

¿Influyen la contaminación atmosférica y las variables meteorológicas en la mortalidad por COVID-19? Estudio comparativo de series temporales entre la primera y segunda ola en nueve provincias españolas

¿A poluição do ar e as variáveis meteorológicas influenciam a mortalidade por Covid-19? Estudo comparativo de séries temporais entre a primeira e a segunda vaga em nove províncias espanholas

Do Air Pollution and Meteorological Variables Have a Bearing on COVID-19 Mortality? Benchmarking of Time Series between the First and Second Waves in Nine Spanish Provinces

Jorge Bañuelos Gimeno^{1,2}, Álex Blanco¹, Julio Díaz¹, Cristina Linares¹, José A. López¹, Miguel A. Navas¹, Gerardo Sánchez-Martínez³, Yolanda Luna⁴, Beatriz Hervella⁴, Fernando Belda⁴, Dante Culqui¹

¹Unidad de Referencia en Cambio Climático, Salud y Medio Ambiente Urbano. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

³The UNEP DTU Partnership. Copenhagen. Denmark.

⁴Agencia Estatal de Meteorología (AEMET). Madrid. Spain.

Cita: Bañuelos Gimeno J, Blanco Á, Díaz J, Linares C, López JA, Navas MA, et al. ¿Influyen la contaminación atmosférica y las variables meteorológicas en la mortalidad por COVID-19? Estudio comparativo de series temporales entre la primera y segunda ola en nueve provincias españolas. Rev. Salud ambient. 2022; 22(1):100-112.

Recibido: 3 de noviembre de 2021. **Aceptado:** 27 de enero de 2022. **Publicado:** 15 de junio de 2022.

Autor para correspondencia: Jorge Bañuelos Gimeno

Correo e: jbanuelosgimeno@gmail.com

Unidad de Referencia en Cambio Climático, Salud y Medio Ambiente Urbano. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Financiación: Este grupo no ha contado con ningún tipo de financiación para el desarrollo de su trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y a la redacción del artículo. Asimismo todos los autores aprobaron su versión final.

Resumen

Algunos contaminantes como las PM₁₀, el NO₂ o el O₃ tienen influencia en la salud de las personas, tal y como apuntan numerosos estudios al relacionarse con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Se estudió una muestra de 9 de las 52 provincias españolas. Se realizaron modelos lineales generalizados (GLM) con link Poisson en los periodos de la primera y segunda ola entre los valores medios diarios de las variables independientes (PM₁₀, NO₂ y O₃ como contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas (temperatura máxima diaria y humedad absoluta)) y la variable dependiente (tasa de mortalidad por COVID-19, TMC) durante la primera y segunda ola. Entre las variables independientes y la dependiente se establecieron los retardos estadísticamente significativos (*lag*). A partir de los estimadores obtenidos en los GLM se calcularon los riesgos relativos asociados, por aumentos de 10 µg/m³ para los contaminantes atmosféricos, 1°C para la temperatura máxima y 1 g/m³ para la humedad absoluta. Los resultados muestran que existe una mayor asociación del NO₂ con la TMC que para el resto de los contaminantes atmosféricos. Las variables meteorológicas examinadas no han presentado una asociación robusta entre ambas olas, lo que indica un rol menor en relación a la TMC. En conclusión, la contaminación atmosférica por NO₂ y PM₁₀ presentan una asociación estadísticamente significativa con la TMC, aunque limitada y subordinada a otros factores como las medidas de salud pública adoptadas, la presencia de comorbilidades y la edad del paciente.

Palabras clave: COVID-19; contaminación atmosférica; variables meteorológicas; tasa de mortalidad.

Resumo

Alguns poluentes como as PM₁₀, o NO₂ ou o O₃ têm influência na saúde das pessoas, como apontam numerosos estudos, pois estão relacionados com a mortalidade tanto a curto como a longo prazo. Foi estudada uma amostra de 9 das 52 províncias espanholas. Realizaram-se modelos lineares generalizados (GLM) com link Poisson nos períodos da primeira e segunda vagas entre os valores médios diários das variáveis independentes (PM₁₀, NO₂ e O₃ como poluentes atmosféricos e temperatura máxima diária e humidade como condições meteorológicas) e da variável dependente (taxa de mortalidade por Covid-19, TMC) durante a primeira e segunda vagas. Entre as variáveis independentes e a dependente foram estabelecidos atrasos estatisticamente significativos (lag). A partir dos estimadores obtidos nos GLM calcularam-se os riscos relativos associados, para aumentos de 10 µg/m³ para poluentes atmosféricos, 1 °C para temperatura máxima e 1 g/m³ para humidade absoluta. Os resultados mostram que existe uma maior associação do NO₂ com a TMC do que para o resto dos poluentes atmosféricos. As variáveis meteorológicas examinadas não apresentaram uma associação robusta entre ambas as vagas, o que indica um papel menor em relação à TMC. Em conclusão, a poluição atmosférica por NO₂ e PM₁₀ apresenta associação estatisticamente significativa com a TMC, embora seja limitada e subordinada a outros fatores como as medidas de saúde pública adotadas, a presença de comorbilidades e a idade do paciente.

Palavras-chave: Covid-19; contaminação atmosférica; variáveis meteorológicas; taxa de mortalidade.

Abstract

Some pollutants like PM₁₀, NO₂ and O₃ are detrimental to people's health, as numerous studies have shown, and they are related to short-term and long-term mortality. A sample of 9 out of the 52 Spanish provinces was studied. Generalized linear models (GLM) with a Poisson link function were developed during the time periods corresponding to the first and second waves of the daily average values of the independent variables (PM₁₀, NO₂ and O₃, as atmospheric pollutants, and meteorological variables such as the daily maximum temperature and the absolute humidity) versus the dependent variable (COVID-19 mortality rate, or CMR) during said first and second waves. Statistically significant lags between the independent variables and the dependent variable were established. The associated relative risks were calculated from the estimators obtained in the GLMs, with increases of 10 µg/m³ for atmospheric pollutants, 1°C for the maximum temperature and 1 g/m³ for the absolute humidity. The results show that NO₂ has a stronger relationship with the CMR than the other air pollutants. The meteorological variables examined did not show a robust relationship between both waves, which indicates that they played a minor role in the CMR. In conclusion, air pollutants such as to NO₂ and PM₁₀ had a statistically significant relationship with the CMR, although it is limited and subordinate to other factors such as the public health measures that were taken, the presence of comorbidities and the age of the patient.

Keywords: COVID-19; air pollution; meteorological variables; mortality rate.

INTRODUCCIÓN

Durante el mes de diciembre de 2019 se empezaron a notificar casos de neumonía bilateral que parecía provocado por un virus desconocido de la clase de los coronavirus en la ciudad de Wuhan (China). Ante el aumento de casos en todo el mundo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la nueva enfermedad, conocida como *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), como pandemia el 11 de marzo de 2020^{1,2}.

La contaminación atmosférica está considerada como uno de los factores ambientales con más relevancia en relación a la mortalidad y morbilidad de las personas^{3,4}. En la legislación española la contaminación atmosférica está definida como "la presencia en la atmósfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y demás bienes de cualquier naturaleza"⁵. Algunos compuestos contaminantes que afectan de manera clara a la salud de las personas son las PM₁₀, el NO₂ y el ozono (O₃)⁶⁻⁹ que tienen propiedades inflamatorias y oxidantes^{10,11}.

Otro factor que es capaz de influir en las variables epidemiológicas de la COVID-19 es la contaminación acústica, siendo esta capaz de aumentar la incidencia y los ingresos hospitalarios, pero no los fallecimientos causados por la COVID-19¹².

