterm infants are more likely to experience adverse health outcomes (respiratory disorders, neurodevelopmental and growth impairment) in childhood and later in life³⁻⁷. Families of preterm children also bear a substantial economic burden, including inpatient hospital costs and long-term health care costs⁸⁻¹⁰. All these facts motivate the necessity to provide more scientific evidence regarding risk factors in order to prevent or mitigate the occurrence of preterm births.

Preterm delivery has been suggested to have a multifactorial origin, including fetomaternal and environmental risk factors, such as air pollutants and several meteorological factors¹¹⁻¹³. To this regard, emerging evidence has raised a potential short-term association between the exposure to elevated ambient temperatures and an increased risk of preterm birth or a decrease in gestational age at birth¹⁴⁻¹⁹. It has been suggested that pregnant women may be more susceptible to changes in temperature due to the extra physical and mental strain. Increases in fat deposition and internal heat production during pregnancy due to foetal growth and metabolism limit the ability of pregnant women to mitigate heat stress^{20,21}. Experimental studies support the biological plausibility of a causal link between maternal heat stress and shortening of pregnancy²²⁻²⁴. However, no individual study has directly addressed the

association between heat and adverse birth outcomes through clinical biomarkers in humans, so there are many unanswered questions concerning the mechanisms of any effect²¹.

The assessment of the association between temperature, and/or other meteorological factors, and preterm birth is of growing importance, as it is predicted that the future climate will have more intense, longer lasting and frequent extreme heat episodes^{25,26}. Considering the ubiquitous nature of this exposure and therefore the potential population-attributable risk due to this hazard, there is an urgent necessity to take further steps in research in order to identify potential susceptible populations, such as pregnant women, and design individual preventive policies for them.

Therefore the aim of this study was to explore the association between exposure during the last weeks of pregnancy to elevated ambient temperatures through different temperature indicators and assessing different temperature interval-specific risks of preterm births in the metropolitan area of Valencia.

Material and methods

Study population and birth data

Birth data was supplied by the Neonatal Screening Program of the Health Department of the Regional Government of Valencia, which registers all live births after 48 hours of life born in the Valencia region. We restricted the analysis to all singleton natural births that took place in all hospitals located in the metropolitan area of Valencia, and whose mothers reported living in this

area. The area of 700 square kilometres and 44 municipalities, including the city of Valencia, has approximately 1,600,000 inhabitants. The study period comprised the warm seasons (May 1st to September 30th) from 2006 to 2010. Births with uncompleted, or with under 21 or over 42 gestational weeks, or with missing data for any of the inclusion variables, were excluded from the analysis.

The data collected included the main characteristics of neonates at birth (sex, gestational age, weight at birth, singleton or not, type of delivery (natural or caesarean section), hospital of birth) and maternal data (age at birth, country of origin, current residence). No information about maternal or child health history, or other data regarding the delivery (induction, complications, etc.) were available. Preterm births were defined as those whose reported gestational age was under 37 completed weeks²⁷. The gestational age at birth was based on routine ultrasound examination.

Correction for daily pregnancies at risk

In this study we applied a modification of the 'pregnancies-at-risk' approach. It was originally used by Darrow et al.²⁸ and consisted of introducing a denominator into the model with the daily count of all pregnancies at risk of being preterm on a specific day (from 23rd to 36th week of gestation). It is known that increasing gestational age increases the likelihood of giving birth, so its potential different distribution across days would give a variable baseline probability of having preterm births that could affect our short-term effects estimates²⁹. So, Darrow et al. addressed this issue by subdividing each day's preterm birth counts and risk set by gestational age²⁸. Also, in recent studies this approach was applied using a unique aggregated denominator per day^{17,30}.

Due to our limited daily number of preterm birth cases, we were not able to perform the stratified approach that Darrow originally applied. So, we modified the original approach with the aim of addressing the daily variations of the gestational age distribution consisting of a modification of the aggregated version of the ‘pregnancies-at-risk’ approach. We replaced the original offset of each day i , Z_i , with the corrected one Z_{wi} , with μ_i as the outcome count in day i :

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_{wi}}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (1)$$

where $Z_{wi} = \sum(Z_{ij} \times W_j) = Z_i \times W_i$ (2), and W_j as the probability of giving birth conditions the gestational age j (where j is equal to 23 to 36 weeks). The higher the gestational age, the greater the probability and therefore the contribution to the denominator. To simplify, a daily term resulting from the sum of the applied weights is obtained, W_i (2). Through a mathematical transformation (3), we obtained the final equation (4) where the original set-at risk, Z_i , remained as the denominator and the term of the daily applied weight (W_i) was introduced into the equation as an explanatory variable.

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) + \log\left(\frac{Z_i}{Z_i \times W_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (3)$$

$$\log\left(\frac{\mu_i}{Z_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \beta_w \log(W_i) \quad (4)$$

The reasons for this transformation were firstly because in the original formulae 1 the denominator, Z_{wi} , was not real since we multiplied each pregnant woman by a coefficient smaller than 1. And secondly, in the formulae 4 we can evaluate the effect of the weight indicator (W_i) with its own regression coefficient. More details are explained in the eMethods 1 (Online Supplemental Material).

Environmental data

Valencia is a coastal city situated on the eastern part of the Iberian Peninsula. It has a Mediterranean climate, with hot and humid weather during summer, and mild winters. Meteorological data was obtained from the monitoring station of the Spanish Meteorological Agency (Ministry of Environment, Spanish Government) located at Valencia Airport. It belongs to the metropolitan area of Valencia, approximately 8 kilometres west of the city centre. Daily data of air temperature, dew-point temperature and humidity were collected for the period of study. As exposure metrics, firstly we selected the maximum apparent temperature (MAT) defined as the daily maximum value of the hour-specific apparent temperature (0am, 7am, 1pm and 6pm). This metric was calculated using each hour-specific air and dew-point temperature using the following formula: $-2.653 + (0.994 \times \text{temperature in } ^\circ\text{C}) + 0.0153 \times (\text{dew-point temperature in } ^\circ\text{C})^2$. MAT is an indicator of perceived temperature that is usually used as a discomfort index³¹. Likewise, we evaluated the effect of increasing daily minimum temperature (MinT) as a way to explore the non-cool down effect at night.

Daily 24-hour mean concentrations of particle matter (PM), nitrogen dioxide (NO₂) and daily maximum 8-hour running mean of ozone (O₃) were calculated using the hourly measurements taken from 5 air pollution monitors from the Air Quality Network of the Valencia Region located in the study area.

Statistical analysis

We used Poisson generalized additive models accounting for over-dispersion to examine short-term effects of temperature on the risk of preterm birth. Distributed lag non-linear models (DLNM)³² were applied to overcome linearity and simultaneously take into account the potential delayed effect of exposure. A natural spline function was introduced to flexibly model the lag structure, which was evaluated up to 21 days. We hypothesised that an increase in temperature may exert different effects on the risk of preterm birth depending on the interval range of temperatures where it is located. So, in order to obtain specific temperature-interval risks and to accurately model the temperature-response relationship, a flexible approach consisting of the introduction of a natural spline function was adopted.

Lag-specific relative risks (RR) of preterm birth were obtained for different temperature values (50th, 90th and 99th percentiles (P50, P90, P99) of the warm season) using as a reference the P50 of the complete annual series. Also, we stratified the overall temperature effect between three different temperature-interval-specific estimates using cut-offs of percentiles of MAT and MinT: that is, from the P50 of the whole annual series to the P50 of the warm season, from the P50 to the P90 of the warm season, and from the P90 to the P99 of the warm season.

Model selection

According to the minimum generalized cross-validation score criteria, 3df were introduced into the natural spline function of the temperature relationship for both indicators, and 5df in the lag structure dimension for MAT, and 3df for MinT (choosing between 3, 4, 5 and 6 df in each case). For the seasonal and long-term trends penalized cubic spline function, 0.8, 1, 2, 3 df per month or year, respectively, were tested and finally the minimum degree of flexibility was selected in both. We controlled for the day of the week and holidays, and we included the variable of humidity (penalized cubic spline with 5df of the mean lagged relative humidity value up to 3 days) in MinT models.

