

Descripció, evolució i possibles causes de la mortalitat al sud-oest d'Espanya: una anàlisi des de l'epidemiologia geogràfica

Maria Buxó Pujolràs

TESI DOCTORAL UPF / 2012

DIRECTORS DE LA TESI:

Dr. Joan Benach de Rovira (Grup de Recerca de Desigualtats en Salut (GREDS-EMCONET), Departament de Ciències Polítiques i Socials, Universitat Pompeu Fabra)

Dr. José Miguel Martínez Martínez (Centre d'Investigació en Salut Laboral (CiSAL), Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra)

AGRAÏMENTS

Diuen que tot allò que té un inici també té un final ... i això sembla. Però el final d'aquesta tesi hauria estat molt diferent sense l'ajuda i el recolzament d'un munt de persones que m'han acompanyat, en un moment o altre, al llarg d'aquest camí.

Primer de tot vull agrair, molt sincerament, als meus directors de tesi, Joan Benach i José Miguel Martínez, per oferir-me l'oportunitat de realitzar aquesta tesi i introduir-me en un món fins aleshores desconegut per mi com és el camp de la salut pública i les desigualtats socials en salut. Moltes gràcies per confiar amb mi, guiar-me i recolzar-me durant aquests anys.

Gràcies també a tots els companys i companyes del Grup de Recerca en Desigualtats en Salut (GREDS) i del Centre d'Investigació en Salut Laboral (CiSAL) de la Universitat Pompeu Fabra i, molt especialment a la Montse Vergara, per totes les estones compartides en el despatx, per la seva paciència i valuosa ajuda.

També vull expressar el meu especial agraïment a en Yutaka Yasui per la seva ajuda desinteressada (especialment en temes metodològics) i bona disposició, però sobretot, per fer-me sentir com un membre més de la seva família durant l'estada a Edmonton (Canadà).

Agrair també a tots els companys de feina de la Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERC), de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI) i del Departament d'Informàtica i Matemàtica Aplicada (IMA) de la Universitat de Girona la seva ajuda i facilitats donades per a compaginar les tasques laborals amb la realització de la tesi doctoral.

Tampoc puc oblidar-me de la meua família, per l'interès, la paciència i el recolzament que m'han donat en tot el procés de realització d'aquesta tesi, des dels seus inicis i en tot moment.

Finalment, moltes gràcies a totes i a tots, amics i amigues, companys i companyes, que heu viscut de prop el procés, motivant-me i donant-me suport i confiança per tirar-lo endavant.

A tots i totes, moltes gràcies.

Girona, setembre 2012

RESUM

Objectiu: Descriure el “clúster” o agregat d'àrees petites amb un elevat risc de mortalitat detectat a la zona sud-oest d'Espanya, en particular a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis (HSC) durant el període 1987-1995, analitzar la seva evolució i explorar les seves possibles causes.

Mètodes: Estudi ecològic mixt que examina el risc de morir en 2.218 àrees petites d'Espanya, formades per municipis o agregats de municipis, durant els períodes 1987-1995 i 1996-2004. Per a controlar la inestabilitat estadística de les estimacions en les àrees poc poblades, els riscos de mortalitat s'han estimat mitjançant un enfocament bayesià empíric.

Resultats: Les desigualtats geogràfiques en la mortalitat per totes les causes de mort descrites a Espanya durant el període 1987-1995, on destacava una pitjor situació a la zona sud-oest i una clara acumulació d'àrees amb un elevat risc a les províncies de HSC, no ha millorat en el període 1996-2004 i, fins i tot en alguns casos ha augmentat, essent aquest augment d'àrees més pronunciat en les dones. Aquest patró es reproduïx consistentment en ambdós sexes i en les causes específiques de mort més importants, seleccionades segons la seva prevalença i importància en salut pública. La consistència de resultats ha evidenciat que l'origen d'aquestes desigualtats geogràfiques és molt probablement una conseqüència de la combinació “tòxica” de factors socials (socioeconòmics, laborals i ambientals). L'exposició conjunta a substàncies tòxiques amb efectes cancerígens, que conformen una part important dels determinants laborals i ambientals de la salut, està probablement jugant un paper rellevant en l'elevada mortalitat observada a HSC.

Conclusions: L'important problema en la mortalitat descrit a la zona sud-oest d'Espanya entre els anys 1987-1995 continua present durant el període 1996-2004, tant en homes com en dones. És necessari portar a terme estudis epidemiològics complementaris amb dades més complertes, així com estudis transdisciplinars per analitzar amb profunditat i rigor les interaccions entre les condicions socials, el treball i l'ambient a HSC. Les administracions públiques han de desenvolupar un pla integral de salut pública (vigilància, detecció i tractament) al sud-oest espanyol basat en el principi de precaució.

Paraules claus: Epidemiologia geogràfica, sud-oest Espanya, mortalitat, clúster, determinants socials, causes, mètodes bayesians.

RESUMEN

Objetivo: Describir el “clúster” o agregado de áreas pequeñas con un elevado riesgo de mortalidad detectado en la zona sud-oeste de España, en particular en las provincias de Huelva, Sevilla y Cádiz (HSC) durante el período 1987-1995, analizar su evolución y explorar sus posibles causas.

Métodos: Estudio ecológico mixto que examina el riesgo de morir en 2.218 áreas pequeñas en España, formadas por municipios o agregados de municipios, durante los períodos 1987-1995 y 1996-2004. Para controlar la inestabilidad estadística de las estimaciones en las áreas poco pobladas, los riesgos de mortalidad han sido estimados mediante un enfoque bayesiano empírico.

Resultados: Las desigualdades geográficas en la mortalidad para todas las causas de muerte descritas en España durante el período 1987-1995, donde destacaba una peor situación en la zona sud-oeste y una clara acumulación de áreas con un elevado riesgo en las provincias de HSC, no ha mejorado en el período 1996-2004 e, incluso en algunos casos ha aumentado, siendo este aumento de áreas más pronunciado en las mujeres. Este patrón se reproduce consistentemente en ambos sexos y en las causas específicas de muerte más importantes, seleccionadas según su prevalencia e importancia en salud pública. La consistencia de resultados ha evidenciado que el origen de estas desigualdades geográficas es muy probablemente una consecuencia de la combinación “tóxica” de factores sociales (socioeconómicos, laborales y ambientales). La exposición conjunta a sustancias tóxicas con efectos cancerígenos, que conforman una parte importante de los determinantes laborales y ambientales de la salud, está probablemente jugando un papel relevante en la elevada mortalidad observada en HSC.

Conclusiones: Este importante problema en la mortalidad descrito en la zona sud-oeste de España entre los años 1987-1995 continúa presente durante el período 1996-2004, tanto en hombres como en mujeres. Es necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos complementarios con datos más completos, así como estudios transdisciplinarios para analizar con profundidad y rigor las interacciones entre las condiciones sociales, el trabajo y el ambiente en HSC. Las administraciones públicas deben desarrollar un plan integral de salud pública (vigilancia, detección y tratamiento) en el sud-oeste español basado en el principio de precaución.

Palabras clave: Epidemiología geográfica, sud-oeste España, mortalidad, clúster, determinantes sociales, causas, métodos bayesianos.

SUMMARY

Objective: To describe the cluster of high-risk mortality small areas detected in the southwest of Spain, specifically in the provinces of Huelva, Sevilla and Cádiz during the period 1987-1995, to analyze their evolution and to explore their possible causes.

Methods: Mixed ecological study that examines the risk of dying in 2.218 small areas of Spain, formed by municipalities or aggregates of municipalities, during the periods 1987-1995 and 1996-2004. To control the statistical instability of the estimations in the sparsely populated areas, mortality risks have been estimated by an empirical bayesian approach.

Results: The geographical inequalities in mortality for all cause of death described in Spain during the period 1987-1995, which featured the worse situation in the south-west and a clear accumulation of high-risk areas in the provinces of HSC, has not improved in the period 1996-2004 and, even in some cases has increased, being these increase more pronounced in women. This pattern is reproduced consistently for both sexes and for the major specific causes of death, selected according to their prevalence and public health importance. The consistency of results has shown that the origin of these inequalities is most likely a result of the “toxic” combination of social factors (socioeconomic, occupational and environmental). The joint exposure to toxic substances with carcinogenic effects, which constitutes a significant part of the occupational and environmental determinants, is probably playing an important role in the high mortality observed in HSC.

Conclusions: The important mortality problem described in the south-west of Spain between 1987-1995 is still present during the period 1996-2004, in both men and women. It is necessary to conduct additional epidemiologic studies with more complete data and transdisciplinary studies to analyze in depth and rigor the interactions between the social conditions, the employment and the environment in HSC. The government should develop a comprehensive public health plan (surveillance, detection, treatment) in the southwest Spanish based on the precautionary principle.

Keywords: Geographical epidemiology, mortality, cluster, south-west Spain, social determinants, causes, bayesian methods.

ÍNDEX

	Pàg.
Agraïments	iii
Resum	v
1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. Les desigualtats en salut	3
1.1.1. El concepte de desigualtats en salut	3
1.1.2. La recerca sobre les desigualtats en salut i l'anàlisi geogràfica	4
1.1.3. Explicacions de les desigualtats en salut	6
1.2. Les desigualtats geogràfiques en salut a Espanya	10
1.2.1. Els estudis geogràfics realitzats a Espanya	10
1.2.2. Descripció de les desigualtats en salut al sud-oest espanyol	12
1.2.3. Hipòtesis sobre la situació de mortalitat al sud-oest espanyol	12
1.3. Evidències sobre les possibles causes associades a l'elevada mortalitat del sud-oest d'Espanya	14
1.3.1. Evidències socioeconòmiques, laborals i ambientals a Huelva, Sevilla i Cadis	14
1.3.2. Estudis de cas	16
1.3.2.1. La Ría de Huelva	18
1.3.2.2. La Bahía de Algeciras	21
2. JUSTIFICACIÓ	25
3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	29
4. MÈTODES	35
4.1. Disseny epidemiològic	37
4.2. Fonts de dades	37
4.3. Anàlisi estadístic	38
4.3.1. Anàlisi estadístic corresponent a l'article 1 i 3	38
4.3.2. Anàlisi estadístic corresponent a l'article 2	42
5. RESULTATS	45
5.1. Article 1: " <i>Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain</i> ".	47
5.2. Article 2: " <i>What the causes of mortality can tell us about the causes of the mortality cluster in the southwest of Spain?</i> "	71
5.3. Article 3: " <i>Do the occupational and environmental exposures related to chemical contaminants explain the high-risk of mortality in the southwest of Spain ?</i> "	97
6. DISCUSSIÓ	121
6.1. Principals resultats	123
6.1.1. Descripció i evolució de les desigualtats en mortalitat al sud-oest d'Espanya	123
6.1.2. Possibles causes de l'elevada mortalitat al sud-oest d'Espanya	125
6.2. Fortaleses i limitacions	128
7. CONCLUSIONS I RECOMANACIONS	133
7.1. Conclusions	135
7.2. Recomanacions	136
ANNEXES	141
Annex 1: Descripció dels principals contaminants i el seu impacte en la salut	143
BIBLIOGRAFIA	145

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. LES DESIGUALTATS EN SALUT

1.1.1. El concepte de desigualtats en salut

Les desigualtats en salut són un dels temes de salut pública més importants que, en molt bona mesura, encara resten pendents de ser resolts (1,2). Tot i que els estudis de les desigualtats en salut tenen una llarga història, és a partir del segle XIX amb els estudis de Chadwick (3) a Londres el 1842, o els estudis de García Faria a Barcelona al 1888 (4) i, sobretot ja al segle XX, amb la publicació al Regne Unit del *Report of the Resource Allocation Working Part* (5) al 1976 i del *Black Report* (6) al 1980 on aquest tema va prendre una ampla rellevància internacional. Aquest últim informe documentava la existència de desigualtats en la salut a Gran Bretanya i en altres països des de la Segona Guerra Mundial, posant de manifest dos fets: en primer lloc, l'aparició d'acusades diferències en la mortalitat per a les diferents classes socials a qualsevol edat i pels dos sexes, i segon, l'existència de diferències en la mortalitat entre la majoria de regions del Regne Unit amb taxes de mortalitat que augmentaven des del sud i sud-est cap al nord i nord-oest del país.

Les desigualtats en salut es poden definir com aquelles diferències en salut que són innecessàries, injustes i evitables (7). Per tant, això comporta que totes les persones han de “tenir una oportunitat justa per aconseguir desenvolupar la seva salut”.

L'informe Black va proposar quatre possibles tipus de causes per explicar les desigualtats socials en la salut: els errors metodològics existents en els propis estudis (com per exemple, una mala estimació dels numeradors i denominadors en el càlcul de taxes o la utilització inadequada dels registres de mortalitat per obtenir dades socials), la selecció social (és a dir, el nivell de salut d'un individu seria el que determinaria la seva posició social), els aspectes culturals i conductuals lligats a la salut (“estils de vida”) i les causes de tipus material o estructural (per exemple, el nivell d'ingressos econòmics o les condicions de l'habitatge, el treball o el medi ambient presents en el medi social en el que viuen els individus) (6). No obstant, una ampla investigació científica posterior ha posat en evidència que la existència de desigualtats socioeconòmiques en salut no es poden explicar per problemes metodològics o de la qualitat de les dades ja que les desigualtats són un fet real. També s'ha evidenciat, que si bé la selecció social existeix, ella per si sola, no permet explicar les desigualtats en salut. D'altra banda, des

del punt de vista de la salut pública, els “estils de vida” es troben molt influenciats per altres factors estructurals més generals que determinen la major o menor probabilitat d’adoptar conductes associades a la salut més o menys saludables. Així doncs, serien els anomenats determinants socials de la salut de tipus econòmic, laboral, ambiental i polític els factors essencials que, en gran mesura, explicarien la producció de les desigualtats socials en la salut (8).

1.1.2. La recerca sobre les desigualtats en salut i l’anàlisi geogràfica

Els estudis sobre desigualtats en salut han seguit tradicionalment dins del camp epidemiològic dos tipus diferents d’aproximacions empíriques, en funció de la unitat d’anàlisi utilitzada: per un costat, els que prenen com unitat d’anàlisi els individus, i per altre, aquells que utilitzen dades agregades, molt sovint grups de població circumscrites a àrees geogràfiques determinades o varis períodes temporals dins d’una mateixa zona geogràfica (9-11).

En el primer cas, ens trobem els estudis que descriuen o analitzen l’associació entre la salut i un concret determinant o mecanisme social (per exemple, la classe social, el gènere, l’ocupació, el nivell d’ingressos, entre molts altres) on una de les principals fonts d’informació són les enquestes de salut. Entre aquests estudis, podem destacar els múltiples anàlisis realitzats al Regne Unit, Holanda o els països nòrdics, els quals han mostrat la gran magnitud de les desigualtats socials en salut, l’existència d’un gradient entre les classes socials i, en molts casos, el seu increment al llarg del temps (12,13). Un conegut exemple són els estudis realitzats al Regne Unit entre els funcionaris de la administració pública de Londres, que han trobat, per exemple, que la raó de mortalitat estandarditzada per edat, en homes d’entre 40 i 64 anys durant un període de 10 anys era 3,5 vegades major en els funcionaris corresponents a les categories d’auxiliar administratiu i treballador manual que en les del personal executiu i de gerència (14).

En el segon cas, ens trobem els estudis de tipus ecològic que solen utilitzar indicadors socials i sanitaris procedents de dades secundàries, generalment de les estadístiques de mortalitat. Segons el mètode d’agregació utilitzat, aquests estudis es poden classificar en: estudis geogràfics o multi-grup, estudis de tendències temporals i estudis mixtes. Els estudis geogràfics comparen la situació de salut entre varies àrees geogràfiques dins d’un mateix període temporal, com és el cas del atlas de malalties o els estudis de regressió ecològica. Per contra, els estudis de tendències temporals analitzen l’estat de salut al llarg del temps en una població predefinida geogràficament i, on trobem per exemple, els estudis de sèries temporals o els models d’edat-

període-cohort (APC). I finalment tenim els estudis mixtes, els quals combinen els dos tipus d'informació i permeten mostrar si un patró geogràfic es manté al llarg del temps o si un mateix patró de tendència temporal és similar entre varies àrees geogràfiques (15).

Els estudis ecològics geogràfics, també anomenats estudis de desigualtats geogràfiques en salut, són principalment descriptius i tenen nombroses utilitats per la salut pública. Per un costat, permeten mostrar patrons espacials dels indicadors de salut, principalment, el risc de mort; segon, ajuden a determinar zones amb alt i baix risc de mort; tercer, permeten detectar zones agregades (“clústers”), és a dir, zones pròximes geogràficament que comparteixen un excés de risc de mort; quart, ajuden a analitzar l'evolució de la distribució del risc de mortalitat en les àrees geogràfiques al llarg del temps (16-18); cinquè, la informació obtinguda en aquests estudis pot ajudar a formular hipòtesis sobre les possibles causes de l'excés de risc; i finalment, aquests estudis poden ajudar a la planificació de polítiques i intervencions de salut pública per a la reducció de les desigualtats observades en les àrees geogràfiques analitzades (19). Un exemple internacional de la gran utilitat que tenen aquests estudis, es pot trobar en l'atles de mortalitat per càncer realitzat als Estats Units durant el període 1950-1969, el qual va revelar unes “excepcionalment” elevades taxes de mortalitat per càncer de pulmó al llarg de la costa oriental del país, especialment en algunes zones de Georgia, Florida i Louisiana (20,21). Aquest fet, va comportar la realització a posteriori de varis estudis que determinaren l'exposició a l'amiant entre els treballadors de les drassanes com el responsable d'una part important de l'excés de mort per càncer de pulmó (21,22). A més a més, la comparació temporal del patró geogràfic del càncer oral en dones va mostrar que el clúster detectat a la zona sud-est del país era molt més accentuat en els anys 50 que durant els 70 i que cada cop s'assemblava més al patró corresponent al càncer de pulmó. Aquest fet, va permetre identificar un canvi en el tipus de tabac, abandonant el consum de tabac en pols que s'aspirava pel nas (rapé) pel de les cigarretes (23).

Fins fa relativament pocs anys, els estudis de desigualtats geogràfiques en salut, acostumaven a analitzar zones amb una baixa resolució geogràfica, és a dir, àrees de gran grandària amb un gran volum de població, les quals podien amagar diferències internes importants. No obstant això, la disponibilitat de dades desagregades en àrees petites i de sistemes d'informació geogràfica (SIG) (16,17), han fet possible que progressivament sobre tot al llarg dels darrers tres decennis la realització d'estudis geogràfics en àrees molt més petites. Tres exemples de la utilitat de les anàlisis en àrees petites en els països són els atles de mortalitat realitzats a Estats Units, Gran Bretanya o Itàlia (24-27), on els mapes permeten mostrar els patrons geogràfics de

mortalitat en “counties”, àrees de salut, districtes electorals i municipis respectivament. Per exemple, els estudis que estudiaren l’associació de la privació material amb el risc de mortalitat a Gran Bretanya, en 678 zones del nord d’Anglaterra mostraren que en el 10% de les àrees socioeconòmiques més afavorides, les taxes de mortalitat ajustades per edat representaven una tercera part de les àrees amb un nivell més baix (28).

En els darrers dos decennis han agafat cada cop més força una nova línia d’investigació en el camp de l’epidemiologia a partir de la constatació de que la distribució dels problemes de salut no solament s’explica en base a les característiques individuals dels individus sinó també a partir de determinats factors de tipus contextual i/o agregats (29-31). Aquesta nova metodologia epidemiològica, utilitzada prèviament pels sociòlegs, s’anomena anàlisi multinivell i permet anar més enllà de l’estudi dels factors epidemiològics individuals al incorporar simultàniament variables individuals i variables de diferents nivells més agregats (com per exemple, la família, el barri o la comunitat) que poden tenir una gran influència en l’estat de salut.

Varies raons han fet de l’estudi de les desigualtats geogràfiques un dels enfocaments més utilitzats per estudiar les desigualtats en salut. Un primera raó de tipus pràctic és que en molts països no és factible encara avui en dia, analitzar les desigualtats en la salut amb les dades que provenen dels registres individuals (32). La segona raó és que, com ja s’ha dit i es detallarà en el següent apartat, els estudis geogràfics tenen en compte factors socials, geogràfics i comunitaris de tipus contextual que no poden ser analitzats mitjançant els estudis individuals. La tercera raó, és que aquests estudis són una alternativa molt adient quan els indicadors de classe social no estan disponibles o quan els factors de risc a nivell individual no mostren una suficient variació (33). Finalment, cal esmentar també la potencial utilitat d’aquests estudis en la planificació de polítiques de salut, així com, el seu baix cost en comparació amb altres tipus d’estudis (15,33,34).

1.1.3. Explicacions de les desigualtats geogràfiques en salut

Les desigualtats geogràfiques en salut han estat documentades de forma consistent durant el darrer segle i mig en molts països del món, i molt especialment en els països de renda alta o mitja (35-38). La majoria d’estudis, han descrit sobretot les característiques de les àrees amb pitjors indicadors de salut i avaluat la magnitud de les desigualtats entre àrees, és a dir, han identificat on és prioritari intervenir. No obstant, per tal de portar a terme les intervencions que sigui més efectives enfocades a disminuir aquestes desigualtats, és necessari donar resposta a

dues preguntes essencials; primer, *per què* unes àrees presenten uns taxes més elevades de mortalitat, és a dir, quines són les causes que determinen un millor o pitjor estat de salut; i segon, quins són els mecanismes específics a través dels quals aquestes causes generen efectes diferenciats en la salut de les persones (*com*) (39).

Les desigualtats geogràfiques en salut es poden explicar des de dues perspectives diferents les quals alhora determinaran, en gran mesura, quines són els determinants responsables d'aquestes diferències. La primera perspectiva determina que la variabilitat entre les àrees és conseqüència de processos que operen només a nivell individual (són el que s'anomena *efectes composicionals*) i, per tant, són el resultat bàsicament dels atributs dels individus que conformen la població de l'àrea estudiada. En aquest sentit, les variacions geogràfiques en salut serien el resultat d'un "artefacte" de la diferent composició de la població, bàsicament en relació a la posició socioeconòmica que tenen dels individus. Per contra, en el segon cas hi hauria una sèrie de determinants de context que influenciarien sobre la salut individual de les persones i que operarien de forma diferent en les diverses àrees geogràfiques analitzades (és el que anomenem *efectes contextuals*). És a dir, que les persones amb característiques individuals essencialment similars (o en tot cas no massa diferents) mostren diferents resultats de salut en funció del medi i el lloc on viuen, es relacionen i treballen (40-43). Finalment, alguns autors han planejat una tercera perspectiva que posa de manifest la importància de les característiques socioculturals i històriques de la comunitat, com poden ser les creences i valors culturals, les normes legislatives, i les polítiques socials i sanitàries comunes (són el que s'anomena *efectes col·lectius*). Així doncs, aquesta última visió, afegeix una perspectiva política i històrica al tradicional anàlisi de tipus socioeconòmic, psicològic i sobretot epidemiològic que habitualment s'utilitza per estudiar l'efecte de les àrees estudiades (44,45).

Des del punt de vista de l'anomenada "epidemiologia moderna", la visió més acceptada per explicar les desigualtats en salut, on es dona especial èmfasi als factors de risc de tipus individual ("causes proximals" – sobre tot explicacions de tipus biològic i de conducta), és l'associada als efectes composicionals (46). No obstant, a partir dels anys 80 i sobre tot dels 90 ha ressorgit l'interès en els determinants socials de la salut i el reconeixement que les influències socials, polítiques i econòmiques en la salut poden operar a través de molts processos, un dels quals pot ser els tipus de zones, barris o comunitats en què viuen les persones i com s'agrupen en elles els distints grups socials (39,47).

De tota manera, tot i l'extens treball teòric realitzat en els darrers anys, les evidències empíriques per a demostrar que les àrees estan relacionades causalment amb els indicadors de salut han produït resultats no sempre consistents (45,48). Aquesta manca de consistència es pot atribuir bàsicament a dues raons. En primer lloc, el limitat coneixement dels processos i mecanismes a través dels quals s'articulen i interaccionen els diversos determinants que produeixen les desigualtats en salut (39,45,49) i, en segon lloc, les limitacions associades als mètodes i anàlisis habitualment utilitzats en els anàlisis epidemiològics per a examinar les complexes relacions causals entre els determinants socials i els indicadors de salut.

En relació als mecanismes causals, cal esmentar que s'han definit cinc grans grups de característiques relacionades amb les àrees geogràfiques que permeten explorar diferents tipus de vinculació entre els determinants socials i els de la salut (42,45,48,50):

- Les característiques físiques de l'entorn que són compartides per a tots els residents d'una determinada zona. Per exemple, el cas dels factors ambientals de tanta importància com la qualitat de l'aire i de l'aigua.
- La disponibilitat d'entorns saludables en l'habitatge familiar, l'àmbit de treball i les zones destinades al lleure. Aquestes àrees poden variar en la provisió d'habitatges dignes, feines segures i no perilloses, amb zones de joc segurs per als nens, etc. Aquests entorns possiblement no afectaran de la mateixa manera a tots els individus que habiten en ells, sinó que probablement afectaran més a determinats grups com per exemple als treballadors i nens petits.
- La prestació de serveis, incloent la sanitat, l'atenció social i la qualitat en l'educació. Al igual que en el cas anterior, la forma com aquests serveis afecta a la població dependrà en certa mesura de les circumstàncies personals però sobre tot de la situació dels diferents grups socials.
- Les característiques socioculturals de l'entorn, les quals poden tenir repercussió en les conductes i comportaments individuals relacionats amb la salut. En aquest grup de possibles mecanismes causals es poden incloure la història política, econòmica i religiosa de la comunitat, tots els quals, per exemple, tenen influència en les normes i valors prevalents, els nivells de criminalitat i les xarxes de suport social.

- El valor simbòlic o de prestigi social que pot tenir una determinada zona, un factor que sol afectar sobretot a la salut psicològica, la seguretat, o el benestar auto percebut que tenen les persones que hi viuen. La percepció de l'àrea per part dels propis residents i també de persones externes com els ara els proveïdors de serveis i equipaments, els bancs i els inversors poden influir en la infraestructura de la zona i també en l'autoestima i la moral de la població resident.

De les cinc categories prèviament definides, les tres primeres es poden agrupar dins de l'apartat de "recursos materials o d'infraestructura" (és el que s'anomena privació material o "material deprivation") i les dos últimes estarien més relacionades amb el "funcionament col·lectiu i social" (s'ha anomenat privació social o "social deprivation"). Així, per exemple, viure en una àrea molt deprimida pot estar associat a una major exposició a la contaminació industrial i congestió de tràfic, tot el qual pot provocar un efecte perjudicial directe sobre la salut; o bé, la falta d'accés a instal·lacions com poden ser establiments d'alimentació (per exemple, venda de verdures o fruites, o d'aliments orgànics a preus assequibles), equipaments esportius públics i transport públic pot afectar de forma negativa als comportament i conductes individuals relacionats amb la salut (el que habitualment s'anomena "estils de vida"). D'altra banda, la percepció de l'existència de vandalisme, delinqüència o consum de drogues poden incidir de forma indirecta en les conductes i comportament relacionats amb la salut. I finalment, s'ha descrit en alguns determinats casos que una baixa autoestima a causa d'una mala condició física, una mala reputació de la zona i/o l'aïllament de les xarxes socials o la comunitat pot posar en perill el benestar social i probablement pot tenir implicacions negatives en la salut (45,51). Totes aquestes categories no són mútuament excloents, sinó que poden solapar-se i interaccionar les unes amb les altres, i com a tal els efectes sobre la salut poden variar depenent de la resistència personal que poden tenir els distints grups socials o de la disponibilitat de recursos que aquests tinguin (52). El paper del tabac n'és un clar exemple. Així, les àrees que presenten unes elevades taxes de mortalitat per malalties associades al tabaquisme, poden ser degudes a distints factors: a que acumulin un gran nombre d'individus que per les seves característiques personals associades a factors socials estan més predisposades a fumar; que tinguin una gran quantitat de punts de venda de cigarretes, molta propaganda publicitària i un baix preu de venda que faciliten el seu consum; o bé, perquè les normes locals i tradicions culturals associats també a factors asocials en fomentin el seu consum (39). Aquest mateix exemple també permet mostrar una altre tret característic dels mecanismes socials implicats en la generació de desigualtats geogràfiques: el fet que aquests factors poden actuar i articular-se en diferents nivells, ja sigui internacional (activitats de les companyies multinacional de tabac),

nacional (taxes sobre els productes relacionats amb el tabac) o d'àmbit local (ubicació dels punts de venda de tabac i el controls dels espais per a no fumadors) (53,54).

Per tant, com a resultats dels múltiples nivells contextuais que poden ser rellevants ens els mecanismes socials de causalitat entre àrees geogràfiques, les desigualtats geogràfiques en salut estan potencialment relacionades amb múltiples i dinàmics mecanismes, que poden ser bidireccionals i superposats, que vinculen els individus i grups socials amb el seu entorn, i que al mateix temps s'integren dins de complexes estructures socials, polítiques i econòmiques. La complexitat i possibles interaccions d'aquests mecanismes suggereix que poden haver-hi múltiples causes que contribueixen a la generació de desigualtats geogràfiques en salut i, que al mateix temps, poden anar variant al llarg del temps (55).

1.2. LES DESIGUALTATS GEOGRÀFIQUES EN SALUT A ESPANYA

1.2.1. Els estudis geogràfics realitzats a Espanya

Històricament la majoria d'estudis sobre desigualtats en salut fets a l'Estat espanyol s'han realitzat en l'àmbit provincial o regional; solament des de finals dels anys 90 s'han començat a realitzar estudis d'àrees petites en municipis o agregats de municipis. Una notable excepció és la ciutat de Barcelona on des dels anys 80 del segle passat hi ha hagut diversos anàlisis dels seus barris (56-58). Així, tant en els estudis geogràfics descriptius sobre malalties (59-61) com en els estudis descriptius amb indicadors socials i econòmic realitzats al conjunt de l'Estat espanyol (62,63), s'ha observat repetidament un clar patró geogràfic que es manifesta en forma d'un gradient des del nord-est al sud-oest en una línia que aproximadament creua Espanya des de Lugo a Alacant.

Nombrosos treballs d'investigació realitzats entre Comunitats Autònomes (CC.AA.), províncies i al interior de les ciutats han determinat que els grups més desfavorits tenen una menor probabilitat de supervivència. Cal destacar també que un bon nombre d'estudis han estat realitzats amb dades de mortalitat per càncer (59-61,64). Així, per exemple, en un atlas d'àmbit nacional sobre la mortalitat per càncer on la unitat d'anàlisi eren les províncies, es van detectar pels càncers de pulmó, bufeta, laringe i esòfag dos agrupaments d'àrees d'alt risc: un localitzat en la costa cantàbrica i una altra en les províncies d'Andalusia Occidental (Huelva, Sevilla, Cadis i Màlaga), existint diferències entre sexes. Al mateix temps, també es va observar un clar

patró nord-sud en càncers com el còlon, recte i pàncrees i en d'altres causes de mort com són la diabetis i les malalties cardiovasculars (cerebrovasculars i isquèmica cardíaca) (65).

A Espanya, el primer estudi ecològic d'àrees petites (municipis o agregacions de municipis) d'àmbit estatal data de 1996, quan es va realitzar el primer informe Black realitzat a l'Estat espanyol (66). Estudis posteriors (67,68), juntament amb els anàlisis de barris i àrees bàsiques de salut realitzats en algunes ciutats sobretot a Barcelona (56-58,69), València (70), Màlaga (71) i Sevilla (72), van posar també de manifest de forma molt consistent com les zones més marginades tenen alhora pitjors indicadors socioeconòmics i de salut. A Espanya, s'ha estimat que si les àrees de major privació material, és a dir, aquelles característiques socioeconòmiques desfavorables presents a una àrea geogràfica d'una zona determinada tinguessin els indicadors de mortalitat de les àrees més riques, cada any es podria evitar la mort de més de 35.000 persones (73). Més en concret, s'ha observat com les zones amb major mortalitat tendeixen a concentrar-se en una zona en forma de "U" situada a la part inferior del país i molt especialment a les CC.AA. d'Extremadura (sobretot la província de Badajoz), Andalusia (sobretot a la zona occidental), Múrcia i la Comunitat Valenciana (sobretot en les províncies de València i Alacant) i la part sud de Castilla La Mancha. A més a més, també s'ha observat com aquest patró nord-sud es reproduïx per a causes específiques de mort molt diverses com són la malaltia isquèmica del cor, les malalties cerebrovasculars, el càncer de pulmó i la cirrosi en el cas dels homes i la malaltia isquèmica del cor, les malalties cerebrovasculars i la diabetis en les dones i en diferents períodes temporals (33,74).

A Espanya s'han realitzat pocs estudis que analitzin les tendències geogràfiques de la mortalitat; no obstant això, per exemple, l'any 2003 es va publicar un estudi sobre les tendències per cardiopatia isquèmica en 50 províncies espanyoles que va mostrar com encara que la tendència general era decreixent, el descens no era homogeni, es mantenia el patró nord-sud i també les desigualtats territorials (75). Més recentment, alguns informes ja han presentat dades amb major nivell de resolució, com poden ser àrees geogràfiques formades per municipis o agregats de municipis. Així per exemple, una investigació on es compara el risc de mortalitat per a totes les causes de mort en els períodes 1993-95 i 1996-98 respecte 1990-92, s'ha observat una reducció del risc en el període 1993-95; un augment substancial en el període 1996-98; i on destaca especialment l'empitjorament d'Andalusia, Extremadura i València, tant en homes com en dones (76). En un altre informe, on s'analitza sistemàticament les principals causes específiques de mort a part de la mortalitat general, s'ha observat que tot i la global reducció en el risc de mort entre el període 1990-1992 i 1999-2001, les desigualtats entre comunitats autònomes o

àrees petites s'ha mantingut; de manera que les zones amb pitjor situació continuen concentrant-se en la zona sud de la península, molt en especial als municipis localitzats al sud-oest, i en algun cas ha augmentat en l'últim període (77,78).

1.2.2. Descripció de les desigualtats en salut al sud-oest espanyol

A la zona sud-oest, un estudi ha permès detectar l'aparició de varis centenars d'àrees amb un risc de mortalitat més elevat respecte a la mitjana d'Espanya que no sembla pas atribuïble a l'atzar (79). En aquestes àrees, l'excés de mortalitat respecte a la mitjana nacional es situa al voltant de 8.800 morts anuals existint una clara acumulació d'àrees amb un elevat risc de mortalitat que oscil·la entre el 20 i 40 % en el sud-oest del país, sobre tot en les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis (HSC). En els homes, del total d'àrees d'alt risc d'Andalusia (n=88) una tercera part es concentra ens les províncies de HSC, mentre que per les dones, del total d'àrees d'alt risc a Andalusia (n=98) una quarta part també estan situades en aquestes tres mateixes províncies. Així doncs, s'estima que una zona geogràfica amb una població que representa al voltant del 8 % del total de població espanyola conté aproximadament una tercera part del total d'excés de mortalitat (2.884 morts).

1.2.3. Hipòtesis sobre la situació de mortalitat al sud-oest espanyol

Les causes de les desigualtats geogràfiques en salut són múltiples i molt diverses. Entre les més conegudes i establertes, destaquen els factors genètics i biològics, els “estils de vida” relacionats amb la salut (com l'addicció a l'hàbit de fumar, l'abús del alcohol o els hàbits alimentaris), l'accés i la qualitat de l'atenció mèdica i sanitària, i un ampli conjunt de determinants socials de la salut que inclouen els factors socioeconòmics, laborals i ambientals (8,80).