La influencia del NO₂ sobre la salud ha sido muy estudiada a lo largo de los últimos años. La exposición a este compuesto, tanto a corto como a largo plazo es capaz de aumentar de manera significativa el riesgo de padecer algún tipo de enfermedad cardiorrespiratoria^{8,13}, lo que puede derivar en un ingreso hospitalario e incluso el fallecimiento del paciente. En relación con la COVID-19, se ha visto que este contaminante puede llegar a actuar como posible indicador del número de fallecimientos causados por la COVID-19¹⁴, tal y como se ha podido comprobar en un estudio en el Reino Unido¹⁵, en el que zonas más contaminadas por este compuesto registran un mayor número de muertes. Estudios realizados en España con efectos a corto plazo, no han encontrado una distribución espacial en función de la contaminación por NO₂ y COVID-19, aunque sí la existencia de una asociación

entre este contaminante y la tasa de incidencia y la tasa de ingresos hospitalarios¹⁶.

Las PM₁₀ son una serie de compuestos de diversos orígenes, tanto natural como antropogénico¹⁷ que tienen un diámetro inferior a 10 µm. Algunos estudios han relacionado el exceso de estos contaminantes con el aumento de mortalidad por causas cardiovasculares y respiratorias¹⁷⁻¹⁹. Algunos estudios también relacionan una mayor concentración de PM₁₀ con más ingresos por estas enfermedades¹⁰.

El O₃ es el contaminante atmosférico con un componente estacional más marcado de los que se consideran en este estudio. En efecto, este compuesto es más abundante durante los meses de verano, en los que la radiación solar es suficiente para que se dé la reacción fotoquímica de formación de este contaminante²⁰. Sin embargo, el estudio conjunto de este compuesto con el NO₂ puede dar problemas de colinealidad ya que el O₃ es uno de los precursores del NO₂²⁰. Este compuesto se ha relacionado con aumentos de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y respiratorias²¹.

Los factores ambientales, como la temperatura y la humedad, son unos de los determinantes más importantes en la expansión de patógenos como los virus. La temperatura es capaz de afectar tanto a las membranas víricas como al propio material genético, ADN o ARN (caso del SARS-CoV-2)²². La implantación de medidas preventivas no farmacológicas como el uso de mascarillas o distancia social^{23,24} sugiere la existencia de una relación no lineal entre esta variable y parámetros epidemiológicos de la pandemia de COVID-19²⁵. Además, al descender las temperaturas parece que aumenta la transmisión de la COVID-19²⁶, debido a que las reuniones tienden a localizarse en espacios cerrados y, normalmente, peor ventilados^{27,28}.

Otra de las variables meteorológicas que tienen influencia en la transmisión de la COVID-19 es la humedad, ya sea absoluta o relativa. Si el ambiente es más húmedo, las gotículas que emiten las personas al hablar chocan con el vapor de agua del aire y acaban cayendo hacia las superficies antes que en ambientes con menos humedad en el ambiente, aunque los estudios que se han realizado con esta variable han arrojado resultados dispares^{22,29}.

Hasta la fecha no existe una evidencia científica clara de que los factores ambientales como la temperatura o la humedad puedan incidir en la propagación del nuevo virus SARS-CoV-2 o en la ralentización de su transmisibilidad, pero sí se conoce que su influencia tiene un peso menor en relación a las medidas implementadas en salud pública para la contención del virus³⁰. Los motivos por los que muchos virus respiratorios son típicos en invierno en regiones templadas se resumen en diferentes factores que contribuyen a este fenómeno

estacional: las condiciones ambientales de menor humedad en periodo invernal, la actividad humana diferencial (mayor uso de espacios cerrados en invierno) o el sistema inmunitario de huésped (generalmente más susceptible en invierno)³¹. Se han publicado diferentes trabajos provenientes de estudios epidemiológicos a nivel poblacional como la diferente velocidad de propagación entre zonas geográficas con factores climáticos diferentes. Un estudio³² en el que los datos analizados sugieren que existe una asociación entre la latitud de un país y las tasas de mortalidad por COVID-19. Esta relación de gradiente se puede observar dentro del mismo país, como Italia, donde el norte del país está más afectado que el sur³³, pero no en otros, por ejemplo no se observa una asociación en Estados Unidos cuando se analizan las muertes y los casos por la latitud de los estados individuales³⁴. Otras revisiones sistemáticas sin embargo^{26,28} concluyen que no existe relación entre las variables meteorológicas y la COVID-19. Por otro lado, algunos autores han planteado que podría existir un patrón determinado por la temperatura y la humedad, con una disminución en la intensidad de transmisión asociada con un aumento en la temperatura y la humedad relativa³⁵. Otras investigaciones realizadas en España indican que condiciones especiales de temperatura y humedad bajas podrían explicar la distribución geográfica de casos observada durante la primera ola^{36,37}.

Por otro lado, el incluir en el periodo de análisis una época estival con existencia de olas de calor puede servir para analizar el impacto que pueda existir entre las elevadas temperaturas y la COVID-19, aspecto hasta ahora poco analizado en nuestro país³⁸. Aunque la Organización Meteorológica Mundial³⁹ concluye que la incidencia que pueden tener estos factores ambientales en el desarrollo de la COVID-19 es pequeña también indica que es necesaria una mayor investigación en este sentido.

Actualmente existe bibliografía de calidad ya publicada en relación a la asociación que existe entre los contaminantes atmosféricos y las variables meteorológicas y la COVID-19 en España. Sin embargo, la información relativa a la mortalidad es por el momento escasa. Por tanto, el objetivo de este trabajo es analizar la existencia de asociación entre los contaminantes ambientales PM₁₀, NO₂ y O₃ y las variables meteorológicas temperatura máxima y humedad absoluta con la mortalidad causada por la COVID-19 en nueve provincias españolas durante la primera y segunda ola.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ÁREA, PERIODO Y TIPO DE ESTUDIO

Esta investigación se ha realizado mediante un estudio ecológico longitudinal retrospectivo de series temporales. Se ha estudiado la población de España,

para lo cual se ha tomado una muestra de nueve provincias representativas de las áreas geográficas en las que el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO) divide el país desde el punto de vista de la caracterización de intrusiones de material particulado.

Se estudiaron nueve provincias: A Coruña (Noroeste), Vizcaya (Norte), Zaragoza (Noreste), Madrid (Centro), Valencia (Este), Palma de Mallorca (Illes Balears), Sevilla (Suroeste), Málaga (Sureste) y Las Palmas de Gran Canaria (Islas Canarias). Para incluir a una provincia en el estudio se necesitó que estuviera disponible la información de las concentraciones medias diarias de contaminantes atmosféricos (PM₁₀, NO₂ y O₃) y las variables meteorológicas (temperatura máxima diaria y humedad absoluta media diaria). Se excluyó a las provincias de las que no se disponía de la información antes mencionada. La elección de provincias se basa en que otros estudios realizados en España¹⁶ han evidenciado que las variables de contaminación atmosférica, en especial las PM, tienen un efecto añadido sobre la COVID-19.

El periodo de tiempo que se tuvo en cuenta, de manera independiente, se correspondió con la primera ola (desde el 1 de febrero al 31 de mayo de 2020) y con la segunda ola (desde el 1 de junio al 30 de noviembre de 2020).

2. VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Como variable dependiente se tomó la tasa de mortalidad provincial causada por la COVID-19 (TMC). El número de defunciones que se produjeron en cada provincia se obtuvo a partir del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). La población de cada provincia analizada se tomó del Instituto Nacional de Estadística (INE). Con esta información se ha calculado la tasa de defunciones:

Tasa de mortalidad por COVID-19 por 1 000 000 habitantes: (Número de defunciones causadas por la COVID-19/Población) x 1 000 000 habitantes.

Como variables independientes se tuvieron en cuenta las concentraciones medias diarias de los contaminantes atmosféricos PM₁₀, NO₂ y O₃ medidas en unidades de µg/m³, y las variables meteorológicas temperatura máxima diaria (Tmax) en °C y humedad absoluta media (HA) en g/m³. Los datos relativos a los contaminantes atmosféricos se han obtenido a partir del MITECO y se refieren a los valores medios de las estaciones de medida existentes en cada provincia, mientras que los datos de las variables meteorológicas se han obtenido de la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) y corresponden a los observatorios de referencia de cada provincia según AEMET.

La HA se calculó a partir de la ecuación de Clausius Clapeyron, a partir de los valores de humedad relativa (HR) y la temperatura media diaria (T)⁴⁰:

$$HA = \frac{6,112xe^{(17,677T/243,5)} \times HR \times 2,1674}{273,15+T}$$

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En las provincias que se analizaron, y para cada uno de los periodos de tiempo considerados se realizaron modelos lineales generalizados (GLM) con link Poisson entre la variable dependiente y el valor medio diario de las variables independientes, con lo que se establecieron una serie de retardos (*lag*) significativos. Al realizar los GLM se controló por la tendencia de la serie, introduciendo una variable denominada "n1" que tiene como valor 1 al 1 de febrero y al 1 de junio de 2020 y así sucesivamente hasta el valor 121 y 183, correspondientes a los días 31 de mayo y 30 de noviembre de 2020; la estacionalidad de la serie, a los 120, 90, 60 y 30 días para la primera ola y a los 180, 120, 90, 60 y 30 días para la segunda ola; y la sobredispersión, mediante la introducción de un componente autorregresivo de orden 1.

El periodo de *lag* considerado fue de hasta 28 días, que es lo que se cree que toma el periodo de incubación y un agravamiento de los síntomas que conducen a un fallecimiento^{41,42}. Los *lag* se introdujeron entre los 0 y 7 días, 8 y 14 días, 15 y 21 días y 22 y 28 días.

La variable dependiente y las independientes se reunieron en un modelo multivariado significativo a partir del cual se obtuvieron los estimadores (β) a partir de los cuales se calcularon los riesgos relativos (RR) en función de la expresión RR=e^β. Los RR se calcularon en base a incrementos de 10 µg/m³ para los contaminantes atmosféricos, 1 °C para la Tmax y 1 g/m³ para la HA. Si el estimador del modelo multivariado fuera un número negativo se entiende que por cada aumento de la variable dependiente disminuyen las independientes y viceversa. Como ejemplo se calculó el riesgo atribuible poblacional (RAP) mediante la expresión RAP=((RR-1)/RR)×100, lo que sirve para calcular la influencia de las variables a nivel poblacional.

La modelización se ha realizado mediante un proceso *back-stweepwise*, con una p de significación <0,05.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al haberse realizado este estudio con datos agregados y ya anonimizados no ha sido necesaria la aprobación de un Comité de Ética y se han tenido en cuenta los preceptos de la declaración de Helsinki.

5. SOFTWARE EMPLEADO

La realización de los modelos y el análisis de las series temporales se ha hecho mediante los programas Stata 16.1 y SPSS 25. Los mapas fueron realizados en Qgis 3.16.3 mientras que las tablas y gráficos se han realizado en Microsoft Excel.

RESULTADOS

En la figura 1 se pueden ver, a modo de ejemplo, las defunciones que se registraron debidas a la COVID-19 en las provincias de Madrid y Bizkaia tanto para la primera como para la segunda ola. También a modo de ejemplo

se muestran en el figura 2 la concentración de los contaminantes atmosféricos considerados en el estudio (PM10, NO₂ y O₃) en la provincia de Madrid en el periodo de la primera ola y segunda ola.

En la tabla 1 se presenta el número y los porcentajes de provincias que han presentado asociación a las PM10, el NO₂, el O₃, la Tmax y la HA a la TMC en España para la primera y para la segunda ola.

La tabla 2 consigna los días de retardo que presentaron asociación entre los contaminantes atmosféricos (PM10, NO₂ y O₃) y a las variables meteorológicas (Tmax y HA) y la TMC en España durante la primera y la segunda ola.

Figura 1. Defunciones por COVID-19 en las provincias de Madrid y Bizkaia en la primera ola (01/02/2020–31/05/2020) y en la segunda ola (01/06/2020–30/11/2020)

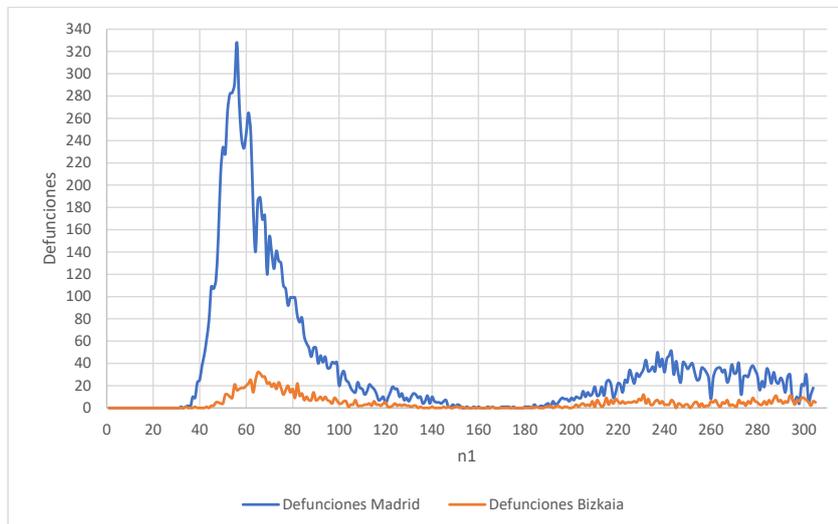
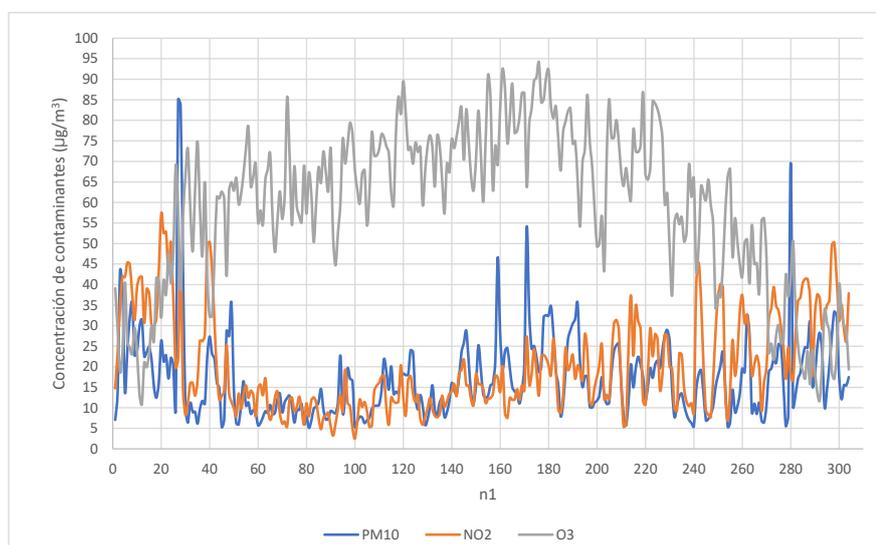


Figura 2. Contaminantes atmosféricos en la provincia de Madrid en la primera ola (01/02/2020–31/05/2020) y en la segunda ola (01/06/2020–30/11/2020)



Los valores de riesgo relativo (RR) de asociación con la TMC y los contaminantes atmosféricos (PM₁₀, NO₂ y O₃) y con las variables meteorológicas (Tmax y HA) se pueden ver en la tabla 3.