Sensitivity analysis

We performed an additional sensitivity analysis to better evaluate the consistency of our results. Since recent previous articles reported a short-term effect of air pollutants on birth outcomes^{17,28}, their potential confounding or effect modification were addressed. Each air pollutant was introduced separately in the main temperature models as a penalized cubic spline function with 10df of the daily lagged average levels up to 21 days. A prior imputation process of these series was performed (more details in eMethods 2). Due to the poor quality of air pollutants data in the last two years of the study period, the analysis was restricted to the warm seasons of the period 2006-2008. So, we compared the regression coefficients and 95% confidence intervals (95% CI) obtained with the original model in this selected period with the results obtained when air pollutants were included in the model.

Analyses were performed with STATA version 11 software (StataCorp LP, College Station, Texas) and dlnm package in the R software Version 2.15.1 (R Development Core Team, 2012)³².

Results

The registry included 72,492 live births born in the metropolitan area of Valencia from 2006 to 2010. We excluded 28,620 births which did not match our inclusion criteria: 80% of them were caesarean and 10% twins. Our final study population included 18,024 single natural births that took place during the warm season, with a mean daily count of 23 births per day (minimum number of events of 7 and a maximum of 47). The mean gestational age of the whole study population was 39 weeks (standard deviation: 1.6). During the study period 954 preterm births (5.3%) were registered, with a mean daily count of 1.2 cases. On 30% of the days there were no preterm births, and a maximum of 7 premature events were recorded in two days. The mean gestational age for this population subgroup was 34.7 weeks, with a minimum of 23 and 90% of the preterm births after 32 weeks of gestation.

In the complete annual series (whole years 2006-2010) a median MAT of 22.5°C and MinT of 11.5°C were registered (Table 2), and during the warm season they increased to 31.0 and 18.6°C, respectively. Extreme values were observed mainly in July and August, whose monthly temperature distributions were centred near the P90 of the warm season (Figure 1). During the monthly distributions of June and September these almost coincided with the overall

warm season distribution, whereas May was the coolest month but with some isolated hot summer days.

We obtained quite similar overall effects for both temperature indicators with different interval-specific slopes (Figure 2): In both cases we can observe a positive slope in the mildest and the most extreme intervals, whereas there was no increasing risk in the intermediate interval.

An immediate effect of MAT was observed with an increased risk of preterm birth up to 30% when it exceeded the P90 (36°C) two days before delivery (Figure 3 top). A more delayed and mild effect was observed when temperature moderately increased to 31°C (P50 of the warm season) during the second week before delivery. A negative but non-consistent association on the same day of exposure was obtained for all temperature intervals. We observed that there were differences between each temperature interval-specific effects across lags (Figure 3 bottom). We obtained that the MAT effect in the milder interval was immediate (RR of 1.2 [95% CI: 1.0- 1.4] for lag2). Whereas, a more delayed extreme effect was estimated, with a RR of preterm birth around 1.1, for the 16 to 18 days after exposure. However, no effect was observed in the intermediate MAT interval.

We obtained RRs of preterm birth around 1.1 when MinT rose to P99 of the warm season (24°C) during the 4th to 6th days before delivery (Figure 4 top). Again, a different lag-distribution pattern was also observed for MinT, with no changes in risk in the intermediate and extreme temperature intervals, whereas moderate and immediate but non-consistent RRs of preterm birth were

estimated for the milder effect during the last week before delivery (Figure 4 bottom).

The main effects of each temperature indicator were not modified when air pollutants were introduced into the model (eFigures 3 and 4).

Discussion

The effect of elevated ambient temperatures on preterm birth has been previously addressed in several recent studies, whose results are in line with the evidence obtained in this work. Our results suggest an immediate effect of extreme temperatures on the risk of preterm birth in this study population, with higher effects of the exposure to extreme MAT during the last two days before delivery. Schifano et al. obtained an effect of temperature up to 2 days before exposure in terms of nearly 20% change of the risk per interquartile increase of MAT¹⁷. In a study performed in Barcelona (Spain), an immediate effect of the exposure to extreme temperature episodes on gestational age was reported, in terms of a reduction of up to 5 days¹⁶. Also, Strand et al. in a recent study in Brisbane (Australia)¹⁸ showed that temperatures above the overall mean temperature (21°C) increased the probability of preterm birth.

Contrary to MAT, minimum temperature has been addressed in few works. Only Basu et al. evaluated the effect of minimum apparent temperature during the last week before delivery, with higher estimates for this indicator compared to maximum and mean values during the last week¹⁵. In this study we observed a more moderate and persistent effect of mild MinT compared to MAT

results. Divergences between these two indicators would be due to the potentially different physiological pathways through which they may exert their effects. Elevated MinT may cause sleep disturbances at night, which has been associated with adverse outcomes in pregnancy^{33,34}, whereas the exposure itself to diurnal extreme MAT would enhance heat stress effects in pregnant women.

An apparently negative RR estimate was obtained for the exposure to increasing MAT on the same day of delivery, but not for MinT. We argue that the chronology of events (exposure preceding the event) could not be clear on the same day of exposure (lag0): since MAT is usually reached at midday, a substantial proportion of deliveries could happen before the exposure of interest. It would be expected that MinT effects in lag0 would be less affected than for MAT, since it usually coincides with that registered at night after hour 0 or in the early morning. Furthermore, it must be taken into account that the presence of this negative value could affect the estimates in the nearest lags due to the predetermined relationship in the lag structure. Therefore, we repeated the analysis for MAT and MinT excluding the lag0 in the crossbasis (but, we included this term in the model as an explicative variable) (eFigure 5 and 6). As expected, MAT estimates in the first 3 lags were quite sensitive to the presence of lag0, whereas slighter modifications were observed for MinT. So, in future studies special attention should be paid when examining the effects of exposure on the same day, and its repercussion on the rest of lag-specific estimates.

In this work, effect estimates were reported using the temperature in the P50 of the complete annual series as reference as a means to better represent the baseline situation to which the population is mostly exposed during the whole year. This decision also enabled us to obtain risk ratios through almost the whole range of temperatures that pregnant women were exposed to during the warm season. We considered that heat not only comprised the most extreme values of temperature, but also those intervals that despite being usual during the hottest months, they are rare temperatures if we take into account the temperature distribution for the whole year. In fact, the temperature values corresponding to the P50 of the warm season in our series are equal to the P80 of the whole annual distribution (eFigure 7). And the estimation of different risks for each temperature value in the P50, P90 and P99 provided us with more information about the nature of the temperature effects through different temperature values.

Generally, overall temperature effects, or risk estimates of the exposure to extreme heat episodes are usually obtained. However, we took a step further by hypothesising that temperature could exert different effects on the risk of preterm birth not only in magnitude but also in the time course depending on the range of values throughout its distribution during the warm season. To our knowledge, no previous studies addressed the temperature effect through different interval-specific estimates. We obtained independent risk estimates for three specific temperature intervals that were selected a priori based on the expected different nature of their effects on preterm birth. The overall shape of the exposure-response relationship showed different slopes, suggesting variable effects according to the temperature value, with changes in risk in the

mild and extreme intervals, but not in the intermediate interval (Figure 2). But these graphs should be interpreted with caution because they include all lag-specific estimates at the same time. By estimating lag by lag all RR estimates for each temperature interval we could observe how the overall effect is distributed along the selected exposure window of 3 weeks and the magnitude of the risks. In fact, our results show different patterns between interval-specific RR estimates, especially for MAT, with a more immediate and higher effect in the milder interval compared to the estimates obtained for the extreme temperatures. We argue that effects in the lowest temperature interval would be related to exposures to heat at the beginning of the warm season (Figure 1), when earlier but milder temperatures may have greater and more immediate impacts than those during the season because of the lack of acclimatization. In fact, any change in risk was observed for the intermediate interval suggesting a comfort range to which the population would be adapted since these are the most frequent temperatures during the central months of the season. Meanwhile, extreme exposures seemed to exert a more delayed increase in risk with a time span of around two weeks, suggesting an added effect to the one associated with milder temperatures.