En el cas concret del sud-oest d'Espanya, les administracions públiques, les grans indústries i determinats recercadors i periodistes han apuntat com a principals responsables de l'elevada mortalitat, un grup de factors i causes proximals que englobarien les d'origen genètic-hereditari i les “eleccions personals”. No obstant això, tant conceptualment com amb la poca evidència empírica disponible fins a l'actualitat en el sud-oest espanyol, sembla poc probable que aquest conjunt de causes puguin explicar completament la situació de salut col·lectiva i les desigualtats en la mortalitat existents en aquesta zona. De manera que és necessari considerar l'impacte en la mortalitat d'altres causes més distals o globals (“causes de les causes”) (81).

En primer lloc, en relació a les causes de tipus genètic, cal tenir en compte que hi ha moltes poques malalties considerades com “purament” genètiques i aquestes afecten a un percentatge de població molt petit. A més a més, els factors biològics interactuen constantment amb el medi, de manera que un desavantatge inicial genètic pot o no ser compensat amb un canvi social (82). També cal tenir present que la predisposició genètica casi mai produeix efectes inevitables i moltes causes de malaltia i mort canvien el seu patró social al llarg dels anys degut a causes d’origen social i històric (80,83).

En relació als anomenats “estils de vida”, existeix abundant literatura científica que demostra com adquirir conductes saludables no és una opció individual, sinó que, els determinants socials de la salut influeixen decisivament en la producció d’estils de vida saludables que alhora produiran bona salut (80,84). Malgrat no disposar d’investigacions científiques que valorin explícitament l’impacte dels “estils de vida” i molt especialment del consum del tabac (factor que més constantment ha estat assenyalat com a principal causa de l’elevada mortalitat al sud-oest Espanyol), diversos informes realitzats a nivell de comunitat autònoma o províncies ja que no es disposa de dades de tabaquisme per a àrees petites, permeten relativitzar el seu paper sobre la mortalitat. Així doncs, s’ha establert que ni Andalusia (85,86) ni les províncies de HSC presenten grans diferències respecte el conjunt d’Espanya en quan a la prevalença de consum de tabac, i fins i tot la tendència, des de l’any 1987, és a igualar-se en les successives enquestes de salut (86,87). A més a més, també s’ha demostrat que en la població Andalusia, la posició social incideix significativament en els estils de vida, on per exemple s’observa un descens més ràpid en l’hàbit del consum de tabac en els nivells educatius més elevats, o un major consum de fruita i verdura en els nivells socials més alts (88).

I finalment, tenim els serveis socio-sanitaris que si bé tenen un paper molt important alhora d’alleujar el problema de salut ja que són els responsables de diagnosticar i tractar les malalties, no és la principal font de les desigualtats en salut ni tampoc la forma de corregir-les (89). D’altra banda, fins fa poc temps almenys el sistema nacional de salut espanyol i els regionals, han donat cobertura sanitària quasi universal amb un important component d’equitat que molt probablement es manté al llarg i ample d’Andalusia. En aquest sentit, els autors del primer Informe sobre Desigualtats i Salut realitzat a Andalusia (INDESAN) apunten que els serveis sanitaris andalusos estan funcionant com un acceptable “amortidor” de l’efecte en la salut de les desigualtats socials i que les desigualtats en salut que s’han trobat serien molt majors si no disposéssim d’un sistema públic de salut, universal, i amb un funcionament encaminat a l’equitat, sempre que no avanci la lògica privatització d’aquests serveis públics (88).

Així doncs, d'acord amb el plantejament establert en l'apartat 1.1.3 on es demostra la importància del context físic i social en la generació de desigualtats geogràfiques en salut i les evidències disponibles fins a l'actualitat, es pot postular que l'elevada mortalitat observada a la zona sud-oest d'Espanya no és només conseqüència de les causes que operen a nivell individual o dels serveis socio-sanitaris sinó que hi ha múltiples i molt variats determinants de tipus ecològic, tant el l'àmbit social, laboral com ambiental que estan influïent i/o modificant negativament en l'estat de salut. En concret, a la zona de HSC es poden distingir tres grans grups de factors associats a un augment en el risc de mortalitat: en primer lloc, els de tipus socioeconòmic, com per exemple un elevat nivell d'atur; en segon lloc, els relacionats amb l'àmbit laboral, com per exemple, una elevada exposició a contaminants laborals tòxics i finalment els factors ambientals, com és per exemple una mala qualitat del l'aire o aigua.

1.3. EVIDÈNCIES SOBRE LES POSSIBLES CAUSES ASSOCIADES A L'ELEVADA MORTALITAT DEL SUD-OEST D'ESPANYA

En aquest apartat es mostraran les dades disponibles al sud-oest d'Espanya que permeten considerar la combinació de factors socioeconòmics, laborals i ambientals com una de les hipòtesis més plausibles alhora d'explicar l'excés de mortalitat. En primer lloc, es presentaran les evidències per al conjunt de les tres províncies i, a continuació, s'analitzaran amb més detall dues zones concretes, una a la ciutat de Huelva ("Ría de Huelva") i l'altre a la Comarca del Campo de Gibraltar ("Bahía de Algeciras"), on els darrers anys s'han focalitzat la realització de la majoria d'investigacions i on estan situats dos dels principals pols industrials de la indústria pesada (química i metal·lúrgica) de l'Estat espanyol.

1.3.1. Evidències socioeconòmiques, laborals i ambientals a Huelva, Sevilla i Cadis

Dels tres determinants generals que poden estar relacionats amb una major mortalitat a HSC, són els factors socioeconòmics dels quals disposem millor i més informació, tant pel que fa a la disponibilitat de llargues sèries temporals i el seu nivell d'agregació (autonòmic, provincial i fins i tot municipal), com pel seu impacte sobre la salut i, més en concret, en relació a la mortalitat.

La situació socioeconòmica que ha viscut Espanya al llarg de les dues darreres dècades reflexa una clara heterogeneïtat i diversitat territorial, on de forma sistemàtica els pitjors indicadors s'han situat a la zona sud del país. Per exemple, ja a l'any 1991 s'observà que les províncies

amb major nivell de pobresa es situaven a les CC.AA. d'Extremadura i Andalusia (90); fet que s'ha mantingut almenys fins l'any 2005, moment en el que a Andalusia el percentatge d'habitatges per sota del llindar de pobresa era 1 de cada 3 mentre que, en canvi, pel conjunt nacional aquest era 1 de cada 5 (88). Aquest fet també s'ha vist reflectit en altres indicadors com són el nivell de renda familiar disponible per habitant o la taxa d'atur. Així doncs, en el cas de la renda familiar, les dades disponibles per l'any 1998 mostren Andalusia com la CC.AA. amb menor renda situant-se un 21,5 % per sota de la mitjana espanyola i on, en concret Sevilla i Cadis són les dues pitjors províncies, amb valors al voltant del 30% (91). I malgrat que aquests indicadors han presentat una lleugera millora en la darrera dècada, fins l'arribada de la crisi econòmica de 2008, els nivells més baixos de renda disponible continuen concentrant-se al sud i sud-oest peninsular, on per exemple les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis registren uns valors per sota de la mitjana espanyola al voltant del 18% (92).

D'altra banda, alguns estudis realitzats a Espanya utilitzant com a unitat d'anàlisi les àrees petites han mostrat una forta associació entre el nivell socioeconòmic i la mortalitat. Per exemple, s'ha observat que les CC.AA. d'Andalusia i Extremadura que contenen aproximadament una cinquena part de tota la població espanyola, acumulen un terç del total de morts evitables associats a factors socioeconòmics (68). Així mateix, aquest patró es reproduïx per a les principals causes de mort, com poden ser les malalties del cor, les malalties cerebrovasculars en homes i dones, el càncer de pulmó en els homes i la diabetis en les dones (93).

Per contra, l'evidència científica disponible sobre els factors relacionats amb l'entorn laboral i medi ambient és considerablement més escassa i fragmentaria que la dels factors socioeconòmics, possiblement per la gran dificultat d'obtenir indicadors a nivell poblacional, associat al subdesenvolupament de especialitats científiques i professionals com són la salut laboral i la salut ambiental. No obstant això, les relatives escasses dades disponibles són suficients per pensar sobre la plausibilitat del potencial impacte que els factors laborals i ambientals poden tenir sobre l'excés de mortalitat observat a HSC. Per exemple, segons el Registre Europeu d'Emissions de Substàncies Contaminants (EPER), a l'any 2001 les CC.AA. amb un major nombre de plantes industrials que abocaven substàncies contaminants en l'aire i aigua per sobre del llindar establert per aquest organisme eren Aragó, Andalusia i Catalunya en el primer cas, i Catalunya, el País Basc i Andalusia en el segon cas (94). Per altra banda, un inventari de les emissions atmosfèriques a la CC.AA. d'Andalusia de l'any 2005, apunta que la zona de Huelva i Cadis, i en concret al voltant de la Ría de Huelva i la Bahía d'Algeciras són

les dues zones que de forma més consistent presenten els majors nivells de diòxid de sofre (SO₂), diòxid de nitrogen (NO₂), benzè i plom (95). Així mateix, la distribució territorial dels accidents laborals a Espanya mostra com Andalusia és una de les CC.AA. amb un major nombre d'accidents laborals amb un 15% del total, un percentatge només superat per Catalunya amb un 19%. I a més a més, també registra la major proporció d'accidents greus amb un 23% del total, seguit per Catalunya amb un 14% i d'accidents mortals amb un 15% del total (96). Finalment, en un altre estudi on es mesura la qualitat de vida laboral mitjançant un indicador sintètic construït a partir de l'Enquesta de Qualitat de Vida en el Treball per l'any 2004, s'observa com de les 45 províncies analitzades (sobre un total de 50) Huelva ocupa la penúltima posició mentre que Sevilla i Cadis ocupen la posició 24 i 31 respectivament (97).

1.3.2. Estudis de cas

Tal i com s'ha assenyalat anteriorment, en els darrers anys, la majoria d'estudis realitzats a la CC.AA. d'Andalusia s'han focalitzat en dues zones molt específiques, una situada al voltant de la ciutat de Huelva i l'altra a la comarca del Campo de Gibraltar (Figura 1). Aquests dues zones comparteixen a més d'una intensa activitat industrial i una extensa explotació agrícola, un gran valor ecològic (per exemple, les "marismas del Río Odiel" a Huelva varen ser declarades al 1983 per la UNESCO com a Reserva de la Biosfera) i també una creixent sensibilització social respecte l'impacte que les activitats industrials tenen sobre la salut, la qual cosa es reflexa en la creació de diversos moviments socials i ecologistes amb una elevada participació ciutadana, com són la "Mesa de la Ría" a Huelva, "Verdemar", "AGADEN" i "Ecologistas en acción" a Cadis, i el "Environmental Safety Group" a Gibraltar, entre d'altres.

L'estudi detallat d'aquestes dues zones té una especial importància ja que pot aportar una valuosa informació addicional que pot ajudar-nos a obtenir una millor idea del paper que l'entorn socioeconòmic, laboral i ambiental poden jugar en relació a l'excés de mortalitat observat al sud-oest d'Espanya. Per aquest motiu, en primer lloc, es farà una breu descripció geogràfica i demogràfica de les dues zones d'estudi i, a continuació, es mostraran algunes de les dades socioeconòmiques, laborals i ambientals disponibles més rellevants (veure annex 1 per obtenir una breu descripció dels principals contaminants: metalls pesants, contaminació atmosfèrica (PM), compostos organoclorats (OC's) i compostos orgànics volàtils (COV's); així com el seu impacte en la salut). D'aquesta manera, s'observarà la probable influència del tres diferents tipus de determinants, alhora que també es mostrarà, com tot i que els factors de risc presents en les dues zones geogràfiques moltes vegades són els mateixos, els mecanismes a

través dels quals s'associen amb la mortalitat i el seu nivell d'exposició no han de ser necessàriament iguals en les dues zones i conseqüentment tampoc el seu impacte global sobre la salut.

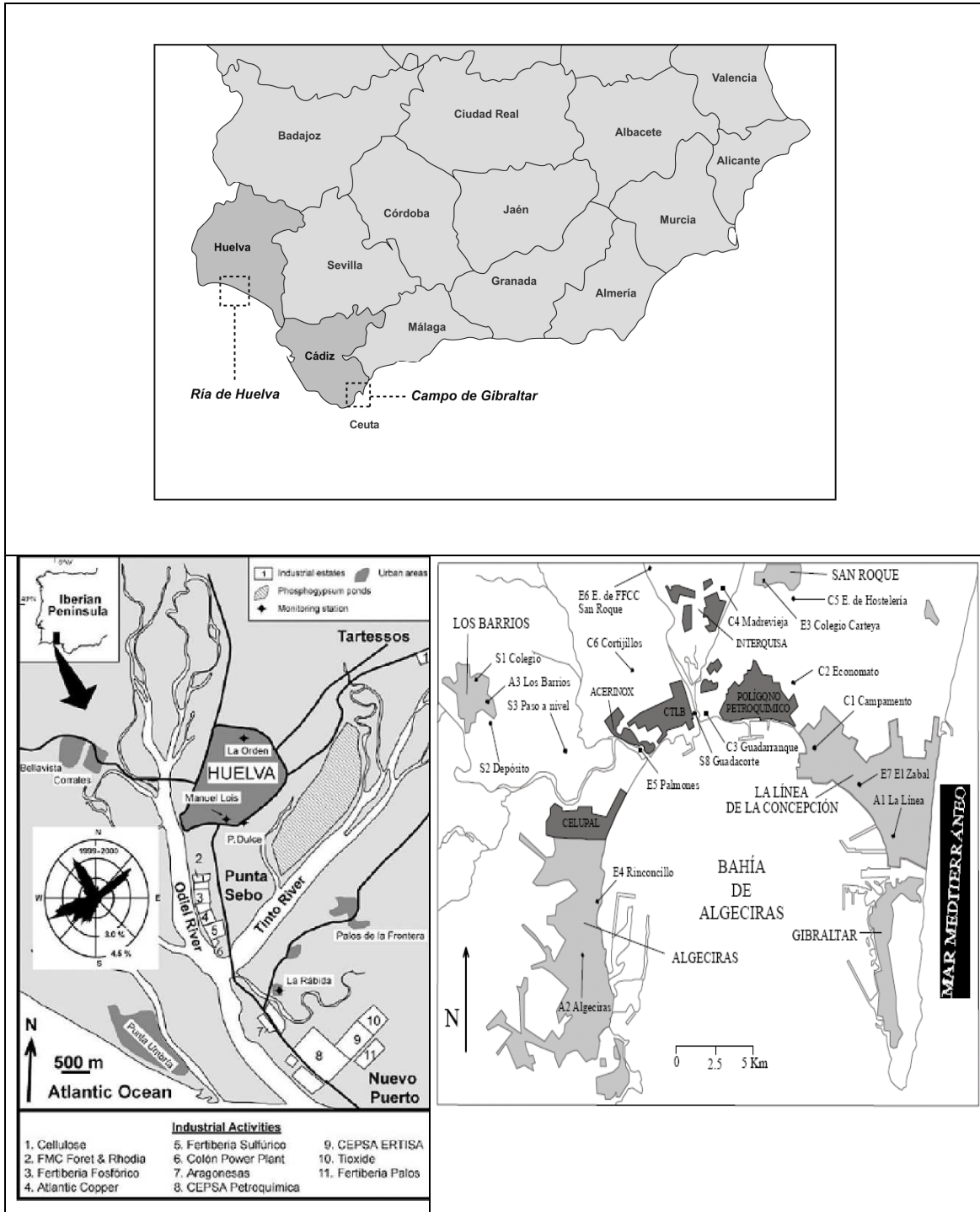


Figura 1. Situació geogràfica de la Ría de Huelva i el Campo de Gibraltar

1.3.2.1. La Ría de Huelva

La ciutat de Huelva es troba situada entre els estuaris dels rius Odiel i Tinto que s'uneixen en la denominada "Ría de Huelva" o "Canal del Padre Santo". Aquests rius han rebut des de temps històrics la influència d'abocaments contaminants d'origen natural ("Faja Pirítica Ibérica (FPI)), derivats dels afloraments minerals existents en la seva conca alta, i més tard dels abocaments antropogènics, derivats dels drenatges de les aigües àcides procedents de les activitats mineres (98,99). A partir de 1964 i com a conseqüència del desenvolupament industrial accelerat en el que es submergeix Espanya, comencen a funcionar a la Ría de Huelva les instal·lacions industrials del anomenat "Polo de Desarrollo" que queda definitivament configurat en els anys 70 amb la segregació de tres polígons industrials: Punta del Sebo, situat a la ciutat de Huelva; Nuevo Puerto ubicat a Palos de la Frontera i Tartessos en el municipi de San Juan del Puerto (Figura 1). Les grans indústries químiques i energètiques que varen ocupar aquests polígons s'instal·laren sense les necessàries mesures anticontaminants, un fet habitual als anys 60, causant una important degradació ambiental a la Ría de Huelva i al seu entorn terrestre, marítim-fluvial i atmosfèric. De fet, ja des del 1975 aquesta zona ha estat classificada entre les àrees més contaminades arreu del món (100), un fet confirmat per diversos informes i estudis posteriors (101-106).

Situació socioeconòmica:

La majoria d'estudis i informes que presenten dades sobre la situació socioeconòmica de Huelva es troben disponibles a nivell de comunitats autònomes o províncies, informació que ja ha estat descrita en l'apartat 1.1.3. Pràcticament no s'han trobat estudis amb un major nivell de resolució com pot ser en comarques o municipis ubicats al voltant de la ciutat de Huelva. No obstant això, un informe situa Huelva com la província amb un major percentatge d'habitatges amb pobresa extrema i greu amb un 7,0% i 15,1% sobre el total d'habitatges, mentre que la CC.AA. d'Andalusia es situa amb un 5% i un 11,1% i Espanya amb un 4,0% i un 10,5%, respectivament (107). Aquest mateix informe, també mostra com els municipis que conformen la Ría de Huelva i el seu entorn, el qual denominen "cinturó agroindustrial", ocupen la segona pitjor situació en el percentatge d'habitatges amb exclusió social - definit com una acumulació de desavantatges en un conjunt d'indicadors relacionats amb l'educació, el treball i l'habitatge - respecte les vuit divisions que conformen la província de Huelva. A més a més, una sèrie d'entrevistes en profunditat han permès mostrar que tot i ser una zona força homogènia en quan a problemàtiques socials i que està caracteritzada, sobre tot, per un elevat nivell d'absentisme escolar entre els joves majors de 14 anys, hi ha alguns municipis i grups socials que requereixen

una especial atenció. En concret, existeixen algunes barriades situades als municipis perifèrics de la ciutat de Huelva (Moguer, Gibralfón i San Juan del Puerto) que presenten alts riscos d'exclusió social i la presència d'importants focus d'immigració que estan produint conflictes que amb el pas del temps i l'arribada massiva es poden anar agreujant (108). Finalment, un informe realitzat a la ciutat de Huelva a l'any 1994, destaca de forma significativa la degradació en amplis sectors de la població de la ciutat de Huelva, afectant a tots els barris de la ciutat i no només als denominats històricament com a marginals. Aquesta degradació observada s'atribueix per un costat, a la vulnerabilitat o fragilitat d'amplis sectors de la població i que està afectant sobretot a un important nombre de parelles joves; i per altre banda, a la precarietat en l'accés als llocs de treball afectant especialment a la població jove (109).

Situació laboral i ambiental:

A la Ría de Huelva s'ha portat a terme en els darrers anys una sèrie d'estudis amb l'objectiu de determinar la situació ambiental i de salut de la població; conseqüència, en bona mesura, de la gran quantitat d'indústries instal·lades en aquesta zona i els efectes que poden produir la gran quantitat de residus generats sobre la població i el medi ambient en general.

S'ha detectat en mostres de sediments i aigua dolça, la presència d'elevades concentracions de metalls pesants (com per exemple, l'arsènic, el cadmi, el mercuri i el níquel, entre molts d'altres) procedents tant de les antigues activitats mineres com de les actuals activitats industrials (110-119). També es disposa d'algunes dades que mostren la presència d'aquests metalls en les fraccions biodisponibles dels sediments superficials; fet que pot comportar un focus important de toxicitat en els esglaons més baixos de la cadena tròfica (120,121) tal i com ja s'ha evidenciat en determinats tipus de peix i mol·luscs (122-125). En concret, en una mostra d'aliments procedent dels mercats de la ciutat de Huelva, s'ha detectat nivells de més de 20 µg/g d'arsènic en una determinada varietat de peix ("Tollo/Cazón") quan el màxim establert en alguns països de la UE està fixat en 1 µg/g (126); és notori mencionar que actualment la legislació espanyola no contempla cap límit màxim per l'arsènic en peixos.

Per altra banda, una sèrie d'informes portats a terme pel Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) durant el període 1996-2003 per a valorar la qualitat de l'aire en l'entorn de la Ría de Huelva, ha posat de manifest que malgrat que els valors mitjans de PM₁₀ (partícules en suspensió de diàmetre inferior a 10 micres i per tant respirables) són inferiors al valor màxim establert en les Directives Europees de Qualitat de l'aire pel límit anual, si es pren com a unitat

de mesura el límit diari, en pràcticament totes les mesures es sobrepassa aquest màxim (120,127,128). També s'han identificat esdeveniments amb registres de PM_1 (partícules en suspensió de diàmetre inferior a 1 micra) molt elevats, de fins a fins $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durant períodes nocturns que habitualment estan associats amb increments dels nivells de diòxid de sofre i, on la potencial font d'emissió es situa en el polígon petroquímic (120,129). A més, varis estudis científics han determinat elevades concentracions de metalls pesants (arsènic, coure, zinc i plom) en el material particulat derivat de la indústria del coure, de les petroquímiques i de la producció de fertilitzants i fosfats (130-132); i també s'han registrat nivells elevats d'un tipus d'arsènic (As^{3+}) que és considerat com el més tòxic i que prové principalment de les emissions industrials (133,134,135). Finalment, destacar que també s'ha evidenciat contaminació atmosfèrica d'origen industrial en zones allunyades del complex industrial; zones de tipus rural i pròximes a àrees de gran interès ecològic com pot ser el Parc Nacional de Doñana (136).

Una de les particularitats de la Ría de Huelva és la presència de les denominades basses de fosfoyesos. Aquestes basses són abocaments de residus tòxics i radioactius que es troben sobre els aiguamolls del Riu Tinto, al marge dret del riu i molt a prop de la confluència amb la Ría de Huelva. Estan situades a uns 300 metres de la barriada de Pérez Cubillas i a 100 metres del nucli urbà de Huelva, ocupant una extensió d'aproximadament 1200 ha (128). Els "fosfoyesos" són el residu resultant de la producció de fertilitzants de les plantes de Fertiberia i Foret, que desfan roca fosfòrica amb àcid sulfúric, el que dona per un costat fertilitzants i àcid fosfòric i per l'altra un residu de guix, que és l'anomenat "fosfoyeso". Aquest residu apareix impregnat d'àcid fosfòric i d'altres substàncies que habitualment acompanyen a la roca fosfòrica, com són metalls pesants, elements radioactius i àcids lliures, alhora que també genera emissions de gas radioactiu sobre l'atmosfera. La quantitat anual de "fosfoyesos" generada pel Polo Industrial de Huelva és aproximadament de 3 milions de tones (137). Des dels anys 60 fins a finals dels 90 s'abocaven els fosfoyesos directament al riu Odiel o bé sobre els aiguamolls del riu Tinto, utilitzant aigua procedent del mar que després de la decantació dels residus a la bassa es tirava directament al riu Tinto. Tot i que a partir del 1997, s'està utilitzant un nou sistema de recirculació amb aigua dolça que ha suposat una notable millora ambiental respecte a l'anterior procés de transport (120,138), diverses anàlisis realitzades en els darrers anys continuen mostrant resultats preocupants; per exemple, s'han trobat nivells alts de radioactivitat que poden suposar una amenaça pel medi ambient (137,139,140) o també una elevada concentració de metalls pesants amb efectes tòxics (141,142). En aquest sentit, un dels informes realitzats pel CSIC ha trobat en les basses nivells de radioactivitat (^{226}Ra i ^{210}Pb) entre unes 20 i 30 vegades superiors als valors típics de sòls no contaminats (128). I més recentment, un altre estudi

realitzat per una entitat francesa independent, ha detectat nivells de radiació en zones pròxims a les basses d'entre 5 i 28 vegades superior als valors considerats "normals"; i a més a més, s'estima que si es roman 9 minuts cada dia durant un any en aquestes zones, es podria rebre una dosi acumulada superior a 10 microSieverts per any, valor a partir del qual la Directiva fixada per la Comunitat Europea de la Energia Atòmica considera que els riscos sanitaris deixen de ser menyspreables (143). Finalment, un estudi realitzat per la Universitat de Huelva a 51 treballadors voluntaris (46 homes i 5 dones) alerta de la presència de "nivells significatius" d'urani 238 en el cos, resultant probablement de la realització d'activitats laborals a les proximitats de la bassa de fosfoyesos i/o del complex químic situat a "Punta del Sebo; cal mencionar que els autors recomanen realitzar un estudi més exhaustiu en una població més gran, incloent població general no exposada laboralment per identificar amb major precisió l'origen de l'exposició (144).

D'altra banda, en l'aire, sòl, fruites i en alguns aliments marins procedents d'una de les zones pròximes a la Ría de Huelva (La Rábida , situat entre el Riu Tinto i el polígon industrial de Nuevo Puerto), s'ha detectat la presència de pesticides organoclorats prohibits a Espanya, com el DDT i el seu metabòlit DDE. Aquests compostos s'acumulen en el medi natural i en l'organisme i poden produir efectes cancerígens, neurològics i reproductius. També s'ha detectat la utilització d'altres pesticides organoclorats encara autoritzats com són el lindà, el clorà, l'endosulfan, l'aldrín i el dieldrín, els PCBs, les dioxines i l'HCB (126,128).

Finalment, cal esmentar que tot i la més que evident degradació de l'entorn, es continuen construint noves central tèrmiques; en aquest sentit, segons un dels informe realitzat pel CSIC, la Ría de Huelva no té capacitat de càrrega suficient per sostenir el funcionament de totes aquestes centrals i s'estima que la temperatura de l'aigua pot pujar fins a 8 graus i l'aire resultar encara més contaminat (145).

1.3.2.2. La Bahía de Algeciras

El Campo de Gibraltar és una comarca situada a l'extrem més occidental del mar Mediterrani i formada pels termes municipals de Algeciras, Los Barrios, San Roque, La Línea de la Concepción, Tarifa, Jimena de la Frontera i Castellar de la Frontera (figura 1). Aquesta comarca és una de les zones més industrialitzades de la província de Cadis, i en ella es situa un dels teixits productius més importants d'Andalusia, format per centrals tèrmiques, indústries siderúrgiques, papereres i petroquímiques. La concentració d'aquesta intensa activitat tant

industrial com portuària, la integració d'importants nuclis de població al voltant de les fonts d'activitats econòmiques, la estratègica situació geogràfica de pont entre continents i oceans, junt amb un entorn natural que conserva nombrosos valors ambientals de caràcter únic, són alguns dels factors que motiven que les relacions entre el desenvolupament econòmic del Campo de Gibraltar i la preservació del medi ambient, hagin i segueixin estant molt difícils (146). Els municipis de La Línea de la Concepción, Algeciras, Los Barrios i San Roque conformen la Bahía de Algeciras i segons les principals activitats empresarials que s'hi porten a terme es podem classificar com: una zona de caràcter marcadament residencial (La Línea i Algeciras); una segona àrea de caràcter clarament industrial (Los Barrios i San Roque); i finalment una altra zona bàsicament portuària (Algeciras).

Situació socioeconòmica:

Les dades socioeconòmiques de la comarca del Campo de Gibraltar mostren una compromesa realitat. Així, el percentatge de població activa (a desembre de 1996) no arriba al 40%, essent un dels problemes més important de la comarca. Dades que d'altra banda, segueixen la tònica general de tota la província de Cadis, segons l'Enquesta de Població Activa, amb un 49,6% (147). Un altre indicador de caràcter social que permet avaluar el poder adquisitiu en una determinada zona, és el nombre de persones amb pensions no contributives de la Seguretat Social. Les dades disponibles per l'any 2003 revelen que el nombre de pensions per cada mil habitants es situa en 19 persones, tres per sobre de la mitjana provincial i quatre per sobre de la mitjana autonòmica i, que aquestes diferències s'han mantingut al llarg dels últims anys. Per altra banda, un baròmetre construït per avaluar els principals indicadors de desenvolupament sostenible, ha detectat que en l'àmbit econòmic l'àrea de la Bahía de Algeciras està millor posicionada respecte la província de Cadis i Andalusia, però no succeeix el mateix en l'àmbit social. En concret, la major part dels indicadors econòmics corresponents al període 1994-2002 són considerats de bona situació (148), encara que un informe posterior mostra algunes senyals d'alerta a conseqüència d'un alentiment en l'activitat econòmica respecte el conjunt de la comunitat autònoma. Així per exemple, s'observa que els nivells de renda disponible no han seguit la progressió en alça que semblava perfilar-se en l'exercici 2003, el qual va superar la mitjana regional (149). Per contra, la situació social no és pot considerar com a "bona" ni en la posició relativa respecte la província de Cadis ni Andalusia, tot i que la seva evolució des de 1994 fins a 2002 és pot considerar correcte, o en el pitjor dels casos, igual a l'experimentada per la província i la totalitat de la comunitat autònoma (148).

Situació laboral i ambiental:

En els darrers anys s'han realitzat un conjunt d'informes, la majoria d'ells encarregats per la Junta de Andalusia i coordinats pel CSIC o la Universitat de Cadis (UCA), amb l'objectiu d'analitzar la situació ambiental al voltant de la comarca del Campo de Gibraltar. Tot seguit es detallen els principals resultats.

Un dels camps més estudiats i que es disposa de major i millor informació és el que fa referència a la qualitat del aire. Els estudis realitzats pel CSIC han permès constatar el pes significatiu que tenen les indústries en la contaminació ambiental, especialment els metalls pesants (com poden ser el cadmi, el níquel i el crom) i els compostos orgànics volàtils (COVs) (146,150). Així, per exemple, s'han detectat elevats nivells de partícules PM₁₀, les quals estan al límit o fins i tot en alguns casos superen els màxims establerts per la Directiva Europea (151-156). En el municipi de San Roque (Barriada de Puente Mayorga), per exemple s'han assolit valors puntuals de níquel de més de 150ng/m³ quan la Directiva Europea recomana un valor mitjà anual de 20ng/m³ en PM₁₀ (157,158). La posterior realització d'un estudi en la població del Campo de Gibraltar sobre l'exposició a metalls pesants ha permès identificar uns majors nivells de concentració d'un altre metall pesant (el cadmi) en orina en els residents a tres de les barriades més pròximes als complexos industrials (Puente Mayorga, i Campamento situades al municipi de San Roque i Palmones situada a Los Barrios). Aquest mateix estudi, ha posat de manifest que el risc de tenir nivells elevats de metalls és significativament major en els individus que treballen o han treballat en el sector del metall o a les drassanes (159). D'altra banda, determinacions realitzades entre octubre de 2005 i juliol de 2006 sobre els nivells de COVs, han trobat valors molt alts de benzè molt per sobre del valor límit legislat per la Directiva Europea de Qualitat de l'aire, especialment a la barriada de Puente Mayorga i, on la font d'emissió era d'origen industrial (160). Un estudi posterior realitzat per estudiar un grup concret de COVs que pertanyen a la família dels hidrocarburs aromàtics (BETX) i portat a terme en micro-ambients tant exteriors com interiors on la població infantil inverteix la major part del seu temps, ha trobat que les concentracions de BETX són significativament superiors a la barriada de Puente Mayorga que en la ciutat de Tarifa (zona establerta com a control). En concret, la mediana de la concentració anual va resultar ser significativament major en l'exterior dels habitatges de Puente Mayorga per a la totalitat dels compostos analitzats, tot i que en l'interior dels habitatges aquestes diferències eren significatives només en el cas del benzè i el Tolueno. És important mencionar que en un 10% de les mesures realitzades en l'interior dels habitatges, les concentracions eren superiors a 9,4µg/m³ superant per molt el màxim establert de

5µg/m³ de mitjana anual. Igualment, es confirma la contribució de la indústria en l'exposició personal a BTEX en aquesta barriada (161).

Un altre àmbit que mereix especial atenció són les aigües de la Bahía de Algeciras que contenen una barreja complexa de contaminants a conseqüència de l'existència de diferents fonts de contaminació, tals com abocaments industrials, urbans i derivats del tràfic marítim i de les activitats de "bunkering" (proveïment de combustible de vaixell a vaixell) (162). Respecte als abocaments de residus urbans, el municipi de Algeciras que és el que genera un major cabal d'aigües residuals ha estat realitzant abocaments directes a la Bahía fins a finals de 2011, moment en el qual s'ha posat en marxa la primera estació depuradora; i en els municipis de San Roque i Los Barrios, tot i disposar de sistemes de depuració, s'ha estimat que l'actual capacitat de depuració no serà suficient per l'any vinent (2012) (163). A més a més, el fet que la Bahía de Algeciras ocupi el quart lloc en el rànquing mundial de "bunkering" i que l'estret de Gibraltar sigui una de les rutes marítimes amb major tràfic de petrolers del món provoca abocaments que tot i ser de poca envergadura són continus. En aquest sentit, un estudi que avalua la qualitat dels sediments afectat per abocaments accidentals de petroli, considerat com impacte agut, en comparació als vessaments continus associats a activitats industrials i marines (impacte crònic) ha determinat que la qualitat dels sediments de la Bahía de Algeciras és pitjor que la dels sediments de la costa gallega quatre anys després del enfonsament del Prestige (164). D'altra banda, en relació als residus industrials, un important paràmetre contaminant que afecta a les aigües de la Bahía és la energia alliberada al medi aquàtic en forma de calor a través dels abocaments de les aigües de refrigeració de les centrals tèrmiques. Mesures realitzades en una de les rieres de Puente Mayorga ha detectat temperatures de fins a 34°C quan la temperatura del mar era de 25°C, sobrepasant el límit fixat en la legislació espanyola de ±3°C respecte la temperatura del mar (165).

Una altra de les principals característiques de la zona de la Bahía de Algeciras és la proximitat del nucli urbans a les indústries, on en alguns casos la separació es tan sols d'uns 20-30 metres. Alguns dels efectes negatius d'aquesta proximitat acostumen a ser: el soroll, la deposició seca d'àcid i les males olors (166). Així per exemple, un ampli estudi realitzat al 1996 sobre el soroll existent en els polígons industrials i les zones urbanes adjacents, mostra com el municipi de San Roque és el que presenta unes dades més alarmants, ja que pràcticament el total de la població que resideix a les proximitats dels polígons es veu sotmesa normalment a valors que superen els fixats per la legislació i també els valors recomanats per la Organització Mundial de la Salut (OMS) (167).

2. JUSTIFICACIÓ

2. JUSTIFICACIÓ

Durant la última dècada un bon nombre d'informes i publicacions científiques han identificat la regió situada al sud d'Espanya, i en particular les àrees situades a la zona sud-oest, com una de les regions espanyoles amb un pitjor estat de salut. L'indicador més utilitzat per avaluar l'estat de salut ha estat la mortalitat general, és a dir, per a totes les causes de mort, encara que també s'ha evidenciat un elevat risc de mortalitat per a diferents causes específiques de mort, com són el càncer de pulmó i de bufeta urinària, les malalties del cor i un major risc en la mortalitat prematura.