Se identificaron asociaciones entre el NO₂ y la TMC en el 33 % de las provincias para la primera ola. Para la segunda ola este porcentaje se incrementó hasta el 67 % de las provincias analizadas (tabla 1). En Zaragoza, Las Palmas de Gran Canaria y Málaga el NO₂ y la TMC mostraron asociación en ambas olas.

En los mapas 1a y 1d se muestran las provincias que presentaron asociación entre la TMC y el NO₂. Se registra un aumento en la segunda ola, pasando de 3 provincias asociadas en la primera ola a 4 en la segunda, tal y como se puede ver en la tabla 1. El tercil con mayor número de provincias asociadas fue el 2, con RR comprendidos en el rango (1,038-1,065) en la segunda ola. El mayor valor del RR de asociación entre el NO₂ y la TMC en la primera ola fue de 1,091 (IC 95 % 1,03-1,16) mientras que en la segunda fue 1,112 (IC 95 % 1,04-1,20), tal y como se muestra en la tabla 3.

Se identificaron un 33 % de provincias con asociación entre las PM₁₀ y la TMC en la primera ola. En la segunda ola este porcentaje aumentó a un 44 % de las provincias analizadas (tabla 1). En la provincia de Zaragoza se identificaron asociaciones entre las PM₁₀ y la TMC en la primera y en la segunda ola.

Los mapas 1b y 1e muestra la asociación entre la TMC y las PM₁₀. De la primera a la segunda ola se observó un aumento de las provincias que presentaron asociaciones significativas, siendo el segundo contaminante con mayor número de provincias asociadas en la segunda ola. El tercil que con más frecuencia apareció fue el 2 (1,006-1,068). El RR de asociación más alto registrado fue de 1,036 (IC 95 % 1,00-1,07) en la primera ola y de 1,112 (1,00-1,01) en la segunda, como se puede ver en la tabla 3.

Con respecto a la TMC y el O₃ se identificaron asociaciones en el 22 % de las provincias para la primera ola. En la segunda ola el porcentaje disminuyó al 11 % (tabla 1). Entre el O₃ y la TMC no se identificaron asociaciones para la misma provincia en la primera y en la segunda ola.

Los mapas 1c y 1f muestran la asociación entre la TMC en las provincias y el O₃. Se observó un descenso en las provincias asociadas en la segunda ola con respecto a la primera. En este caso, no se identificó un tercil con mayor número de provincias asociadas. El RR de asociación con mayor valor fue de 1,062 (IC 95 % 1,00-1,12) en la primera ola y de 1,007 (IC 95 % 1,00-1,01) en la segunda (ver tabla 3).

Para la Tmax y la TMC se encontró asociación en el 22 % de las provincias para la primera ola mientras que para la segunda no se encontró asociación para la Tmax y la TMC (tabla 1).

El mapa 2a muestra las provincias asociadas entre la TMC y la Tmax en la primera ola. Durante la segunda ola no se registraron asociaciones entre estas variables. No hubo un tercil más frecuente en estas variables. El RR de asociación de mayor valor fue de 1,087 (IC 95 % 1,02-1,15) en la primera ola, como se puede ver en la tabla 3.

Entre la HA y la TMC no se encontró asociación en la primera ola mientras que, para la segunda ola, entre la HA y la TMC se asociaron un 33 % de las provincias (tabla 1).

El mapa 2b muestra las provincias asociadas entre la TMC y la HA en la segunda ola. En la primera ola ninguna provincia presentó asociación. No hubo un tercil más frecuente en este mapa. El RR de mayor asociación en la segunda ola fue de 1,160 (IC 95 % 1,00-1,32), tal y como se puede ver en la tabla 3.

Tabla 1. Porcentaje de asociación de los contaminantes ambientales y las variables meteorológicas a la tasa de mortalidad por COVID-19 (TMC) en España. Fecha: 01/02/2020–31/05/2020 (1ª ola) y 01/06/2020–30/11/2020 (2ª ola)

Tasa de Mortalidad	Contaminantes ambientales						Variables meteorológicas			
	PM ₁₀		NO ₂		O ₃		Tmax		HA	
	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola
Nº de provincias estudiadas	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Nº de provincias que presentaron asociación	3	4	3	6	2	1	2	0	0	3
% de provincias que presentaron asociación	33	44	33	67	22	11	22	0	0	33

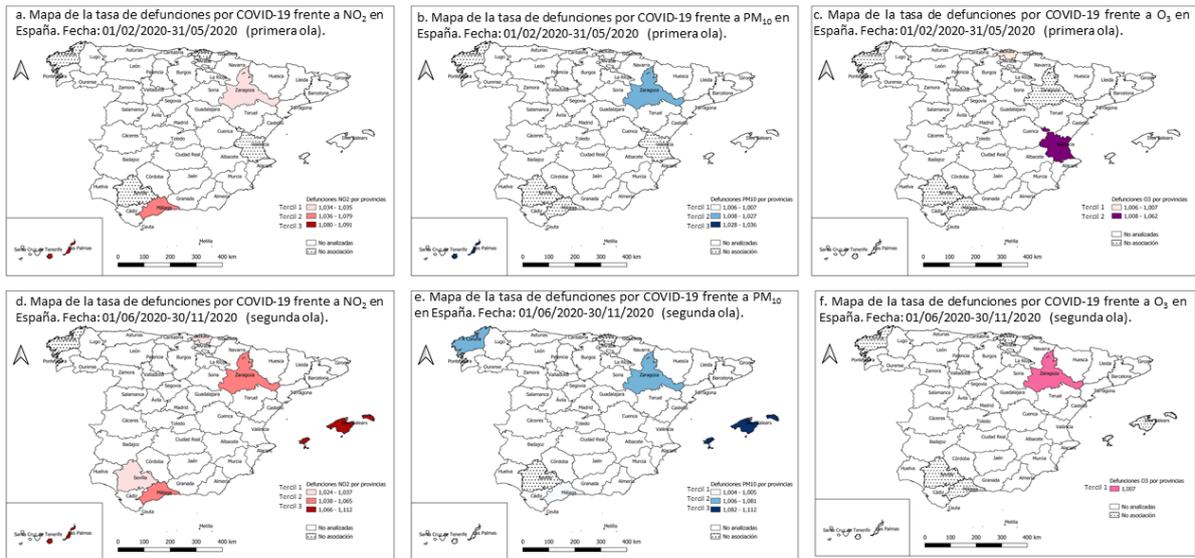
Tabla 2. Días de retardo asociados a la tasa de mortalidad por COVID-19 (TMC) en España durante la 1ª ola (01/02/2020–31/05/2020) y 2ª ola (01/06/2020–30/11/2020). *Se analizaron 9 de las 52 provincias españolas. - = no asociación