Another contribution to the present study is the proposal of a novel approach to better account for the potential short-term variations of the baseline risk of the population at risk in time series studies regarding preterm birth. It is reported that to contrast rates of preterm birth over time in a time-series analysis when examining exposures windows defined relative to the birth date, daily preterm birth counts must be related to an appropriate denominator or offset²⁹. Special attention should be paid when the population at risk varies over

time within the same exposure window as when the effect is estimated. Our approach consisted of the inclusion of a correction of the original pregnancies-at risk approach, accounting for the variable distribution of the gestational age in each day that modifies the baseline risk of giving birth. As it could be observed in eFigure 2, the number of pregnancies at risk on each day became more variable in a short-time interval when the correction is performed due to the short-term fluctuations of the daily mean gestational age of the offset. The most straightforward method is the one applied by Darrow et al. which consists of assigning cases to an offset within the same gestational age²⁸. So, our approach could be useful in time series studies with a limited population size for which the methodology applied by Darrow et al. is not feasible.

The inclusion of air pollutants in the model did not modify the effect of temperature in our study, as other previous studies reported¹⁵. The mean exposure level for a time window of 21 days may not have captured the short-term variations that could influence our temperature estimates more sharply. It is reported that air pollutants had a greater impact on longer-term exposure windows, such as trimesters or complete months^{35,36}. Besides that, the ecological nature of this analysis could lead to some misclassification bias since we are not able to manage the potential heterogeneity between areas (city centre versus surroundings, with 4 monitoring stations covering an area of almost 700 square kilometres). Nonetheless, the effect of air pollutants and temperature on preterm birth should be explored in future works since both environmental risk factors coexist in the same space interacting with each other and maybe leading to changes in their individual effects.

Other limitations of this study should be noted. Firstly our study series was quite limited in its number of cases, with 954 preterm cases registered during the warm seasons of a 5-year period (1.2 cases per day). The metropolitan area of Valencia is relatively small compared to the locations of the most recent studies about preterm birth and temperature such as Brisbane¹⁹, California¹⁸ or Rome¹⁷. The limited number of events in our series restricts the statistical power and so the capacity to obtain consistent conclusions.

It should be taken into account that we evaluated the effect of daily temperatures registered during the whole month of May but by design we only considered the cases that had occurred during the last week of the month. Since the exposure window was established up to 3 weeks before delivery, preterm births that occurred during the first three weeks of each warm season are not included in the analysis because their exposure during the last three weeks is not complete in the study database. This is due to the fact that the statistical methodology applied does not allow us to differentiate between the daily registries that should be considered for exposure terms and those representing the outcome. So, due to this artificial restriction of cases, we may have lost those preterm births born during the first weeks of the warm season that could have been affected by early high temperatures in a very short-time period.

On the other hand, as mentioned in the description of the database, information about whether the delivery was induced or not, complications during pregnancy, fertility treatment, or the maternal health history was not available. The most desirable method would have been to select births whose labour was not artificially initiated. We applied a conservative approach used in previous

studies consisting of including natural single births only¹⁸. However, we assumed the risk that we may have not avoided the inclusion of natural births whose delivery could have been externally induced. By the same token, we may have excluded those births whose labour might have been naturally initiated but finally resulted in a caesarean section due to complications during labour.

In Epidemiology and Public Health research there is a growing concern about the potential impact of extreme temperatures on health, especially with regard to vulnerable populations. Despite the existing evidence to suggest the effect of temperature on the risk of preterm birth, pregnant women are still not included as a susceptible population group in the current Heat Health Watch and Warning Systems. Our results, thus, contribute to providing new insights on the effects of heat on this population that stakeholders should apply in to the future design of preventive policies or actions.

References

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–2161. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
3. Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003;289(24):3264–3272. doi:10.1001/jama.289.24.3264.
4. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):414–443.
5. Gibson AT. Outcome following preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(5):869–882. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.03.008.
6. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9–19. doi:10.1056/NEJMoa041367.
7. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):28–33. doi:10.1053/j.semperi.2006.01.005.
8. Cuevas KD, Silver DR, Brooten D, Youngblut JM, Bobo CM. The cost of prematurity: hospital charges at birth and frequency of rehospitalizations and acute care visits over the first year of life: a comparison by gestational age and birth weight. *Am J Nurs*. 2005;105(7):56–64; quiz 65.
9. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:10–15. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00577.x.
10. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics*. 2009;123(2):e312–327. doi:10.1542/peds.2008-1827.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
12. Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(5):773–789. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.03.001.
13. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2012;117:100–111. doi:10.1016/j.envres.2012.05.007.

14. Lajinian S, Hudson S, Applewhite L, Feldman J, Minkoff HL. An association between the heat-humidity index and preterm labor and delivery: a preliminary analysis. *Am J Public Health*. 1997;87(7):1205–1207.
15. Basu R, Malig B, Ostro B. High ambient temperature and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2010;172(10):1108–1117. doi:10.1093/aje/kwq170.
16. Dadvand P, Basagaña X, Sartini C, et al. Climate extremes and the length of gestation. *Environ Health Perspect*. 2011;119(10):1449–1453. doi:10.1289/ehp.1003241.
17. Schifano P, Lallo A, Asta F, De Sario M, Davoli M, Michelozzi P. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ Int*. 2013;61C:77–87. doi:10.1016/j.envint.2013.09.005.
18. Strand LB, Barnett AG, Tong S. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am J Epidemiol*. 2012;175(2):99–107. doi:10.1093/aje/kwr404.
19. Wang J, Williams G, Guo Y, Pan X, Tong S. Maternal exposure to heatwave and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013:n/a–n/a. doi:10.1111/1471-0528.12397.
20. Wells JCK, Cole TJ. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *Am J Phys Anthropol*. 2002;119(3):276–282. doi:10.1002/ajpa.10137.
21. Strand LB, Barnett AG, Tong S. The influence of season and ambient temperature on birth outcomes: a review of the epidemiological literature. *Environ Res*. 2011;111(3):451–462. doi:10.1016/j.envres.2011.01.023.
22. A J Kelly JK. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003;(4):CD003101. doi:10.1002/14651858.CD003101.
23. Hnat MD, Meadows JW, Brockman DE, Pitzer B, Lyall F, Myatt L. Heat shock protein-70 and 4-hydroxy-2-nonenal adducts in human placental villous tissue of normotensive, preeclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 1):836–840. doi:10.1016/j.ajog.2005.01.059.
24. Fukushima A, Kawahara H, Isurugi C, et al. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31(1):72–77. doi:10.1111/j.1447-0756.2005.00244.x.
25. Meehl GA, Tebaldi C. More intense, more frequent, and longer lasting heat waves in the 21st century. *Science*. 2004;305(5686):994–997. doi:10.1126/science.1098704.
26. *Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability*.
27. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247–253.

28. Darrow LA, Klein M, Flanders WD, et al. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis. *Epidemiology*. 2009;20(5):689–698. doi:10.1097/EDE.0b013e3181a7128f.
29. Darrow LA, Strickland MJ, Klein M, et al. Seasonality of birth and implications for temporal studies of preterm birth. *Epidemiology*. 2009;20(5):699–706. doi:10.1097/EDE.0b013e3181a66e96.
30. Wolf J, Armstrong B. The association of season and temperature with adverse pregnancy outcome in two German states, a time-series analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40228. doi:10.1371/journal.pone.0040228.
31. Kalkstein LS, Valimont KM. An Evaluation of Summer Discomfort in the United State Using a Relative Climatological Index. *Bulletin of the American Meteorological Society*. 1986;67(7):842–848. doi:10.1175/1520-0477(1986)067<0842:AEOSDI>2.0.CO;2.
32. Gasparrini A. Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package dlnm. *J Stat Softw*. 2011;43(8):1–20.
33. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. (Behrman RE, Butler AS, eds.). Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/>. Accessed October 21, 2013.
34. Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How Disturbed Sleep May Be a Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes A Hypothesis. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(4):273–280. doi:10.1097/OGX.0b013e318195160e.
35. Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M, Iñiguez C. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environ Res*. 2010;110(8):778–785. doi:10.1016/j.envres.2010.09.009.
36. Olsson D, Mogren I, Forsberg B. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(2). doi:10.1136/bmjopen-2012-001955.