Més en detall, a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis s'ha detectat una gran concentració d'àrees durant el període 1987-1995 que presenten un excés de risc en la mortalitat general. En concret, s'ha observat que aquesta zona geogràfica amb una població que representa al voltant del 8% del total de població espanyola acumula aproximadament una tercera part del total d'excés de mortalitat.

Les causes que produeixen aquest elevat risc de mort no són del tot conegudes, encara que alguns estudis han apuntat al plausible paper jugat per la interacció o sinergisme entre varis determinants i factors de risc de tipus social, laboral i ambiental ja que una gran quantitat d'àrees presenten els pitjors índexs de privació material, així com un nombre ampli però no ben caracteritzat de riscos laborals i ambientals.

Tot i que el volum d'evidències disponibles fins a l'actualitat és suficient per afirmar que a la zona sud-oest d'Espanya existeix un greu problema de salut pública que requereix una especial atenció, diverses qüestions resten encara pendents de resoldre. En relació a l'estat de salut, per exemple, es desconeix si es tracta d'un fenomen aïllat i del passat o, per contra, si és una situació que afecta globalment a un conjunt divers de patologies i malalties i que s'està mantenint, o fins i tot, augmentant al llarg del temps. Respecte a les causes que molt probablement estan provocant aquesta elevada mortalitat, les evidències són encara molt incompletes sobretot en relació als efectes associats a l'entorn laboral i ambiental. Malgrat la potencial importància que poden tenir aquests dos determinants, pràcticament no s'han realitzat estudis epidemiològics dissenyats específicament per abordar aquesta qüestió ni molt menys des d'una òptica de desigualtats en salut, on es suposa que els factors socials i comunitaris de tipus contextual estant incidint negativament sobre la salut i per tant que són determinants alhora d'investigar les causes que generen les desigualtats geogràfiques en la mortalitat.

Així doncs, amb l'elaboració d'aquesta tesi doctoral es pretén en primer lloc, proporcionar nova i més actual informació sobre l'estat de salut de la població resident a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis, així com, aprofundir en les causes i mecanismes que generen aquestes marcades desigualtats geogràfiques en la mortalitat. D'aquesta manera, es disposarà d'una visió més completa i precisa sobre el problema de salut al sud-oest d'Espanya i que, al mateix temps, hauria de permetre a les administracions públiques gestionar de forma més eficient els recursos disponibles i implementar les millors accions correctores i preventives. Finalment, també es pretén donar una resposta a la gran preocupació que tenen els ciutadans en front a qüestions relacionades amb la seva salut i els efectes nocius derivats de la proximitat dels pols industrials a la zona residencial.

3. HIPÒTESIS i OBJECTIUS

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

A continuació es detallen les hipòtesis i objectius específics per a cadascun dels 3 articles científics que formen part de la tesi doctoral.

HIPÒTESIS

Article 1: “*Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain*”

- L’agregació d’àrees petites d’alt risc en la mortalitat per a totes les causes de mort detectat al sud-oest d’Espanya durant el període 1987-1995 s’ha mantingut durant el període 1996-2004, en homes i dones.

Article 2: “*What the causes of mortality can tell us about the causes of the mortality cluster in the southwest of Spain?*”

- Els riscos relatius de mortalitat en un gran nombre de les causes específiques de mort més importants, seleccionades segons la seva prevalença i importància en salut pública, són consistentment més elevats a la zona del sud-oest d’Espanya i, molt especialment a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis (HSC) durant els períodes 1987-1995 i 1996-2004 i en ambdós sexes.

Article 3: “*Do the occupational and environmental exposures related to chemical contaminants explain the high-risk of mortality in the southwest of Spain?*”

- Els riscos de mortalitat associats a causes específiques de mort per càncer que tenen una forta relació causal amb exposicions a substàncies químiques de tipus laboral i ambiental, són consistentment més elevats a la zona sud-oest d’Espanya, i en particular a les províncies de HSC.

OBJECTIUS

Article 1: “Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain”

- Identificar les àrees petites d’alt risc de mortalitat per a totes les causes de mort en les 2.218 àrees petites d’Espanya segons el sexe i el període temporal (1987-1995; 1996-2004).
- Estudiar l’evolució temporal de la distribució geogràfica de les àrees petites d’alt risc de mortalitat per a totes les causes de mort segons sexe, zona geogràfica (províncies de Huelva, Sevilla i Cadis [HSC], Andalusia excloent les províncies de HSC [AND] i Espanya excloent la CC.AA. d’Andalusia [SPAIN]) en els períodes temporals 1987-1995 i 1996-2004.
- Estudiar l’evolució temporal en l’excés de morts anual segons el sexe i la zona geogràfica estudiada (HSC, AND i SPAIN) en els períodes 1987-1995 i 1996-2004.

Article 2: “What the causes of mortality can tell us about the causes of the mortality cluster in the southwest of Spain?”

- Quantificar els riscos relatius de mortalitat de les àrees petites de HSC respecte a les àrees d’AND i SPAIN per a les causes específiques de mort més importants a Espanya segons el sexe i el període temporal (1987-1995; 1996-2004).
- Estudiar l’evolució temporal dels riscos relatius de mortalitat de les àrees petites de HSC respecte a les àrees d’AND i SPAIN segons causa específica de mort i sexe, en els períodes 1987-1995 i 1996-2004.

Article 3: “Do the occupational and environmental exposures related to chemical contaminants explain the high-risk of mortality in the southwest of Spain?”

- Identificar grups formats per causes específiques de mort per càncer que presentin una similar distribució geogràfica en els riscos de mortalitat en les 2.218 àrees petites d'Espanya.
- Determinar la presència de factors de risc comuns dins de cada grup de causes, valorant una possible component laboral i ambiental associada a l'exposició de substàncies químiques.
- Comparar la mortalitat de les àrees petites de HSC respecte a AND i SPAIN per a cadascun dels grups de causes de mort per càncer identificades.

4. MÉTODES

4. MÈTODES

En aquest apartat es presenta el disseny epidemiològic i el material utilitzar per a la realització de la tesi doctoral, així com els mètodes estadístics comuns en els tres articles

4.1. DISSENY EPIDEMIOLÒGIC

El disseny epidemiològic considerat en aquesta investigació correspon a un estudi ecològic mixt, on les unitats d'anàlisi són àrees geogràfiques de mida petita i la component temporal està representada en dos períodes de 9 anys (1987-1995 i 1996-2004).

Les àrees petites o “zones” estan formades per municipis o agregacions de municipis d'Espanya amb unes característiques socials i demogràfiques similars. En una investigació anterior realitzada en el conjunt de l'Estat espanyol, que tenia com a base inicial els municipis, i mitjançant l'aplicació d'un Sistema d'Informació Geogràfica (SIG) i un mètode basat en tres criteris principals (la contigüitat de les àrees petites, la semblança dels indicadors socioeconòmics (indicador sintètic sobre nivell de riquesa), es van construir 2.220 zones geogràfiques amb almenys 3.500 habitants (168). La construcció d'aquestes àrees petites es va realitzar principalment per les següents raons: a) en alguns municipis era difícil obtenir unes taxes de mortalitat estables degut al seu l'escàs nombre de morts; b) per qüestions de confidencialitat, la legislació estadística restringia la utilització d'informació sobre mortalitat en els municipis més petits; c) els municipis eren molt heterogenis entre sí respecte a la seva grandària de població. En concret, per als estudis que es presenten en aquesta tesi es consideren 2.218 àrees petites d'Espanya, donat que no es disposa de dades per a les ciutats de Ceuta i Melilla.

4.2. FONTS DE DADES

Dades de mortalitat

Tal i com sovint succeeix en molts altres països, a Espanya el registre de mortalitat és la font estadística de salut en àrees geogràfiques petites més exhaustiva. Per això, les dades de mortalitat constitueixen un recurs únic per obtenir amb facilitat indicadors en àrees petites raonablement comparables en llargs períodes de temps. A Espanya, la recollida i codificació dels certificats de defunció segueixen les recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut

(OMS). Segons alguns estudis, la qualitat de les estadístiques de mortalitat és comparable a la d'altres països europeus (169,170). El procés de codificació està descentralitzat a cada CC.AA., essent revisat per l'Institut Nacional d'Estadística (INE). En concret, l'INE proporciona les defuncions dels residents a Espanya, incloent totes les causes i causes específiques de mort recollides mitjançant els butlletins estadístics de defunció segons la Classificació Internacional de Malalties (CIM). En concret, per a les causes de mortalitat del període 1987-1998 s'utilitza la novena revisió (CIM-9) i per al període 1999-2004 la desena (CIM-10).

Les dades de mortalitat van ser facilitades segons zona de residència, edat, sexe, trienni i causa de defunció. Aquestes dades de mortalitat es van agregar segons zona de residència, sexe, 18 grups de 5 anys d'edat (0-4, 5-9, ..., ≥ 85), trienni temporal (1987-1989, 1990-1992, ..., 2002-2004) i causa específica de defunció.

Dades de població

A Espanya, l'INE realitza cada 10 anys un cens de població. L'oficina central d'estadística recull, processa i elimina els identificadors de les dades censals per assegurar la qualitat i confidencialitat de la informació.

Per a obtenir les dades de població per a cadascuna de les àrees petites d'Espanya segons sexe, grups d'edat i període temporal, s'han utilitzat els censos de 1991 i 2001 facilitats pel INE.

4.3. ANÀLISI ESTADÍSTIC

4.3.1. Anàlisi estadístic corresponent a l'article 1 i 3

Per a cadascuna de les 2.218 àrees petites d'Espanya, s'ha realitzat una estimació dels riscos relatius de mortalitat ajustats per edat segons sexe i període d'estudi (1987-1995 i 1996-2004).

Per comparar les àrees petites és necessari realitzar una adequada estimació del risc relatiu de mortalitat en el període d'estudi. Per a això, és precís considerar dos temes d'anàlisis importants: en primer lloc, la gran heterogeneïtat en la grandària poblacional de les àrees comporta diferents nivells de precisió en l'estimació dels riscos específics de mortalitat; i segon, les diferències en la distribució per edat de les àrees, el factor de confusió més important quan es realitzen anàlisis geogràfics, influeixen en l'estimació del risc de mortalitat. Per minimitzar

l'impacte dels problemes descrits anteriorment, s'han utilitzat els mètodes que es detallen a continuació.

a) Raó de mortalitat estandarditzada

Per estimar els riscos relatius de mortalitat ajustats per edat a cada sexe i període d'estudi, s'han utilitzat les Raons de Mortalitat Estandarditzades (RME's). Siguin O_i i E_i el nombre de morts observats i esperats en la i -èsima àrea degudes a una causa específica de mort, on $i=1, \dots, 2218$. Llavors la RME per a l'àrea i -èsima, RME_i , es defineix com:

$$RME_i = O_i / E_i$$

El càlcul del nombre esperat de morts permet ajustar per l'efecte de factors de confusió, com pot ser en el nostre cas, l'edat (171) (veure apartat b). En concret, E_i , és aquell nombre de morts que s'esperaria si l'àrea tingués la taxa de mortalitat d'una població escollida com a referència. En els estudis d'àrees petites, on l'objectiu és comparar la mortalitat de les àrees que formen una regió d'estudi, la població de referència s'acostuma a obtenir de forma interna i correspon a la població de tota la regió d'estudi (Espanya en el nostre cas). Aleshores, si la RME ajustada per edat d'una determinada àrea petita presenta un valor superior [inferior] a 1 indicarà que la taxa de mortalitat de l'àrea és superior [inferior] a la taxa de mortalitat de tota Espanya en el període d'estudi tenint en compte l'efecte de confusió de l'edat.

Un resultat interessant es basa en considerar que $O_i|\theta_i$ segueix una distribució de Poisson amb la següent mitjana log-lineal:

$$\text{Log}(E[O_i|\theta_i]) = \theta_i + \text{Log}(E_i)$$

on θ_i és el risc relatiu de mortalitat en la i -èsima àrea, on $i=1, \dots, 2218$. Sota aquesta assumpció, l'estimador de màxima versemblança del risc relatiu de l'àrea i -èsima, $\hat{\theta}_i^{MV}$, correspon amb la RME:

$$\hat{\theta}_i^{MV} = RME_i = \frac{O_i}{E_i}$$

Un avantatge important de modelitzar el risc relatiu considerant una distribució de Poisson en les morts observades és la flexibilitat per incloure altres covariables al model i també efectes aleatoris que seran de gran utilitat quan s'estimin els riscos de mortalitat en àrees petites, tal i com es detallarà en l'apartat c).

b) Procediment d'ajust per edat

Per estimar els riscos relatius de mortalitat ajustats per edat a cada àrea petita, segons sexe i període d'estudi es va calcular prèviament E_i , el nombre de casos esperats per una causa específica de mort en la i -èsima àrea, obtinguts mitjançant les taxes de referència específiques per edat i calculades internament a partir de les dades. En concret, per a cada sexe i període temporal, aquestes taxes de referència es varen obtenir a partir de models de regressió Poisson GEE (*Generalised Estimating Equation*) amb 18 grups quinquennals d'edat com a covariables (0-4, 5-9, ..., 80-84, ≥ 85) (172).

Siguin O_{ij} i P_{ij} el nombre de morts degudes a una causa específica de mort i la grandària de la població en la i -èsima àrea i j -èssim grup quinquennal d'edat, on $i=1, \dots, 2.218$ i $j=1, \dots, 18$, llavors el model de regressió Poisson GEE presenta la següent mitjana log-lineal:

$$\text{Log}(E[O_{ij}]) = \sum_{l=1}^{18} \alpha_l I_{\{j=l\}} + \text{Log}(P_{ij})$$

on α_j són els paràmetres de l'efecte de l'edat. Per representar la sobredispersió i la correlació interna de les àrees en els 18 grups d'edat s'ha considerat l'estructura de segon ordre:

$$\text{Var}[O_{ij}] = \phi E[O_{ij}] \quad \text{i} \quad \text{Corr}[O_{ij}, O_{ik}] = \rho$$

Aleshores, la taxa de referència específica per edat a Espanya en el j -èssim grup d'edat es pot obtenir a partir de la exponencial del paràmetre α_j .

El nombre esperat de morts per a una causa específica d'interès, E_{ij} , en la i -èsima àrea i j -èssim grup d'edat ve donat per:

$$E_{ij} = P_{ij} \exp(\hat{\alpha}_j)$$

I finalment,

$$E_i = \sum_{j=1}^{18} E_{ij}$$

Cal destacar que el càlcul previ dels casos esperats de mort augmenta considerablement la velocitat computacional en el procés d'estimació del riscos relatius a cada àrea petita, a diferència de si s'inclou l'edat de forma directa en el model bayesià.

c) Estimació bayesiana empírica

Un tema d'especial rellevància en els estudis d'àrees petites és l'estabilitat estadística de les RME's. Així, la gran variabilitat en les RME's d'una àrea poc poblada té una gran influència en els patrons espacials que mostres els estudis geogràfics. Per aquest motiu per obtenir el risc relatiu de mortalitat de cada àrea petita s'ha utilitzat un mètode d'estimació bayesià empíric (173,174).

En el context dels anàlisis en àrees petites, la idea d'aquest mètode és establir una ponderació (compromís) entre la informació de l'àrea on s'estigui estimant el risc relatiu i la informació procedent de la distribució de la mortalitat de la resta d'àrees i/o d'un conjunt d'elles (àrees denominades "veïnes") (174). Si l'àrea del nostre interès té una població reduïda, llavors l'estimació del risc relatiu "s'enforteix" (*borrow strengths*) amb la informació procedent de les altres àrees donant menys pes a la informació més inestable que té l'àrea en qüestió. Per tant, l'estimació del risc relatiu tendirà cap al valor mitjà de tots els riscos relatius (*global shrinking*) o cap a la mitjana del subconjunt d'unitat geogràfiques "veïnes" (*local shrinking*) (174). En canvi, si l'àrea d'interès té una població de gran grandària, aleshores no és necessari que l'estimació "s'enforteixi" i es dona un major pes a la informació estable proporcionada per aquesta àrea, de manera que, l'estimació del risc relatiu tendirà a la RME de l'àrea d'interès. Mitjançant la ponderació de la informació obtinguda a partir de cada àrea específica o d'altres àrees, el mètode bayesià minimitza el problema abans citat relatiu a l'estabilitat de les RME's en àrees petites, produint-se una suavització de les RME més pronunciada en aquelles àrees amb menor població. A continuació es detallen els models bayesians utilitzats en els estudis que formen part de la tesi.

Models empírics bayesians

Siguin O_i i E_i el nombre i els casos esperats de mort degudes a una causa específica de mort en la i -èssima àrea on $i=1, \dots, 2.218$, aleshores es considera una distribució Poisson sobre $O_i|\beta_i$, amb la següent mitjana log-lineal:

$$\text{Log}(E[O_i|\beta_i]) = \beta_i + \text{Log}(E_i)$$

on β_i són efectes aleatoris independents amb distribució Normal de mitjana 0 i variància σ^2 . Específicament, β_i és el logaritme del risc relatiu mitjà en l'àrea i-èsima.

L'estimació bayesiana empírica dels efectes aleatoris d'aquest model lineal generalitzat mixta s'ha realitzat a través del procediment NLMIXED del programa SAS 8.0 (175). S'ha considerat el mètode *adaptive Gaussian quadrature* pel procés d'aproximació de la versemblança marginal dels efectes fixes i els algorismes *trust region* o *quasi-Newton* per a la posterior optimització. Per a més detall sobre el procés d'estimació es pot consultar el manual de procediment NLMIXED i els treballs de Pinheiro y Bates (176) i Booth & Hobert (177).

Un cop obtingudes les estimacions bayesianes empíriques dels efectes aleatoris s'obté el risc relatiu mitjà ajustat per edat en l'àrea i-èsima, denotat per θ_i^b , mitjançant:

$$\theta_i^b = \exp(\beta_i)$$

Determinació de les àrees petites d'alt risc

Per a identificar les àrees petites d'alt risc s'ha utilitzat el següent procediment. Per a cada àrea, s'ha avaluat la hipòtesis nul·la de que cada β_i sigui igual a 0 (177). Per un nivell de significació del 5%, si la desviació del valor nul de l'estimació bayesiana empírica del risc relatiu és estadísticament significatiu llavors s'ha considerat l'àrea com d'alt risc si l'estimació bayesiana empírica del risc relatiu està per sobre de 1. Dins del conjunt d'àrees d'alt risc, s'han classificat les que estan per sobre de la mitjana com de risc "elevat".

4.3.2. Anàlisi estadístic corresponent a l'article 2

Per realitzar els anàlisis corresponent a l'estudi 2, es varen definir prèviament tres zones geogràfiques: (1) les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis [HSC] formades per 149 àrees petites; (2) la CC.AA. d'Andalusia sense considerar HSC [AND] i formada per 256 àrees petites; i (3) la resta d'Espanya excloent les àrees corresponents a la CC.AA. d'Andalusia [SPAIN] formada per les restants 1.813 àrees petites.

Per a cada causa específica de mort, sexe i període temporal s'ha estimat el risc relatiu de mortalitat ajustat per edat (RR) i el seu corresponent interval de confiança amb un nivell del 95% (IC95%). El RR es defineixen com la taxa de mortalitat a HSC respecte la taxa d'AND o

SPAIN, respectivament. Per analitzar l'evolució temporal del RR s'ha calculat la raó de riscos relatiu (RRR) i el seu corresponent IC95% del període 1996-2004 respecte el període 1987-1995.

Es varen modelitzar les taxes de mortalitat per a cada causa específica de mort i sexe mitjançant un model de regressió Poisson amb la modificació GEE (*Generalized Estimating Equation*) per estimar el RR, la RRR i els seus respectius IC95%. S'ha utilitzat la modificació GEE per tenir en compte la correlació entre els diferents grups d'edat establert dins de cada àrea (172). Els models inclouen com a covariables el grup d'edat (0-4, 5-9, ..., 80-84, ≥ 85), la zona geogràfica (HSC, AND i SPAIN), el període temporal (19787-1995, 1996-2004) i la interacció període temporal i zona geogràfica. En concret, per a cada causa de mort i de forma separada per homes i dones, s'ha ajustat el següent model de Poisson amb la modificació GEE:

$$\text{Log}(E[O_{ijk}]) = \alpha_0 + \sum_{l=2}^{18} \alpha_{l-1} I_{\{j=l\}} + \alpha_{18} I_{\{k=2\}} + \alpha_{19} I_{\{Z=2\}} + \alpha_{20} I_{\{Z=3\}} + \\ \alpha_{21} I_{\{k=2\}} I_{\{Z=2\}} + \alpha_{22} I_{\{k=2\}} I_{\{Z=3\}} + \text{Log}(P_{ijk})$$

on O_{ijk} i P_{ijk} són el nombre de morts i grandària de la població degudes a una causa específica de mort, en la i -èssima àrea ($i=1, \dots, 2.218$), j -èssim grup quinquennal d'edat ($j=1, \dots, 18$) i k -èssim període temporal ($k=1$ per 1987-1995 i $k=2$ per 1996-2004) i on Z denota la zona geogràfica ($Z=1$ per HSC, $Z=2$ per AND i $Z=3$ per SPAIN).

En aquest model, els RR ajustat per edat d'AND respecte HSC està representat per $1/\exp(\alpha_{19})$ i $1/\exp(\alpha_{19} + \alpha_{21})$ pel primer període temporal (1987-1995) i pel segon període temporal (1996-2004), respectivament. D'aquesta manera, la RRR d'AND respecte a HSC en el segon període temporal respecte al primer període s'obté mitjançant $1/\exp(\alpha_{21})$. De forma similar, el RR ajustat per edat i període temporal de SPAIN respecte a HSC s'obté com $1/\exp(\alpha_{20})$ i $1/\exp(\alpha_{20} + \alpha_{22})$ pel primer període temporal (1987-1995) i pel segon període temporal (1996-2004), respectivament. Finalment, la RRR respecte a HSC en el segon període temporal respecte el primer període s'obté mitjançant $1/\exp(\alpha_{22})$.

5. RESULTATS

5. RESULTATS

Els tres estudis que formen part de la tesi doctoral són:

- **Article 1:** “Monitoring the cluster of high-mortality areas in the southwest of Spain”
- **Article 2:** “What the causes of mortality can tell us about the causes of the mortality cluster in the southwest of Spain?”
- **Article 3:** “Do the occupational and environmental exposures related to chemical contaminants explain the high-risk of mortality in the south-west of Spain?”

5.1. ARTICLE 1

Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain

Maria Buxó-Pujolràs^{1,2,3}, José Miguel Martínez^{1,4,5}, Yutaka Yasui⁶, Carme Borrell^{5,7,8}, Juan Carlos Martín^{1,9}, Montserrat Vergara¹, Marta Cervantes¹⁰, Joan Benach^{1 5}

¹ Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET), Department of Political and Social Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

² Epidemiology Unit and Cancer Registry of Girona, Oncology Planning, Department of Health, Girona Biomedical Research Institute, Girona, Spain;

³ Department of Computer Science and Applied Mathematics, Universitat de Girona, Girona, Spain

⁴ Center for Research in Occupational Health. Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain;

⁵ CIBER in Epidemiology and Public Health, Barcelona Biomedical Research Park, Barcelona, Spain

⁶ Department of Public Health Sciences, School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Canada

⁷ Health Service Information Systems, Barcelona Public Health Agency, Barcelona, Spain

⁸ Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁹ Biostatistics Unit, Department of Public Health. Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

¹⁰ Cancer and Environmental Epidemiology Unit, National Cancer for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

The manuscript will be published in the November issue of *Geospatial Health*; 2012

Impact Factor (2011): 3.000 (Q1)

Correspondence to:

Maria Buxó,

Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET),

Telephone: +34 935422840

E-mail: maria.buxo@upf.edu

Abstract

Inspired by a previous study showing a striking geographical mortality clustering, not attributable to chance, in the south-western region of Spain in 1987-1995, the authors have conducted an ecological study of time trends in all-cause mortality risk between 1987-1995 and 1996-2004 in 2,218 small areas of Spain. To identify high-risk areas, age-adjusted relative risks for each area, stratified by sex and time period, were computed using a Bayesian approach. Areas of high-risk in both periods, or in the second period only, were identified. Annual excess mortality and percentage of people living in these high-risk areas, again stratified by sex and time period, were estimated. The cluster of high mortality risk areas identified in the Southwest of Spain during 1987-1995 persisted in the period 1996-2004 with an increase in the number of high-risk areas and in annual excess of mortality. These increases showed a gender difference, being more pronounced in women.

Keywords: geographic, mortality, time trends, high-risk.

Introduction

Descriptive studies of mortality in geographically small areas can provide important and useful information for public health purposes. Through these studies, it is possible to investigate inequalities in health between different areas, generate hypotheses about risk factors that may explain these inequalities, and establish public health policies in specific, high-mortality areas (Elliott and Wartenberg, 2004; Elliot et al., 2000). In addition, investigating the evolution of mortality over time adds information about risk trends and allows the simultaneous study of persistent patterns, highlighting unusual such patterns and exploring potential risk factors in more detail (Benach et al., 2007; Richardson et al., 2006).

A number of studies focusing on small areas have found geographical inequalities in health and mortality (Fitzpatrick et al., 2000; Pickle et al., 1999; Vaneckova et al., 2010). While it is essential to evaluate whether or not observed patterns are likely to be due to chance, it is important to also quantify excess of mortality and analyse the temporal evolution of these spatial patterns. In the United States, a number of atlases and articles include comparisons of mortality patterns over time (Pickle et al. 2009; Chiu et al. 2008; Rogerson et al., 2006; Ed Hsu et al., 2004; Devesa et al., 1999 Casper et al., 1995). However, there are few European studies providing information on the geographical aggregation of high mortality risk areas that also investigate their temporal evolution (Benach et al., 2007; Exeter and Boyle 2007; Leyland et al 2007; Bilancia and Fedespina, 2009).

In Spain, various geographical mortality studies focusing on small areas show a consistent pattern of high mortality rates in the South, particularly in the Autonomous Community of Andalusia, a region with its own political institutions and legislative and executive powers (Benach et al., 2003a; López-Abente et al., 2006a). Significantly, one small-area study shows a striking geographical clustering of mortality not attributable to chance, affecting both men and women, in south-western Andalusia, specifically in the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz in the period 1987-1995 (Benach et al., 2004). Up to now, there has been no detailed research investigating the temporal evolution of mortality in these areas.

The objective of this article is to report an analysis of the temporal evolution of areas in Spain, identified as having a high mortality risk, between two time periods, i.e. 1987-1995 and 1996-2004, calculating the annual excess of mortality by gender. Our analysis focuses

specifically on the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz in comparison with other areas of the Autonomous Community of Andalusia and the rest of Spain.

Materials and methods

Study design

We performed an ecological study of trends in all-cause mortality risk between the periods 1987-1995 and 1996-2004. The units of analysis were the 2,218 small areas of Spain (municipalities or aggregates of municipalities) used in previous studies (Benach et al., 2004; Benach et al., 1997; Benach et al., 2003b).

Mortality and population data

Data on mortality for all causes of death were obtained from death certificates held by the Spanish National Institute of Statistics (INE). These data were provided by area of residence, age, sex and three-year periods. In Spain, for confidentiality reasons, annual mortality data at the municipal level are available only for areas with populations of 10,000 people or more. However, information is also available for smaller areas (i.e. with 3,500 – 10,000 inhabitants) if the mortality data are aggregated for three or more years. Population data by sex, five-year age groups (e.g., 0-4, 5-9, ..., ≥ 85), and municipality of residence were obtained from INE covering the national censuses of 1991 and 2001. The INE guarantees the privacy of the data providers (households, enterprises, administrations and other respondents) and the confidentiality of the information they provide requires that the information is used only for statistical purposes.

Statistical analyses

Estimation of relative risks of mortality

Separate calculations were performed for sex and time period. The relative risk of mortality in each of the 2,218 small areas studied was estimated from standardized mortality ratios (SMRs). The number of deaths in each of the areas was obtained by adding together all reported deaths. The whole population for each period was obtained by multiplying the middle year (1991 and 2001 census data, respectively) by the number of years that comprised the period

according to previous research (Benach et al., 2004). We used age-specific mortality rates for Spain as reference rates for calculating the expected counts of death by sex for each small area and for each time period. These age-specific reference rates were obtained from a Poisson regression model with the Generalized Estimating Equations (GEE) modification to account for potential within-area correlation of age-specific mortality (Liang and Zeger, 1986). To control the high variability of the SMR in areas with small population sizes, we estimated the relative risk of mortality by an empirical Bayes approach (Elliot et al., 1996). Specifically, we let O_i and E_i , be the observed and expected counts, respectively, of deaths for each sex and for each time period (1987-1995; 1996-2004) of the i^{th} area, where $i=1,\dots,2218$. We assumed a Poisson distribution of $O_i|b_i$ with the following log-linear mean:

$$\log (E[O_i|b_i]) = b_i + \log(E_i)$$

where b_i represents the independent random effects following a normal distribution with the mean = 0 and variance = σ^2 . Once the empirical Bayes estimation of the random effects b_i had been obtained (Pinheiro and Bates, 1995), we computed the age-adjusted relative risk for the i^{th} area, θ_i , from:

$$\theta_i = e^{b_i}$$

Determination of high-risk areas

To identify high-risk areas, we used the following procedure. For each area, we tested a null hypothesis of b_i being equal to 0 (Booth and Hobert, 1998). If the departure from the null value was statistically significant (at the 5% level) and the empirical Bayes estimate of relative risk was above 1, the area was considered to have a statistically significant, elevated risk. Within the set of all such elevated-risk areas, we classified those with empirical Bayes estimates of relative risk above the median as high-risk areas.

Temporal evolution of high-risk areas

The following steps were followed in order to study the temporal evolution of the identified high-risk areas. Firstly, for each sex, the small areas deemed to be of high-risk in both time periods [Both periods] or in the second period (1996-2004) only [Only last period] were represented on a map. Secondly, to facilitate a more detailed study of geographical differences

of the high-risk areas in the Huelva, Sevilla and Cádiz provinces, three geographical zones were defined:

- the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz (here termed HSC) comprised of 149 small areas;
- the Autonomous Community of Andalusia, excluding HSC, comprised of 256 small areas (here termed AND); and
- Spain, excluding the AND, comprised of the 1,813 remaining small areas in the country (here termed ESP) (Figure1).

For each of the three geographical zones, stratified by sex and time period, we calculated the annual excess mortality in each period, defined as the difference between the observed and expected deaths divided by 9, and quantified the percentage of the population living in the high-risk areas within each geographical zone (HSC, AND, ESP). The statistical analyses were carried out using SPSS 9.0 (SPSS Inc, 1998), SAS 8 (SAS, 2000). Graphic design and image management were carried out using Excel 97 (Microsoft Excel, 2003) and MapInfo 7.0 software packages (Corporation Mapinfo, 2002).

Results

Between 1987 and 1995, the total number of deaths in Spain was 1,568,152 among men and 1,389,889 among women. These numbers increased in the period 1996- 2004 to 1,704,811 and 1,543,094, respectively. For men, the high-risk areas of the period 1987-1995 represented 11.4% (n=252) of all small areas in Spain, whereas in the period 1996-2004 the figure was 10.7% (n=238). For women, the percentage of high-risk areas corresponding to the first and second periods were 12.4% (n=274) and 13.4% (n=297), respectively. Thus, there was an increase among women and a reduction among men in the variability in mortality in the high-risk areas. For men, although the median of estimated relative risk (RR) was similar for both periods and across the three geographical zones, the maximum value in HSC only increased, from 1.49 during 1987-1995 to 1.63 during 1996-2000. In women, the estimated RR (median, maximum and minimum) increased in the second period for all zones, being more pronounced in HSC.

Figures 2 and 3 show, for each sex, the areas that evolved to higher mortality levels than Spain overall during the period studied. These areas were either not at high risk in 1987-1995

but became so by 1996-2004, or they were at high risk in both periods. The map shows more clearly, both for men and women, a clear aggregation of high-risk areas in HSC due to the presence of the same high-risk areas in both periods and the emergence of new areas of high-risk in 1996-2004.

When we analysed the situation in HSC in comparison with the rest of Andalusia, and in comparison of the rest of Spain (except for Andalusia), we observed differences in the temporal evolution of the high-risk areas. In men, the number of high-risk areas in HSC and in the rest of Andalusia increased slightly from 49.0% (n=73) to 51.7% (n=77) and from 16.8% (n=43) to 18.0% (n=46), respectively. In Spain as a whole (except for Andalusia), however, we found that a decline had occurred. The number of high-risk areas fell to 6.3% (n=115) for 1996-2004, from 7.5% (n=136) in the period 1987-1995. In women, a considerable increase in mortality was found both in HSC and in the rest of Andalusia. In HSC, the percentage of high-risk areas was 41.6% (n=62) for the period 1987-1995 and 56.4% (n=84) for 1996-2004. In the rest of Andalusia, the percentages were 20.7% (n=53) and 27.0% (n=69), respectively. In Spain as a whole (except for Andalusia), however, there was a slight decline in the percentage of high-risk areas, with 8.8% (n=159) in the first period and 7.9% (n=144) in the second period.

Table 1 shows the annual excess mortality and the percentage of population at risk by sex, time period, and geographical zone. For men, unlike AND and Spain overall, there was an increase in the annual excess mortality in HSC. The increase in mortality in HSC between the two periods was 10.6% (1945 deaths for 1987-1995 and 2,151 deaths for 1996-2004). However, in women there was an increase in the annual excess of deaths for all geographical zones. This was particularly marked in HSC, where there was an increase of almost 70%, from 968 deaths for 1987-1995 to 1637 deaths for 1996-2004. In men, the percentages of the population living in the high-risk areas during 1987-1995 and 1996-2004, only increased slightly in HSC (from 73.8 to 78.2%), whereas it decreased in the rest of Andalusia (from 39.7 % to 33.8 %), and in Spain overall (from 9.5 % to 8.3 %). In contrast, mortality increased in the female population living in high-risk areas among three zones surveyed with the increase being more pronounced in HSC, from 43.9% during 1987-1995 to 60.5% during 1996-2004.

Discussion

This study is, to our knowledge, one of the first to analyse small-area mortality risk over time in southern Europe. It estimates the annual excess of mortality and describes in detail the

evolution of a striking geographical mortality cluster in Spain. Specifically, this study provides updated and more detailed information about the clustering in areas with the highest mortality in HSC in the south-western region of Spain during 1987-1995 (Benach et al., 2004). The results also show that the cluster of high-risk areas corresponding to this period in these provinces, both for men and women, persisted into the period 1996-2004. In addition, an increase in the inequality of mortality between zones and sexes was observed. Women experienced a more negative trajectory, showing a considerable increase in the number of high-risk areas, both in HSC and in the rest of Andalusia. In men, although there was a slight increase in the number of high-risk areas between the two periods studied, both in HSC and in the rest of Andalusia, an excess of mortality was only observed in HSC. On the other hand, for women an annual excess of deaths was observed, both in HSC and in the rest of Andalusia.

The mortality data used in the present study constitute an exhaustive source of information, representative of both local and national levels. Continuous data have been compiled over long periods of time, and fulfil markers of standardisation and quality allowing proper monitoring of the health of the people living in small geographical areas (Percy et al., 1981). The small areas analysed in this study were constructed to have the maximum level of within-area homogeneity with respect to social factors, as well as an appropriately similar population size in each area (Benach et al 1997). Applying Geographical Information System (GIS) techniques and a method based on three main criteria, i.e. contiguity of small areas, similarity of socioeconomic indicators, and a minimum population size, made it possible to reduce the 8,077 municipalities to 2,200 geographical zones with at least 3,500 inhabitants (Navarro and Benach 1996; Benach 1998). The aggregation of areas took into account the geographical contiguity and similarity in relation to social homogeneity between areas. Taken together, these factors enabled us to conduct the first nation-based, small-area analyses in Spain.