Provincias de España*	TMC		Contaminantes atmosféricos						Variables meteorológicas					
	TMC		PM10		NO ₂		O ₃		Tmax		HA			
	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola		
A Coruña	2,24	1,00	-	(23)	-	-	-	-	(5)	-	-	-		
Bizkaia	6,15	2,53	(26)	-	-	(0, 22)	(16)	-	-	-	-	(20)		
Zaragoza	5,95	5,83	(8)	(1, 8, 12, 19)	(14)	(7, 14, 18)	-	(24)	-	-	-	(9, 25)		
Madrid	10,30	2,49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Las Palmas de Gran Canaria	0,32	0,47	(11, 19)	-	(5)	(1)	-	-	-	-	-	-		
Illes Balears	1,61	1,08	-	(6, 12, 14, 17, 20, 23, 27)	-	(14)	-	-	-	-	-	-		
Sevilla	1,21	2,07	-	-	-	(16)	-	(6)	-	-	-	(23, 28)		
Málaga	1,41	1,35	-	(17)	(7, 13)	(17, 21)	-	-	-	-	-	-		
Valencia	2,27	1,20	-	-	-	-	(22, 24)	-	-	-	-	-		

Tabla 3. Riesgos relativos asociados a la tasa de mortalidad por COVID-19 (TMC) en España en la 1ª ola (01/02/2020–31/05/2020) y 2ª ola (01/06/2020–30/11/2020). *Se analizaron 9 de las 52 provincias españolas. - = no asociación

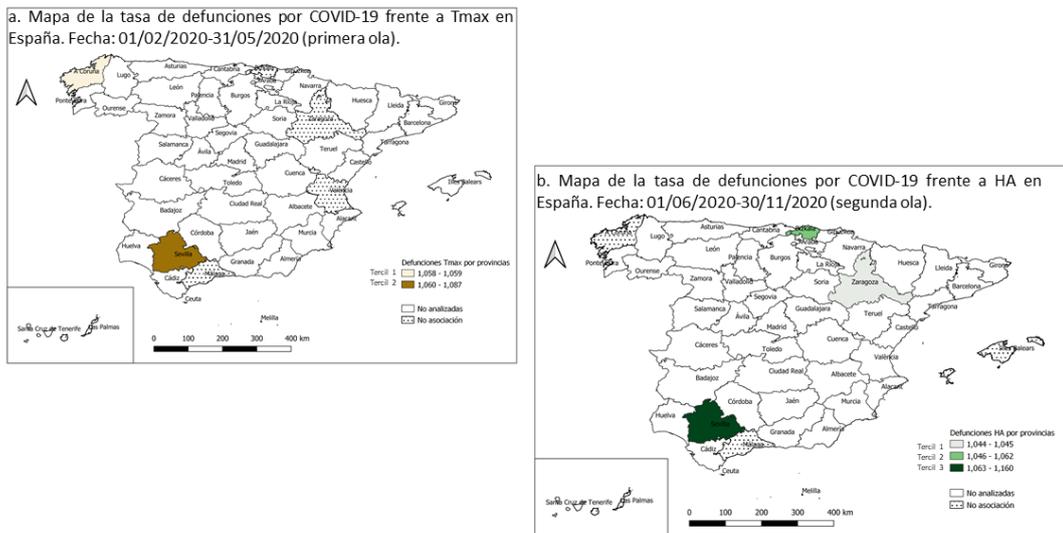
Provincias de España*	TMC		Contaminantes atmosféricos						Variables meteorológicas					
	TMC		PM10		NO ₂		O ₃		Tmax		HA			
	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola	1ª ola	2ª ola		
A Coruña	2,24	1,00	-	1,035 (1,00-1,07)	-	-	-	-	1,059 (1,01-1,11)	-	-	-		
Bizkaia	6,15	2,53	1,007 (1,00-1,01)	-	-	1,037 (1,00-1,07)	1,007 (1,00-1,01)	-	-	-	-	1,062 (1,00-1,12)		
Zaragoza	5,95	5,83	1,027 (1,00-1,05)	1,081 (1,0-1,16)	1,035 (1,02-1,05)	1,058 (1,01-1,11)	1,007 (1,00-1,01)	-	-	-	-	1,045 (1,00-1,09)		
Madrid	10,30	2,49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Las Palmas de Gran Canaria	0,32	0,47	1,036 (1,00-1,07)	-	1,091 (1,03-1,16)	1,112 (1,04-1,20)	-	-	-	-	-	-		
Palma de Mallorca	1,61	1,08	-	1,112 (1,00-1,22)	-	1,084 (1,01-1,16)	-	-	-	-	-	-		
Sevilla	1,21	2,07	-	-	-	1,024 (1,00-1,04)	-	-	1,087 (1,02-1,15)	-	-	1,160 (1,00-1,32)		
Málaga	1,41	1,35	-	1,005 (1,00-1,01)	1,079 (1,01-1,15)	1,065 (1,00-1,13)	-	-	-	-	-	-		
Valencia	2,27	1,20	-	-	-	-	1,062 (1,00-1,12)	-	-	-	-	-		

Mapas 1. Comparación de los riesgos relativos (RR) relacionados con los contaminantes atmosféricos con asociación a la tasa de mortalidad por COVID-19 (TMC) en las provincias analizadas* en la primera ola (fila superior, gráficos a, b y c) y en la segunda ola (fila inferior, gráficos d, e, f).



*Se analizaron 9 de las 52 provincias españolas.

Mapas 2. Comparación de los riesgos relativos (RR) relacionados con las variables meteorológicas con asociación a la tasa de mortalidad por COVID-19 (TMC) en las provincias analizadas* en la primera ola (fila superior, gráfico a) y en la segunda ola (fila inferior, gráfico b).



*Se analizaron 9 de las 52 provincias españolas.

DISCUSIÓN

Para facilitar la lectura de este epígrafe se ha dividido en función del contaminante atmosférico y variable meteorológica determinada.

1. DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂)

Uno de los principales hallazgos que se han obtenido al realizar el presente estudio es el aumento importante de la asociación a la TMC desde la primera ola a la segunda.

Esto se debe, principalmente, al fin de las restricciones más duras que se impusieron durante la primera ola. En efecto, al finalizar el confinamiento la concentración de NO₂ aumentó de manera notable⁴³, a la par que disminuyó la de O₃. Esto es debido a la formación de NO₂ en la atmósfera, que se forma sobre todo a partir de las emisiones de vehículos particulares y de las industrias⁴⁴.

Estudios realizados con el NO₂ han llegado a la conclusión de que exposiciones a corto plazo a este contaminante son capaces de aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y respiratorias

graves, como bronquitis o enfisema¹⁴, además de aumentar el riesgo de hospitalización¹⁰, aunque este último factor, al igual que la mortalidad, depende de más cofactores, como la presencia de comorbilidades anteriores, etc. Asimismo, se ha encontrado que la exposición al NO₂, tanto a largo como a corto plazo, aumenta las muertes no accidentales en países como China en un *lag* entre los 0 y los 30 días⁴⁵.

Algunos estudios¹⁵ demuestran la existencia de relación entre la distribución geográfica de la contaminación por NO₂ y los casos y fallecimientos causados por la COVID-19 en el sentido de que las zonas que presentaron una mayor contaminación por NO₂ en el año 2018 registraron una mayor TMC durante el año 2020, si bien se refiere a efectos relacionados con las concentraciones de NO₂ a largo plazo.

En provincias estudiadas en España hemos encontrado que existen asociaciones entre el NO₂ y la TMC, siendo el periodo de la segunda ola el que más asociación presentó debido al incremento de la concentración de NO₂ en el ambiente y el levantamiento de las medidas restrictivas de movilidad. Sin embargo, no se ha encontrado una distribución geográfica similar a la que se ha encontrado en el Reino Unido, donde en zonas más contaminadas por NO₂ se dieron más fallecimientos por COVID-19¹⁵.