Tables and figures

Table 1. Description of the study population (warm season 2006-2010)

	TOTAL BIRTHS (N=18,026)		PRETERM BIRTHS (N=954; 5.3%)	
	<i>N / mean</i>	<i>% / SD</i>	<i>N / mean</i>	<i>% / SD</i>
<i>Sex</i>				
Male	9,231	51.3	540	56.7
Female	8,773	48.7	412	43.3
<i>Birth weight (g)</i>	3,230.7	458.4	2,511.5	584.7
<i>Gestational age (complete weeks)</i>	39.1	1.6	34.7	2.2
<i>Mother age class</i>				
≤25 years	1,922	11.0	134	14.8
26-35 years	10,967	62.6	525	58.1
≥36 years	4,618	26.4	245	27.1
<i>Nationality</i>				
Spanish	13,798	79.2	682	76.6
Non-spanish	3,620	20.8	208	23.4
<i>Hospital of Birth</i>				
Public	11,173	62.02	607	63.7
Private	6,843	37.98	346	36.3

SD: Standard deviation

Table 2. Descriptive summary of environmental data

	Complete annual series	Warm season (May-September)					Maximum
	Median	Minimum	Median	P90	P95	P99	
<i>Meteorological variables</i>							
Maximum temperature (°C)	22.6	15.4	28.5	32.3	33.8	37.5	42.7
Maximum apparent temperature (°C)	22.5	10.4	31.0	36.1	37.6	40.2	45.7
Minimum temperature (°C)	11.7	6.6	18.6	22.3	23.0	24.1	25.2
Minimum apparent temperature (°C)	12.6	5.7	22.5	27.6	28.4	30.2	30.9
Mean temperature (°C)	17.0	12.2	23.6	26.7	27.6	29.0	32.5
Mean relative humidity (%)	57.7	18.0	54.7	66.7	70.7	80.7	86.0
<i>Air pollutants</i>							
PM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	52.7	17.5	50.3	73.7	82.0	101.6	122.1
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	54.5	13.2	48.0	64.2	72.5	83.5	105.1
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	52.0	40.7	60.5	69.7	72.1	77.6	86.2

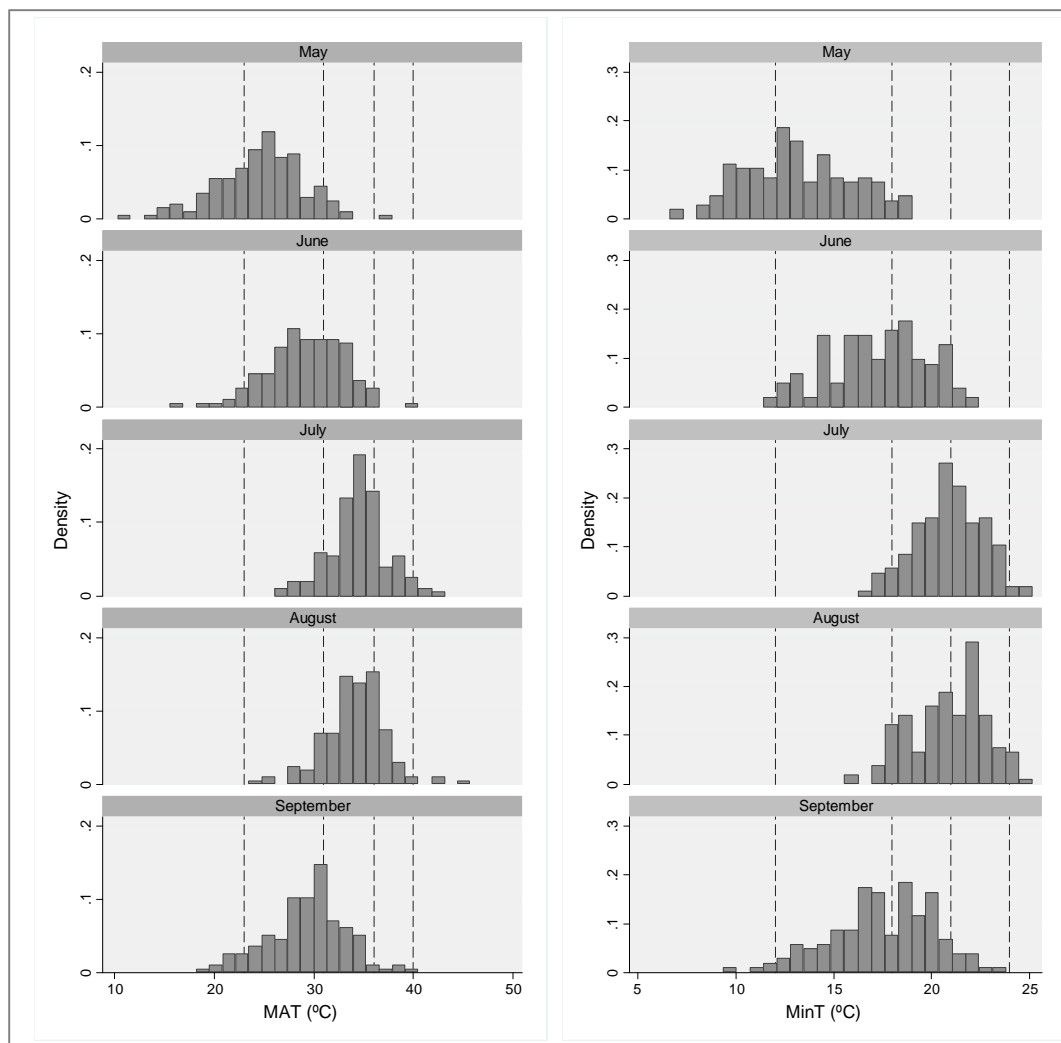


Figure 1. MAT and MinT monthly distribution (warm season 2006-2010). Vertical dashed lines correspond to the 50th percentile of the complete annual series, and the 50th, 90th and 99th percentile of the warm season for each temperature indicator (MAT: 23°C, 31°C, 36°C and 40°C; MinT: 12°C, 18°C, 21°C and 24°C).

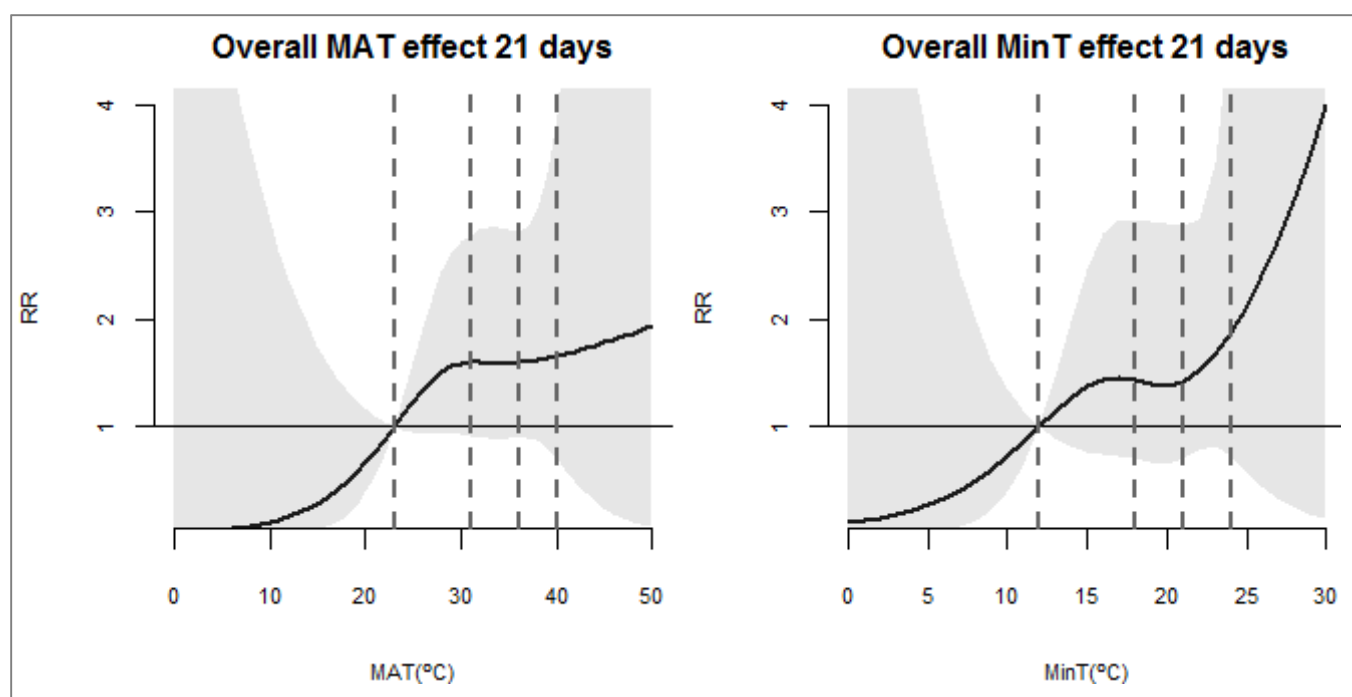


Figure 2. Overall MAT and MinT effect up to 21 days after the exposure. RR: risk ratio. Shaded area: 95% confidence interval. Vertical dashed lines correspond to the 50th percentile of the complete annual series, and the 50th, 90th and 99th percentile of the warm season for each temperature indicator (MAT: 23°C, 31°C, 36°C and 40°C; MinT: 12°C, 18°C, 21°C and 24°C).