It is difficult to explain the high mortality observed in this area of southwest Spain, since risk areas are characterized by a heterogeneous set of social determinants and risk and protective factors that can influence the mortality profile and health status in different ways, and the effects of which are difficult to distinguish. The region studied corresponds, in qualitative terms, with one of the most deprived and contaminated areas of the country; when the mortality cluster was first detected it was not identified as the result of a single cause or determinant. Rather, a more plausible explanation for the high rates of mortality observed was the interrelation of social, environmental, and occupational determinants (Benach et al., 2004).

Although the exact causes of this high mortality risk remain unknown, data published in the last five years indicate that the previous hypothesis is valid.

With regard to the socio-economic environment, according to the social yearbook of Spain 2004, the provinces of the South and Southwest of Spain had the lowest levels of available income per capita. In particular, the HSC provinces of registered income values approximately 18% lower than the Spanish average (Spanish Annual Social Report, 2004). Similarly, using data from the 2001 national census, one also observes that these three provinces show the highest rates of unemployment; 23.7%, 24.2% and 29.3%, respectively. These unemployment levels are well above both the Spanish average (14.2%) and the Andalusian average (21.2%) (Population and Housing Census, 2009). Regarding environmental determinants, the precise degree of exposure to risk factors among the population remains unknown at the moment for Spain as a whole. Nevertheless, by means of indirect indicators, it is possible to determine the geographical distribution of industrial contamination including specific pollutants, which would imply increase exposures for people living and working in these areas. It has been observed that the types of industrial plants situated in the Autonomous Community of Andalusia tend to discharge more pollutants into the air and water as compared to the rest Spain (García-Perez et al., 2007). On the other hand, an inventory of atmospheric polluting emissions, carried out in the Autonomous Community of Andalusia in 2005 and some specific environmental and toxicological sanitary studies conducted in recent years, have detected two specific south-western areas (Ría de Huelva and Campo de Gibraltar) that consistently present the highest levels of sulphur dioxide, nitrogen oxides, benzene, lead as well as particulate matter of <10 µm (PM10) (Ría de Huelva) and methane (Campo de Gibraltar) (Andalusian Atmospheric Emissions Inventory 2005, 2009) (Environmental Diagnosis in Campo Gibraltar, 2009; Sanitary and Environmental Diagnosis in Ría Huelva, 2009). These substances have been associated with increased mortality overall, with specific causes of death (cardiovascular or respiratory), development of various types of cancers (skin, lung, leukaemia, bladder, kidney) or disturbances in the nervous, reproductive and immunological systems (Agency of Toxic Substances & Disease Registry, 2009; World Cancer Report, 2009; Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2009, Bertollini et al., 1996). In addition, high levels of mortality by different specific-causes of death, such as lung cancer, prostate cancer, heart disease or atherosclerosis (Sanitary and Environmental Diagnosis in Ría Huelva, 2009; Municipal mortality in the province of Cádiz, 2009; Benach et al., 2001), and a greater risk of premature mortality in both sexes (Cruz and Almisas, 2009) have been found in these two areas when compared to the whole of Andalusia or to Spain as a whole. At the

workplace level, the evidence remains much more limited. However, a recent study among workers of the chemical and metallurgical industries in the eight Andalusian provinces suggests that working in the vicinity of the Huelva City industrial chemicals complex (Polo Químico de Huelva) contributes to the accumulation of uranium-238 in the bodies of those who work there (Alguacil et al., 2009).

This study does not explain the causes for the differences in mortality found between men and women. Cause-specific and sex-specific mortality studies could help to clarify these disparities. For example, the geographical pattern of mortality shows that lung cancer and bladder cancer in men remain at the highest levels in south-western Spain (Benach et al., 2001; López-Abente et al., 2006b); these two diseases are generally associated with occupational exposure (Siemiatycki et al., 2004; Driscoll et al., 2004) and socio-economic factors (Marletti et al., 2011; Mackenbach et al., 2008). With respect to women, the spatial analysis of breast cancer mortality shows high levels of the disease in south-western Spain. This form of cancer has typically been linked to high socioeconomic status (Kogevinas et al., 1997; Strand et al., 2007). However, this region is among the poorest in Spain, suggesting that other determinants are affecting breast cancer mortality rates in these areas. Recent studies have strengthened the evidence showing that environmental exposures (including chemical and other occupational risk factors) play a role in breast cancer risk and could therefore, at least partially, explain the high mortality in these areas (Brody et al., 2007).

Due to the magnitude of the problem and the complexity of its potential causes it is essential to carry out specific and multidisciplinary studies, incorporating community members, policy makers, practitioners, and other stakeholders when attempting to approach this public health problem (Leung et al., 2004). Future research efforts might focus on co-morbidities or environmental and occupational risk factors, including spatially distributed variables such as exposure to pollutants. In addition, it will be necessary to compare these results with other health indicators such as incidence (for example, mapping childhood cancer or occupational cancers) or quality of life indicators designed to quantify the burden of disease, (e.g. estimating the Disability Adjusted Years of Life Lost (DALYs) (Rubinstein A et al., 2010; Murray and Lopez, 1996, World development report 1993, 1993). However, this type of information is still not available in Spain neither at the provincial nor the municipal level.

Conclusion

This study confirms that an important public health problem persists in south-western Spain, carrying an increased risk of mortality that has intensified in women over time. Although the mapping of high-risk mortality areas cannot pinpoint causative or mediating factors for this problem, or identify the particular mechanisms responsible for these inequalities, it can be used to identify target areas for screening as well as areas for future research into both primary and secondary prevention. It should be noted that mortality represents an extreme event likely to be linked to several environmental, socioeconomic and occupational exposures. The results obtained by this study strongly indicate an important public health problem, with serious effects. In response to these issues, public administrative bodies should urgently adopt a variety of measures. First, the governments should allocate more public health resources for the diagnosis and improvement of evaluations of the situation with scientific studies, including specific studies in areas with the highest mortality levels or multidisciplinary investigations on the interactions between social, occupational, and environmental conditions and risk factors. Participatory strategies that empower communities can increase both the quality of research and knowledge translation from research to effective interventions to alleviate the problems identified. Secondly, a programme of monitoring and detection should be consolidated to permit existing problems such as cancer, asthma, allergies and other environmental and occupational diseases to be monitored systematically.

Acknowledgments

The study was partially funded by the Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (FIS 07/0285)

References

Alguacil J, Capelo R, González M, García T, Gómez-Ariza JL, Anglada J, Gómez MT, De la Rosa J, Pereira A, 2009. Dosis interna acumulada de uranio en trabajadores que realizan su actividad en las proximidades de la balsa de fosfoyesos de Huelva. In: XIII Congreso SESPAS 2009, Sevilla.

Spanish Annual Social Report, 2004 [Anuario Social de España, 2004]. Barcelona: Fundación “La Caixa”, 459 pp.

Benach J, García MD, Donado-Campos J, 1997. GIS for mapping mortality inequalities in Spain and its socioeconomic determinants: constructing regions using small areas. International Symposium on Computer Mapping in Epidemiology and Environmental Health, 1995. Tampa, FL. Book of Proceedings, 314-322.

Benach J, 1998. Social Inequalities in Mortality in Small Areas in Spain. PhD Thesis dissertation. The Johns Hopkins University,

Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarín MI, Benach N, Español E, Martínez JM, Daponte A, 2001. Atlas de mortalidad en áreas pequeñas en España (1978-1995), UPF/MSD, 114 pp.

Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarín MI, Benach N, Español E, Martínez JM, Daponte A, 2003a. Examining geographic patterns of mortality: the atlas of mortality in small areas in Spain (1987-1995). *Eur J Public Health* 13 (2), 115-123.

Benach J, Yasui Y, Borrell C, Pasarín MI, Martínez JM, Daponte A, 2003b. The public health burden of material deprivation: excess mortality in leading causes of death in Spain. *Prev Med* 36 (3), 300-308.

Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Daponte A, 2004. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med* 61 (3), 280-281.

Benach J, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Yasui Y, Vergara M, Buxo M, Muntaner C, Daponte A, Ocaña R, 2007. Estudio geográfico de la mortalidad en España: Análisis de tendencias temporales en municipios o agregados de municipios, Fundación BBVA, 93 pp.

Bertollini R, Lebowitz MD, Saracci R, Savitz DA, 1996. Environmental Epidemiology: Exposure and Disease, CRC Press, 256 pp.

Bilancia M, Fedespina A, 2009. Geographical clustering of lung cancer in the province of Lecce, Italy: 1992-2001. *Int Journal of Health Geogr*, 8-40.

Booth JG, Hobert JP, 1998. Standard errors of prediction in generalized linear mixed models. *J Am Stat Assoc* 93, 262-272.

Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA, 2007. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*, 109 (12 Suppl), 2667-2711.

Casper ML, Wings S, Anda RF, Knowles M, Pollard Ra, 1995. The shift stroke belt. Changes in the geographic pattern of stroke mortality in the United States, 1962 to 1988. *Stroke* 26 (5) 755-60.

Centro Superior de Investigaciones Científicas. Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. Environmental Diagnosis in Campo Gibraltar [Diagnóstico sobre la situación ambiental del entorno del campo de Gibraltar]. <http://www.csic.es/gibraltar.do> (accessed on May 2009).

Centro Superior de Investigaciones Científicas. Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. Sanitary and Environmental Diagnosis in Ría Huelva [Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la Ría de Huelva]. http://www.csic.es/ria_huelva.do (accessed on May 2009).

Chiu YW, Wang MQ, Chuang HY, Hsu CE, Nkhoma ET, 2008. A new application of spatiotemporal analysis for detecting demographic variations in AIDS mortality: an example from Florida. *Kaohsiung J Med Sci* 24 (11), 568-76.

Cruz C, Almisas M, 2009. Epidemiological analysis of mortality by causes in Bahía de Algeciras, Spain (2001-2005). *Gac Sanit* 23 (5), 388-395.

Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2009. Municipal mortality in the province of Cádiz [Estudio sobre la mortalidad por municipios en la provincia de Cádiz y estudio sobre la situación de salud en la provincia de Cádiz.] http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/mortalidad_salud_cadiz.pdf (accessed on October 2009).

Consejería de Medio Ambiente. Junta de Andalucía, 2009. Andalusian Atmospheric Emissions Inventory 2005 [Inventario de emisiones a la atmósfera en la Comunidad Autónoma Andaluza año 2005].

http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/web/menuitem.a5664a214f73c3df81d8899661525ea0/?vgnnextoid=bb6d2ec12b5a8110VgnVCM1000000624e50aRCRD&vgnnextchannel=3259b19c7acf2010VgnVCM1000001625e50aRCRD&lr=lang_es (accessed on July 2009).

Corporation Mapinfo, 2002. MapInfo Professional. 7.0 ed. Troy, New York, USA.

Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. 1999. Cancer surveillance series: changing geographic patterns of lung cancer mortality in the United States, 1950 through 1994. *J Natl Cancer Inst.* 91(12):1040-50.

Driscoll T, Steenland K, Prüss-Üstün A, Nelson D, Leigh J, 2004. Occupational carcinogens: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva, World Health Organization, Environmental Burden of Disease Series No. 6.

Ed Hsu C, Jacobson H, Soto Mas F, 2004. Evaluating the disparity of female breast cancer mortality among racial groups – a spatiotemporal analysis. *Int J Health Geogr.* 3 (1): 4.

Elliot P, Cuzick J, English D, Stern R, 1996. *Geographical and Environmental Epidemiology: Methods for Small-Area Studies*, Oxford University Press, 404 pp.

Elliot P, Wakefield J, Best N, Briggs D, 2000. *Spatial Epidemiology: Methods and applications*, Oxford University Press, 475 pp.

Elliott P, Wartenberg D, 2004. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect* 112 (9), 998-1006.

Exeter DJ, Boyle PJ. 2007. Does young adult suicide cluster geographically in Scotland? *J Epidemiol Community Health*. 61(8):731-6

Fitzpatrick J, Griffiths C, Kelleher M, 2000. Geographic inequalities in mortality in the United Kingdom during the 1990s. *London, ONS Health Statistics Quarterly* 07, 18-31.

García-Pérez J, Boldo E, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, 2007. Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health* 21, 7-40.

Institute. NIH Publication No. 99-4564. International Agency for Research on Cancer, 2009. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php> (accessed on August 2009).

Instituto Nacional de Estadística, 2009. Population and Health Census [Cifras de Población y Censos Demográficos]. http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm (accessed on August 2009).

Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P, 1997. Social Inequalities and Cancer, IARC Scientific Publications No.138, 397 pp.

Leung MW, Yen IH, Minkler M, 2004. Community based participatory research: a promising approach for increasing epidemiology's relevance in the 21st century. *Int J Epidemiol* 33 (3), 499-506.

Leyland AH, Dundas R, McLoone P, Boddy FA. 2007. Cause-specific inequalities in mortality in Scotland: two decades of change. A population-based study. *BMC Public Health*. 24;7:172.

Liang KY, Zeger SL., 1986. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73 (1), 13-22.

López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Carrasco JM, Lope V, García-Pérez J, Boldo E, García-Mendizabal MJ, 2006a. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España 1989-1998, Instituto de Salud Carlos III SCII Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología, 152 pp.

López-Abente G, Aragonés N, Ramis R, Hernández-Barrera V, Pérez-Gómez B, Escolar-Pujolar A, Pollán M, 2006b. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health* 27, 6-17.

Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health, 2008. *N Engl J Med* 358(23), 2468-81.

Marletti F, Galassi C, Spadea T, 2011. The socioeconomic determinants of cancer. *Environ Health* 10, Suppl 1: S7.

Microsoft Excel, 2003. Microsoft Office Professional Edition.

Murray, C. J. L and Lopez A.D. 1996. "Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020". In *The Global Burden of Disease*, edited by Murray, C. J. L and A. D. Lopez Vol. 1, Global Burden of Disease and Injury Series. (Cambridge: Harvard University Press).

Navarro V, Benach J, 1996. *Desigualdades sociales en salud en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Percy C, Stanek E, Gloeckler L, 1981. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health* 71 (3), 242-250.

Pickle LW, 2009. A history and critique of U.S. mortality atlases. *Spat Spattemporal Epidemiol* 1, 3-17.

Pickle LW, Mungiole M, Jones GK, White AA, 1999. Exploring spatial patterns of mortality: the new atlas of United States mortality. *Stat Med* 18 (23), 3211-3220.

Pinheiro JC, Bates DM, 1995. Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *J Comput Graph Stat* 4, 12-35.

Public Health Statements, 2009. Agency for Toxic Substances & Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/phshome.html> (accessed on August 2009).

Richardson S, Abellan JJ., Best N, 2006. Bayesian spatio-temporal analysis of joint patterns of male and female lung cancer risks in Yorkshire (UK). *Stat Methods Med Res* 15 (4), 385-407.

Rogerson PA, Sinha G, Han D., 2006. Recent changes in the spatial pattern of prostate cancer in the U.S. *Am J Prev Med* 30 (2 Suppl), S50-9.

Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, Kopitowski K, Alcaraz A, Gibbons L, Augustovski F, Pichón-Rivière A, 2010. Estimation of the burden of cardiovascular disease attributable to modifiable risk factors and cost-effectiveness analysis of preventative interventions to reduce this burden in Argentina. *BMC Public Health*, 10: 627.

SAS Institute Inc., 2000. SAS OnlineDoc, Version 8, Cary, NC, USA.

Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille R, Campbell S, Rousseau MC, Boffeta P, 2004. Listing occupational carcinogens. *Environ Health and Perspect* 112 (15), 1447-1459.

SPSS Inc, 1998. SPSS Base 8.0 for Windows User's Guide. SPSS Inc., Chicago IL.

Strand BH, Kunst A, Huisman M, Menvielle G, Glickman M, Bopp M, Borrell C, Borgan JK, Costa G, Deboosere P, Regidor E, Valkonen T, Mackenbach JP; EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health, 2007. The reversed social gradient: Higher breast cancer mortality in the higher educated compared to the lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *Eur J Cancer* 43 (7), 1200-1207.

Vaneckova P, Beggs PJ, Jacobson CR, 2010. Spatial analysis of heat-related mortality among the elderly between 1993 and 2004 in Sydney, Australia. *Soc Sci Med* 70 (2), 293-304.

World Bank. World Development report 1993, 1993. Investing in Health. New York: Oxford University Press.

World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer, 2009. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php> (accessed on August 2009).

Table 1. Distribution of relative risk of mortality (median; minimum; maximum). Annual excess mortality and percentage of population living in the high-risk areas by time period, geographical zone and sex

	Geographical zone	Relative risk (median; min; max)		Annual excess mortality			Percentage of population living in high-risk areas * (%)	
		87-95	96-04	87-95	96-04	% change	87-95	96-04
Men	HSC	1.23; 1.16; 1.49	1.22; 1.16; 1.63	1945	2151	10.6	73.8	78.2
	Andalusia excluding HSC	1.22; 1.16; 1.51	1.21; 1.16; 1.49	1269	1193	-6.0	39.7	33.8
	Spain excluding Andalusia	1.22; 1.16; 2.45	1.20; 1.16; 1.73	2806	2534	-9.7	9.4	8.3
Women	HSC	1.22; 1.17; 1.39	1.27; 1.18; 2.08	968	1637	69.0	43.9	60.5
	Andalusia excluding HSC	1.23; 1.17; 1.42	1.27; 1.19; 1.62	906	1300	43.6	32.5	38.6
	Spain excluding Andalusia	1.22; 1.17; 1.70	1.25; 1.18; 1.88	2101	2519	19.9	7.3	7.7

* National census returns for the years 1991 and 2001 were used to estimate the population at risk for the periods 1987-1995 and 1996-2004, respectively.

Figure 1. Geographical zones

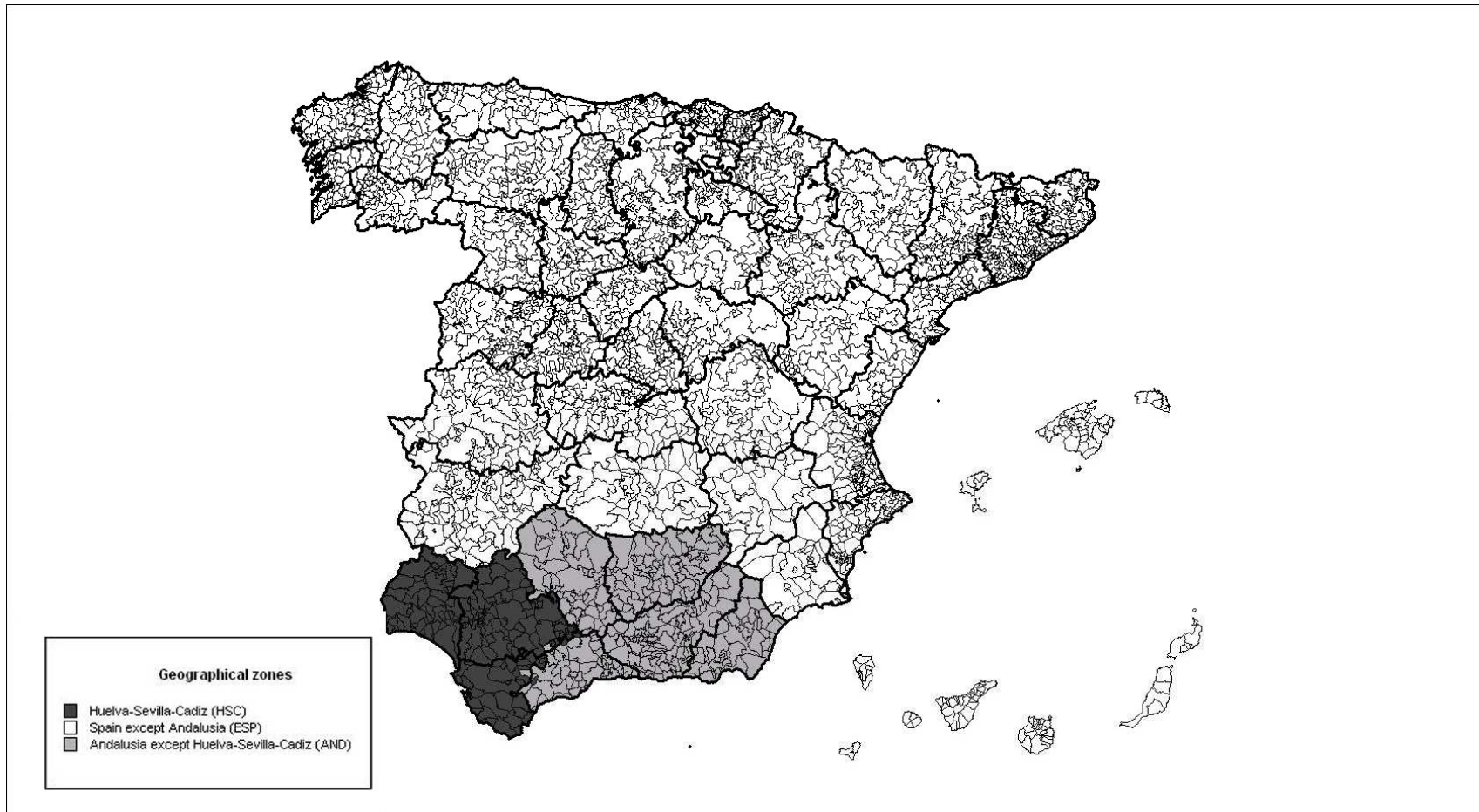


Figure 2. High mortality risk areas in both periods (1987-1995; 1996-2004) and in the second period (1996-2004) among men

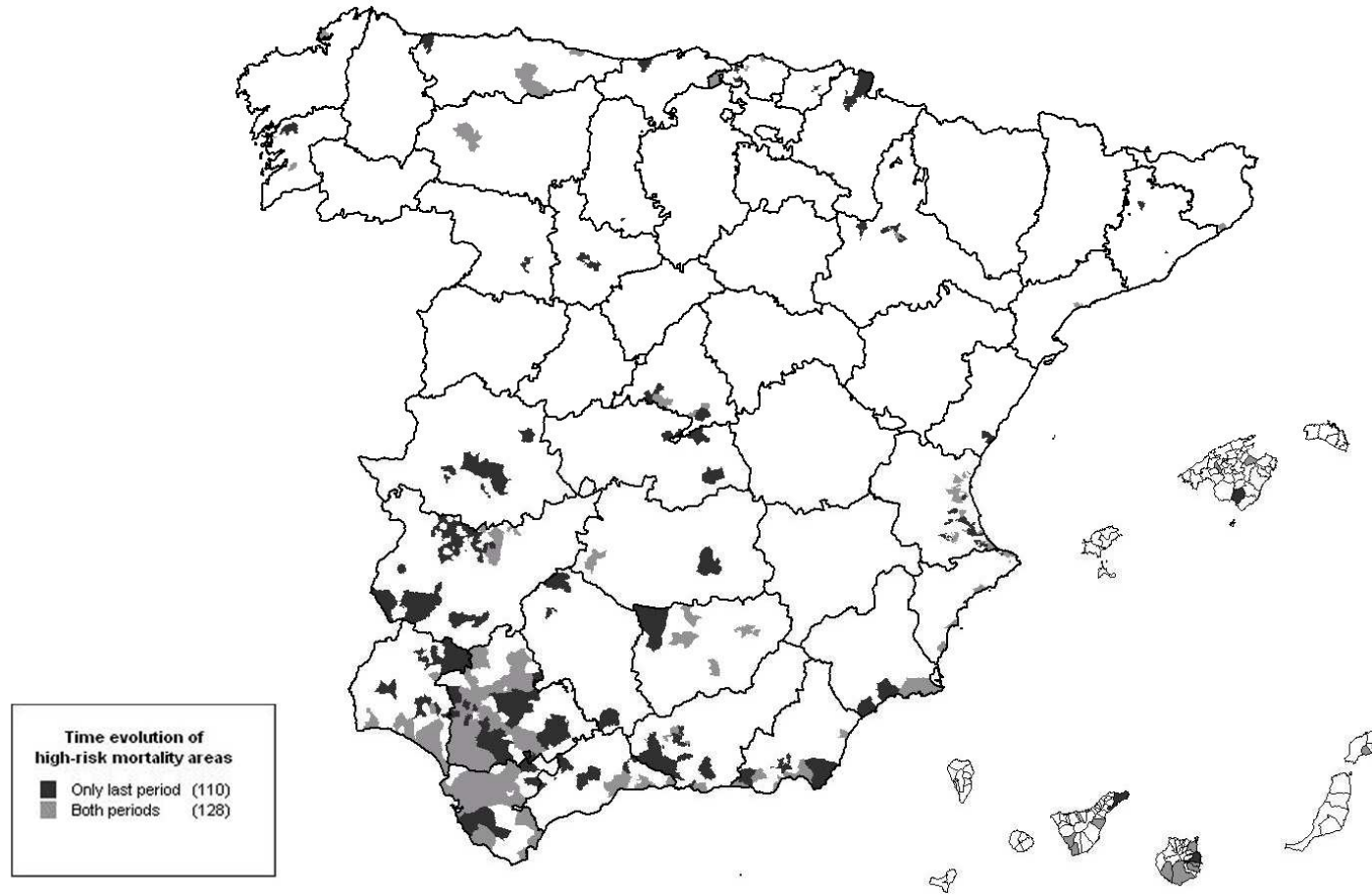
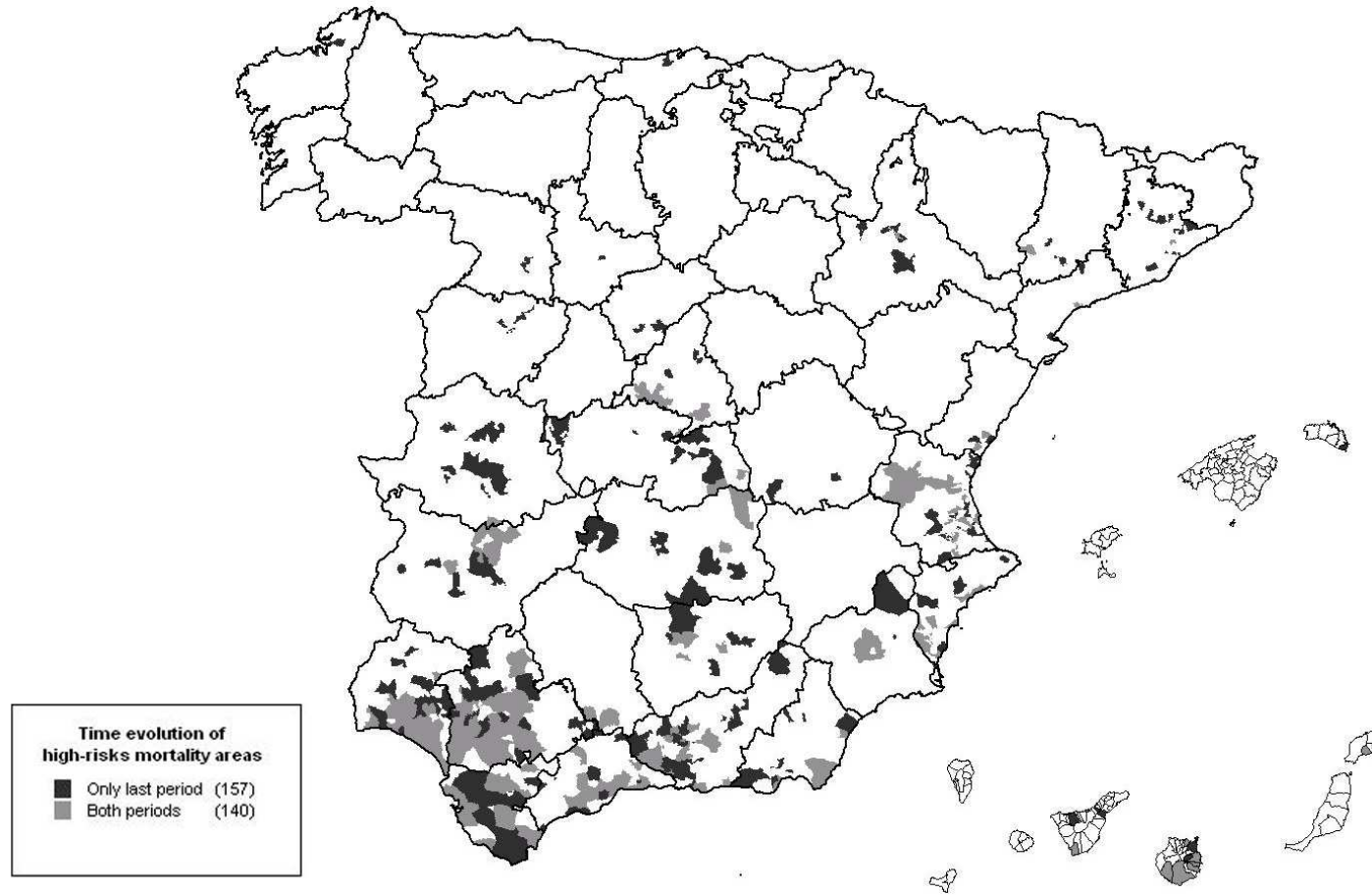


Figure 3. High mortality risk areas in both periods (1987-1995; 1996-2004) and in the second period (1996-2004) among women



5.2. ARTICLE 2

What the causes of mortality can tell us about the causes of the mortality cluster in the southwest of Spain?

Maria Buxó-Pujolràs^{1,2,3}, José Miguel Martínez^{1,4,5}, Yutaka Yasui⁶, Montserrat Vergara¹, Ramon Clèries, Núria Duran, Àngel Izquierdo², Juan Carlos Martín¹, Joan Benach^{1,5}

¹ Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET), Department of Political and Social Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

² Epidemiology Unit and Cancer Registry of Girona, Oncology Planning, Department of Health, Girona Biomedical Research Institute, Girona, Spain

³ UCICEC – CAIBER. Hospital Josep Trueta

⁴ Centre for Research in Occupational Health, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁵ CIBER in Epidemiology and Public Health, Barcelona Biomedical Research Park, Barcelona, Spain

⁶ Department of Public Health Sciences, School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Canada

⁷ Catalan Plan for Oncology, Institut Català d'Oncologia-IDIBELL, Gran Via s/n, km 2, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Correspondence to:

Maria Buxó,

Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET),

Telephone: +34 935422840

E-mail: maria.buxo@upf.edu

Abstract

A striking geographical all-cause mortality clustering has been identified in the south-western of Spain, especially in the provinces of Huelva-Sevilla and Cádiz (HSC) during 1987-1995 and 1996-2004 for both sexes. Geographical patterning and time-evolution for leading specific-causes of deaths is unknown and the role of the social determinants as explanations is limited. A Poisson regression models with a Generalized Estimation Equation modification were fitted for each cause-gender specific mortality rates to obtain the relative risk and relative risks ratios of HSC respect to the rest small areas of Spain, split off in two geographical regions. Results confirm that mortality geographical inequalities are widely prevalent for a considerable number of specific-causes of death since 1987 for both sexes and some of them have increased their risk over time. The consistence of geographical mortality patterns and their consistence over time and by sex have showed the potential role of a common group of social determinants (i.e. socioeconomic, occupational and environmental) with a complex interaction between them. Further research should be addressed to establish in more detail the complex interactions between social determinants, as well as, the mechanisms that produced an increased in the risk of dying.

Keywords: Mortality, cluster, geographical, temporal trends, causes, south-western of Spain

Introduction

The study of geographical health inequalities is useful to monitoring health problems and to highlight concentrations of people at risk [1, 2]. Moreover, adding a temporal dimension has proved to be pivotal for both research and policy reasons respectively: first, for a better understanding of the specific conditions or causes that affect the health status and hence to formulate aetiological hypotheses; and second, to implement an appropriate and economically efficient health care planning [2, 3].

In Spain, small geographical health inequalities have been well documented in the research literature since the beginning of the XXIst century [4-6]. Studies have shown a north-south mortality gradient having the higher mortality risks in the Autonomous Community (AC) of Andalusia in the south of Spain, a region which takes on responsibility for the provision of a wide range of public services, including most health and social services. In particular, this geographical pattern has been found for all-causes of mortality [4, 5] and for some specific causes of death such as ischemic heart diseases [4], several types of cancers [6, 7], and “amenable” and “non-amenable” mortality [8]. Moreover, one of these studies identified a striking geographical clustering for all-causes of mortality, both for men and women, in the south-western (SW) area of Andalusia, specifically in the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz (HSC) for the period 1987-1995 [9]. These results recently confirmed their persistence for the period 1996-2004 [10].

The geographical inequalities in all-causes of mortality with a similar pattern for various specific-causes of death are consistent over time and sex suggesting that there is not a single cause for this pattern but a variety of potential explanations and causes [11]. Therefore, understanding the differential patterns of mortality in these geographical areas requires viewing these patterns as the consequence of the social relationships expressed through people’s everyday living and working conditions. Whereas the SW of Spain is characterized by a heterogeneous set of areas, they also share some common social influences, such as for example a relatively similar social, occupational and ecological environment. For example, a significant number of areas in the western part of Andalusia have the worst Spanish socio-economic indicators, such as unemployment [12] or material deprivation [13]. With respect to occupational and environmental factors, some studies have pointed out that Andalusia [14], and in particular two specific zones (“Ría de Huelva” and “Campo de Gibraltar”) which are historically characterized by a high industrial activity, as the more polluted. Thus, these two

zones present systematically the highest levels for a variety of pollutants such heavy metals, organochlorine compounds (OCC) or air particulate material (PM₁₀) [15-17].

In sum, the evidence available indicates that there is an important public health problem in that part of Spain, pointing out towards some general social and environmental explanations. However, a more in-depth investigation is needed in order to have a more accurate diagnostic of the health situation in the SW of Spain, as well as, their likely determinants. The present study uses an area-based specific mortality approach to explore the potential role of socioeconomic, occupational and environmental determinants in the production of the mortality clustering in HSC. In particular, we explore the consistence of the geographical mortality patterns detected in the SW of Spain as well as their consistence over time and by sex.

Data and methods

Geographic, population, and mortality data

The geographic area under study consists of 2,218 small areas, which are municipalities of aggregated thereof and were constructed in a previous study [4, 18].

Mortality and population data were obtained from The National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística - INE) for the period of 1987-2004. Population data were obtained from the national census of 1991 and 2001 and have been provided by sex, five-year age-group (e.g., 0-4, 5-9, ..., ≥85), and municipality of residence. Mortality data were provided by small area of residence, age, sex, 3-year period and the underlying causes of death. The underlying causes of death were coded according to the 9th revision of the International Classification of Disease (ICD-9) for 1987-1998 and 10th revision (ICD-10) for the period 1999-2004. Subsequently, the data were aggregated by area of residence, sex, 18 age group with 5-year intervals (0-4, 5-9, ... , ≥85), two time-periods (1987-1995, 1996-2004) and the specific causes of death.

The selection of causes of death to include in the study was based on a scheme proposed by the Epidemiological Surveillance Unit of the National Epidemiological Centre (Spanish Ministry of Health), which represents the leading specific-causes of death [19]. Furthermore, in order to have a more complete analysis, other additional causes of death were chosen due to their importance in public health and comparability between sexes (Table 1).

Three types of geographical zones were classified: (1) the provinces of Huelva, Sevilla and Cádiz (HSC) formed by 149 small areas; (2) the region or AC of Andalusia excluding HSC (AND), formed by 256 small areas, and (3) the rest of Spain excluding the areas included in the AC of Andalusia (SPAIN), formed by 1813 small areas.