2. MATERIAL PARTICULADO MENOR A 10 μm (PM10)

La presencia de las PM10 en la atmósfera es, en su mayoría, consecuencia de las emisiones causadas por los vehículos y el polvo mineral de las construcciones¹⁸. La presencia en exceso de estos contaminantes parece aumentar de manera clara el riesgo del paciente de padecer enfermedades cardiorrespiratorias de diversa gravedad, pasando de formas menos graves como el asma, a enfermedades muy graves como el cáncer de pulmón o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, también conocida como EPOC⁴⁶. También parecen ser capaces de provocar aumentos significativos del riesgo de hospitalización del paciente por enfermedades de los sistemas respiratorio y circulatorio, lo que puede conducir al posterior fallecimiento^{10,14,47}.

La relación entre la TMC y las PM10 se ha estudiado en numerosas ciudades y países. En Viena, Austria, se ha encontrado que existe una asociación de hasta el 8 % entre los fallecimientos por COVID-19 y la contaminación por PM10⁴⁸. En diversas ciudades de Francia, como Lyon, se ha encontrado que existe una asociación del 56,12 % en comparación con las PM2,5⁴⁹. En el Reino Unido, sin embargo, no se ha encontrado asociación entre la TMC y las PM10, aunque sí se han encontrado asociaciones para los casos nuevos registrados¹⁵.

En las provincias españolas analizadas, se ha identificado la existencia de asociaciones de la TMC a las PM10, tanto para la primera como para la segunda ola, aunque en menor proporción que la asociación el NO₂. Como se puede ver en los mapas 1b y 1e, no se ha encontrado que exista un patrón geográfico en cuanto a la asociación entre las PM10 y la TMC en este periodo.

3. Ozono (O₃)

Cuando se estudia el O₃ junto con el NO₂ se da un fenómeno de colinealidad entre ambos que resulta problemático. Esto es debido a que el O₃ actúa como precursor del NO₂ en su formación²⁰. Al implantarse el confinamiento domiciliario y disminuir la concentración de NO₂ emitida por los vehículos⁴³ la concentración de O₃ aumentó de manera clara⁵⁰ (figura 2), lo que hizo que tuviera más influencia en las variables epidemiológicas relacionadas con la COVID-19 en ese periodo. Al levantarse el confinamiento domiciliario durante la segunda ola la concentración de NO₂ aumentó mientras que la de O₃ disminuyó, tal y como se puede ver en el figura 2. También hay que tener en cuenta el marcadísimo componente estacional de este contaminante, siendo más abundante durante los meses de verano (en particular julio y agosto), en los que hay suficiente radiación solar para que se dé la reacción fotoquímica de formación del O₃.

En este estudio se dio una mayor asociación del O₃ a la TMC durante la primera ola (en la que había disminuido la concentración de NO₂) que en la segunda, cuando ya no había restricciones de movilidad.

4. TEMPERATURA MÁXIMA DIARIA (TMAX)

La relación que tiene la temperatura con la mortalidad es en forma de V⁵¹, aunque en el periodo analizado se eliminó en gran medida el periodo frío. En relación a la mortalidad por calor, existe una clara influencia de las olas de calor en la mortalidad diaria, que podría afectar a la mortalidad por COVID-19³⁸.

En este estudio no se ha encontrado ningún patrón definido en la mortalidad por COVID-19 en las provincias españolas analizadas, aunque se ha detectado una relación negativa (cuando disminuye la temperatura aumenta la mortalidad por COVID-19). Asimismo, no se ha encontrado asociaciones en la segunda ola.

5. HUMEDAD ABSOLUTA (HA)

Los estudios realizados entre las variables epidemiológicas de la COVID-19 y la humedad absoluta no han arrojado resultados concluyentes. Algunos estudios encuentran una relación negativa^{52,53} mientras

que otros llegan a la conclusión de que existe una relación positiva⁵⁴.

Estudios más recientes han encontrado relación entre ambientes más secos y una mejor transmisión del virus, lo que lleva aparejado un aumento de casos y de la mortalidad^{33,55,56}.

En relación con la mortalidad, se ha encontrado que existe una relación entre la humedad absoluta y la mortalidad causada por la COVID-19⁵⁷. En nuestro estudio se ha encontrado una asociación negativa (al disminuir la humedad aumenta la mortalidad por COVID-19) aunque es muy débil, ya que no se registran asociaciones en la primera ola, pero sí en la segunda.

6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales fortalezas que hemos encontrado a la hora de realizar este estudio es la posibilidad de reunir en un mismo modelo multivariado los contaminantes ambientales y las variables meteorológicas, lo que constituye una aproximación más realista a la verdadera relación que tienen la tasa de mortalidad por COVID-19 y los contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas. Otra importante fortaleza es la disponibilidad de datos consolidados para ambas olas, lo que da la posibilidad de realizar comparaciones entre ellas.

En cuanto al diseño del estudio, el análisis es un estudio observacional descriptivo. En concreto, se trata de un estudio ecológico de base poblacional. Generalmente, en estudios epidemiológicos constituye un nivel de evidencia básico. Este tipo de estudio no permite una relación causal; pero constituye un enfoque exploratorio útil⁵⁸. El estudio realizado por los autores corresponde a un diseño de series temporales ecológicas, con todas las limitaciones epidemiológicas inherentes a este tipo de estudios⁵⁹, especialmente la falacia ecológica. Los dos puntos anteriores ponen de manifiesto la necesidad de prudencia a la hora de extrapolar los resultados a otras situaciones temporales distintas a las correspondientes al momento de realización de este estudio. No obstante, este análisis podría evaluarse con otras metodologías que podrían complementar el aquí realizado⁶⁰, por ejemplo, un estudio de cohortes podría ayudar a mejorar la calidad de los hallazgos observados. Por otro lado, la metodología de análisis de series temporales utilizada ha sido implementada previamente en España, por ejemplo, estudiando la relación entre el COVID-19 y variables ambientales como el ruido del tráfico¹², las intrusiones de polvo del Sahara¹⁶ o la contaminación y otras variables ambientales en Madrid⁵⁶. Además, existen otros ejemplos que utilizan el diseño de series

temporales para analizar la asociación entre COVID-19 y la contaminación del aire llevados a cabo en Italia⁶¹, Francia⁴⁹, Reino Unido¹⁵, China⁶² y América Latina⁴¹.

En cuanto a las limitaciones hay que destacar que las variables ambientales de exposición no fueron medidas dónde estaban las personas que fallecieron. El hecho de utilizar un solo observatorio meteorológico o de pocas estaciones de medida de contaminación por provincia indica que estos cubren áreas muy amplias; lo que se asocia con el error de tipo Berkson⁶³. Las diferentes condiciones para la asignación de mortalidad como causada por COVID-19 entre la primera y la segunda ola puede incluir un importante sesgo a la hora de comparar los resultados entre olas, así como la existencia de comorbilidades en las personas fallecidas⁶⁴. En el estudio no se incluyó la estructura de edades de la provincia, en particular el porcentaje de población mayor de 65 años; variables socioeconómicas - como renta, desigualdad ni el porcentaje de población en residencias de mayores. No obstante, un estudio realizado en nuestro país indica que las variables socioeconómicas no explican por sí solas el comportamiento heterogéneo de las variables ambientales en las diferentes provincias.

Finalmente hay que destacar que pese a las limitaciones anteriores los estudios ecológicos son una herramienta muy eficiente para la toma de decisiones en salud pública a corto plazo⁶⁵ y muy útiles en el contexto de la pandemia actual para identificar factores de riesgo ambientales.