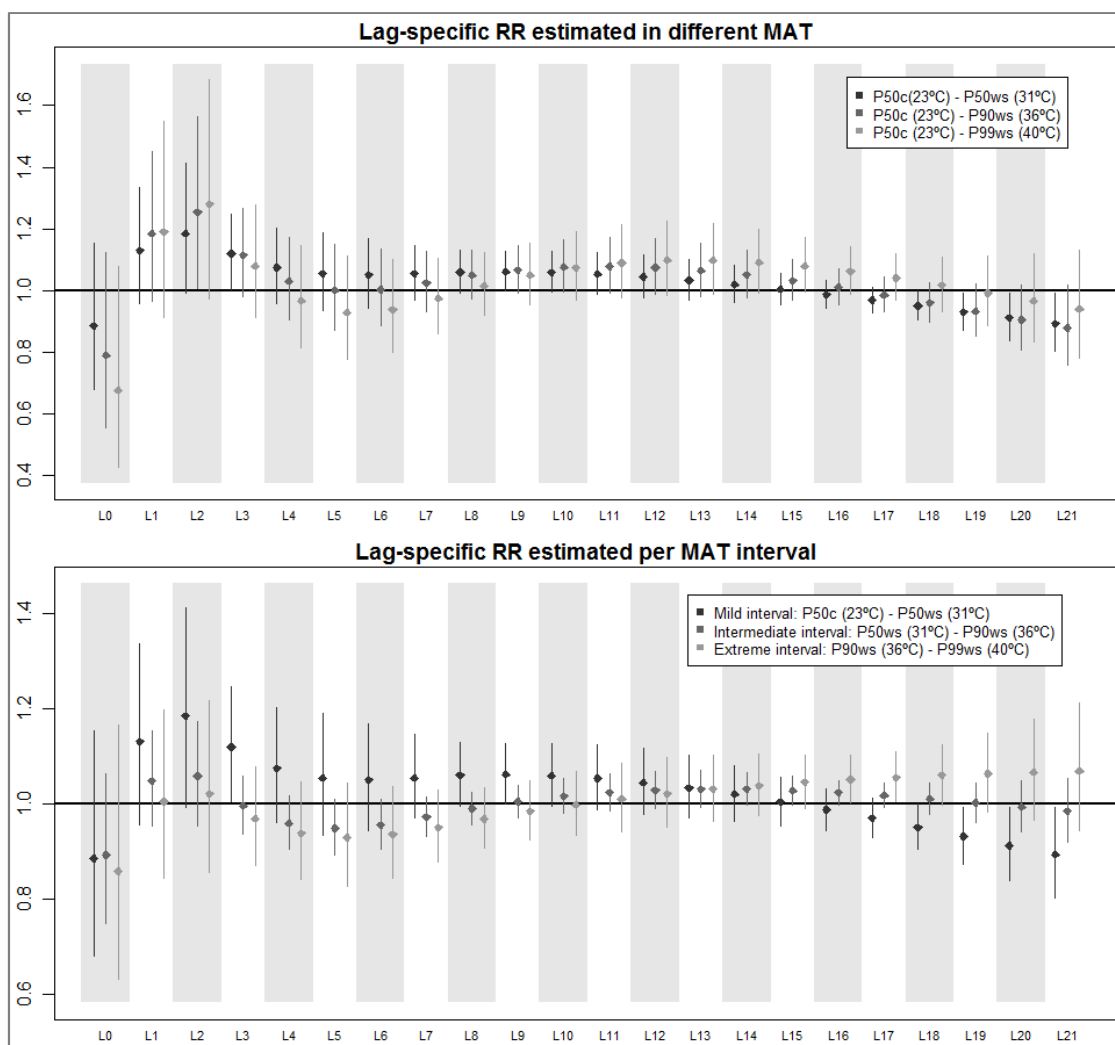


Figure 3. Lag-specific relative risk (RR) estimates with their 95% confidence interval of preterm birth in different maximum apparent temperature values (MAT). (c: complete annual series; ws: warm season; P: percentile). Top: RR estimated at different MAT using as reference the median value of the whole annual series. Bottom: interval-specific-RR estimated in each MAT interval.

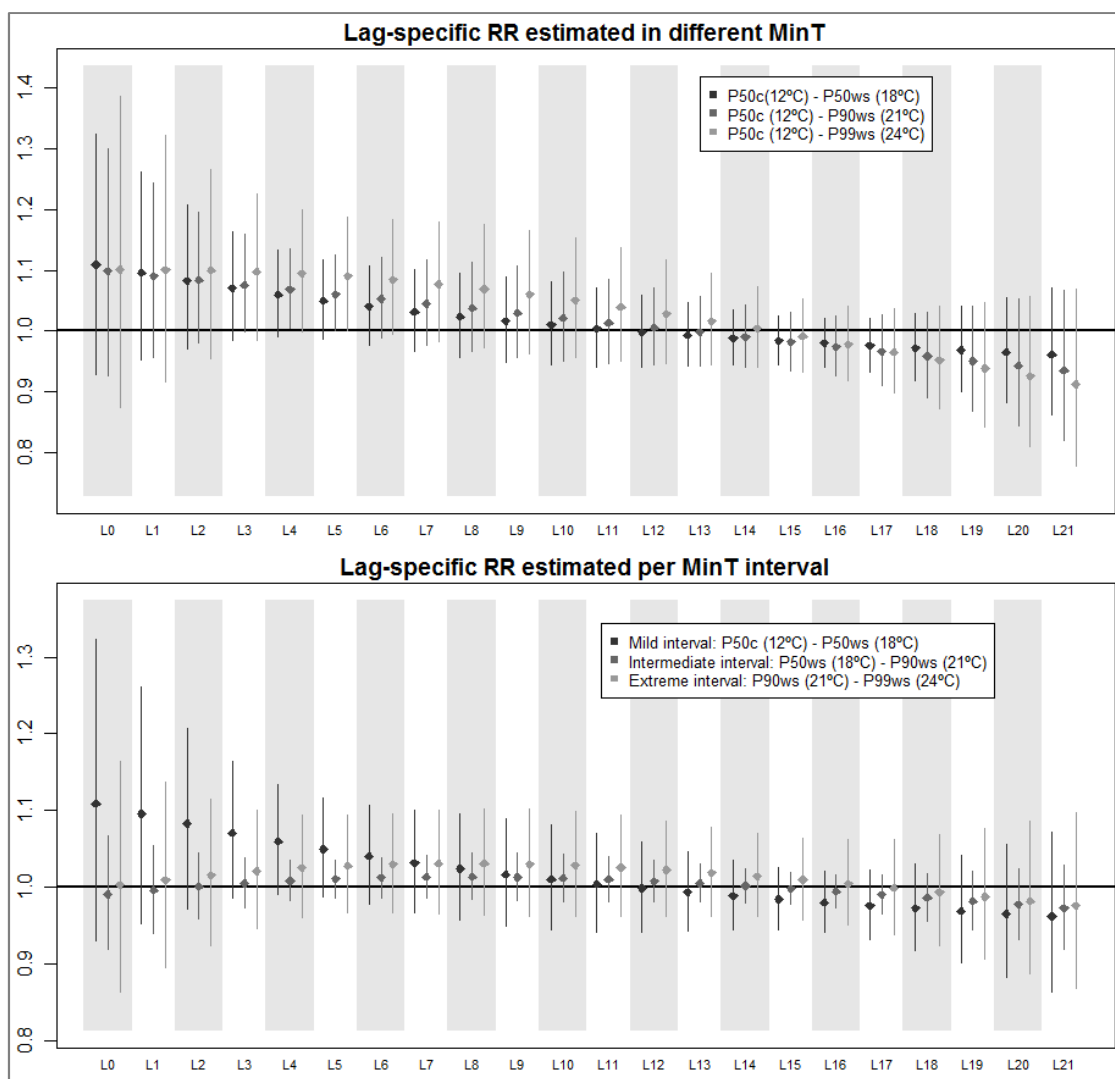
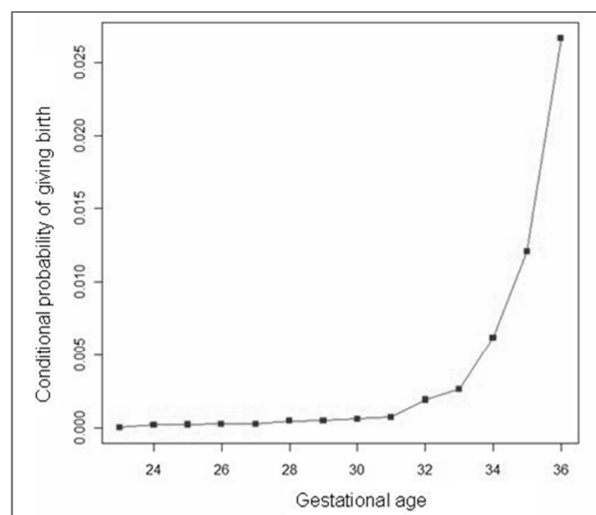