Statistical methods

For each specific-cause of death, sex and time-period we estimated age-adjusted mortality relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI). The RR was defined as HSC mortality rates relative to AND and SPAIN rates, respectively. To analyse the temporal evolution of RR we computed relative risk ratios (RRR) and their 95% CI for the period 1996-2004 versus 1987-1995. Poisson regression models were fitted for each cause-sex specific mortality rates to obtain the RR, RRR and 95% CI. The models included age groups (0-4, 5-9, ..., ≥ 85), geographical zones (HSC, AND and SPAIN), time-period (1987-1995, 1996-2004) and geographical zones and time-period interaction. We used the GEE modification of Poisson regression model to account for correlation across five-year age groups within each zone.

For a better interpretation, values of RR for each specific-cause of death and time-period were plotted. The area of each square is proportional to the number of deaths accounted in HSC and the confidence intervals are represented by horizontal lines. Graphs were displayed separately for each sex and paired of geographical zone (HSC vs. AND; HSC vs. SPAIN)

Statistical analyses were carried out using SPSS 9.0, SAS 8. Graphic design and image management were carried out using R software, Excel 97 and Freehand MX 11.

Results

Figures 1 and 2 show the estimation of RR, RRR and their 95% CI for each specific-cause of death, geographical zone (HSC relative to AND; and HSC relative to SPAIN) and time-period (1987-1995, 1996-2004) in men and women.

In men, during 1987-1995, of the 17 specific-causes of death examined, 12 causes (70.6%) had a higher mortality risk in HSC in relation to AND, highlighting bladder cancer (RR 1.44, 95CI% 1.28-1.63), hypertensive diseases (RR 1.37, 95CI% 1.11-1.71), trachea, bronchus and lung cancer (RR 1.33, 95CI% 1.23-1.44) and colon cancer (RR 1.33, 95CI% 1.16-1.53).

Only 4 causes were not statistically significant being them AIDS, cirrhosis and other chronic liver diseases, prostate cancer and stomach cancer. This general pattern persists in the second period although the highest risk are in AIDS (RR 1.40, 95CI% 0.99-1.97), ischemic heart disease and bladder cancer (RR 1.34, 95CI% 1.24-1.44 and 1.23-1.46, respectively), trachea, bronchus and lung cancer (RR 1.30, 95CI% 1.21-1.40) and ARI (RR 1.26, 95CI% 1.13-1.40). Approximately 50% of the specific-causes have increased their RR between the first and the second time-period, especially for ARI (RRR 1.13, 95CI% 0.98-1.31), cerebrovascular diseases (RRR 1.07; 95CI% 0.98-1.16) and stomach cancer (RRR 1.05, 95CI% 0.96-1.15). However, none of these specific-causes of death shows a statistically significant trend (Figure 1a). Analysing the RR of mortality in HSC with regard to SPAIN as a whole, the vast majority of the specific-causes still show a higher RR in HSC. In particular, 12 of the 17 specific-causes (70.6%) in the first period presents this pattern, chiefly in diabetes mellitus (RR 1.54, 95CI% 1.42-1.68), bladder cancer (RR 1.48, 95 CI% 1.36-1.60), ischemic heart disease (RR 1.44, 95CI% 1.34-1.53) and trachea, bronchus and lung cancer (RR 1.41, 95CI% 1.35-1.48). Almost all the specific causes of death (10 out of 12) are statistically significant, except AIDS and colon cancer. The pattern seems broadly similar in the second period, having to add Alzheimer's disease. Nearly two thirds of the specific causes present a worse evolution in the second period and 5 of them are statistically significant: AIDS (RRR 1.49, 95CI% 1.32-1.69), Alzheimer's disease (RRR 1.40, 95CI% 1.15-1.71), cerebrovascular diseases (RRR 1.18, 95CI% 1.09-1.27), stomach cancer (RRR 1.08, 95CI% 1.00-1.16) and ischemic heart disease (RRR 1.07, 95CI% 1.03-1.11) (Figure 1b).

In women, in the first period mortality risks were higher in HSC in comparison to AND in 10 out of 17 causes of death and 6 of them were statistically significant. The top specific-causes were colon cancer (RR1.31, 95CI% 1.19-1.45), breast cancer (RR 1.30, 95CI% 1.15-1.47), hypertensive diseases (RR 1.28, 95CI% 1.11-1.48) and ischemic heart disease (RR 1.24, 95CI% 1.18-1.30). In the second period, this pattern displayed a slightly change where ARI statistically increased from 0.98 to 1.20 and lung cancer decreased from 1.04 to 0.99 but not statistically significant. More than half of the specific-causes of death (9 of 17) had increased their RR in the second period and 4 of them presented a statistically significant trend. The highest RRR are found in ARI (RRR 1.22, 95CI% 1.06-1.40), cerebrovascular diseases (RRR 1.10, 95CI% 0.96-1.25) and ischemic heart disease (RRR 1.06, 95CI% 1.00-1.12), not considering Alzheimer's disease (RRR 1.42, 95CI% 1.16-1.74) and AIDS (RRR 1.27, 95CI% 1.01-1.60) (Figure 2a). Comparing the mortality in HSC in relation to SPAIN in 1987-1995, 9 of the 17 causes studied present a higher mortality risk in HSC. The highest risks were in

diabetes mellitus (RR 1.61, 95CI% 1.46-1.77), ischemic heart disease (RR 1.50, 95CI% 1.41-1.59), cerebrovascular diseases (RR 1.37, 95CI% 1.24-1.52) and hypertensive diseases (RR 1.31, 95CI% 1.16-1.47) being statistically significant 7 of them (diabetes mellitus, ischemic heart disease, cerebrovascular diseases, hypertensive diseases, ARI, bladder cancer and colon cancer). In the second period, results are even more pronounced: i.e., the specific-causes of death presented a higher RR in HSC (11 specific-causes versus 9). A noteworthy feature was the increase of breast cancer that had a statistically significant increase in the RR over time from 1.04 to 1.13 (RRR 1.09, 95CI% 1.01-1.16). Ten of the 17 specific-causes increased their RR in the second period and 6 of them were statistically significant, highlighting cerebrovascular diseases (RRR 1.20, 95CI% 1.07-1.36), stomach cancer (RRR 1.12, 95CI% 1.03-1.21) and ischemic heart disease (RRR 1.11, 95CI% 1.06-1.18), without regard to Alzheimer's disease and AIDS (Figure 2b).

Discussion

Up-to-date, the mortality situation in the south-western of Spain compared to other areas in the Autonomous Community of Andalusia and the rest of Spain has remained limited, and there has been very little systematic research assessing which potential determinants (socio-economic, environmental and occupational) may explain these geographical inequalities in mortality.

In relation to health, the results has permitted to confirm that mortality inequalities are widely prevalent for the leading causes of death in Spain since 1987, both for men and women, and that this is not confined to some selected causes of death. More specifically, it has been observed that the highest mortality risks are situated in the SW of Spain and that for some of them even they risk increased between 1987-1995 and 1996-2004, although the patterns are slightly different for men and women. In men, the areas situated in HSC show a higher RR in relation to Andalusia and Spain but only have increased over time in relation to Spain. In women, however, HSC presents a higher RR in relation to Andalusia and Spain and also has increased in the second period for both geographical zones. It is worth to highlight that the specific-causes of death accounting for the major number of deaths in HSC also present the highest mortality risks.

For a significant number of leading specific-causes of death (e.g., ischemic heart diseases, cerebrovascular diseases, acute respiratory infections, pneumonia and influenza,

diabetes mellitus, bladder cancer, colon cancer, hypertensive diseases), the mortality risks are consistently higher in HSC than in the rest of Spain, for both sexes and temporal period. The similarity of mortality risks between geographical areas and their persistence across time and sex for a wide range of specific causes of death suggest that a set of common social determinants to many diseases may be present [11, 20]. In particular, it seems possible that socioeconomic, occupational and environmental factors are those more frequently expressed in the high mortality situation of the HSC, where individuals are more exposed and consequently more vulnerable to illness and diseases. For example, a higher exposure risk has been identified in the most disadvantage groups which tend to live and work in, or be surrounded by, less favourable environmental conditions than the general population [21]. Also, it should be taken into consideration the potential existence of a synergistic interaction effect among those determinants which substantially may increase the mortality risks to the residents of HSC. For example, a lower socioeconomic status is associated with a constellation of interacting determinants of lung cancer risk, such as smoking, diet, as well as the exposure to inhaled carcinogens in the workplace and the general environment [22].

To examine the extent to which differences in mortality can be attributed to occupational and environmental factors we may examine in more detail the geographical patterns of lung and bladder cancer in both sexes and breast cancer in women. For lung cancer, while in men the mortality risks are clearly higher in HSC, women has similar risks in the 3 geographical zones examined (HSC, AND and SPAIN). The principal risk factor for lung cancer is tobacco smoke, although other causes like indoor and outdoor environment exposures, occupational exposures and diet may contribute to increased risk [22]. These findings suggest that the historic prevalence of smoking are relative higher in HSC than in SPAIN and AND. Surprisingly, however, using the oldest available smoking data in Spain (year 1987) and in order to take into account the latency period, the AC of Andalusia was situated in the 6th position (below Cantabria, País Vasco, Aragon Madrid and Murcia) and the difference between the highest and lowest smoking prevalence was only of 7 points (41 % against 34% in adult population over 16 years old) [23]. Therefore, other factors seem likely to play an important role in the production of high mortality risks in HSC. Recent epidemiological evidence strengthens the potential link between occupational and environment exposures (e.g. pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), radon, arsenic (As), heavy metals or air pollution) and lung cancer [24, 25]. Many of the areas in HSC are characterized by high levels of material deprivation and a considerable number of environmental and occupational hazards. For example, in the city of Huelva and their industrial surroundings it has been detected the

existence of radioactive substances in the atmosphere, soil and water [26] and also one study has suggested that working nearby the phosphogypsum (waste piles from the manufacture of chemical fertilizers) and into the industrial park of Huelva city might contribute to the bioaccumulation of uranium-238 [27]. Also, several studies have reported high levels of As in the air [28, 29], water [30] and even in one type of fresh fish (“Tollo/Cazón”), with levels reaching more than 20 µg/g when the maximum level for some EU countries are set to 1µg/g [16]. This hypothesis is partially confirmed analysing the pattern of bladder cancer. The main known risk factors of this disease are basically the same as lung cancer (i.e., smoking, occupational and environmental factors); thus, if tobacco was playing an important role in this disease, then a higher mortality risk would be expected mainly in men than in women because for sociocultural factors and late inclusion in the labour market women started smoking later than men. In particular, Spain currently is characterized by a reduction in the prevalence of smoking among men and a rise among women. However, results obtained in this study show similar mortality patterns for men and women being higher in HSC than in SPAIN or AND indicating the importance of other potential risk factors, especially in the case of women. A potential example of occupational and environmental exposures is OCC in women because the Southern Spain has a larger area of intensive greenhouse agriculture which requires a considerable use of pesticides and employs many women or the proximity of industrial sites to the place of residence. Regarding these plausible causes, a study conducted in the province of Huelva has found higher values of OCC in mothers whose residence was in the countryside or near industrial sites as compared to those who lived near the coast. Also, the study suggested a positive association between high levels of BPC and DDE and clinical symptoms such as hypotonie and hyporreflexie in their babies [31, 32]. Another study conducted in the north of Spain (Basque Country) in a zone with similar industrial characteristics as those of HSC, reported for females an association between the proximity to energy-producing plants and an increase of mortality from ischemic heart disease and respiratory disease; proximity to a mineral industry was associated with a greater mortality from breast cancer [33]. Regarding to breast cancer, HSC has a statistically higher mortality risk in comparison to AND (for both temporal periods) and SPAIN in the second period (1996-2004). This type of cancer has typically been linked to having a high socioeconomic position [34, 35]. However, the AND zone and the HSC in particular are among the poorest areas in Spain, suggesting that other determinants may be affecting breast cancer mortality rates in these areas. Recent studies have strengthened the evidence showing that environmental exposures (including chemical and other occupational risk factors) may play a role in the production of breast cancer risk and therefore that these factors could at least partially explain the high mortality levels found in these areas [25, 36].

The evidence regarding socio-economic determinants may be examined through the case of diabetes mellitus mortality. Several studies have reported that people with higher risk of dying from diabetes are the ones with lower socioeconomic position [37, 38]. Our data presents higher mortality risks in HSC, both for men and women and two temporal periods. These findings are consistent with those of previous studies in Spain which reported associations between mortality and socioeconomic level [13, 39]. For example, the analysis of deprivation-related mortality in 2218 small areas of Spain found the worst deprivation and mortality zones concentrated in southern regions such as Extremadura or Andalusia; these regions have one-fifth of Spain's population and account for one-third of excess deaths due to area deprivation levels [39].

Although our findings indicate a potential role of the socio-economic, occupational and environmental determinants in the higher mortality in HSC, several points should be considered. First, the region of HSC is comprised for 149 small areas (228 municipalities) aggregated in three provinces and even though they shared some characteristics it is very unlikely that these determinants operate the same way between and within the small areas and/or in different population groups. For example, comparing our results against a specific study realised in the Algeciras Bay (situated in the province of Cádiz) we found that both studies present a greater risk of general mortality in males and females but displays different patterns and intensity for some specific-causes of disease [40]. Another geographical study for mortality bladder cancer, suggest different environmental components depending on the zone. For example in the province of Sevilla and Huelva the mining and industrial activity could be associated with bladder cancer but in Cádiz only the industrial activity [6]. And secondly, it is difficult to distinguish between occupational and environmental when proximity between industries and residences are very closer. Industries may pose a risk, not only to workers, but also to persons residing in their proximity. Recent studies reinforce the idea of an association between residential exposure to pollutant industries and excess risk of malignant tumours [41-43]. Other studies suggest that exposure to air pollutants contaminants from multiple sources (including petrochemical, petroleum, steel, and shipbuilding industries) may increase a women's risk for preterm birth [44].

The key strengths of this ecologic design are its population-based data and its long time period. Moreover, the using of existing databases (i.e., mortality) implies that it may be one of the most cost-efficient epidemiological approaches. By considering data aggregated by area we

ran the risk of partly invoking the ecological fallacy but avoided the risk run by many studies in health inequalities of invoking the atomistic fallacy [45]. Other important value is their potential to capture contextual effects - factors which are external to individuals and which operate on groups of people in particular settings - that can't be analysed in individual studies [46, 47]. Moreover, mortality statistics system with reliable cause-of-death data constitutes a major resource for effective health planning and is the only measure available in Spain for all the country at small area level. Notwithstanding the strengths of this work, this study does have limitations. First, mortality statistics provide only a crude indication of the problem and therefore grossly underestimate the problem of some nonfatal diseases. Second, inaccuracies in death certificates and changes in classification of causes of death are potential limitations in the interpretation of mortality trends. Nevertheless, our analyses are restricted for most common death causes which its certification is sufficiently reliable [48].

To have a correct health diagnosis it would be necessary to carry out further studies apart from those of mortality. First of all, it would be necessary to develop morbidity studies (i.e., incidence or prevalence analysis) because for some diseases such as mental illness causes much suffering but its effect is not clear by inspection of mortality data and also, and (2) although is a somewhat simplistic summary of a complex situation, women are characterized by higher levels of morbidity than men, but men have much higher mortality rate [49]. Secondly, to highlights the loss to society as a result of youthful or early deaths it would be suitable analyse the premature mortality by means of potential years of life lost (YLL) [50]. And finally, to measure the disease burden by means of quality-adjusted life years (QALYs) or disability-adjusted life years (DALYs) which combine the burden due to both death and morbidity in one index. On the other hand, advancing our understanding of the complex linkages between components of socioeconomic status, occupational and environmental factors are essential. In this way, expansions of research methodologies are needed to address a broad range of research questions in this social context including integration of both qualitative and quantitative research. Qualitative studies have the potential to explore in depth the possible causes of the findings of statistical analysis, which are often essentially descriptions of the statistical associations between a limited set of measurable indicators [47, 51] and also offer the advantage of grounding neighbourhood process within a historical context [52]. To implement both methodologies a multidisciplinary approach integrating researchers from different disciplines (i.e., geographers, epidemiologists, sociologists, and anthropologists), communities and policy makers is required.

In conclusion, geographical inequalities in mortality are consistent across a range of diseases, for both sexes and temporal period, having the highest risks in the provinces of HSC. Moreover, our data has suggested a potential role of environmental, occupational and socioeconomic determinants in the production of the high mortality risks. Such findings may have policy implications; first, from public health perspective knowledge that a health problem in identifiable places is essential for the efficient distribution of resources and therefore limited resources can be directed conduct analytical epidemiological studies. Secondly, health interventions are to be developed to prevent and improve health; attention must be given not only to the behaviour of individuals, but also to the environmental context within people live because it is unreasonable to expect that people will change their behaviour easily when so many forces in the social, cultural, and physical environment conspire against such change [51]. These type of interventions should involve a variety of sectors in our society that have not traditionally been associated with health promotion efforts, including law, business, education, social services, and the media address and address multiple levels of influence simultaneously (i.e., individuals, families, communities) [51].

Acknowledgments

The study was partially funded by the Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (FIS 07/0285).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Elliot P, Wakefield J, Best N, Briggs D. *Spatial Epidemiology. Methods and Applications*. Nueva York: Oxford University Press; 2000.
2. Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *BMJ*. 1996 Oct 5;313(7061):863-6. Review.
3. Brewer CA. Basic mapping principles for visualizing cancer data using Geographic Information Systems (GIS). *Am J Prev Med*. 2006 Feb;30(2 Suppl):S25-36.
4. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarín MI, Benach N, Español E, Martínez JM, Daponte A. *Atlas de mortalidad en áreas pequeñas en España (1978-1995)*. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra/MSD; 2001.
5. Benach J (coord), Martínez JM, Martín JC, Buxó M, Vergara M, Yasui Y, Clèries R, Borrell C, Espanyol E y grupo MEDEA. *Atlas de mortalidad en municipios y unidades censales de España (1984-2004) / Atlas of mortality in Spanish municipalities and census tracts (1984-2004)*. Barcelona: Fundación BBVA, GREDS-EMCONET, UPF; 2012 (in press).
6. Lopez-Abente G, Aragonés N, Ramis R, Hernandez-Barrera V, Perez-Gomez B, Escolar-Pujolar A, Pollan M. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health*. 2006 Jan 27;6:17.
7. Aragonés N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, Boldo EI, García-Pérez J, López-Abente G. Oesophageal cancer mortality in Spain: a spatial analysis. *BMC Cancer*. 2007 Jan 3;7:3.
8. Vergara Duarte M, Benach J, Martínez JM, Buxó Pujolràs M, Yasui Y. [Avoidable and nonavoidable mortality: geographical distribution in small areas in Spain (1990-2001)]. *Gac Sanit*. 2009 Jan-Feb;23(1):16-22. Epub 2009 Jan 9. Spanish.
9. Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Daponte A. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med*. 2004 Mar;61(3):280-1.

10. Buxó-Pujolràs M et al., Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain. *Geospatial Health* (in press).
11. Amick BC III, Levine S, Tarlov AR, Chapman D. *Society & Health*. New York: Oxford Univ. Press; 1995.
12. Instituto Nacional de Estadística. Population and Health Census [Cifras de Población y Censos Demográficos]. http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm. Accessed May 2012.
13. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Pasarín MI, Martínez JM, Daponte A. The public health burden of material deprivation: excess mortality in leading causes of death in Spain. *Prev Med*. 2003 Mar;36(3):300-8.
14. García-Pérez J, Boldo E, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G. Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*. 2007 Mar 21;7:40.
15. Consejería de Medio Ambiente. Junta de Andalucía. Andalusian Atmospheric Emissions Inventory 2005 [Inventario de emisiones a la atmósfera en la Comunidad Autónoma Andaluza año 2005]. 2009. http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/portalweb/menuitem.7e1cf46ddf59bb227a9ebe205510e1ca/?vgnextoid=bb6d2ec12b5a8110VgnVCM1000000624e50aRCRD&vgnnextchannel=a35b445a0b5f4310VgnVCM2000000624e50aRCRD&lr=lang_es. Accessed May 2012.
16. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la Ría de Huelva. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. 1999. http://www.csic.es/ria_huelva.do . Accessed May 2009.
17. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico sobre la situación ambiental del entorno del campo de Gibraltar. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. 1999. <http://www.csic.es/gibraltar.do> . Accessed May 1999.

18. Benach J, García MD, Donado-Campos J, 1997. GIS for mapping mortality inequalities in Spain and its socioeconomic determinants: constructing regions using small areas. International Symposium on Computer Mapping in Epidemiology and Environmental Health, 1995. Tampa, FL. Book of Proceedings, 314-322.
19. Llácer A, Fernandez-Cuenca R, Martínez MV. Mortalidad en España 1998. Evolución en la década 1989-1998. Mortalidad general, principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos. Boletín epidemiológico semanal. 2001. 9; 241-248.
20. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death--specific explanations of a general pattern? Lancet. 1984 May 5;1(8384):1003-6.
21. World Health Organization. Environmental health inequalities in Europe. Assessment report. WHO Regional Office for Europe. DK-2100 Copenhagen, Denmark. 2012. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/157969/e96194.pdf. Accessed June 2012.
22. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003 Jan;123(1 Suppl):21S-49S. Review.
23. [National Health Survey 1993]. Rev Sanid Hig Publica (Madr). 1994 Jan-Feb;68(1):121-78. Spanish.
24. Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third edition. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
25. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. Rev Environ Health. 2008 Jan-Mar;23(1):1-37. Review.
26. Informe CRIIRAD N°07-117 Controles radiológicos en HUELVA (España). 2012. <http://www.criirad.org/actualites/dossiers%202007/huelva-gpce/informe07-117huelva.pdf>. Accessed May 2012.

27. Alguacil J et al. Cumulative Internal Dose of Uranium in Workers Close to Phosphogypsum Waste Piles. *Epidemiology*; November 2009 - Volume 20 - Issue 6 - p S170.
28. Querol, X., Alastuey, A., de la Rosa, J., Sanchez, A., Plana, F., Ruiz, C.R. Source apportionment analysis of atmospheric particulates in an industrialised urban site in south-western Spain. *Atmospheric Environment*. 2002; 36 (19): 3113-3125.
29. Sánchez-Rodas D, Sánchez de la Campa AM, de la Rosa JD, Oliveira V, Gómez-Ariza JL, Querol X, Alastuey A. Arsenic speciation of atmospheric particulate matter (PM10) in an industrialised urban site in southwestern Spain. *Chemosphere*. 2007 Jan;66(8):1485-93.
30. Sánchez-Rodas D, Luis Gómez-Ariza J, Giráldez I, Velasco A, Morales E. Arsenic speciation in river and estuarine waters from southwest Spain. *Sci Total Environ*. 2005 Jun 1;345(1-3):207-17.
31. Martínez Montero E, Romanos Lezcano A, Praena Crespo M, Repetto Jiménez M, Martínez Ruiz D. [Organochlorine compounds: correlation between maternal and infantile blood levels, maternal milk and maternal-infantile parameters. Study in the province of Huelva]. *An Esp Pediatr*. 1993 Jun;38(6):493-8. Spanish.
32. Martínez Montero E, Romanos Lezcano A, Praena Crespo M, Repetto Jiménez M, Martínez Ruiz D. [Organochlorine compounds: blood levels in mothers, newborns, and infants, in maternal milk and formula. Study in the province of Huelva]. *An Esp Pediatr*. 1993 Jul;39(1):46-52. Spanish.
33. Cambra K, Martínez-Rueda T, Alonso-Fustel E, Cirarda FB, Ibáñez B, Esnaola S, Calvo M, Aldasoro E, Montoya I. Mortality in small geographical areas and proximity to air polluting industries in the Basque Country (Spain). *Occup Environ Med*. 2011 Feb;68(2):140-7.
34. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P, editors.

- Social inequalities and cancer. Lyon: IARC Scientific Publication n°138; 1997. pp.65-176.
35. Strand BH, Kunst A, Huisman M, Menvielle G, Glickman M, Bopp M, Borell C, Borgan JK, Costa G, Deboosere P, Regidor E, Valkonen T, Mackenbach JP; EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. The reversed social gradient: higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *Eur J Cancer*. 2007 May;43(7):1200-7. Epub 2007 Feb 28.
 36. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12 Suppl):2667-711.
 37. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, Regidor E, Bopp M, Martikainen P, Leinsalu M, Artnik B, Rychtarikova J, Kalediene R, Dzurova D, Mackenbach J, Kunst AE. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*. 2008 Nov;51(11):1971-9. Epub 2008 Sep 9.
 38. Weng C, Coppini DV, Sönksen PH. Geographic and social factors are related to increased morbidity and mortality rates in diabetic patients. *Diabet Med*. 2000 Aug;17(8):612-7.
 39. Benach J, Yasui Y. Geographical patterns of excess mortality in Spain explained by two indices of deprivation. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jul;53(7):423-31.
 40. Cruz Rojo C, Almisas M. [Epidemiological analysis of mortality by causes in Bahía de Algeciras, Spain (2001-2005)]. *Gac Sanit*. 2009 Sep-Oct;23(5):388-95.
 41. Casella C, Garrone E, Gennaro V, Orengo MA, Puppo A, Stagnaro E, et al. Health conditions of the general population living near a steel plant. *Epidemiol Prev*. 2005;29:77-86.

42. Garcia-Perez J, Lopez-Cima MF, Perez-Gomez B, Aragonés N, Pollán M, Vidal E, et al. Mortality due to tumours of the digestive system in towns lying in the vicinity of metal production and processing installations. *Sci Total Environ*. 2010;408:3102–12.
43. Tsai SS, Tiao MM, Kuo HW, Wu TN, Yang CY. Association of bladder cancer with residential exposure to petrochemical air pollutant emissions in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72:53–9.
44. Richard E. Behrman, Adrienne Stith Butler. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, DC: The National Academies Press; 2007. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11622 . Accessed April 2012.
45. Tunstall HVZ, Shaw M, Dorling D. Places and health. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:6-10.
46. Borrell C, Rué M, I Pasarín M, Benach J, E Kunst A. [The measurement of inequalities in health]. *Gac Sanit*. 2000 Dec;14(Suplemento 3):20-33.
47. Curtis S, Jones IR. Is there a place for geography in the analysis of health inequality? *Sociology of Health & Illness*. 1998; 20(5):645-672.
48. Ruiz M, Cirera Suárez L, Pérez G, Borrell C, Audica C, Moreno C, Torcida I, Martos D; Grupo CAMPARA. [Comparability between the ninth and tenth revisions of the International Classification of Diseases applied to coding causes of death in Spain]. *Gac Sanit*. 2002 Nov-Dec;16(6):526-32.
49. Thomas, RK. *Society and Health: Sociology for Health Professionals*. New York: Kluwer Academic; 2003.
50. Last JM. *A dictionary of Epidemiology* (3rd ed). Oxford: Oxford University Press; 1995.
51. Smedley BD, Syme SL. *Promoting Health: Intervention Strategies from Social and Behavioral Research*. Washington, DC: The National Academy Press; 2000. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=9939. Available May 2012.

52. Kawachi I, Berkman LF, editors. *Neighborhoods and Health*. New York: Oxford University Press, 2003.

Table 1. List of specific-causes of cancer and codes according to ICD-9 and ICD-10.

Cause of death	ICD-9	ICD-10
AIDS	279.5.6	B20-B24
Stomach cancer	151	C16
Colon cancer	153	C18
Trachea, bronchus and lung cancer	162	C33-C34
Breast cancer ⁽¹⁾	174	C50
Prostate cancer ⁽²⁾	185	C61
Bladder cancer	188	C67
Diabetes mellitus	250	E10-E14
Organic, senile and presenile mental conditions	290 except 290.1	F00-F09
Alzheimer's disease	290,1, 331,0	G30
Hypertensive diseases	401-405	I10-I15
Ischaemic heart disease	410-414	I20-I25
Cerebrovascular diseases	430-434, 436-438	I60-I69
Acute respiratory infections, pneumonia and influenza (ARI)	460-466, 480-487	J00-J06, J10- J18, J20- J21
Chronic lower respiratory tract diseases (except asthma)	490-492, 494, 496	J40-J44, J47 K70,K72.1, K73-K74, K76.1.9
Cirrhosis and other chronic liver diseases	571	(*)
Motor vehicle traffic accident injuries	E810-E819	X60-X84
Suicide and self-inflicted injuries	E950-E959	

⁽¹⁾ Only for women; ⁽²⁾ Only for men

(*) V02-V04.1.9, V09.2.3, V12-V14.3.4.5.9, V19.4.5.6.9, V20-V28.3.4.5.9, V29.4.5.6.9, V30-V38.4.5.6.7.9, V39.4.5.6.9, V40-V48.4.5.6.7.9, V49.4.5.6.9, V50-V58.4.5.6.7.9, V59.4.5.6.9, V60-V68.4.5.6.7.9, V69.4.5.6.9, V70-V78.4.5.6.7.9, V79.4.5.6.9, V80.3.4.5, V81.1, V82.1, V83.0.1.2.3, V84.0.1.2.3, V85.0.1.2.3, V86.0.1.2.3, V87.0.1.2.3.4.5.6.7.8, V89.2.9

Figure 1a. Relative mortality risks for HSC respect to AND and relative risks ratio between 1987-1995 and 1996-2004 in men.

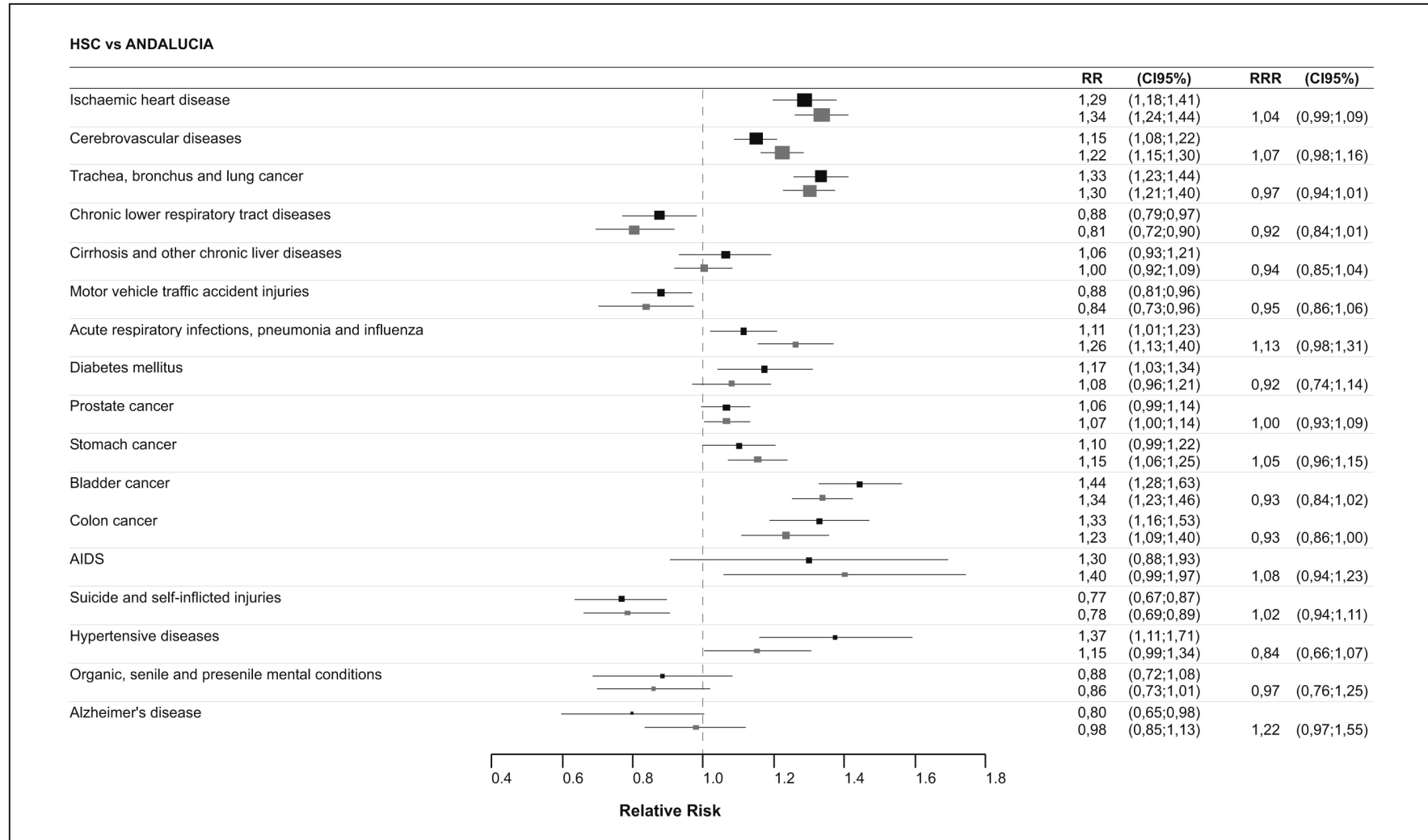


Figure 1b. Relative mortality risks for HSC respect to SPAIN and relative risks ratio between 1987-1995 and 1996-2004 in men.

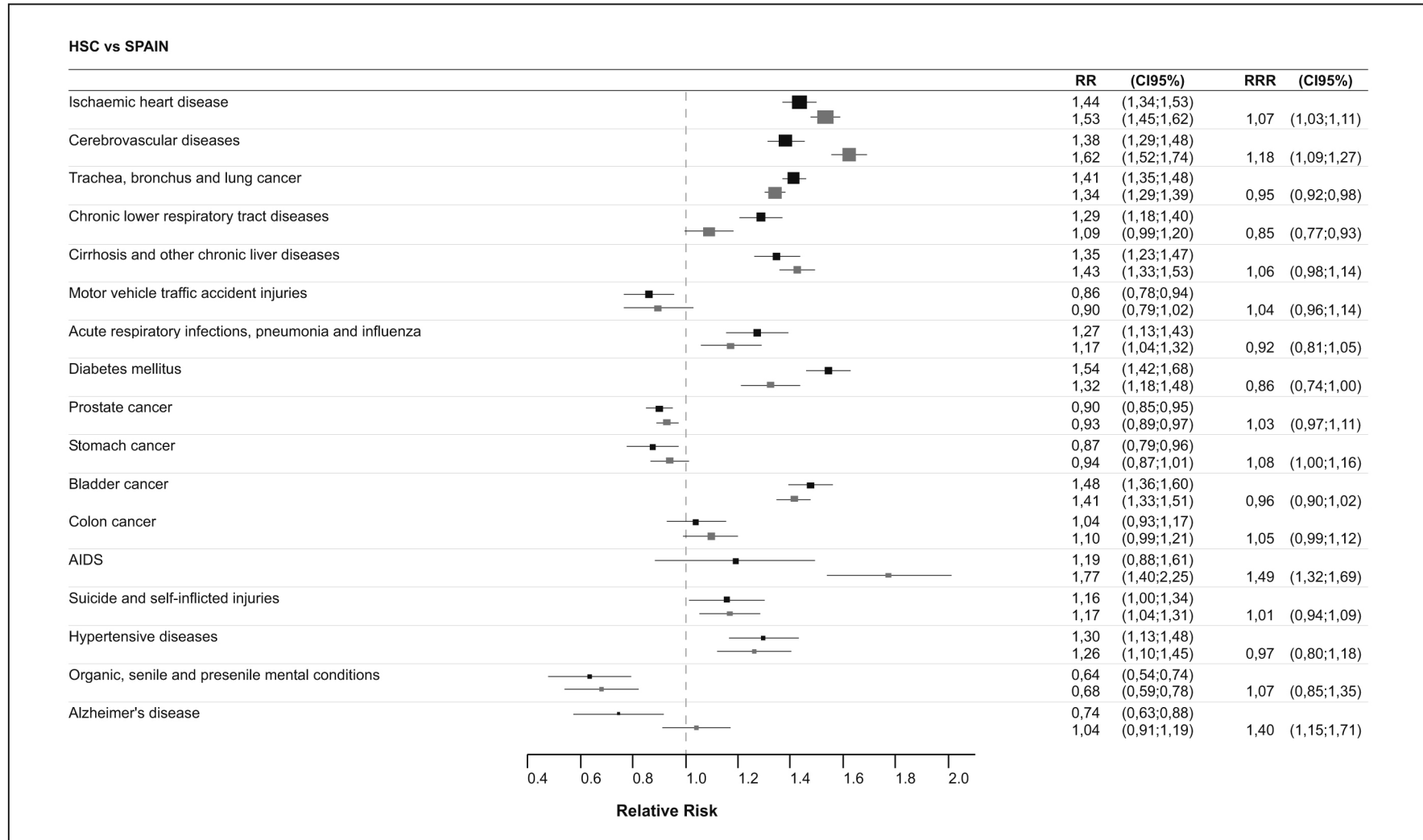


Figure 2a. Relative mortality risks for HSC respect to AND and relative risks ratio between 1987-1995 and 1996-2004 in women.