CONCLUSIONES

La principal conclusión es que existe una asociación estadística entre la influencia de la contaminación atmosférica y de las variables meteorológicas en las defunciones causadas por la COVID-19, si bien esta asociación no es robusta en todas las provincias analizadas. Asimismo, se ha identificado una mayor influencia del NO₂ que del resto de contaminantes.

La contaminación atmosférica y las variables meteorológicas analizadas no pueden explicar por sí solas el comportamiento observado de la mortalidad por COVID-19 ni en la primera ni en la segunda ola, y su influencia está claramente limitada en función de las medidas preventivas de Salud Pública implantadas en ambas olas como es el uso de mascarilla, el distanciamiento social y otras medidas no farmacológicas utilizadas para limitar la propagación de la enfermedad. Además, otros factores como la edad, el sexo o el estado de salud previo del paciente pueden haber jugado un papel importante en las defunciones causadas por la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Virtual press conference on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. 2020.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1):157–60. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
3. Amâncio CT, Nascimento LFC. Asthma and air pollutants: a time series study. *Rev. Assoc. Med. Bras. (English Edition).* 2012; 58(3):302–7. doi:10.1016/S2255-4823(12)70199-6.
4. Saez M, Figueiras A, Ballester F, Pérez-Hoyos S, Ocaña R, Tobías A. Comparing meta-analysis and ecological-longitudinal analysis in time-series studies. A case study of the effects of air pollution on mortality in three Spanish cities. *J. Epidemiol. Community Health.* 2001; 55(6):423–32. doi:10.1136/jech.55.6.423.
5. Gobierno de España. Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. *Boletín Oficial del Estado.* 2007; 275 (16 de noviembre de 2007):16241–60.
6. Chen TM, Gokhale J, Shofer S, Kuschner WG. Outdoor air pollution: Ozone health effects. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 333(4):244–8. doi:10.1097/MAJ.0b013e31803b8e8c.
7. Chen TM, Gokhale J, Shofer S, Kuschner WG. Outdoor air pollution: Particulate matter health effects. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 333(4):235–243. doi:10.1097/MAJ.0b013e31803b8d8c.
8. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ. Pollut.* 2008; 151(2):362–7. doi:10.1016/j.envpol.2007.06.012.
9. Adamkiewicz G, Liddie J, Graffin JM. The respiratory risks of ambient/outdoor air pollution. *Clin. Chest Med.* 2020; 41(2020):809–24. doi: 10.1016/j.ccm.2020.08.013.
10. Ab Manan N, Aizuddin AN, Hod R. Effect of air pollution and hospital admission: A systematic review. *Ann. Glob. Health.* 2018; 84(4):670–8. doi:10.29024/aogh.2376.
11. Rosa C, Julia C, María E, Jonathan K, Alberto E, Rocío G, et al. Short-Term Associations between Morbidity and Air Pollution in Metropolitan Area of Monterrey, Mexico. *Atmosphere.* 2021; 12(1352). doi: 10.3390/atmos12101352.
12. Díaz J, Antonio-López-Bueno J, Culqui D, Asensio C, Sánchez-Martínez G, Linares C. Does exposure to noise pollution influence the incidence and severity of COVID-19? *Environ. Res.* 2021;195. doi:10.1016/j.envres.2021.110766.
13. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, J, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. En: *New Insights into the Iron Age Archaeology of Edom, Southern Jordan.* 2019; viii–viii. doi:10.2307/j.ctvdjrq5c.3.
14. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli SS, et al. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ. Res.* 2020;191:110129. doi:10.1016/j.envres.2020.110129.
15. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, Selley L, Leal NS, Martins LM. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environ. Pollut.* 2021; 268:115859. doi:10.1016/j.envpol.2020.115859.
16. Linares C, Culqui D, Belda F, López-Bueno JA, Luna Y, Sánchez-Martínez G, et al. Impact of environmental factors and Sahara dust intrusions on incidence and severity of COVID-19 disease in Spain. Effect in the first and second pandemic waves. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2021;19. doi:10.1007/s11356-021-14228-3.
17. de Kok TMCM, Driessche HAL, Hogervorst JGF, Briedé JJ. Toxicological assessment of ambient and traffic-related particulate matter: A review of recent studies. *Mutat. Res. - Rev. Mutat. Res.* 2006;613(2–3):103–22. doi:10.1016/j.mrev.2006.07.001.
18. Querol X, Alastuey A, Viana MM, Rodriguez S, Artiñano B, Salvador P, et al. Speciation and origin of PM10 and PM2.5 in Spain. *J. Aerosol Sci.* 2004; 35(9):1151–72. doi:10.1016/j.jaerosci.2004.04.002.
19. Maleki M, Anvari E, Hopke PK, Noorimotlagh Z, Mirzaee SA. An updated systematic review on the association between atmospheric particulate matter pollution and prevalence of SARS-CoV-2. *Environ. Res.* 2021; 195:110898. doi:10.1016/j.envres.2021.110898.
20. Logan JA. Tropospheric Ozone: Seasonal Behavior, Trends, and Anthropogenic Influence. *J. Geophys. Res.* 1985; 90(6):463–82.
21. Díaz J, Linares C. Impacto de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad diaria a corto plazo en España. *Rev. Salud Ambient.* 2018; 18(2):120–36.
22. Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *J. R. Soc. Interface.* 2009; 6(Suppl. 6). doi:10.1098/rsif.2009.0227.focus.
23. Vokó Z, Pitter JG. The effect of social distance measures on COVID-19 epidemics in Europe: an interrupted time series analysis. *GeroScience.* 2020; 42(4):1075–82. doi:10.1007/s11357-020-00205-0.
24. Yin H, Sun T, Yao L, Jiao Y, Ma L, Lin L, et al. Association between population density and infection rate suggests the importance of social distancing and travel restriction in reducing the COVID-19 pandemic. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2021; 28(30):40424-30. doi:10.1007/s11356-021-12364-4.
25. Mecnas P, da Rosa Moreira Bastos RT, Rosário Vallinoto AC, Normando D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020; 15:1–21. doi:10.1371/journal.pone.0238339.
26. McClymont H, Hu W. Weather variability and covid-19 transmission: A review of recent research. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(2):1–19. doi:10.3390/ijerph18020396.
27. Ujiie M, Tsuzuki S, Ohmagari N. Effect of temperature on the infectivity of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 95:301–3. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.068.
28. Smit AJ, Fitchett JM, Engelbrecht FA, Scholes RJ, Dzhivhuho G, Sweijid NA. Winter is coming: A southern hemisphere perspective of the environmental drivers of sars-cov-2 and the potential seasonality of covid-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(16):1–28. doi:10.3390/ijerph17165634.
29. Rosario DKA, MutzYS, Bernardes PC, Conte-Junior CA. Relationship between COVID-19 and weather: Case study in a tropical country. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2020; 229:113587. doi:10.1016/j.ijheh.2020.113587.
30. Center for Disease Control. Coronavirus (COVID-19) frequently asked questions. CDC. 2020. [actualizado en octubre de 2021; citado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>.
31. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13):1194–6. doi:10.1056/nejmp2002125.
32. The Centre for Evidence-Based Medicine. Effect of Latitude on COVID-19. CEMB. 2020.