Figure 4. Lag-specific relative risk (RR) estimates with their 95% confidence interval of preterm birth in different minimum temperature values (MinT). (c: complete annual series; ws: warm season; P: percentile). Top: RR estimated at different MAT using as reference the median value of the whole annual series. Bottom: interval-specific-RR estimated in each MinT interval.

ONLINE SUPPLEMENTAL MATERIAL

eMethods 1. Corrected pregnancies at-risk approach

eFigure 1 shows the estimated probability of giving birth prematurely conditional to gestational age (up to 36 weeks). As expected, it follows an asymptotic curve, with a very low probability of giving birth up to 32 weeks then a sharp increase over the 4 last weeks.



eFigure 1. Estimated conditional probability of giving birth by gestational age.

eFigure 2 reports the time-series graph comparing the daily mean gestational age of the offset, the number of pregnant women in the original set-at-risk and the corrected set-at-risk offset (the resultant offset of multiplying the original set-at-risk by its mean gestational age per day).

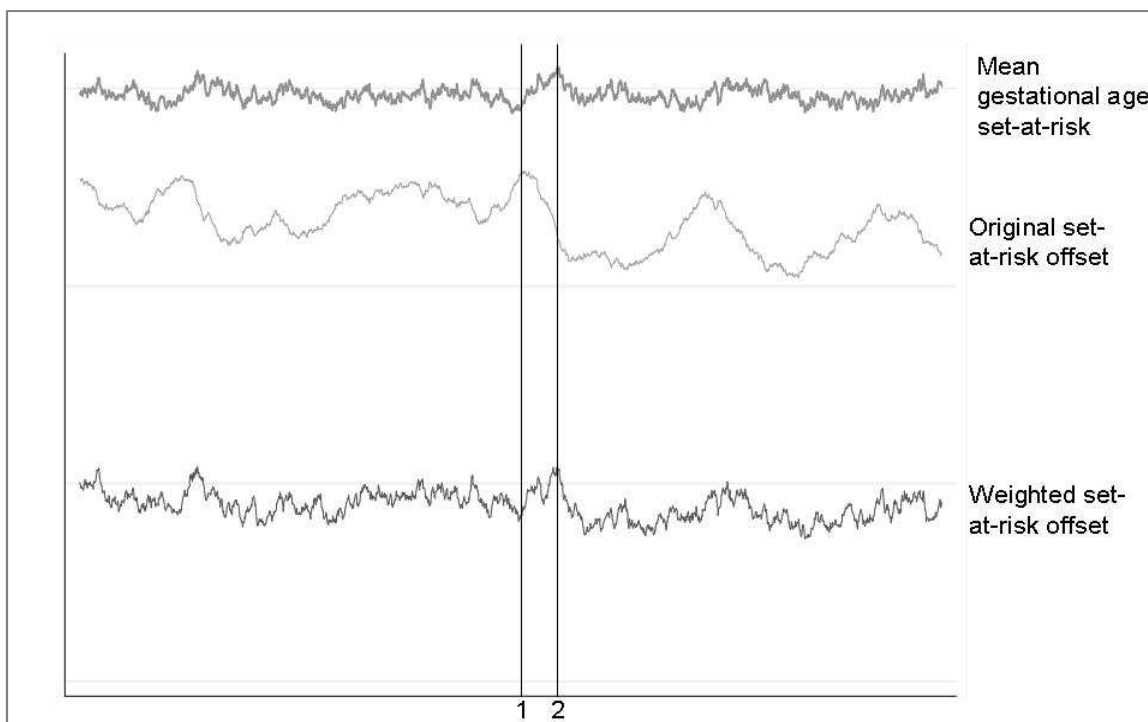


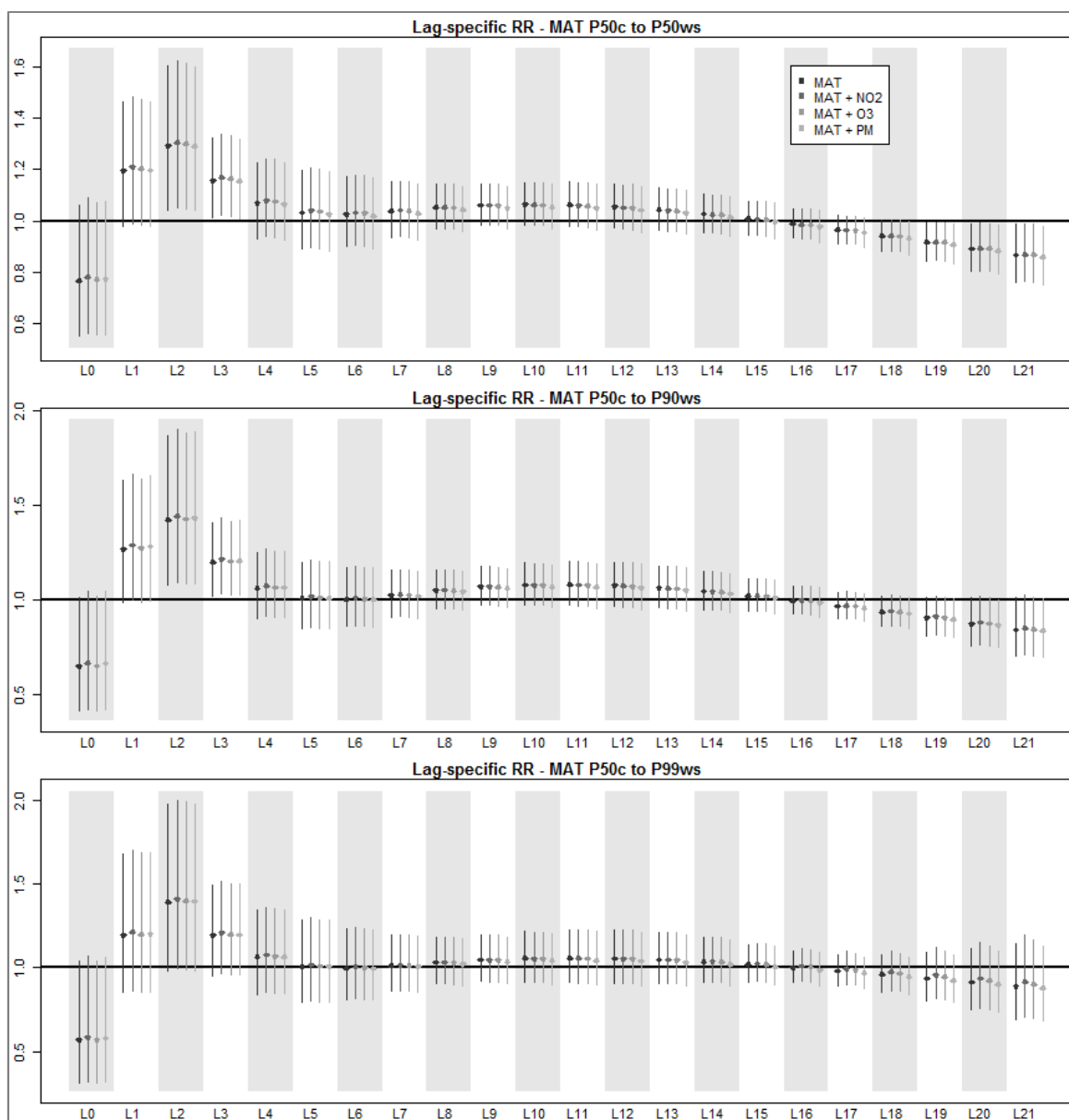
Figure 2. Time series graphs of the mean gestational age of the offset, the original and the corrected set-at-risk offset.