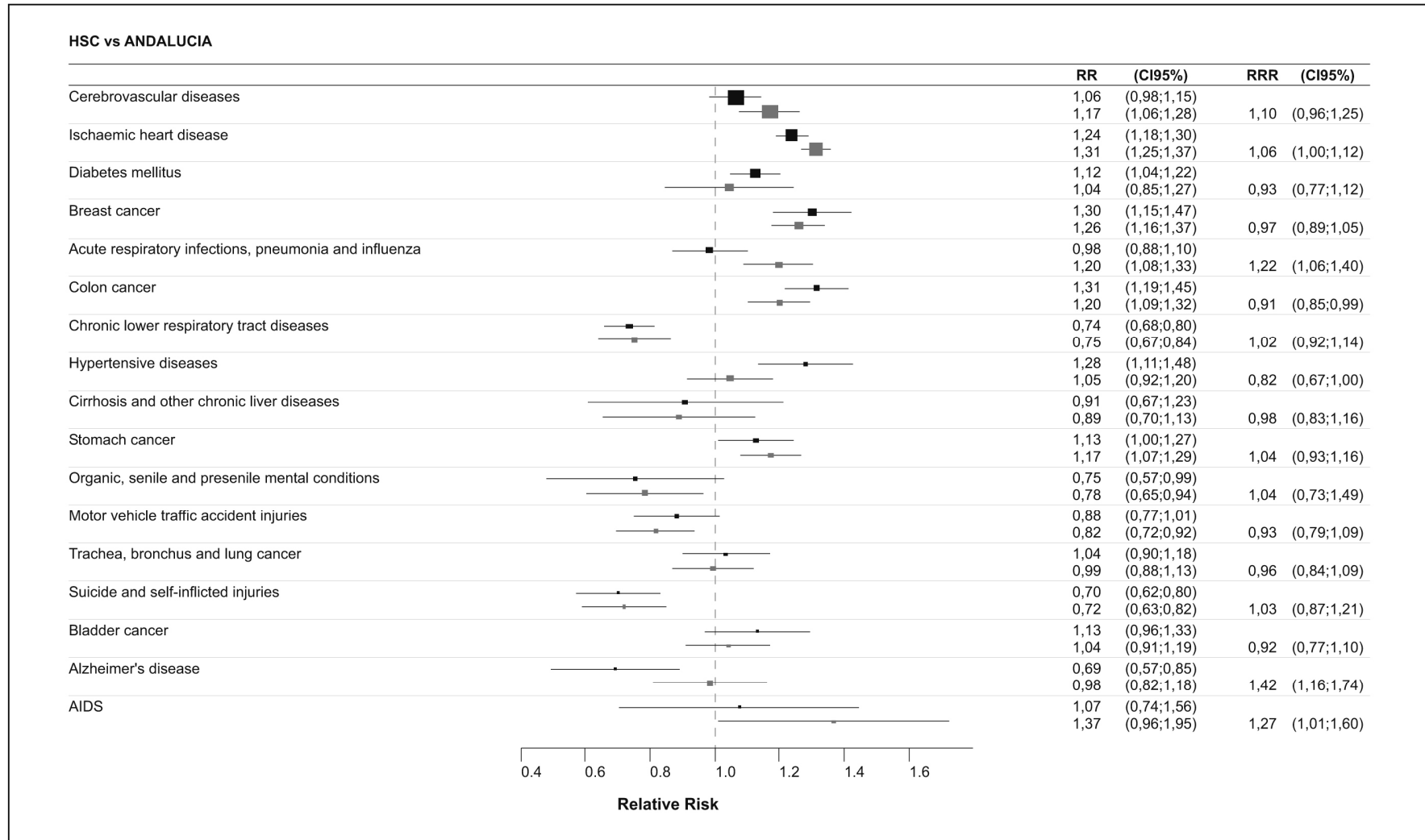
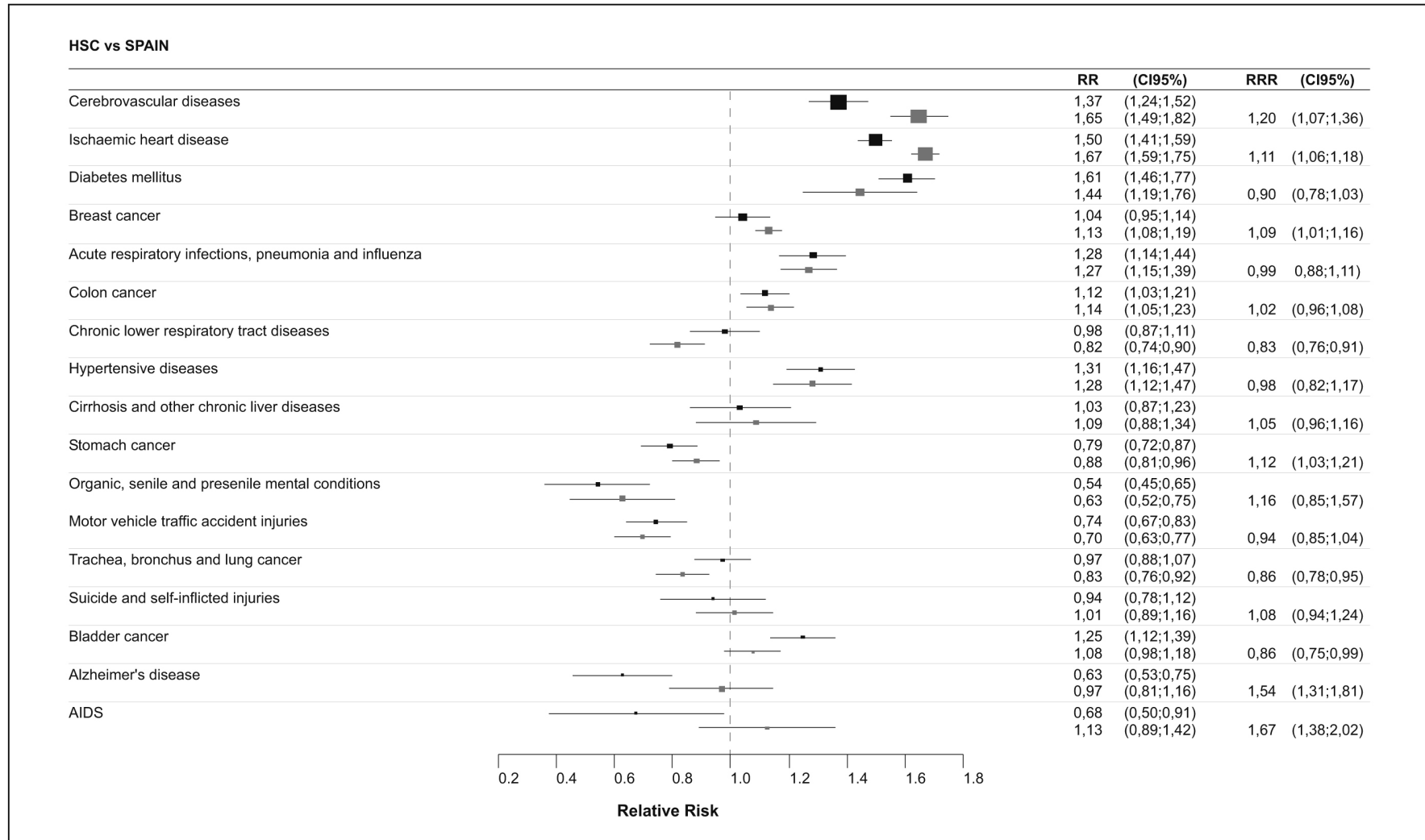


Figure 2b. Relative mortality risks for HSC respect to SPAIN and relative risks ratio between 1987-1995 and 1996-2004 in women.



5.3. ARTICLE 3

Do the occupational and environmental exposures related to chemical contaminants explain the high-risk of mortality in the southwest of Spain?

Maria Buxó-Pujolràs^{1,2,3}, José Miguel Martínez^{1,4,5}, Yutaka Yasui⁶, Montserrat Vergara¹, Núria Duran,
M^a Loreto Vilardell², Juan Carlos Martín¹, Joan Benach^{1,5}

¹ Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET), Department of Political and Social Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

² Epidemiology Unit and Cancer Registry of Girona, Oncology Planning, Department of Health, Girona Biomedical Research Institute, Girona, Spain

³ UCICEC – CAIBER. Hospital Josep Trueta

⁴ Centre for Research in Occupational Health, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁵ CIBER in Epidemiology and Public Health, Barcelona Biomedical Research Park, Barcelona, Spain

⁶ Department of Public Health Sciences, School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Canada

Correspondence to:

Maria Buxó,

Health Inequalities Research Group - Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET),

Telephone: +34 935422840

E-mail: maria.buxo@upf.edu

Abstract

Introduction: An excess of mortality has been observed in the southwest of Spain from 1987 to 2004 for both sexes, being more pronounced in the provinces of Huelva, Sevilla and Cádiz (HSC). An interaction of socioeconomic, occupational and environmental determinants has been hypothesized as the more plausible explanation for the high rates of mortality. An ecologic multivariate approach with some specific types of cancer has been used to determine the potential role of occupational and environmental exposures related to chemical contaminants.

Methods: Age-adjusted relative risks for each specific-cancer disease by sex were estimated in 2218 small areas of Spain using an empirical Bayes approach. **Results:** HSC are consistently having the highest mortality risks associated to specific-causes of cancer with strong association to occupational and environmental exposures, being more clear the occupational factor in men. Behavioural determinants related to lifestyles factors (i.e. smoking and alcohol) have been identified partially independent from the occupational and environmental component.

Conclusions: Public administrative bodies should urgently adopt a variety measures to cleaning up the workplace as an important first step in cleaning up communities and the environment. Also, more in-depth investigation is needed to explore the multiple mechanisms which link occupational and environmental determinants with mortality.

Keywords: Southwest of Spain, cluster of mortality, small-area, factor analysis, cancer, chemical pollutants.

Introduction

The study of geographical mortality in small-areas has showed an excess of mortality risk in the south of Spain for different specific causes of death and both sexes [1, 2]. In addition, a striking geographical clustering of all-mortality has been identified in south-western of Spain for both sexes. Specially, the highest mortality risks are situated in the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz (HSC) in the period 1987-1995 [3] and persisted into the period 1996-2004 [4].

The conceptual framework for searching the causes of this serious public health problem is complex, multicausal and context-specific. The current evidence suggests an interaction of socio-economic, occupational and environmental determinants as the most plausible explanations [4,5]. Regard to socio-economic factors, it has been demonstrated an association with mortality where the worst deprivation and mortality zones are situated in the south of Spain and also accounted for the highest proportions of excess of death [6, 7]. However, the role of occupational and environmental factors remains unknown probably because in Spain, like other countries in Europe, there is a lack of population-based environmental and occupational indicators and also due to the high complexity in the relationship between different types of exposures and their impact on human health.

Disease mapping can offers a valuable tool since the area of residence can serve as proxy for lifestyles, environmental or occupational determinants that may be unobserved or unavailable for study. In addition, comparing the geographical distribution of mortality may give clues about the existence and identification of common causes which may explain apparent differences in risk [8]. In disease mapping, much of the work has focused on a single disease, but since many diseases share common risk factors it seems that identifying similar patterns for multiple diseases provide stronger evidence than specific-cause analysis [9,10]. For example, applying a multivariate analysis in the geographical distribution of cancer mortality in the 46 departures of Japan, cancer sites from lung, intestinal and oral cancers has been clustered in one group, suggesting a possible relationship to industrialization or urbanization [10].

The concept of occupational and environmental determinants include proximal factors or conditions (i.e. dangerous chemicals, loud noise or poor quality air) and more distal social and economic conditions (i.e. job insecurity, control and stress, affordable housing) which can happen at work, at home as well as in the outdoors with the singularity that almost all are

involuntary and preventable. Although, probably each one are playing a role in the higher mortality detected in HSC, this study will be focused on a specific proximal factor, that is, exposure to chemical compounds. The main reason for this choice is because this region has been identified as one of the most important industrial and polluted areas in Spain and also has an intensive agriculture activity. For example, the European Environmental Agency highlights the Algeciras Bay (situated in Cádiz and next to the Gibraltar Strait) as “Alarm Point” for pollution along the Mediterranean Coast [11] due to the discharge of untreated sewage and industrial effluents directly into the Mediterranean and the “Ría of Huelva” as one of the most contaminated fluvial-estuarine systems in the world as a result of both mining and industrial activity [12,13]. Moreover, several studies has reported higher levels of sulphur dioxide, nitrogen oxides, particulate matter less than 10 µm (PM₁₀), benzene, lead and arsenic and DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) in the surroundings of Huelva, or and methane plus nickel in Algeciras Bay [14-16].

Because a significant amount of chemical compounds are being considered carcinogens (cancer-causing substances), one of the most suitable disease for studying is cancer [17]. However, establishing a causal association can be complex since cancer evolves from a complicated combination of multiple exposures (i.e., environment, occupation, diet or smoking). In this context, the distinction between occupational and environmental carcinogens and their associated type of cancer is not always straightforward nor realistic given that these carcinogens are often the same or come from the same source, although mostly has been firstly investigated in workplace environments and exposure levels tend to be higher at the workplace [18]. For example, most of the pollutant associated to an industrial complex are produced as atmospheric emissions and subsequently transport to the surroundings soils, water and air.

In this paper, we will analyse the interrelationship of the mortality relative risk for different types of cancer in the small areas of Spain in order to identify an occupational/environmental component linked to chemical exposures and then we will assess their importance in the high mortality observed in previous studies in the southwest of Spain.

Data and methods

Study design and data

We used a population-based ecological design involving 2218 small areas (municipalities or aggregates of municipalities) which has been constructed in a previous study [1].

Data on mortality and population were provided by the Spanish National Institute of Statistics (Instituto Nacional de Estadística - INE) for the period of 1987-2004. Population data were obtained from the national census of 1991 and 2001 and have been provided by sex, five-year age-group (e.g., 0-4, 5-9, ..., ≥ 85), and municipality of residence. Mortality data were provided by small area of residence, age, sex, 3-year period and underlying cause of death. The underlying cause of death was coded according to the 9th revision of the International Classification of Disease (ICD-9) for 1987-1998 and 10th revision (ICD-10) for 1999-2004. Subsequently, the data were aggregated by area of residence, sex, 18 age group with 5-year intervals (0-4, 5-9, ..., ≥ 85) and specific cause of death.

The list of cancers selected for analysis was based in two criteria: the most frequent in Spain [19] and having a strong relation with occupational and environmental chemical contaminants, mainly derived from work environments [20, 21] (Table 1)

Statistical methods

Estimation age-adjusted relative risk of death

Separate calculations were performed for sex and specific-cause of death. The relative risks of mortality in each of the 2,218 small areas studied were estimated from standardized mortality ratios (SMRs). We used age-specific mortality rates for Spain as reference rates for calculating the expected counts of death by sex in each small area: these age-specific reference rates were obtained from a Poisson regression model with the Generalized Estimating Equations (GEE) modification to account for potential within-area correlation of age-specific mortality [22]. To control the high variability of the SMR in areas with small population sizes, we estimated the relative risk of mortality by an empirical Bayes approach [23]. Specifically, we let O_i and E_i , be the observed and expected counts, respectively, of deaths for each sex and i^{th} area,

where $i=1, \dots, 2218$. We assumed a Poisson distribution of $O_i | \beta_i$ with the following log-linear mean:

$$\log(E[O_i | \beta_i]) = \beta_i + \log(E_i)$$

where β_i represent independent random effects following a normal distribution with mean 0 and variance σ^2 . Once the empirical Bayes estimation of the random effects β_i had been obtained [24], we computed the age-adjusted relative risk for the i -th area, $\hat{\theta}_i$, from $\hat{\theta}_i = e^{\hat{\beta}_i}$.

Principal Component Analysis

A principal component analyses (PCA) was used to analyse the interrelationship of the selected cancers. The PCA was applied considering all the specific cancer mortality log relative risks as covariates and the 2218 small areas as unit of analysis. The number of principal components (PC) to retain was chosen following a parallel analysis and using a varimax rotation [25]. The loadings represent the correlation between each age-adjusted relative mortality cancer risk and each component. For each PC, specific-cancers which have loadings on the same sign (whether positive or negative) mean that the cause-specific mortality relative risks vary in the same direction (increase or decrease) across small areas. For each PC identified, we computed the component score which represents the value of the component in each small area. Analyses were carried out separately for each sex.

Geographical analysis

Geographical distribution of each PC in septils was examined visually using maps for each sex. In addition, to study in detail geographical differences in the south-western of Spain, three geographical zones were defined: (1) the provinces of Huelva, Sevilla, and Cádiz (HSC) comprised of 149 small areas; (2) the Autonomous Community of Andalusia, excluding Huelva, Sevilla and Cádiz, comprised of 256 small areas (AND); and (3) Spain, excluding the Autonomous Community of Andalusia, comprised of the 1,813 remaining small areas (SPAIN).

Results

Results of principal components analysis

The PCA reveals the presence of a three-principal component structure in males and four in females, accounting in both cases about 40% of the variability within the dataset. Table 2 shows the component loading matrix for males and females.

Among males, the first PC (M_1) explained the highest percentage of the variance with 17.0% and high component loading were found for liver, larynx, lung, bladder and leukaemia (positive in sign) suggesting that M_1 was a component concerned with occupational exposures. The second male PC (M_2) was comprised of 3 variables Lip, oral cavity and pharynx, oesophagus and larynx were all positively correlated. Mainly, both tobacco smoking and alcohol consumption are well-established and important risk factor for these three types of cancers. The third PC (M_3) was identifiable mainly through colorectal, pancreas, prostate and brain mortality risk. Due to the large amount and different risk factors attributed to M_3 , it does not seem to bear any substantial clear meaning behind it.

Among females, the first PC (F_1) was characterized by high positive loadings in pancreas, brain and lung cancer, producing the high percentage of the variance with 11.4%. The second PC (F_2) was represented primarily by cancers of colorectal, breast, liver, bladder and leukaemia, and was positive correlated. The scores of the third PC (F_3) were clearly high in oesophagus and larynx. And finally high loading were observed for stomach and non-melanoma skin and soft tissues in the last PC (F_4). Meanwhile, F_2 may be considered as an occupational/environmental component and F_3 a component related to smoking and alcohol consumption, F_1 and F_4 do not appear to represent clearly a common aetiological dimension.

Geographical analysis

Figure 1 and 2 displayed the geographical distribution of PC for men and women, respectively. For men, M_1 show a strong geographic concentration in the two south regions of Andalusia and Extremadura (Figure 1a). The second component is continuing having the highest levels in the south of Spain, but also a clear aggregation of areas with high component scores are situated in the concentration of in the central-north of Spain and Atlantic coast of Galicia (Figure 1b). And finally, for M_3 the pattern is more unclear but it seems a north-south

gradient, having the higher values of component scores in the north (Figure 1c). Among females, the geographical distribution does not present such a clear pattern as in men. The component scores for F_1 appear scattered all over the map, although Extremadura, Madrid and some regions of the North of Spain stand out in particular (Figure 2a). The distribution of F_2 is more clear and the greatest concentration of areas with elevated component scores are to be found above all in the south-west of Spain (HSC and Extremadura) and the coastal areas (Catalunya, Comunidad Valenciana and Balearic Island) (Figure 2b). Components scores for F_3 are highly dispersed, although the areas with higher values are situated mainly in the south of Spain (Figure 2c). Finally, the distribution of the last component presents a north-south pattern and the areas of highest values are concentrated in the central and north-western areas of Spain (Figure 2d).

To study in detail geographical differences in the three geographical zones previously defined (HSC, AND, SPAIN) we computed: percentile 10 (Top-10%), percentile 25 (Top-25%) and percentile 50 (Top-50%) which represents the 10%, 25% and 50% of the areas with the highest component score in all Spain, respectively. For each Top-group, we identified and quantify those areas that were placed in HSC, AND and SPAIN. The underlying assumption is that if the higher scores of each PC were distributed homogeneous in HSC, AND and SPAIN, the number areas situated in each geographical zone would be similar to the Top-10%, 25% and 50%, respectively. Figure 3 and 4 are representing the percentage of areas situated among each Top-group for men and women respectively; the differences statistically significant in the comparison of HSC with respect AND or SPAIN are marked with an asterisk (*) and a hash mark (#), respectively. In males (Figure 3), statistically significant differences between HSC and SPAIN have been found for all Top-groups. In particular, for M_1 and M_2 , the higher percentage of areas is found in HSC and always is above the threshold (10%, 25% and 50%). The third component (M_3) is still showing a statistically significant difference but in this case the lower percentage is situated in HSC. Comparing HSC respect to AND, the pattern is slightly different. The components M_1 and M_2 are still showing a statistically significant differences in the three Top's groups and also HSC is still having the higher frequency and above the threshold. However, in M_3 the percentage of areas in HSC are below this limit in the three Top-groups and the only statistically significant difference between the two zones is in group of Top-50%. In females (Figure 4), comparing HSC and SPAIN we obtained that for F_2 and F_3 , HSC always is accounted the higher percentage of areas and the differences between SPAIN are statistically significant in the three defined Top-groups. In contrast, for F_1 and F_4 , the higher percentage is situated in SPAIN, being statistically significant in all groups except in the Top-

10% for F₄. The behaviour between HSC and AND is more unstable than the relation with SPAIN. For both zones and Top-groups, the percentage of areas in F₁ and F₄ are situated below the threshold, that is, below the expected percentage of areas if there were no difference between zones. Despite this, in F₁ there is a statistical significant difference in the Top-25% and Top-50%, being the highest values in HSC. And for F₄ an erratic behaviour has been identified; while in Top-10% there is a statistical difference in favour for HSC, a similar percentage has been identified in Top-25% and a higher percentage in AND for Top-50% although is not statistically significant.

Discussion

This study has focused on explore the effect of multiple chemical toxic compounds with carcinogenic effects that can be found in occupational and environmental settings. The results has permitted to identify an occupational and environmental component, at least partly responsible for the high mortality in HSC which can be considered almost independent (low level of correlation) for another important and controversial group of determinants, commonly but somewhat erroneously known as “life-style factors” (i.e. smoking or alcohol use). Different results and stronger evidence has been observed in men than in women.

Among male, three uncorrelated dimensions or ‘causes’ have been identified. The first PC is characterized by liver, larynx, lung, bladder and leukaemia and it can be clearly associated with occupational exposures since all this type of cancer are grouped in the International Agency for Research on Cancer (IARC) as “Human carcinogens and are occupational exposures” [21]. The second PC characterized by lip, oral cavity and pharynx, oesophagus and larynx can be linked to low socio-economic status thorough the lifestyles pathway (smoking and alcohol consumption) [21]. It is worth saying that although for larynx cancer has been described a strong relation with occupational and environmental exposures, this is captured in the first component. On the other hand, the third component does not appear to represent any common aetiological dimension. However, one weak association is with the socio-economic status (SES), where high SES is correlated with higher cancer mortality rates [21]. Among females, the pattern does not seem so clear as men and two of the four dimensions identified (F₁ and F₄) do not reflect any common aetiology. Cancers involved in F₂ can be linked, to some extent, with occupational/environmental exposures because epidemiological evidences are consistent with liver, bladder and leukaemia [21]. For breast and colorectal cancer, although the evidence is still limited, recent data are strengthened this correlation. For

example in breast cancer, recent findings support the link with biologically persistent organochlorine such as, pesticides (e.g. DDT), industrial chemical (e.g. PCBs) and dioxins [26]. And for colorectal although mainly is linked to diet and lifestyles factors, some epidemiological studies have suggested an increased risk with agricultural and industrial exposures [21, 27]. Finally, the dominant share causes in F_3 , characterized by oesophagus and larynx, were tobacco smoking and alcohol consumption and in minor measure dietary factors. In addition, for larynx cancer some evidence reported an increased risk associated with occupation, especially those that involved metal-related operations and exposures to asbestos [21]. However, in women probably it doesn't play an important role due to their low presence in these specific occupations and also because the occupational component is accounted in F_2 .

Mapping the geographical distribution of each component loadings we may identify their homogeneity and point-out some specific areas with the highest values. In particular, looking at the PC's labelled as "occupational/environmental" factors and "low socioeconomic status through the lifestyles pathway", the general pattern is that the highest values are situated in the south of Spain but it is much clearer in men than in women. The ad-hoc analysis performed to study in more detail the south-western of Spain has confirmed that HSC are systematically having higher values for these two specific components. Among men, for both components and three percentiles, always HSC are accumulated a greater number of areas than expected if the behaviour were similar for the whole territory. Among women, the pattern is slightly different depending on the geographical region used to compare. Meanwhile higher values are identified against Spain for both components; similar values are having in "lifestyle behaviour" component in Andalusia. This suggests that the role of "lifestyles" is similar in HSC and Andalusia but not the occupational/environmental determinants.

A key point in environmental epidemiology is the difficulty to draw up an unambiguous list of occupational and environmental risk factors. Many agents in the workplace can also occur in the general environment, especially when industries are closed to residential zones, which is the case of many areas in HSC. Agents spread from the workplace by purposeful release into air, water and soil by accident, by inadvertent escape, and by transport to the home and can lead to serious problems of environmental contaminations and contributed to increase cancer mortality rates. For example, a modestly raised risk of lung cancer in women has been associated with prolonged residence close to heavy industries [28]. Since women has been incorporated later in the labour market, for example in the provinces of Huelva and Cádiz until 1991 less than 25% of women worked outside the home and then the major presence has been

concentrated in agriculture, fishing and services sector [29], the “occupational aetiology” it may be more likely to link with men and “environmental or a consequence in part of toxic workplace compounds spread into the general environment” could be more attributed to women.

Regarding to the different geographic pattern between men and women, several issues must be taken into consideration. First, a gender-bias because the majority of epidemiological studies have carried out in men and although it seems reasonable to assume that the substances that cause cancer in men would be carcinogenic in women, there are several reasons why we should not rely entire upon data from only men, neither in workplace or general environmental. For example, exposures patterns and levels may be gender-specific; the carcinogen potency, that is, susceptibility and level of risk may vary by sex and also it might be gender-specific responses where anatomic site and histological type may vary by sex [30-32]. Moreover, due to the later incorporation of women in the labour market probably the adverse health effects will be reflected in the immediate future.

Although any fatal chronic disease may be investigated, the use of mortality cancer as an endpoint has several advantages. First, cancer specifically tends to be a fatal illness and its presence is usually indicated on the death certificate. Second, cancer is a fairly specific disease and is less subject to random misclassification for example than cardiovascular diseases which also has been associated to occupational and environmental factors [33]. And finally, because many forms of cancer have long latency periods, often up to 10 years, current cancer rates are sensitive for measuring the effects of occupational and environmental exposures over the past decades, when the industrial facilities were operating at full capacity and with less control.

Future efforts and resources should be directed in two ways: first, to obtain population-based indicators of occupational and environmental exposures with good quality in order to evaluate more accurately their impact on human health; second, to develop and implement mix-methods research (combining qualitative and quantitative methods) for improving the understanding of complex exposure pathways including the influence and interaction of social and behavioural factors in occupational and environmental health and their associated outcomes, especially when HSC is a heterogeneous territory where nor the factors or mechanisms which operate have to be the same. In addition, the qualitative methods are especially important to community-based environmental health research because their ability to engage residents regarding local environmental problems [34]. Research need not focus only on potential risk factors, but may also study protective factors (those exposures which promote or improve some

aspects of human health) [35]. To study recent toxic exposures, several outcomes with relatively short latent period should be used, such as reproductive and development outcomes (fecundity, pregnancy outcomes, birth defects and developmental effects) or acute asthma episodes.

The complexity of the problem may require the implementation of several different policy interventions depending on the topic (exposure or outcome) and timing. In relation to past exposures because the exposition has already happened, actions need to be focused on adverse-health outcomes. For example, screening programmes should be implemented due to their potential to prevent premature death and disability and to improve quality of life [36]. On the other hand, for present and future exposures, prevention is the major goal; it should be established an integrated environmental and occupational health surveillance system which provides scientific evidence and tools for implementing polices aimed at preventing, controlling and protecting health and the general environment [37]. Assuming that workplace carcinogens spill into the community and the environment, getting rid of the carcinogens protects these three environments: workers and work environment, community and public health and also the environment and ecosystems. And finally, although remains a high degree of scientific uncertainty and ignorance on the actual hazard to health and/or the magnitude of the health impact produced by the mixture of environmental, lifestyle, socio-economic, and genetic factors, taking a precautionary approach will ensure that rights of future generations and the powerless are better incorporated into decision-making. It will also ensure that the interests of a wider range of people in the current generation are taken into account [38]. Due to the proximity of industrial complex to the residence and intensive agricultural activities, implement policies to cleaning up the workplace will be an important first step in cleaning up communities and the environment.

In conclusion, we determine that probably occupational and environmental determinants are playing a significant role in the high mortality risk in HSC and it seems it is partially independent of other important potential risk factor related to behavioural determinants, such as smoking and alcohol consumption. Since HSC is a heterogeneous territory with three provinces and 149 small areas more in-depth investigation is needed, qualitative as well as quantitative, to estimate the specific-weight of each determinants and mechanisms in the higher mortality risk in each specific-region.

Funding: The study was partially funded by the Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (FIS 07/0285).

References

1. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarín MI, Benach N, Español E, Martínez JM, Daponte A. Examining geographic patterns of mortality: the atlas of mortality in small areas in Spain (1987-1995). *Eur J Public Health*. 2003 Jun;13(2):115-23.
2. Benach J (coord), Martínez JM, Martín JC, Buxó M, Vergara M, Yasui Y, Clèries R, Borrell C, Espanyol E y grupo MEDEA. Atlas de mortalidad en municipios y unidades censales de España (1984-2004) / Atlas of mortality in Spanish municipalities and census tracts (1984-2004). Barcelona: Fundació BBVA, GREDS-EMCONET, UPF, 2012 (in press).
3. Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Daponte A. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med*. 2004 Mar;61(3):280-1.
4. Buxó-Pujolràs M et al., Monitoring the cluster of high-risk mortality areas in the southwest of Spain. *Geospatial Health* (in press).
5. Lopez-Abente G, Aragones N, Ramis R, Hernandez-Barrera V, Perez-Gomez B, Escolar-Pujolar A, Pollan M. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health*. 2006 Jan 27;6:17.
6. Benach J, Yasui Y. Geographical patterns of excess mortality in Spain explained by two indices of deprivation. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jul;53(7):423-31.
7. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Pasarín MI, Martínez JM, Daponte A. The public health burden of material deprivation: excess mortality in leading causes of death in Spain. *Prev Med*. 2003 Mar;36(3):300-8.
8. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect*. 2004 Jun;112(9):998-1006. Review.

9. Inaba Y, Yanai H, Takagi H, Yamamoto S. A study of the geographical pattern of cancer mortality for selected sites by means of factor analysis. *Soc Sci Med Med Geogr.* 1981 Feb;15D(1):233-44.
10. Dreassi E. Polytomous disease mapping to detect uncommon risk factors for related diseases. *Biom J.* 2007 Aug;49(4):520-9.
11. Prioridades Ambientales del Mediterráneo, 2007. Agencia Europea del Medio Ambiente y Ministerio de Medio Ambiente. España.
12. Fernández Caliani JC, Ruiz F, Galán E. Clay mineral and heavy metal distributions in the lower estuary of Huelva and adjacent Atlantic shelf, SW Spain. *Sci Total Environ.* 1997; 198(2): 181–200
13. Sainz A, Grande JA, de la Torre ML. Analysis of the impact of local corrective measures on the input of contaminants from the Odiel river to the ria of Huelva (Spain). *Water Air Soil Pollut.* 2003; 144(1-4): 375-89.
14. Inventario de emisiones a la atmósfera en la Comunidad Autónoma Andaluza, año 2005. Consejería de Medio Ambiente, Junta de Andalucía. http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/portalweb/menuitem.7e1cf46ddf59bb227a9ebe205510e1ca/?vgnnextoid=bb6d2ec12b5a8110VgnVCM1000000624e50aRCRD&vgnnextchannel=a35b445a0b5f4310VgnVCM2000000624e50aRCRD&lr=lang_es. Accessed May 2012.
15. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la Ría de Huelva. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. 1999. http://www.csic.es/ria_huelva.do . Accessed May 2009.
16. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico sobre la situación ambiental del entorno del campo de Gibraltar. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. 1999. <http://www.csic.es/gibraltar.do> . Accessed May 1999.

17. Stayner LT, Boffetta P, Vainio H. Risk Assessment of Carcinogenic Hazards. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
18. Weiderpass E, Boffetta, Vainio H. Occupational causes of Cancer. In: Alison MR, editor. *The Cancer Handbook* 2nd. Edition. United States: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
19. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii14-20.
20. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect*. 2004 Nov;112(15):1447-59. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2005 Feb;113(2):A89.
21. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
22. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986; 73(1):13-22.
23. Clayton D, Bernardinelli L. Bayesian methods for mapping disease risk. In: Elliot P, Cuzick J, English D, Stern R, editors. *Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies*. Oxford: Oxford University Press. 1992:205-220.
24. Pinheiro JC, Bates DM. Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *J Comput Graph Statist*. 1995;4:12-35.
25. Hayton JC, Allen DG and Scarpello V (2004) Factor Retention Decisions in Exploratory Factor Analysis: a Tutorial on Parallel Analysis. *Organizational Research Methods* 2004; 7; 191.

26. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health*. 2008 Jan-Mar;23(1):1-37.Review.
27. Lo AC, Soliman AS, Khaled HM, Aboelyazid A, Greenson JK. Lifestyle, occupational, and reproductive factors and risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010 May;53(5):830-7.
28. Edwards R, Pless-Mulloli T, Howel D, Chadwick T, Bhopal R, Harrison R, Gribbin H. Does living near heavy industry cause lung cancer in women? A case-control study using life grid interviews. *Thorax*. 2006 Dec;61(12):1076-82. Epub 2006 Oct 13.
29. Estadísticas históricas del Mercado de trabajo en Andalucía en el siglo XX / Lina Gálvex. Sevilla: Instituto de Estadística de Andalucía; 2008. Available from: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/historicas/Mercadodetrabajo/ehtrabajo.pdf>
30. Keitt SK, Fagan TF, Marts SA. Understanding sex differences in environmental health: a thought leader' roundtable. *Environ Health Perspec*. 2004 April;112(5):604-609.
31. McGovern V. Sex matters: exploring differences in responses to exposures. *Environ Health Perspect*. 2003 January; 111(1): A24–A25.
32. Blair A, Zahm SH, Silverman DT. Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):6-17. Review.
33. Friis RH. *Essentials of Environmental Health*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2006.
34. Scammell MK. Qualitative environmental health research: an analysis of the literature, 1991-2008. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1146-54. Epub 2010 Apr 26. Review.
35. Soskolne CL, Andruchow JE, Racioppi F. *From Theory to Practice in Environmental Epidemiology: Developing, Conducting and Disseminating Health Research*. United

Nations Development Programme (UNDP, Azerbaijan), World Health Organization (WHO European Centre for Environment and Health, Rome, Italy), and the University of Alberta (Edmonton, Canada); 2008.

36. Peckham CS, Dezateux C. Issues underlying the evaluation of screening programmes. *Br Med Bull.* 1998;54(4):767-78. Review.
37. Gianicolo EA., Bruni A, Serinelli M. Environmental Health Surveillance Systems. In: Bianchi F, Cori L, Moretti PF, editors. *CNR Environment and Health Interdepartmental Project: present knowledge and prospects for future research.* (eds.)CNR ed.. ROMA: CNR; 2010. Available from:
http://www.dta.cnr.it/dmdocuments/INTRANET/PIAS/PIAS_report_2010/PIAS_2010.pdf
38. Cameron J, Mackenzie R. Access to environmental justice and procedural rights in international institutions. In: Boyle A, Anderson A, editors. *Human rights approaches to environmental protection.* Oxford: Oxford University/Clarendon Press; 1998.

Table 1. List of types of cancer, criteria of selection and codes according to International Classification Diseases (ICD)

Type of cancer	Criteria selection	ICD-9 th revision	ICD-10 th revision
Lip, oral cavity and pharynx	MF _{men}	140-149	C00-C14
Oesophagus	MF _{men}	150	C15
Stomach	MF _{men} & MF _{women}	151	C16
Colorectal	MF _{men} & MF _{women}	153-154	C18-C21
Pancreas	MF _{men} & MF _{women}	157	C25
Prostate	MF _{men}	185	C61
Breast	MF _{women}	174	C50
Brain	MF _{men} & MF _{women}	191	C71
Liver	MF _{men} & MF _{women} & SEHC _{cc}	155	C22
Larynx	MF _{men} & SEHC _{cc}	161	C32
Lung	MF _{men} & MF _{women} & SEHC _{cc}	162	C33-C34
Non-melanoma skin and soft tissues	SEHC _{cc}	171,173	C44-C47, C49 (except. C45.0.1.2)
Bladder	MF _{men} & SEHC _{cc}	188	C67
Leukaemia	MF _{men} & MF _{women} & SEHC _{cc}	204-208	C91-C95

MF_{men}: most frequent in men;

MF_{women}: most frequent in women;

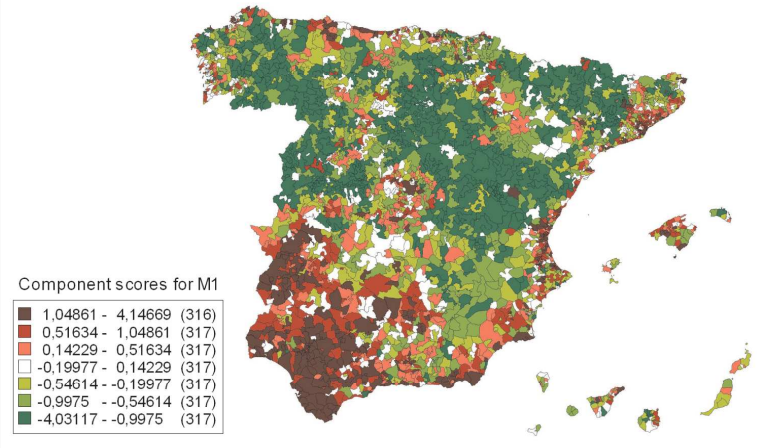
SEHC_{cc}: Sufficient Evidence as Human Carcinogens and associated with Chemical Compounds according to International Agency Research on Cancer Guidelines.

Table 2. Factor loadings of specific-site cancer mortality risks in males and females

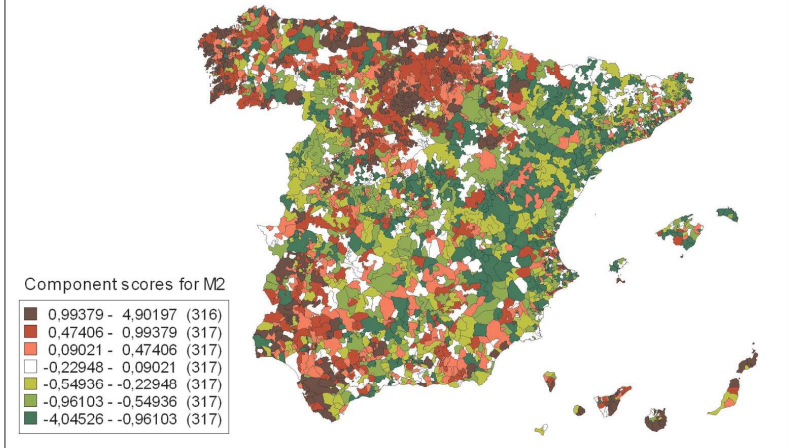
	Males			Females			
	M ₁	M ₂	M ₃	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
Lip, oral cavity and pharynx	0,3356	0,6392	0,1092	0,3272	0,2066	0,3310	0,0937
Oesophagus	0,1541	0,6296	0,3009	0,1864	-0,0370	0,5844	0,0515
Stomach	-0,1746	0,3585	0,3814	0,2163	-0,1021	-0,2380	0,7189
Colorectal	0,3314	-0,0056	0,5691	0,2673	0,5625	-0,2963	0,1290
Pancreas	0,0117	0,2914	0,5749	0,6180	0,0734	0,0350	-0,0232
Prostate	0,0057	0,0610	0,5852	-	-	-	-
Breast	-	-	-	0,3574	0,5350	-0,1579	-0,2373
Brain	0,0917	-0,1073	0,5146	0,4559	-0,0241	0,0741	0,0813
Liver	0,6237	0,0839	0,0825	-0,3022	0,4880	0,3044	-0,0813
Larynx	0,5051	0,5222	-0,0516	0,0455	0,0517	0,5856	-0,0682
Lung	0,7606	0,2062	0,0431	0,4950	0,0382	0,2523	-0,1903
Non-melanoma skin and soft tissues	0,0267	0,2806	-0,0211	-0,3156	0,0928	0,2206	0,6356
Bladder	0,6924	0,1274	0,0534	0,2112	0,4630	0,1611	0,2251
Leukaemia	0,4738	-0,3884	0,2436	-0,1246	0,5252	0,0815	-0,0655

Figure 1. Geographical distribution of the three-principal components in men

1a. Geographical distribution of the first principal component (M_1)



1b. Geographical distribution of the second principal component (M_2)



1c. Geographical distribution of the third principal component (M_3)

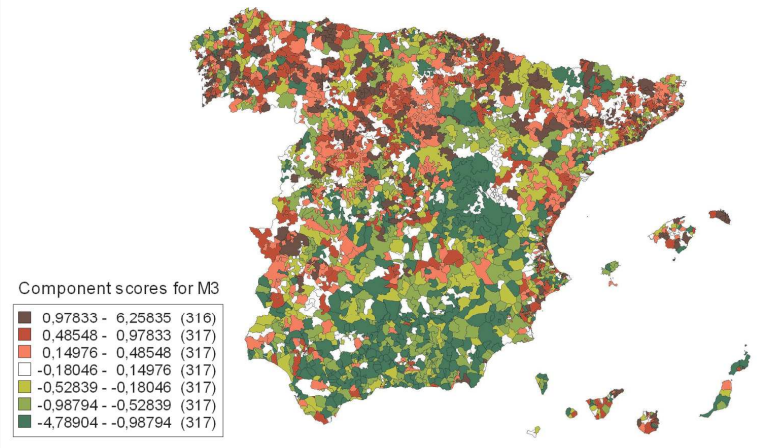


Figure 2. Geographical distribution of the four-principal components in women

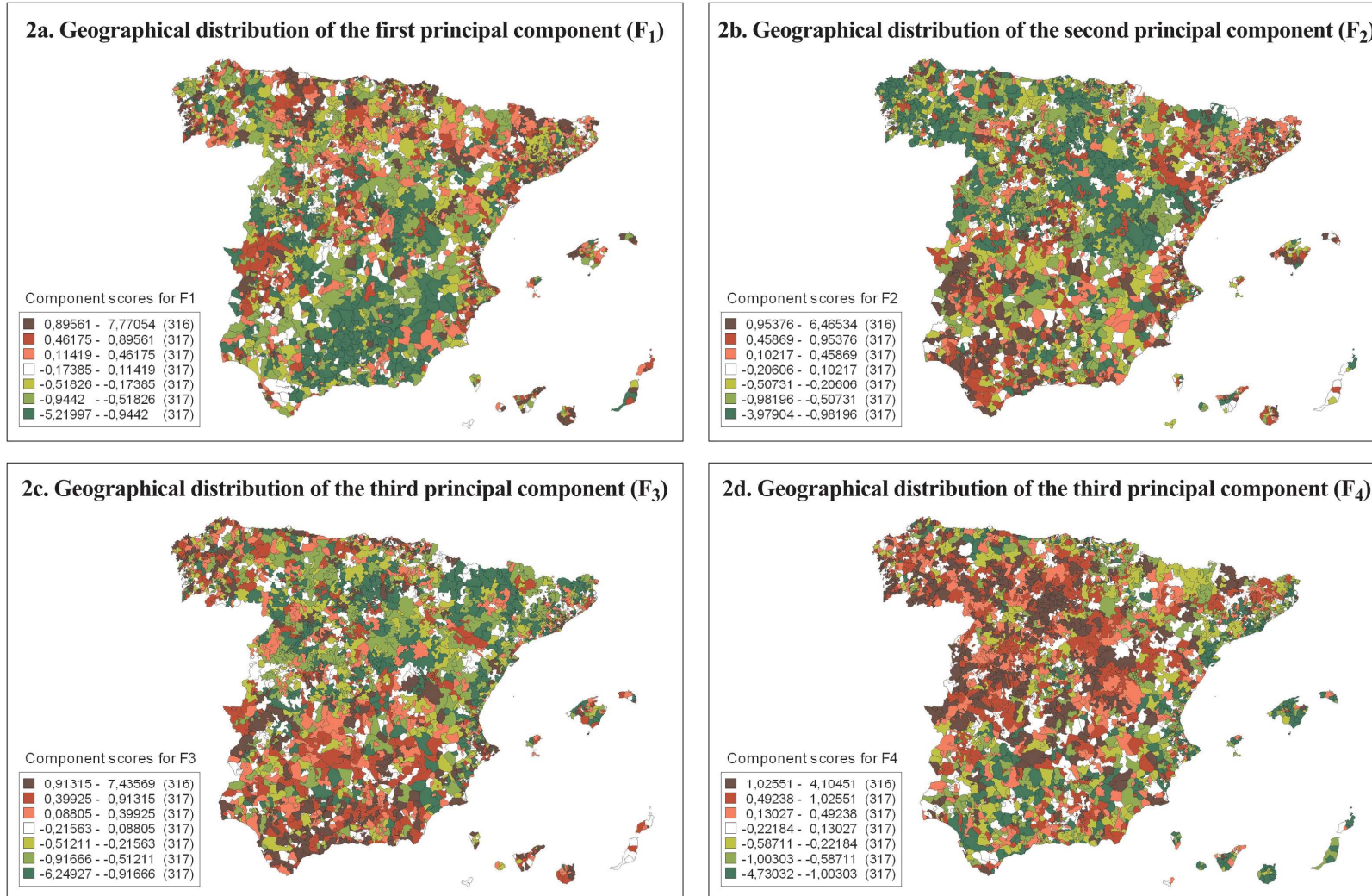


Figure 3. Comparison of the percentage of areas between HSC, AND and SPAIN for each Top-group and principal component in men

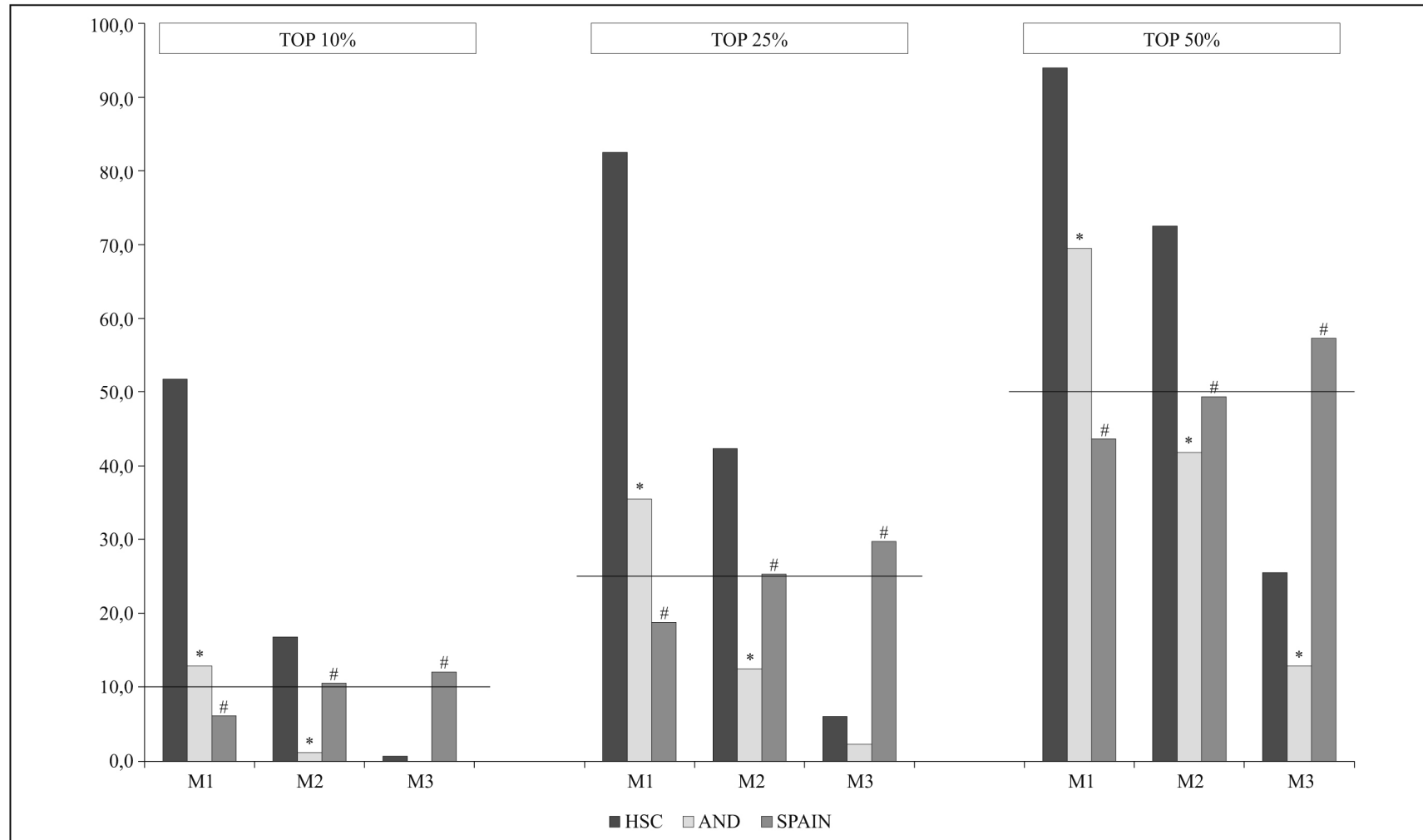
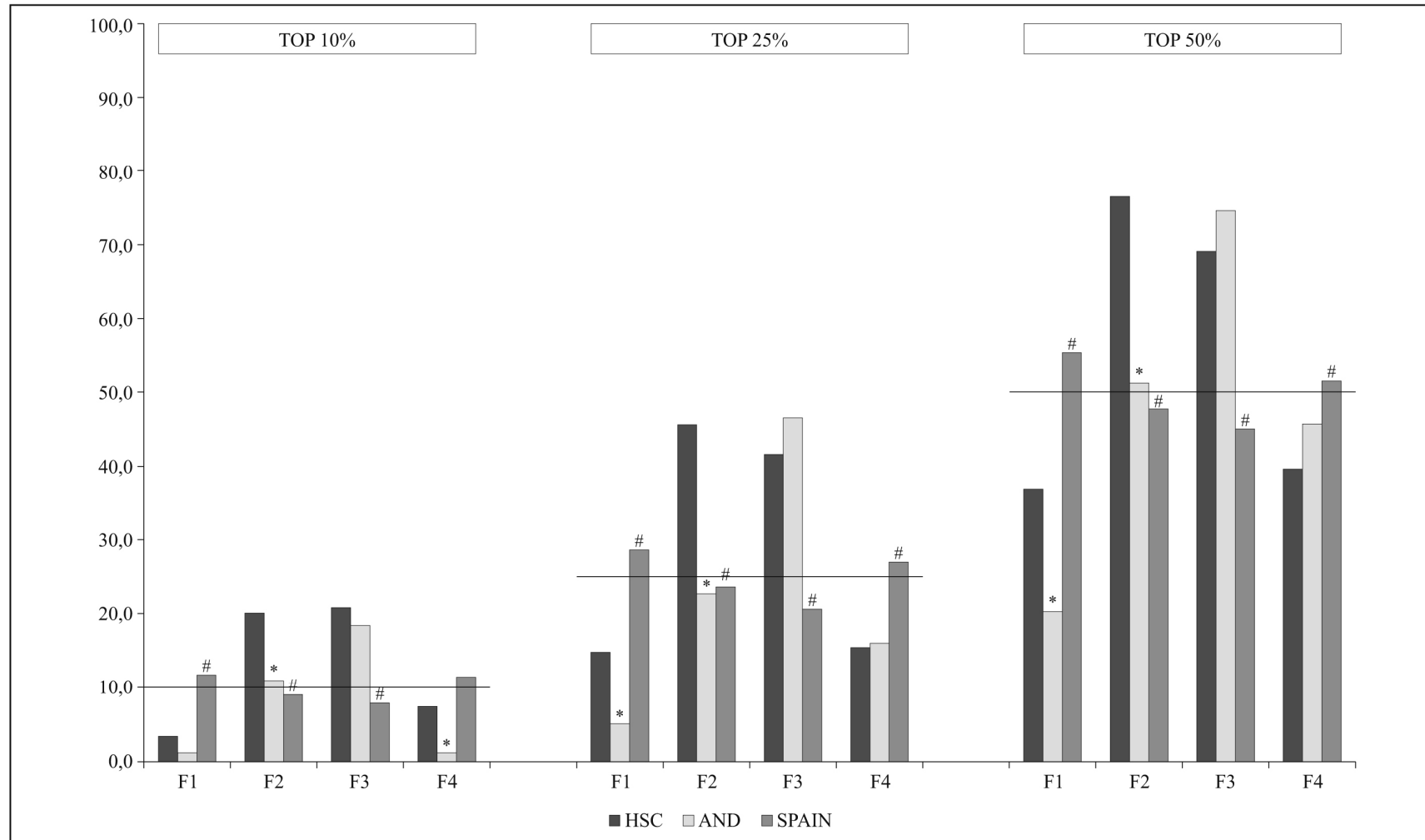


Figure 4. Comparison of the percentage of areas between HSC, AND and SPAIN for each Top-group and principal component in women



6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

En aquest capítol s'exposen i es discuteixen els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral. En primer lloc, es resumeixen les principals contribucions de la investigació i, posteriorment, es presenten les limitacions i fortaleces de l'estudi des d'un punt de vista conceptual, metodològic i pràctic.

6.1. PRINCIPALS RESULTATS

Els tres estudis realitzats en aquesta tesi doctoral a través d'una perspectiva analítica basada en l'epidemiologia geogràfica proporcionen nova i més detallada informació sobre el "clúster" de mortalitat ja temps detectat al sud-oest d'Espanya i, molt especialment, a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis durant un llarg període de temps (1987-2004). Aquesta investigació també ofereix una visió global de les causes que poden estar creant aquestes desigualtats geogràfiques i explora alguns dels possibles mecanismes a través dels quals es determinants socials es vinculen amb la mortalitat. En concret, seguint el plantejament establert a l'apartat "Hipòtesis sobre la situació de mortalitat al sud-oest espanyol" (apartat 1.2.3), s'analitza el paper general de les possibles causes de tipus socioeconòmic, laboral i ambiental i s'explora amb més detall la importància de les exposicions laborals i ambientals per a un conjunt variat i complex de components químics associat bàsicament amb activitats industrials i agrícoles.

Amb el propòsit d'estudiar en general les desigualtats geogràfiques al sud-oest d'Espanya, s'han definit les següents tres zones geogràfiques: les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis, etiquetades com "HSC", la resta de províncies d'Andalusia (Almeria, Granada, Jaén, Córdoba, Málaga) sota les sigles "AND" i, finalment, el conjunt d'àrees petites corresponent al conjunt del territori espanyol excloent la Comunitat Autònoma d'Andalusia, denominada com "SPAIN".

A continuació, es descriuen amb més detall les noves evidències obtingudes en el context del coneixement actualment disponible en d'altres estudis.

6.1.1. Descripció i evolució de les desigualtats en mortalitat al sud-oest d'Espanya

Els resultats obtinguts en el primer i segon article d'aquesta tesi doctoral han permès descriure les desigualtats al sud-oest d'Espanya, tant pel que fa a la mortalitat general com per a les causes específiques de mort més importants en termes de prevalença i importància en la salut

publica; i examinar la seva evolució entre dos períodes temporals de 9 anys cadascun prèviament establerts (1987-1995 i 1996-2004).

L'estudi de l'evolució de la mortalitat general, és a dir, per a totes les causes de mort conjuntament ha mostrat com el "clúster" descrit pel període 1987-1995 al sud-oest d'Espanya continua present en el següent període temporal comprès entre 1996 i 2004 i, també, que les desigualtats de mortalitat han augmentat entre zones i sexe. En concret, les dones han experimentat una pitjor evolució, fet que es manifesta tant en el nombre d'àrees de màxim risc de mortalitat i en el percentatge de població resident en elles, així com també en l'excés anual de morts. Tant a HSC com AND s'ha observat un increment considerable en el nombre d'àrees de màxim risc però no així en la resta del territori espanyol. Per contra, el nombre anual d'excés de morts i el percentatge de població resident a les àrees de màxim risc s'ha incrementat en les tres zones d'estudi, essent molt més pronunciat en les àrees de HSC. Pel que fa als homes, el nombre d'àrees de màxim risc ha augmentat lleugerament a HSC i AND; no obstant, tant l'excés anual de morts com el percentatge de població resident en aquestes àrees només s'incrementa a la zona de HSC, és a dir, es produeix una lleugera reducció tant a AND com a SPAIN.

L'anàlisi de la mortalitat per causes específiques ha evidenciat que el patró observat en la mortalitat general es reproduïx de forma consistent en la majoria de causes de mort però amb un comportament lleugerament diferent segons el sexe que analitzem. En els homes, més del 70% de les causes analitzades mostren un risc de morir més elevat a HSC que en les altres dues zones estudiades i es produeix un increment significatiu entre els dos períodes temporals en la meitat d'elles, fet que solament té lloc quan comparem HSC respecte SPAIN. En canvi, en les dones més del 50% de les causes estudiades presenten un risc de morir superior a HSC que a la resta d'Andalusia o Espanya i, a més, en la meitat d'elles aproximadament s'observa un augment significatiu en el segon període temporal. Convé ressaltar que són les causes específiques de mort amb més "pes" (és a dir, aquelles que són més prevalents) les que també presenten uns riscos relatius més elevats.

Els resultats obtinguts en aquesta tesi en relació als patrons geogràfics de mortalitat són consistents amb els establerts per altres treballs previs on s'han utilitzat nivells de resolució geogràfica molt diverses: bé sigui de baixa resolució com ara les comunitats autònomes o les províncies o similars com ara els municipis o les agregacions de municipis. Aquests estudis mostren un patró geogràfic nord-sud on, per a diverses causes específiques de mort, o per a

grans grups de malalties (com per exemple, la malaltia isquèmica del cor, varis tipus de càncer o la mortalitat definida com “evitable” i no “evitable”) i per a diferents períodes temporals a partir de 1975, les àrees amb pitjor estat de salut estan consistentment situades a la zona sud-oest d’Espanya (59-61,65,74,77,178-180). A més a més, estudis concrets realitzats en zones molt específiques també mostren resultats similars. Per exemple, una anàlisi epidemiològica realitzada a la Bahía de Algeciras pels anys 2001-2005 ha mostrat un clar excés en la mortalitat general i prematura, tant en els homes i les dones, quan es compara amb Andalusia i, encara en major mesura, amb el conjunt d’Espanya. També destaca, per exemple, en el homes un excés en els tumors de tràquea, bronquis i pulmó, bufeta urinària i cirrosis hepàtica (86).

Al contrari dels estudis geogràfics que només mostren el patró geogràfic en un període temporal fixa, l’anàlisi de l’evolució geogràfica de la mortalitat és molt menys freqüent en el territori espanyol, sobretot quan aquest es fa de forma global per a tot el territori i molt especialment amb una perspectiva lligada al anàlisi de les desigualtats. De fet, no s’ha trobat en la literatura científica pràcticament cap estudi on s’avalui de forma específica i amb una metodologia adient, l’evolució de la mortalitat a les províncies de HSC en comparació amb la resta d’Espanya. No obstant això, es pot destacar un informe publicat al 2007 de cobertura nacional utilitzant com a unitat d’anàlisi els municipis o agregacions de municipis i des d’una perspectiva totalment descriptiva, que assenyala que moltes de les desigualtats en la mortalitat existents a principis dels anys noranta (1990-1992) no es van reduir a finals d’aquesta dècada (1999-2001). En concret, s’observa que tot i que el risc de mortalitat es va reduir, les desigualtats entre comunitats autònomes o àrees petites es van mantenir, de manera que les zones amb pitjor situació continuen situant-se en la zona sud de la península, i molt en especial en els municipis localitzats al sud-oest; en algun cas inclús ha augmentat en l’últim període (78). Aquesta evidència també va estar identificada en el primer Informe sobre Desigualtats en Salut realitzat a Andalusia (INDESAN) mitjançant l’anàlisi d’un altre indicador de gran utilitat en salut pública com és l’esperança de vida al néixer; aquest indicador mostra com al llarg dels 30 últims anys les desigualtats entre Espanya i Andalusia no només s’han mantingut sinó que inclús han augmentat (88), especialment en les dones.

6.1.2. Possibles causes de l’elevada mortalitat al sud-oest d’Espanya

Des d’un punt de vista conceptual (veure apartats 1.1.3 i 1.2.3), s’ha descrit l’existència de múltiples possibles causes, englobades dins del marc dels anomenats “determinants socials”, que poden contribuir substancialment a la generació de desigualtats geogràfiques en salut, i en

particular, en la mortalitat (8,55). Específicament, per a les províncies de HSC s'ha postulat l'existència i probable interacció dels determinants de tipus socioeconòmic, laboral i ambiental.

Els resultats obtinguts en el segon article d'aquesta tesi realitzats mitjançant l'anàlisi sistemàtic de les causes específiques de mort més importants (és a dir, més prevalent i d'especial importància en salut pública), ha mostrat empíricament com la producció de desigualtats geogràfiques en mortalitat no és conseqüència de la presència d'un factor de risc individual o concret sinó que es deu a l'actuació conjunta d'un grup variat i complex de determinants socials de la salut. Així, s'ha observat que la probabilitat de morir és major en els residents a les províncies de HSC que en la resta del territori espanyol i que aquest es manté al llarg del temps per la majoria de causes específiques de mort i en ambdós sexes. D'altre banda, l'anàlisi d'algunes causes de mort escollides especialment per la seva coneguda associació amb diferents factors de tipus social ha fet més plausible la nostra hipòtesis sobre la importància que juguen les causes socioeconòmiques, laborals i ambientals; al mateix temps, aquesta anàlisi ha permès també delimitar el paper jugats per alguns dels "estils de vida", bàsicament el consum de tabac, que de forma reiterada ha estat esmentat tant per responsables polítics com per determinats recercadors, com el principal responsable de l'elevada mortalitat existent al sud-oest d'Espanya. Una de les principals conseqüències que es deriven de les nostres troballes és la necessitat de posar en pràctica polítiques i intervencions de salut pública i en àmbits relacionats amb factors socials i econòmics, més enllà dels estrictament sanitaris.

Els mecanismes a través del qual els diferents tipus de determinants socials "s'expressen" en la mortalitat són complexos i molt diversos. Així, per a obtenir una comprensió completa cal contextualitzar-los en determinats territoris (45,55). Durant la darrera dècada, varis estudis que han analitzat aïlladament la distribució geogràfica d'una determinada causa específica de mort, la distància a un determinat focus de contaminació, o bé la presència de diversos contaminants, han assenyalat com a possibles explicacions de l'excés de mortalitat existent a la zona sud-oest d'Espanya a diversos factors de risc presents en el medi laboral i/o ambiental. Per exemple, s'ha observat que algunes de les indústries espanyoles que emeten més contaminants a l'aire estan situades a Andalusia on, d'entre molts altres, destaquen elevats nivells d'arsènic a la Ría de Huelva o de benzè a la Bahía d'Algeciras (94,95). Així mateix, un estudi que descriu la distribució geogràfica de la mortalitat per càncer de bufeta proposa que l'elevada mortalitat dels municipis situats a la província de Cadis podria estar associada a l'activitat industrial existent, i que en el cas dels municipis ubicats a Huelva i Sevilla caldria considerar també la influència de l'activitat minera. També s'ha suggerit la necessitat d'explorar el rol d'altres factors de risc com

ara la presència d'elevats nivells d'arsènic i altres metalls pesants en el consum de peix (178). Igualment, un estudi sobre la mortalitat en càncer d'ovari va detectar una major mortalitat en una zona delimitada pels municipis situats al sud-est de Huelva, oest de Sevilla i sud de Cadis, la qual cosa s'ha relacionat amb una elevada exposició a les fibres d'amiant (181). D'altra banda, una sèrie d'investigacions realitzades en el territori espanyol per a determinar els efectes de la proximitat de les indústries als nuclis urbans han proporcionat alguns resultats d'interès pel que fa a la nostra zona objecte d'estudi. Per exemple, a la Bahía de Algeciras s'ha detectat un excés de risc de mort per leucèmia en el municipi de los Barrios que s'ha associat a les indústries dedicades a la producció i transformació del metall (182); en el municipi de San Roque s'ha observat un gradient en el risc de morir per càncer en les proximitats de les instal·lacions de combustió, com és el cas per exemple de les refineries de petroli i de les indústries de producció d'energia elèctrica (183). També, a la Ría de Huelva s'ha trobat una associació entre la mortalitat per càncer de fetge i la proximitat residencial de les indústries associades a la combustió (amb una distància menor als <5km) (184).

Aquesta recopilació d'evidències obtingudes de forma fragmentària i en molts casos sota la concepció d'un model epidemiològic unicausal, sembla indicar la presència a les províncies de HSC d'un agregat de factors de risc que afecten negativament a la salut dels seus habitants. No obstant això, tot i tenir present un marc teòric basat en la multicausalitat en moltes de les malalties presents avui en dia, l'anàlisi unicausal és útil però pot provocar una pèrdua d'informació essencial per a obtenir una millor identificació i comprensió del problema de salut en qüestió, tant pel que fa a la seva magnitud real com a les seves causes. Sota aquest supòsit, s'ha desenvolupat la investigació corresponent al tercer article d'aquesta tesi on s'explora un dels múltiples mecanismes a través dels quals els determinants laborals i ambientals es poden manifestar en el risc de mortalitat: l'exposició conjunta de contaminants tòxics presents en el medi ambient i, sobretot, en el laboral. Així, estudiant conjuntament de diverses causes específiques de mort per càncer mitjançant una anàlisi multivariant i geogràfic, s'ha observat que les àrees situades a les províncies de HSC presenten, simultàniament, els majors riscos de mortalitat pel conjunt de neoplàsies malignes que comparteixen una forta associació amb les exposicions laborals/ambientals. Aquest fenomen, malgrat ésser present en els dos sexes, es manifesta de forma més clara en els homes. Una de les possibles raons d'aquesta troballa, i que ha també ha estat citada en d'altres estudis de salut pública, és la recent incorporació de la dona al món laboral i per tant a l'exposició a substàncies i productes de risc elevat (185,186). D'altra banda, dos importants factors de risc associats en bona mesura amb una àmplia quantitat dels càncers analitzats és l'alt consum de tabac i alcohol, dos causes agrupades habitualment dins

l'apartat "d'estils de vida" poc saludables que alhora són molt presents en els grups de població amb els nivells socioeconòmics més baixos. Els resultats obtinguts en aquesta tesi, mostren que aquests dos factors de risc associats amb determinants socials estan jugant un important paper en la producció d'una major mortalitat a HSC; no obstant això, el que és realment destacable és la seva "desvinculació" dels factors laborals i ambientals. En aquest sentit, hem mostrat que ambdós grups de factors de risc estan influint negativament, amb un baix nivell de correlació, és a dir, pràcticament de forma independent, en la salut de la població. Igualment, hem mostrat com les diferències en els "estils de vida" en els homes de Huelva, Sevilla i Cadis s'observen tant si es compara amb la resta d'Andalusia com amb la resta d'Espanya, cosa que en el cas de les dones solament succeeix respecte la resta d'Espanya.

6.2 . FORTALESES I LIMITACIONS

Els tres estudis presentats en aquesta tesi doctoral han estat dissenyats, analitzats i interpretats des de la perspectiva de l'epidemiologia geogràfica de les desigualtats en salut, amb l'objectiu principal d'aportar noves evidències sobre l'acumulació d'un gran nombre d'àrees petites amb els majors riscos de mortalitat al sud-oest d'Espanya, i més especialment a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis (HSC). Així doncs, tota la recerca s'ha plantejat i desenvolupat al voltant dels dos eixos següents: (1) l'anàlisi de les tres províncies andaluses de HSC com a àrea geogràfica de referència, i (2) un enfocament de salut pública i basat en els determinants socials, especialment rellevant quan es busca l'origen d'aquestes desigualtats geogràfiques en salut. Aquests dos trets diferencien substancialment la nostra investigació d'altres treballs que també han estudiat la problemàtica del sud-oest espanyol, ja que aporten una nova perspectiva a l'hora d'entendre com es genera i com s'ha de fer front a un important problema de salut pública present en aquesta zona de l'Estat espanyol des de ja fa varis decennis.

En aquest estudi epidemiològic s'ha utilitzat un disseny ecològic mix, el qual combina la component geogràfica i la temporal. Les raons per a aquesta elecció són bàsicament de dos tipus: en primer lloc, de tipus conceptual en base al model teòric subjacent escollit per a estudiar les desigualtats en salut i les seves causes; i en segon lloc, de tipus pràctic relacionades amb la factibilitat i disponibilitat d'aquest tipus de dades en el territori espanyol.