33. Sajadi MM, Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, et al. Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(6):1–11. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11834.
34. Shaman J, Pitzer VE, Viboud C, Grenfell BT, Lipsitch M. Absolute humidity and the seasonal onset of influenza in the continental United States. *PLoS Biology.* 2010; 8(2). doi:10.1371/journal.pbio.1000316.
35. Jingyuan W, Tang F, Lin X, Lv W, Kun C, Wang F. Impact of Temperature and Relative Humidity on the Transmission of COVID-19: A Modeling Study in China and the United States. *BMJ Open.* 2020; 11(2).
36. Hervella B, Luna MY, Díaz J, Linares C, Belda F. "Spatial Variability of COVID-19 First Wave Severity and Transmission Intensity in Spain: The Influence of Meteorological Factors." *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.* 2021; 35(2). doi:10.26717/bjstr.2021.35.005667.
37. Barceló MA, Saez M. Methodological limitations in studies assessing the effects of environmental and socioeconomic variables on the spread of COVID-19: a systematic review. *Environ. Sci Europe.* 2021; 33(1). doi:10.1186/s12302-021-00550-7.
38. Martínez GS, Linares C, de'Donato F, Díaz J. Protect the vulnerable from extreme heat during the COVID-19 pandemic. *Environ. Res.* 2020; 187:109684. doi:10.1016/j.envres.2020.109684.
39. WMO. First Report of the WMO COVID-19 Task Team Review on Meteorological and Air Quality Factors Affecting the COVID-19 Pandemic. World Meteorological Organization; 2021.
40. Iribarne JV, Cho H-R. Atmospheric Thermodynamics and Vertical Stability. En: Iribarne JV, Cho H-R. (Eds.), *Atmospheric Physics.* Springer Netherlands; 1980. p. 79–96. doi: 10.1007/978-94-009-8952-8_4.
41. Bolaño-Ortiz TR, Camargo-Caicedo Y, Puliafito SE, Ruggeri MF, Mayor-Bracero OL, Torres-Delgado E, et al. Spread of SARS-CoV-2 through Latin America and the Caribbean region: A look from its economics conditions, climate and air indicators. *Environ. Res.* 2020; 191(109938). doi:10.1016/j.envres.2020.109938.
42. Quesada JA, Gutiérrez F. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev. Clin. Esp.* 2021; 221(2):109–17. doi:10.1016/j.rce.2020.08.005.
43. Baldasano JM. COVID-19 lockdown effects on air quality by NO₂ in the cities of Barcelona and Madrid (Spain). *Sci. Total Environ.* 2020; 741(2). doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140353.
44. Grange SK, Farren NJ, Vaughan AR, Rose RA, Carslaw DC. Strong Temperature Dependence for Light-Duty Diesel Vehicle NO_x Emissions. *Environ. Sci. Tech.* 2019; 53(11):6587–96. doi:10.1021/acs.est.9b01024.
45. He MZ, Kinney PL, Li T, Chen C, Sun Q, Ban J, et al. Short- and intermediate-term exposure to NO₂ and mortality: A multi-county analysis in China. *Environ. Pollut.* 2020; 261(2):114165. doi:10.1016/j.envpol.2020.114165.
46. Kim D, Chen Z, Zhou L-F, Huang S-X. Air pollutants and early origins of respiratory diseases. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2018; 4(2):75–94. doi:10.1016/j.cdtm.2018.03.003.
47. Cheng MH, Chiu HF, Yang CY. Coarse particulate air pollution associated with increased risk of hospital admissions for respiratory diseases in a Tropical city, Kaohsiung, Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12(10):13053–68. doi:10.3390/ijerph121013053.
48. Hutter HP, Poteser M, Moshammer H, Lemmerer K, Mayer M, Weitensfelder L, et al. Air pollution is associated with COVID-19 incidence and mortality in Vienna, Austria. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(24):1–11. doi:10.3390/ijerph17249275.
49. Magazzino C, Mele M, Schneider N. The relationship between air pollution and COVID-19-related deaths: An application to three French cities. *Appl. Energy.* 2020; 279:115835. doi:10.1016/j.apenergy.2020.115835.
50. Briz-Redón Á, Belenguer-Sapiña C, Serrano-Aroca Á. Changes in air pollution during COVID-19 lockdown in Spain: A multi-city study. *J. Environ. Sci. (China).* 2021; 101:16–26. doi:10.1016/j.jes.2020.07.029.
51. López-Bueno JA, Díaz J, Follos F, Vellón JM, Navas MA, Culqui D, et al. Evolution of the threshold temperature definition of a heat wave vs. evolution of the minimum mortality temperature: a case study in Spain during the 1983–2018 period. *Environ. Sci. Eur.* 2021; 33(1). doi:10.1186/s12302-021-00542-7.
52. Liu J, Zhou J, Yao J, Zhang X, Li L, Xu X, et al. Impact of meteorological factors on the COVID-19 transmission: A multi-city study in China. *Sci. Total Environ.* 2020; 726:138513. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138513.
53. Şahin M. Impact of weather on COVID-19 pandemic in Turkey. *Sci. Total Environ.* 2020; 728:138810. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138810.
54. Islam ARMT, Hasanuzzaman M, Azad MAK, Salam R, Toshi FZ, Khan MSI, et al. Effect of meteorological factors on COVID-19 cases in Bangladesh. *Environ. Dev. Sustain.* 2021; 23(6):9139–62. doi:10.1007/s10668-020-01016-1.
55. Correa-Araneda F, Ulloa-Yáñez A, Núñez D, Boyero L, Tonin AM, Cornejo A, et al. Environmental determinants of COVID-19 transmission across a wide climatic gradient in Chile. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):1–8. doi:10.1038/s41598-021-89213-4.
56. Linares C, Belda F, López-Bueno JA, Luna MY, Sánchez-Martínez G, Hervella B, et al. Short-term associations of air pollution and meteorological variables on the incidence and severity of COVID-19 in Madrid (Spain): a time series study. *Environ. Sci. Eur.* 2021; 33(1):1–13. doi:10.1186/s12302-021-00548-1.
57. Kodera S, Rashed EA, Hirata A. Correlation between COVID-19 morbidity and mortality rates in Japan and local population density, temperature, and absolute humidity. *International J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(15):1–14. doi:10.3390/ijerph17155477.
58. Gil P. *Medicina Preventiva y Salud Pública.* Fernández-Crehuet Navajas J, Gestal Otero JJ, Delgado Rodríguez M, Bolúmar Montrull F, Herruzo Cabrera R, Serra Majem L. (Eds.), Elsevier Masson SAS; 2015.
59. Villeneuve PJ, Goldberg MS. Methodological considerations for epidemiological studies of air pollution and the sars and COVID-19 coronavirus outbreaks. *Environ. Health Perspect.* 2020; 128(9):095001-1-095001–13. doi:10.1289/EHP7411.
60. Baccini M, Mattei A, Mealli F, Bertazzi PA, Carugno M. Assessing the short term impact of air pollution on mortality: A matching approach. *Environ. Health: Glob. Access Sci. Source.* 2017; 16(1):1–12. doi:10.1186/s12940-017-0215-7.
61. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. *Environ. Pollut.* 2020; 264:114732. doi:10.1016/j.envpol.2020.114732.

62. Li H, Xu XL, Dai DW, Huang ZY, Ma Z, Guan YJ. Air pollution and temperature are associated with increased COVID-19 incidence: A time series study. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 97:278–282. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.076.
63. Samet JM, Dominici F, Zeger SL, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. *Res Rep Health Eff Inst.* 2000; (94 Pt 1):5-14; discussion 75–84.
64. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11(6):718–726. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016.
65. Levin KA. Study design VI - ecological studies. *Evid. Based Dent.* 2006; 7(4):108. doi:10.1038/sj.ebd.6400454.