Here we pointed out two different situations where the rationale of the applied correction of the set-at-risk is shown: on day 1 there was an elevated number of pregnancies at risk, but the mean gestational age was low, whereas on day 2 the number of pregnancies diminished but the mean gestational age was higher. In other words, on day 1 we had an elevated denominator but with a low mean probability of birth, and vice versa on day 2. So, what we argue is the fact that the number of pregnancies at risk is as important as the daily variations of the mean gestational age, due to the different probability of giving birth, in order to have a representative denominator. In fact, if we compared both sets-at-risk (original and corrected) on these two days, they were very different due to the influence of the different mean gestational age. We can see in this figure that the daily mean gestational age fluctuates in both short and seasonal terms. If this distribution was constant over time, it would not be

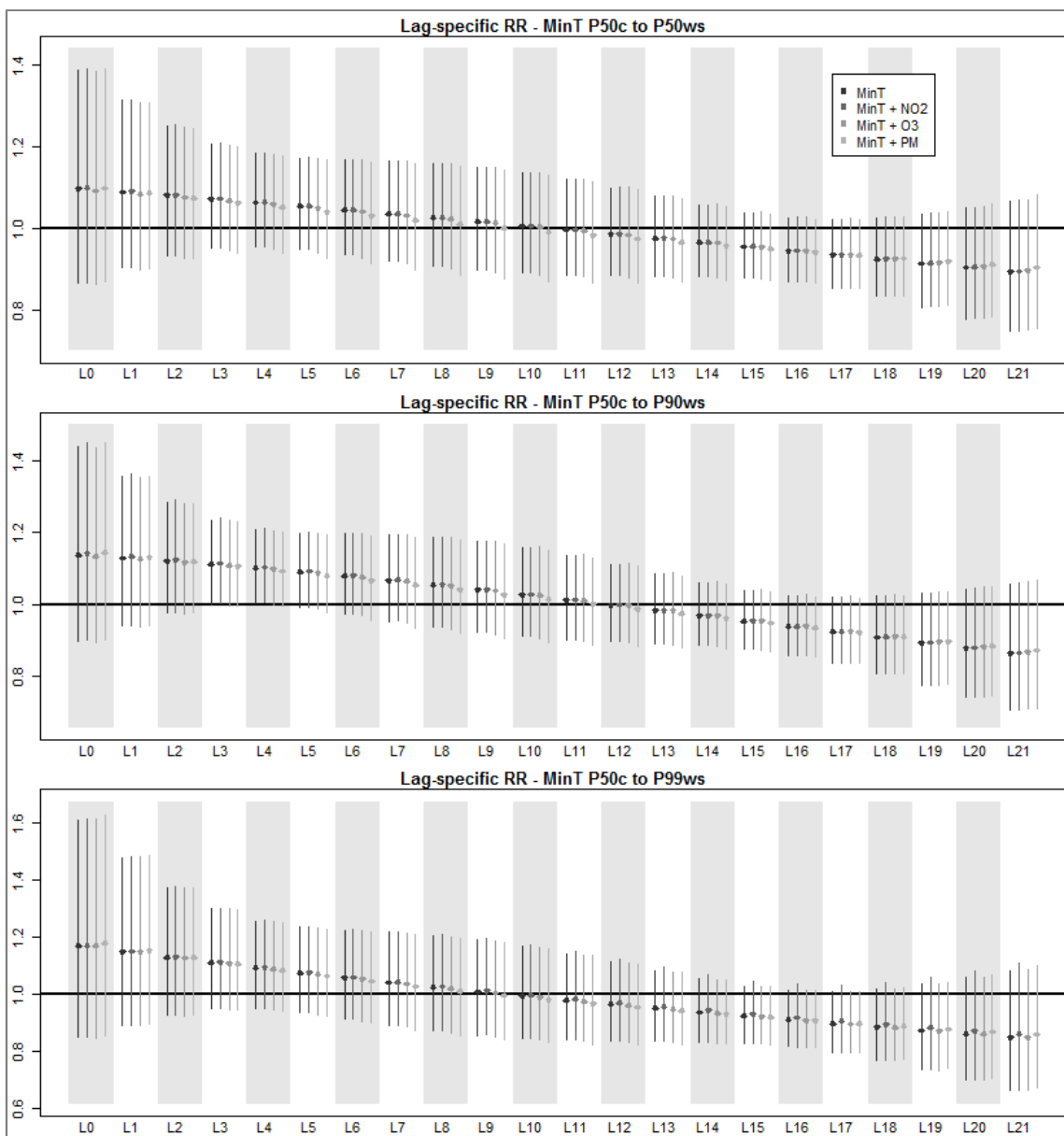
necessary to take it into account in the denominator. We could also observe that there is a higher short-term variation of weighted set-at-risk compared to the original one. This is important in time-series studies since its aim is to evaluate short-term effects. So, by including the weight term in the regression model we can filter out the short-term variations due to mean gestational age of the set-at-risk, and it enables us to better obtain the temperature effects.

eMethods 2. Imputation of the series of air pollutants

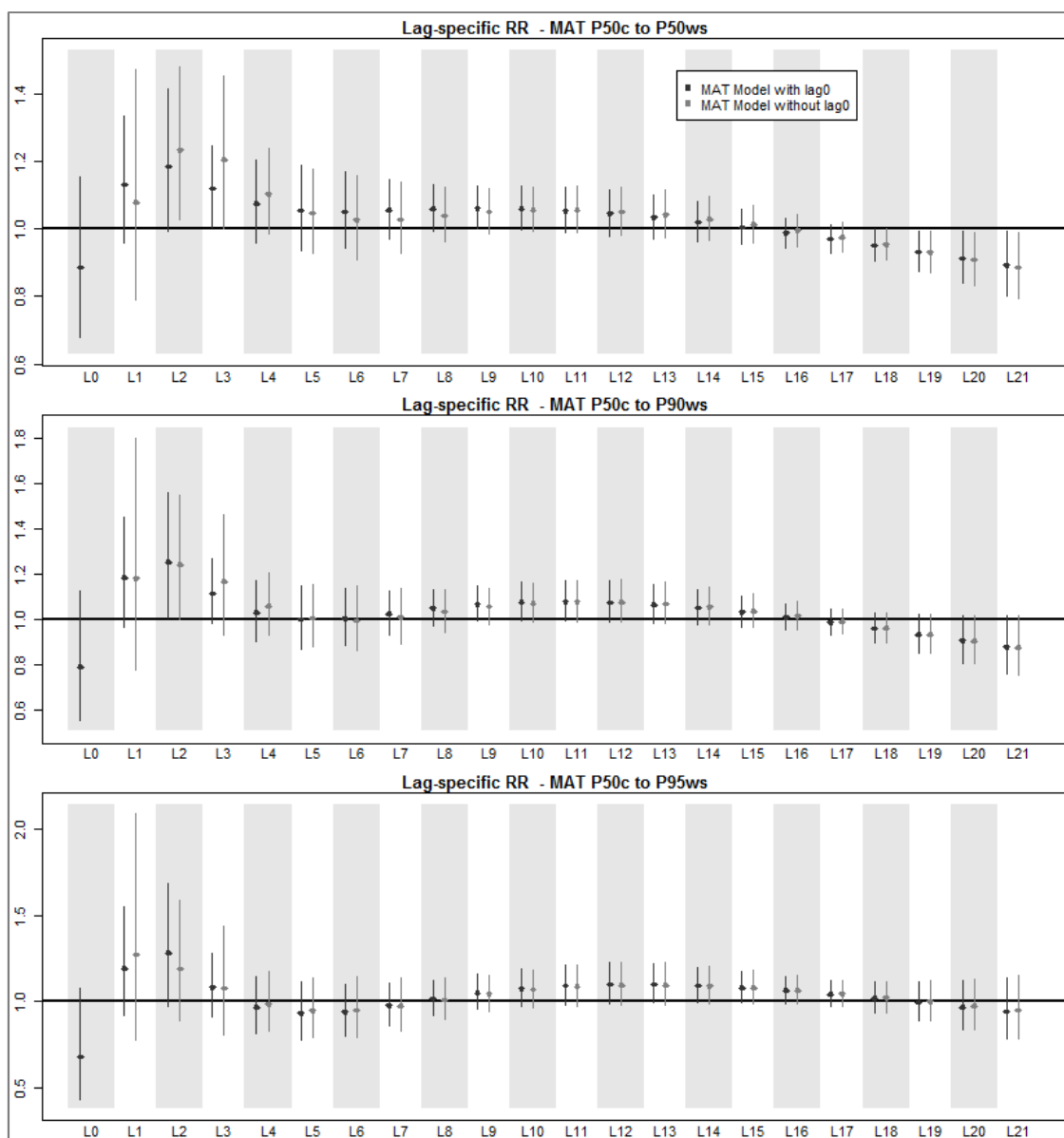
An imputation process was performed with a loess function (span of 60% of the data) in order to avoid isolated missing values in the middle of the PM, NO₂ and O₃ series. The completeness for the warm season before the imputation was 73%, 86% and 94%, respectively.



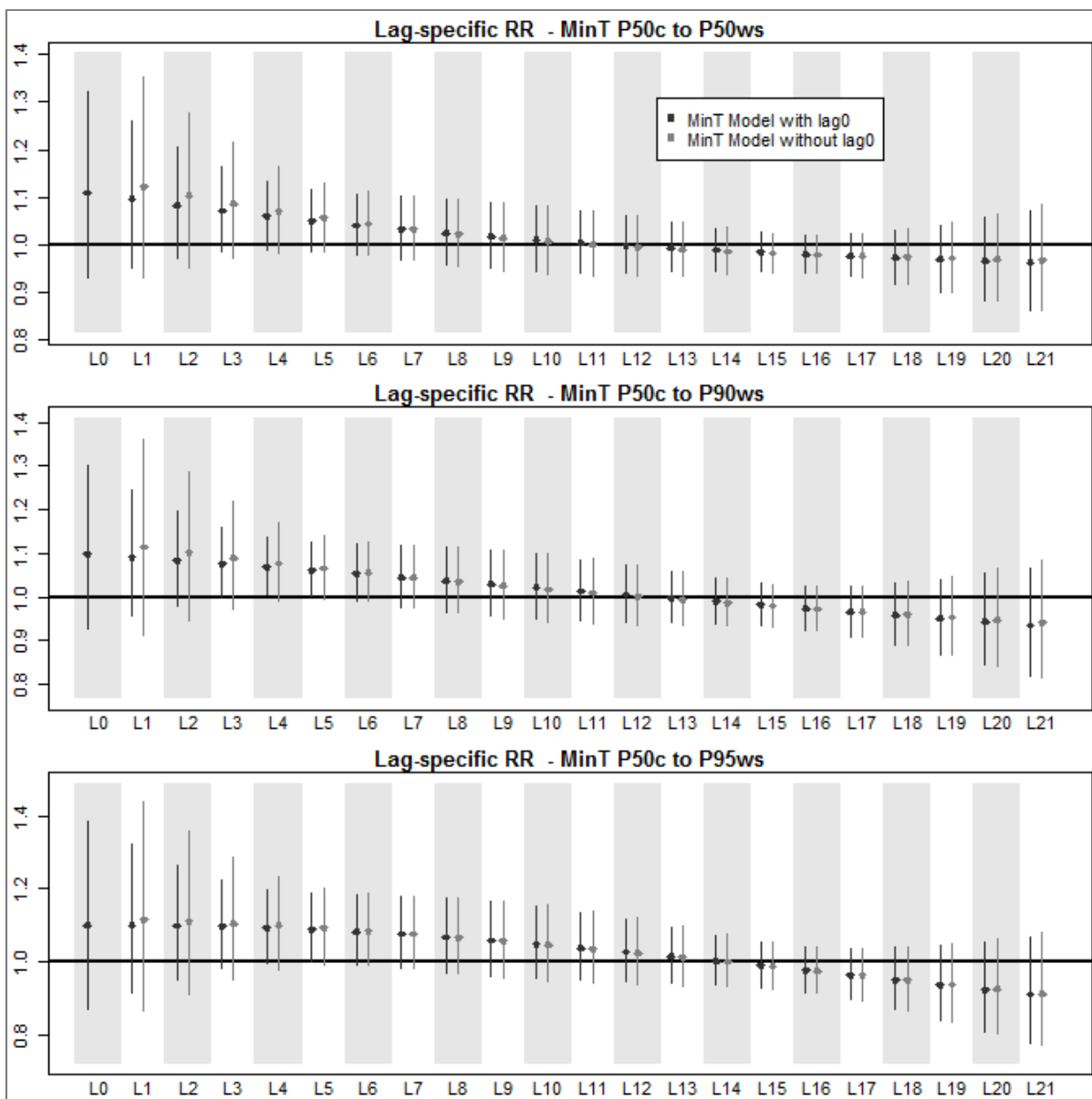
eFigure 3. Comparison between the estimated lag-specific effects for different MAT values (P50c: 23°C; P50ws: 31°C; P95ws: 36°C; P99ws: 40°C) when air pollutants are included in the model. Warm season 2006-2008. (c: complete annual series; ws: warm season; P: percentile)



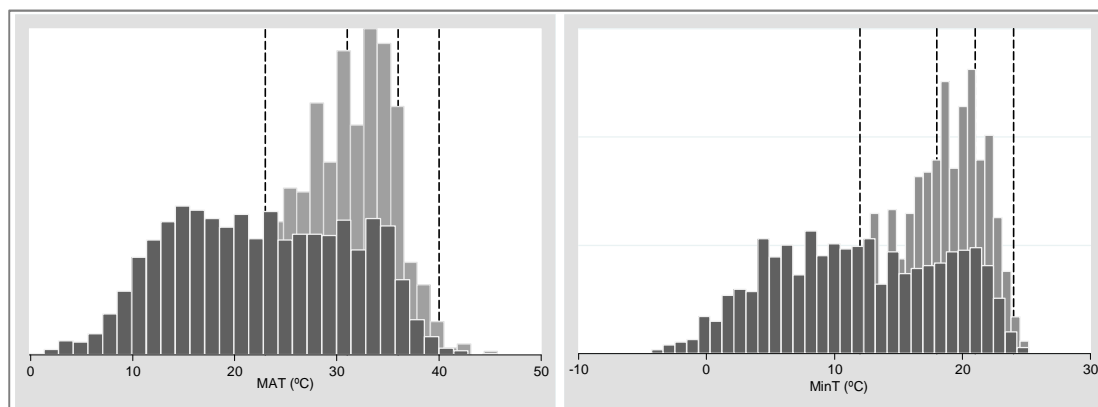
eFigure 4. Comparison between the estimated lag-specific effects for different MinT (P50c: 12°C; P50ws: 18°C; P95ws: 21°C; P99ws: 24°C) (c: complete annual series; ws: warm season; P: percentile) when air pollutants are included in the model. Warm season 2006-2008.) (c: complete annual series; ws: warm season; P: percentile)



eFigure 5. Comparison between the estimated lag-specific RR for different MAT (reference: P50 complete annual series, 23°C) when the lag0 is included or excluded from the crossbasis. (MAT: 31°C (P50ws), 36°C (P90ws) and 40°C (P99ws)).



eFigure 6. Comparison between the estimated lag-specific RR for different MinT (reference: P50 complete annual series, 12°C) when the lag0 is included or excluded from the crossbasis. (MinT: 18°C (P50ws), 21°C (P90ws) and 24°C (P99ws)).



eFigure 7. Complete annual series 2006-2010 (dark grey) and warm season (light grey) MAT and MinT distributions. Vertical dashed lines correspond to the 50th percentile of the complete annual series, and the 50th, 90th and 99th percentile of the warm season for each temperature indicator (MAT: 23°C, 31°C, 36°C and 40°C; MinT: 12°C, 18°C, 21°C and 24°C).