Des del punt de vista conceptual, la justificació en seleccionar aquest disseny recau en considerar el propi territori com un determinant de la salut i per tant que en l'àmbit geogràfic es concentren una sèrie de determinants relacionats amb les condicions de vida, el medi ambient i

el treball que poden tenir un gran impacte en la salut poblacional, i que poden operar de forma distinta en les diferents àrees geogràfiques analitzades (42,43,47). La realització d'aquest enfocament comporta tenir en compte varis supòsits d'ordre teòric i metodològic: en primer lloc, la no idoneïtat de cercar les possibles causes de les desigualtats en salut en explicacions basades en factors de risc individual – sobretot explicacions de tipus biològic i de conducta – sinó en els determinants socials, és a dir, en el que la Comissió de Determinants Socials de la Salut de la OMS va anomenar les “causes de les causes”; i en segon lloc, el disseny i la realització de polítiques i intervencions per a reduir aquestes desigualtats no s'haurien de posar en marxa tan sols en l'àmbit sanitari o dels sistemes de sanitat sinó que caldria tenir molt en compte altres sectors de molta importància com són l'educació, les condicions d'ocupació i treball, l'habitatge, i els serveis socials, entre molts d'altres. A més a més, la incorporació de la component temporal no ha sigut àmpliament utilitzada en els estudis geogràfics de la salut especialment en àrees petites. L'estudi temporal suposa un important valor afegit a la informació i els resultats que es presenten, ja que permeten identificar aquelles àrees o regions que poden mantenir de forma consistent un alt risc de mortalitat, així com haver experimentat una millora o un retrocés en la mortalitat al llarg del temps. Això també permet avaluar l'efectivitat de potencials intervencions portades a terme sobre la població en determinats territoris per a reduir les desigualtats en salut (17,18).

En relació als motius pràctics, cal destacar en primer lloc perquè no és factible avui en dia analitzar les desigualtats en la salut amb dades provinents dels registres individuals. Així per exemple, degut a la poca exhaustivitat en la declaració de l'ocupació en els registres de defunció, no és possible estudiar adequadament la distribució segons la classe social en indicadors tant fonamentals com són la mortalitat o l'esperança de vida al néixer (32). En segon lloc, perquè les dades de mortalitat són una alternativa molt adient quan els indicadors d'exposició i d'efecte no estan disponibles (32). Per exemple, el registre de malalties professionals a Espanya tot i ser l'únic sistema oficial de vigilància de patologies d'origen laboral a nivell nacional, resulta molt insuficient per a valorar l'impacte d'aquestes malalties (187) i subestima en gran mesura l'impacte de la mortalitat per exposicions laborals (188). Tanmateix, al igual que esdevé en d'altres països europeus i d'altres parts del món, Espanya no disposa d'indicadors poblacionals que permetin avaluar els riscos dels efectes adversos per a la salut associats amb l'exposició a agents ambientals i laborals (189). En darrer lloc, cal destacar també la importància dels anàlisis propis de l'epidemiologia geogràfica de la mortalitat per la seva potencial utilitat en la planificació sociosanitària i per ser un dels enfocaments epidemiològics de més elevada rentabilitat (cost-eficiència) (15,33,34).

Una de les principals limitacions dels estudis ecològics i també una de les principals raons utilitzades per menystenir aquests tipus d'estudis és la impossibilitat de realitzar inferències a nivell individual, quan aquest és l'objectiu d'estudi, corrent el risc de cometre l'anomenada "fal·làcia ecològica"; és a dir, quan es tracta de considerar que la relació observada a nivell grupal (per exemple, a nivell d'àrea geogràfica) també es produeix a nivell individual (190). No obstant, aquesta visió crítica sovint oblida l'existència d'incórrer en l'anomenada "fal·làcia atomista" que és l'error de considerar que les associacions a nivell individual (per exemple, amb un assaig clínic) pugin extrapolar-se a l'àmbit col·lectiu i social (191). En aquest sentit, cal remarcar doncs el valor que tenen els estudis ecològics al proporcionar informació molt important sobre els contextos espacial i social de les poblacions, és a dir, dels grups humans que configuren l'objectiu d'estudi de l'epidemiologia (190).

Una altra qüestió a tenir en compte en la realització dels estudis ecològics, i especialment en els geogràfics, és la grandària de les àrees. Per un costat, treballar amb àrees geogràfiques de dimensió reduïda permet assolir una major homogeneïtat en les característiques socials de cadascuna de les àrees, i així expressar millor les característiques dels individus que habiten en elles; per altra banda, això també permet identificar patrons geogràfics d'interès que probablement restarien amagats si es treballés amb nivells de resolució més grans, com poden ser les províncies (192,193). No obstant això, quan es realitzen estimacions del risc relatiu de mortalitat en àrees petites, poden aparèixer problemes d'inestabilitat estadística, sobretot en aquelles àrees que presenten una població molt reduïda. En aquesta investigació, la creació prèvia d'àrees petites formades per municipis o agregats de municipis, amb una grandària mínima de població i amb un alt grau d'homogeneïtzació social (74), així com considerar estimacions basades en dades agregades en períodes de 9 anys, ofereixen una major estabilitat en les estimacions dels riscos relatius de mortalitat. Per altra banda, la utilització de models bayesians empírics permet minimitzar el problema relatiu a la inestabilitat estadística de les estimacions que encara pot existir en àrees especialment poc poblades. L'enfocament de tipus empíric bayesià ha estat reconegut per la majoria d'autors com una de les millors alternatives metodològiques existents per estimar dels riscos relatius de mortalitat en àrees petites (194).

Igualment, com en qualsevol altre investigació epidemiològica, cal tenir en compte diverses consideracions sobre la qualitat de les dades. En primer lloc, a Espanya el registre de mortalitat és la font estadística més exhaustiva sobre salut en àrees geogràfiques petites. Per això, les dades de mortalitat constitueixen un recurs gairebé únic amb el que es poden obtenir amb facilitat indicadors en àrees petites raonablement comparables en llargs períodes de temps. A

Espanya, la recollida i codificació dels certificats de defunció segueix les recomanacions de la Organització Mundial de la Salut (OMS). Segons han mostrat varis estudis, la qualitat de les estadístiques de mortalitat és en general de bona qualitat, comparable a la d'altres països europeus avançats (169,170). D'altra banda, d'acord amb un estudi preliminar realitzat a Espanya, és esperable que hi hagi petites diferències en la correspondència entre la novena i la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE), aquesta última posada en marxa a Espanya a partir del 1999. No obstant això, en línies generals, els resultats són coincidents amb d'altres estudis realitzats en altres països (195). En segon lloc, donat que el procés de codificació està descentralitzat a cada comunitat autònoma podria existir certa variabilitat en la classificació de les causes i així originar-se una sobreestimació o subestimació de la mortalitat per determinades causes. No obstant això, l'Institut Nacional d'Estadística (INE), que és el principal proveïdor de les dades de mortalitat a Espanya, estableix una sèrie de criteris estandarditzats de classificació de la causa de defunció per a controlar la seva possible variabilitat (196). I respecte les dades de població, l'oficina central del INE recull, processa i elimina els identificadors de les dades censals, assegurant així la qualitat i confidencialitat de la informació. A més a més, és important indicar que el cens és la única font amb dades socioeconòmiques vàlides i comparables amb cobertura completa de la població espanyola en àrees petites (197).

En un altre sentit, les mesures tradicionals de risc basades en la mortalitat són insuficients per a realitzar una descripció rigorosa de la salut de la població o per a avaluar els resultats de les polítiques socials i de salut, sobretot en països com Espanya caracteritzat per tenir malalties i problemes de salut de caràcter crònic les quals no es tradueixen en mortalitat de forma immediata; és el cas, per exemple, de la major part de trastorns mentals, les malalties del sistema osteomuscular, algunes malalties del sistema respiratori com l'asma, i cada cop més, diversos tipus de neoplàsies malignes. Seria necessari, per tant, disposar de forma exhaustiva i completa, per les àrees geogràfiques petites d'altres tipus d'indicadors de salut com són: aquells que mesuren la morbiditat (per exemple, la incidència ó prevalença de determinades malalties o els ingressos hospitalaris) i la qualitat de vida (per exemple, els anys de vida ajustats per qualitat (QALY's) i per discapacitat (DALY's) (198); així com la mortalitat produïda en edats joves mitjançant, per exemple, els anys potencials de vida perduts (APVP) (199).

Per últim, tot i la importància dels diferents determinants de tipus socioeconòmic, laboral i ambiental en la producció de les desigualtats geogràfiques de mortalitat, sembla molt poc probable que aquests determinants operin de la mateixa forma entre les distintes àrees petites i/o

entre en els diferents grups de la població. En aquest sentit, caldria explorar d'altres enfocaments metodològics i dissenys d'estudi diferent dels analitzats en aquesta tesi els quals permetessin analitzar amb més detall i profunditat els mecanismes específics de producció de les desigualtats en salut. Per exemple, es podria incorporar elements de la metodologia qualitativa la qual permetria a part de generar hipòtesis que més tard poden ser confirmades o no a través de la investigació quantitativa epidemiològica i ajudar a construir mesures més sofisticades dels fenòmens socials, explicar els resultats no esperats en els estudis epidemiològics, així com investigar aquelles parts que els mètodes quantitius no assoleixen, mitjançant l'abordatge de diferents tipus de preguntes (200). D'igual forma, en aquesta tesi doctoral s'ha explorat una de les diverses vies a través de les quals els factors laborals i ambientals afecten a la salut, i en particular, que produeixen un augment considerable en el risc de morir; no obstant, seria convenient explorar d'altres mecanismes, com per exemple, el probable paper que poden jugar condicions d'ocupació tant importants i de gran incidència en la salut com és la precarietat laboral (201).

7. CONCLUSIONS i RECOMANACIONS

7. CONCLUSIONS I RECOMANACIONS

En aquest apartat es presenten les principals conclusions derivades de la realització de la tesi doctoral, això com les seves recomanacions que se'n desprenen des d'una perspectiva de la recerca i també de l'acció en salut pública.

7.1. CONCLUSIONS

- L'agregat d'àrees geogràfiques petites amb un elevat risc de mortalitat per a totes les causes de mort observat al sud-oest d'Espanya durant el període 1987-1995, no ha millorat durant el període 1996-2004 sinó que, fins i tot ha empitjorat i, molt especialment entre les dones.
- El patró observat en la mortalitat general es reproduïx consistentment en les principals causes específiques de mort més importants, és a dir, aquelles que són més prevalent i de més importància en salut pública:
 - Més de la meitat de les causes específiques de mort analitzades presenten un risc de morir superior a Huelva, Sevilla i Cadis (HSC) en comparació amb la resta d'àrees petites d'Andalusia i d'Espanya, en ambdós sexes i als dos períodes temporals estudiats (1987-1995 i 1996-2004).
 - En les dones s'ha produït un augment significatiu en el risc de morir entre els 2 períodes al comparar HSC en relació a la resta de províncies d'Andalusia i la resta del territori espanyol. En canvi, en els homes aquest augment només s'ha observat en relació amb Espanya.
 - La consistència dels resultats obtinguts en moltes causes específiques de mort força diferents, als dos per sexes i als dos períodes temporals, mostrant sistemàticament uns majors riscos de mortalitat a les províncies de HSC, posa en evidència que l'elevada mortalitat existent és molt probablement conseqüència d'una combinació "tòxica" de factors socioeconòmics, laborals i ambientals.

- L'exposició a substàncies tòxiques, que conformen una part important dels determinants laborals i ambientals de la salut, està molt probablement jugant un paper rellevant en l'elevada mortalitat observada a HSC.

7.2. RECOMANACIONS

Les recomanacions que es deriven dels resultats d'aquesta tesi doctoral es poden dividir en dos grans àmbits d'actuació: en primer lloc, es presenta un conjunt de recomanacions orientades a millorar i ampliar la recerca científica actualment disponible sobre l'evolució, magnitud i origen de les desigualtats en salut al sud-oest d'Espanya; i en segon lloc, es formulen una sèrie de recomanacions per a planificar polítiques i intervencions de salut pública que permetran millorar la salut de la població i reduir les desigualtats en aquesta regió geogràfica.

7.2.1. Recomanacions per a la recerca

La complexitat d'estudi i la gravetat del problema de salut pública presentat en aquesta tesi doctoral fa palès la necessitat d'utilitzar altres dissenys i enfocaments teòrics i metodològics complementaris. En aquest sentit, les qüestions pendents en la recerca es poden dividir en dos grans grups: un primer grup que deriva directament dels resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral i per tant relacionades amb la recerca epidemiològica i geogràfica; i un segon grup més ampli que engloba tot l'àmbit de la recerca en salut pública.

Recerca epidemiològica i geogràfica

- Aquest tesi ha presentat una anàlisi geogràfica necessària per a descriure de forma exhaustiva i global la possible relació existent entre la mortalitat i l'exposició a causes de tipus socioeconòmic, laboral i ambiental, en les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis i en comparació amb la resta d'Andalusia i Espanya. Una futura línia de recerca hauria d'incloure dissenys d'estudi i metodologies més específiques, com ara per exemple, els estudis ecològics d'associació geogràfica o els dissenys epidemiològics multinivell, que permetin analitzar amb més detall les interaccions entre les condicions socials, laborals i mediambientals en aquesta regió geogràfica.
- Caldria posar en marxa estudis epidemiològics específics en les zones geogràfiques que presenten una pitjor situació de mortalitat i una major presència de factors de risc de

tipus socioeconòmic, laboral i ambiental com són, per exemple, les esmentades zones de la Ría de Huelva i el Campo de Gibraltar entre d'altres.

- En aquesta tesi s'ha utilitzat la mortalitat com a indicador fonamental de salut, donada la seva qualitat i disponibilitat en el nivell geogràfic analitzat. Caldria explorar, tanmateix, la distribució geogràfica i l'evolució temporal d'altres indicadors de salut, com per exemple, de morbiditat, qualitat de vida i salut percebuda, que poden també suposar problemes de salut molt importants.
- En aquest estudi, s'han utilitzat àrees geogràfiques construïdes a partir de municipis o agregats de municipis; caldria considerar però, nivells d'agregació inferior en les àrees geogràfiques analitzades, com per exemple, barris, districtes escolars, seccions censals, (fins ara parcialment estudiats en Atlas i altres estudis en algunes ciutats grans) per tal d'analitzar amb més detall la relació entre possibles determinants socioeconòmics, laborals i ambientals i els indicadors de salut.
- L'enfocament geogràfic utilitzat ha permès descriure i analitzar l'evolució temporal dels indicadors de salut i la seva distribució diferencial segons el territori. No obstant això, caldria explorar l'efecte d'altres determinants clau en l'anàlisi de les desigualtats socials en salut, com són la classe social, el gènere i la immigració, entre d'altres.

Recerca en salut pública

- Per a poder entendre de forma complerta, la configuració de les evidències obtingudes sobre la pitjor situació de mortalitat al sud-oest espanyol i la seva complexa relació amb els factors socioeconòmics, laborals i ambientals, caldria posar en marxa un conjunt d'estudis transdisciplinars, que integrin disciplines científiques com són la història, la sociologia, l'economia i la politologia, emprant dissenys i enfocaments teòrics i metodològics (qualitatius i quantitius) complementaris als que provenen de l'epidemiologia.

7.2.2. Recomanacions per a l'acció política i de salut pública

Tot i no se exhaustives ni estar suficientment desenvolupades, a continuació es proposen diverses recomanacions generals que es desprenen de la recerca feta en l'àmbit de les polítiques i accions de salut pública; aquestes recomanacions poden contribuir de forma més equitativa i cost-eficient a millorar la salut general de la població i reduir les desigualtats de salut existent al sud-oest d'Espanya.

Transferència de coneixement dels resultats de recerca i visibilització i reconeixement de la problemàtica en salut al sud-oest d'Espanya

- Aquesta tesi ha permès aprofundir en un important problema de salut pública a la zona sud-oest d'Espanya el qual requereix una solució sociosanitària urgent i global. En aquest sentit, caldria redistribuir de forma més adient els recursos econòmics, materials i humans per tal de:
 - Difondre i donar visibilitat a la informació obtinguda sobre aquest problema de salut no només en l'àmbit acadèmic i dels professionals de salut, sinó també entre la població general, els agents socials, els grups ecologistes i els moviments cívics, veïnals o de malalts, entre d'altres;
 - Garantir el seguiment i estudi amb profunditat d'aquest problema de salut de forma sostinguda al llarg del temps.
 - Diagnosticar i avaluar de manera més eficient, la situació de salut i els seus possibles factors determinants en aquesta regió geogràfica; comptant des del seu inici i en totes les seves fases amb els diferents agents socials implicats i garantint la participació ciutadana.
- Aquesta tesi s'ha centrat en la realització d'un estudi epidemiològic geogràfic sense tractar altres aspectes relacionats de tipus sociològic, històric o polític, de gran importància per entendre la generació de coneixement i la seva divulgació a l'opinió pública. Nogensmenys, atesos els més o menys coneguts interessos existents entre la gran indústria, els governants, els principals sindicats, i altres institucions socials que han propiciat en bona mesura la negació, ocultació o minimització d'un important

problema de salut pública al sud-oest d'Espanya, molt sovint legitimant-se amb la realització d'estudis propis i, en alguns casos, infravalorant els estudis realitzats per científics independents (202), creiem necessària la creació d'un comitè científic internacional i independent que promogui la realització d'estudis epidemiològics i de salut pública de caire "transdisciplinar" que es puguin donar a conèixer a l'opinió pública amb total transparència.

Sistemes d'informació i vigilància

- Caldria promoure la creació de sistemes d'informació de salut amb dades procedents d'indicadors de morbi-mortalitat, salut percebuda, benestar i qualitat de vida que proporcionin dades actualitzades, contínues, completes, estandarditzades i accessibles per a fer una valoració global de l'estat de salut de la població en aquesta zona geogràfica i la seva comparació amb altres territoris. Aquests registres haurien de recollir també en forma sistemàtica i el més exhaustiva possible indicadors sobre els determinants socials i les desigualtats socials i geogràfiques en la salut.
- Caldria impulsar la creació de programes específics de vigilància, detecció i tractament de les malalties, i molt especialment d'aquelles que puguin estar relacionades amb les fonts potencials de contaminació laboral i ambiental a les províncies de Huelva, Sevilla i Cadis tals com són per exemple l'asma, els càncers, les al·lèrgies o les alteracions del neurodesenvolupament.

Planificació de polítiques i intervencions de salut pública

- Malgrat no disposar d'un diagnòstic complet sobre la situació de salut de la població i els seus determinants, l'evidència disponible, fa necessària que les administracions públiques apliquin l'anomenat "principi de precaució" en salut, realitzant sense retard una pla integral d'acció preventiva de salut pública en la regió del sud-oest d'Espanya.
- Per a la implantació integral d'aquest programa de salut pública, és fa indispensable establir estratègies d'intervenció de caràcter intersectorial i no tant sols en el camp de la salut, les quals s'han de recolzar amb el coneixement disponible sobre els determinants de la salut. Així per exemple, caldria portar a terme:

- Polítiques de salut laboral que fomentin models de producció menys contaminants i, que al mateix temps assegurin la creació de més i millors llocs de treball, més justos i dignes en relació als salaris i les condicions laborals, així com també una millora en els drets dels treballadors i les treballadores.
 - Polítiques de medi ambient que afavoreixin entorns i “estils de vida” més saludables mitjançant per exemple de la construcció i millora en l’accessibilitat als espais públics (parcs i jardins, vies verdes o transport); o bé de programes de promoció i educació de la salut a les escoles; així com també mitjançant el control i tractament adequat de la contaminació ambiental (soroll, substàncies químiques o gasos).
 - Polítiques socials que permetin reduir la pobresa i la desigualtat social, oferir majors oportunitats educatives, combatre la desocupació i augmentar la protecció social de les classes més desfavorides.
- És fonamental avaluar sistemàticament l’efectivitat i eficiència de les polítiques públiques dirigides a millorar la salut pública, així com impulsar l’avaluació del impacte en la salut de les intervencions (polítiques, programes o projectes) (203).
 - En la planificació, posta en marxa i avaluació de totes les intervencions i polítiques es fa imprescindible la implicació activa de tots els nivells de govern i la participació dels professionals i la societat civil mitjançant els grups socials més actius i implicats.

ANNEXES

Annex 1. Descripció dels principals contaminants i el seu impacte en la salut

Metalls pesants:

Los metalls pesants són un grup de elements químics que presenten una densitat alta y toxicitat pels éssers vius. Aquests metalls formen part de l'escorça terrestre en diferents proporcions i poden arribar als ecosistemes aquàtics per diferents vies, ja sigui de forma natural i sense la intervenció de l'home o bé degudes a l'activitat humana (204). Aquests tipus de metalls són perillosos perquè tendeixen a bioacumular-se (s'acumulen al teixit corporal al llarg de la vida del organisme i poden presentar concentracions superiors a les presents en el medi ambient) i perquè no són ni biològicament ni químicament degradables. La contaminació del medi aquàtic per la presència dels metalls pesants pot donar-se tant en els sediments, com en les plantes i organismes que hi habiten. A més a més, el seu traspàs per la cadena tròfica pot provocar que els nivells tròfics superiors acumulin més quantitat de metall que els inferiors i, per tant, estiguin bioamplificant o biomagnificant la quantitat de metall acumulada. Aquests dos efectes afavoreixen el seu efecte tòxic i la capacitat de provocar efectes a llarg termini, fins i tot sota concentracions ambientals no extremadament elevades. A més a més, la transferència de metalls a través de la cadena tròfica pot afectar a la salut de les persones (205). L'exposició a aquests elements està relacionada amb problemes de salut com ara retards en el desenvolupament del fetus i durant la infància, l'aparició de determinats tipus de càncer com per exemple càncer de pulmó o leucèmies i també problemes renals (206,207).

Contaminació atmosfèrica:

El material particulat (PM) és un dels contaminants atmosfèrics més complexos pel que fa a les seves característiques físico-químiques, per la seva interacció amb altres contaminants i pels seus efectes sobre la salut humana (probablement deguts a les partícules amb fracció ultrafina, de grandària inferior a 50nm) i interrelació amb els ecosistemes i el clima. Les partícules atmosfèriques poden classificar-se en funció del seu mecanisme de formació, com a partícules primàries, aquelles que són abocades directament a l'atmosfera des de la font d'emissió o com a partícules secundàries, que s'originen a partir de les emissions dels seus precursors gasosos. També es poden classificar segons si l'origen és natural o antropogènic (129,208). Els efectes del material particulat atmosfèric sobre la salut és molt ampli però es produeixen sobretot en el sistema respiratori i cardiovascular i van des d'un augment en la mortalitat total i per causes

aquestes dues causes específiques a les alteracions del funcionalisme pulmonar, passant per un increment en el nombre de visites mèdiques i ingressos hospitalaris. Malgrat que pot afectar a tota la població, la susceptibilitat a la contaminació pot variar en funció de l'estat de salut i l'edat. És important destacar que el risc als efectes augmenta amb l'exposició i que hi ha poques proves que indiquin un llindar per sota del qual no produeixi cap efecte advers en la salut (209,210).

Compostos organoclorats:

Els compostos organoclorats (OC's) formen un grup molt divers de substàncies amb característiques físico-químiques i estructures molt diverses, tenint aplicacions tant en la indústria com en l'agricultura. Són components persistents i molt hidrofòbics, és a dir, amb una elevada mobilitat des del punt de vista medi ambiental, amb una gran capacitat de bioacumular-se en la cadena tròfica on poden produir efectes tòxics en major o menor grau. Entre els OC's destaquen per la seva vinculació amb la indústria, els bifenils policlorats (PCB's), l'hexaclorobenzé (HCB) i aquells que utilitzen PCB's com a pesticides (DDT, HCH, endosulfan, lindà, etc.) Estudis realitzats en nadons han demostrat una lleugera associació entre prenatal a PCB's i el creixement i el desenvolupament motor i cognitiu posterior. En adults, l'exposició a OC's s'ha vist associada amb diferents tipus de càncer com el de mama, malalties cardiovasculars i alteracions endocrines (sobretot alteracions en el sistema tiroide) (211,212).

Compostos orgànics volàtils:

Els compostos orgànics volàtils (COV's) inclouen una gran quantitat d'espècies químiques moltes d'elles tòxiques per a la salut o bé precursors d'oxidants fotoquímics; una gran quantitat són agents cancerígens. Les principals fonts de COV's estan relacionades directament o indirectament amb el petroli i els seus derivats. Entre els contaminants secundaris produïts, el més important en termes d'efectes adversos per a la salut humana i els ecosistemes és l'ozó. L'exposició a curt termini pot causar irritació en els ulls i les vies respiratòries, mal de cap, mareig i reaccions al·lèrgiques, entre d'altres símptomes. I l'exposició a llarg termini pot causar càncer, trastorns del sistema nerviós central, lesions al fetge i ronyons, trastorns reproductius i defecte de naixement (213,214).

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Health inequality: the UK's biggest issue. *Lancet*. 1997 Apr 26; 349(9060):1185.
2. Marmot M, Ryff CD, Bumpass LL, Shipley M, Marks NF. Social inequalities in health: next questions and converging evidence. *Soc Sci Med*. 1997 Mar; 44(6):901-10.
3. Chadwick E. Report on an Enquiry into the Sanitary Conditions of the Labouring Population of Great Britain. Edinburgh: University of Edinburgh Press, 1965 [ed. orig. 1842].
4. García Faria P. Insalubridad de las viviendas en Barcelona (Congreso de Ciencias Médicas, Barcelona, septiembre 1888). A: Capel H, Tatjer M, editors. Reforma social, serveis assistencials i higienisme a la Barcelona de final del segle XIX (1876-1990). Cent anys de Salut Pública a Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut. Ajuntament de Barcelona; 1991.
5. Department of Health and Social Security. Sharing Resources for Health in England: Report of the Resource Allocation Working Party. London: HM Stationery Office; 1976.
6. Department of Health and Social Security. Inequalities in health: Report of a Research Working Group. London; 1980.
7. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. *Int J Health Serv*. 1992; 22(3):429-45.
8. Switzerland. World Health Organization. Commission Social Determinants of Health (CSDH). Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponible a:
http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/index.html
9. Borrell C, Pasarín MI. The study of social inequalities in health in Spain: where are we? *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jul; 53(7):388-9.
10. Domínguez MF. Utilización de datos socioeconómicos censales de áreas pequeñas para el estudio de desigualdades sociales en salud [PhD thesis]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2002.
11. Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Health and deprivation. Inequality and the North. London: Routledge; 1988.

12. Marmot MG, Bobak M, Davey Smith G. Explanations for social inequalities in health. A: Amick BC, Levine S, Tarlov AR, Chapman Walsh D, editors. *Society & Health*. New York/Oxford: Oxford University Press; 1995.
13. Macintyre S. The Black Report and beyond: what are the issues? *Soc Sci Med*. 1997 Mar; 44(6):723-45. Review.
14. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*. 1991 Jun 8; 337(8754):1387-93.
15. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995; 16:61-81. Review.
16. Gatrell AC, Barley TC. Can GIS be made to sing and dance to an epidemiological tune? A: Proceedings of the International Symposium on Computer Mapping in Epidemiology and Environmental Health. Tampa: World Computer Graphics Foundation and the University of South Florida; 1995.
17. Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *BMJ*. 1996 Oct 5; 313(7061):863-6. Review.
18. Lawson A, Böhning D, Biggeri A, Lesaffre E, Viel J-F. Disease mapping and its uses. A: Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel J-F, Bertollini R, editors. *Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health*. Chichester, UK: John Wiley; 1999.
19. Benach J, Borrell C, editors. Informe dels CAPS i de la Fundació Jaume Bofill: Les desigualtats en la salut a Catalunya. Barcelona: Editorial Mediterrània; 2003.
20. Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Pennello GA, Hoover RN, Fraumeni JF. Atlas of Cancer Mortality in the United States; 1950-1994. NIH Publication no.99-4564. Washington: National Cancer Institute; 1999.
21. Blot WJ, Harrington JM, Toledo A, Hoover R, Heath CW Jr, Fraumeni JF Jr. Lung cancer after employment in shipyards during World War II. *N Engl J Med*. 1978 Sep 21; 299(12):620-4.
22. Blot WJ, Morris LE, Stroube R, Tagnon I, Fraumeni JF Jr. Lung and laryngeal cancers in relation to shipyard employment in coastal Virginia. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Sep; 65(3):571-5.

23. Pickle LW. A history and critique of U.S. mortality atlases. *SpatSpatiotemporal Epidemiol.* 2009 Oct; 1(1):3-17. Epub 2009 Jul 30.
24. Pickle LW, Mungiole M, Jones GK, White AA. Atlas of United States mortality. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 1996.
25. Dorling D. Death in Britain. Bristol: Joseph Rowntree Foundation; 1997.
26. Shaw M, Thomas B, Davey Smith G, Dorling D. The Grim Reaper's; road map: An atlas of mortality in Britain. Bristol, UK: Policy Press; 2008.
27. Luppi G, Camnasio M, Benedetti G, Covezzi I, Cislighi C. L'atlante italiano di mortalità a livello comunale. *Epidemiol Prev.* 1995; 19(63): 132-41.
28. Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Health and deprivation. Inequality and the North. London: Croom Helm; 1988.
29. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2001; 55(10): 693-700.
30. Fone DL, Dunstan F. Mental health, places and people: a multilevel analysis of economic inactivity and social deprivation. *Health Place.* 2006; 12(3):332-44.
31. Catalán-Reyes MJ, Galindo-Villardón MP. [Use of multilevel models in health research]. *Gac Sanit.* 2003; 17 Suppl 3:35-52. Review.
32. Benach J, Borrell C, editors. Informe dels CAPS i de la Fundació Jaume Bofill: Evolució de les desigualtats en la salut a Catalunya. Barcelona: Editorial Mediterrània; 2005.
33. Benach J, Borrell C, Chamizo H. Capítulo 5. Desigualdades sociales en mortalidad en áreas pequeñas en España. A: Catalá FJ, De Manuel E, editors. Informe SESPAS 1998: la salud pública y el futuro del estado del bienestar. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1998.
34. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect.* 2004 Jun; 112(9):998-1006. Review.
35. Elliot P, Cuzick J, English D, Stern R, editors. Geographical and environmental epidemiology. Methods for small area studies. New York: Oxford University Press; 1992.

36. Pearce J, Dorling D. Increasing geographical inequalities in health in New Zealand, 1980-2001. *Int J Epidemiol*. 2006 Jun; 35(3):597-603. Epub 2006 Feb 2.
37. Davey Smith G, Dorling D, Mitchell R, Shaw M. Health inequalities in Britain: continuing increases up to the end of the 20th century. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:434–35.
38. Shaw M, Gordon D, Dorling D, Mitchell R, Smith GD. Increasing mortality differentials by residential area level of poverty: Britain 1981–1997. *Soc Sci Med* 2000; 51:151–53.
39. Cummins S, Curtis S, Diez-Roux AV, Macintyre S. Understanding and representing 'place' in health research: a relational approach. *Soc Sci Med*. 2007 Nov; 65(9):1825-38. Epub 2007 Aug 13.
40. Duncan C, Jones K, Moon G. Do places matter? A multi-level analysis of regional variations in health-related behaviour in Britain. *Soc Sci Med*. 1993 Sep; 37(6):725-33.
41. Jones K, Duncan C. Individuals and their ecologies: analyzing the geography of chronic illness within a multilevel modelling framework. *Health Place*. 1995; 1(1):27-40.
42. Macintyre S, Maciver S, Sooman A. Area, class and health: should we be focusing on places or people? *J Soc Policy*. 1993; 22:213–234.
43. Mitchell R, Gleave S, Lynch K, Joshi H, Wiggins RD, Bartley M . Health: who you are or where you live?. A: ESRC Health Variations Programme Newsletter, Issue 2; 1998.
44. Macintyre S. What are spatial effects and how can we measure them? A: Dale A, editor. *Exploiting national survey data: the role of locality and spatial effects*. Manchester: Faculty of Economic and Social Studies, University of Manchester; 1997.
45. Macintyre S, Ellaway A, Cummins S. Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? *Soc Sci Med*. 2002 Jul; 55(1):125-39. Review.
46. Diez Roux AV. Invited commentary: places, people, and health. *Am J Epidemiol*. 2002 Mar 15; 155(6):516-9.
47. Diez Roux AV. Investigating neighborhood and area effects on health. *Am J Public Health*. 2001 Nov; 91(11):1783-9. Review.

48. Diez Roux AV. Conceptual approaches to the study of health disparities. *Annu Rev Public Health*. 2012 Apr; 33:41-58. Epub 2012 Jan 3. Review.
49. Kaplan GA, Pamuk ER, Lynch JW, Cohen RD, Balfour JL. Inequality in income and mortality in the United States: analysis of mortality and potential pathways. *BMJ*. 1996 Apr 20; 312(7037):999-1003. Erratum in: *BMJ* 1996 May 18; 312(7041):1253.
50. Curtis S, Jones I. Is there a place for geography in the analysis of health inequality? *Sociol Health Illn*. 1998; 20: 645-72.
51. Gatrell AC. *Geographies of health: An introduction*. Massachusetts: Blackwell Publishers Ltd.; 2002.
52. Ellaway A, Macintyre S. You are where you live. Evidence shows that where we live has a significant impact on our mental health. *Ment Health Today*. 2004 Nov; 33-5.
53. Frohlich KL, Potvin L, Gauvin L, Chabot P. Youth smoking initiation: disentangling context from composition. *Health Place*. 2002 Sep; 8(3):155-66.
54. Frohlich KL, Potvin L, Chabot P, Corin E. A theoretical and empirical analysis of context: neighbourhoods, smoking and youth. *Soc Sci Med*. 2002 May; 54(9):1401-17.
55. O'Campo P, Dunn JR, editors. *Rethinking Social Epidemiology: Towards a Science of Change*. Dordrecht: Springer; 2012.
56. Costa J. *Desigualtats en la mortalitat en els barris de Barcelona: la seva relació amb l'atur, l'analfabetisme i la categoria professional [PhD thesis]*. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1989.
57. Borrell C, Plasència A, Pasarín I, Ortun V. Widening social inequalities in mortality: the case of Barcelona, a southern European city. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51(6): 659-67.
58. Pasarín I, Borrell C, Plasència A. ¿Dos patrones de desigualdades sociales en mortalidad en Barcelona? *Gac Sanit*. 1999; 13: 431-40.
59. López-Abente G, Escolar A, Errezola M. *Atlas del cáncer en España*. Vitoria-Gasteiz: Gráficas Santamaría, S.A; 1984.

60. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abraira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992. Madrid: Fundación Científica de la Asociación Española contra el cáncer; 1996.
61. Escolar A, López-Abente G. Atlas del cáncer de la provincia de Cádiz 1975-1979. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Servicios Sociales. Informes Técnicos, nº8; 1989.
62. Navas JL, Fernández-Crehuet R, de Irala J, Serrano A, Pelayo A. [Mortality due to suicide in Spain: associated socioeconomic and environmental factors]. Aten Primaria. 1997 Mar 31; 19(5):250-6. Spanish.
63. Dominguez-Berjon MF, Benach J, Garcia-Arcal MD, Borrell C. Infant and perinatal mortality in Spain 1981-1991: interprovincial variations in Autonomous Communities with extreme economic levels. Eur J Epidemiol. 1999; 15(8): 723-9.
64. España. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Vice consejería, Servicio de Información y Evaluación Sanitaria. Estadísticas vitales, distribución espacial y tendencia de la mortalidad por cáncer y otras causas Andalucía, 1976-1996. Sevilla: Junta de Andalucía; 1998. Disponible a: <http://www2.uca.es/hospital/AtlasAnda/indice.htm>.
65. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abraira V, editores. Atlas de Mortalidad por Cáncer y Otras Causas España 1975-1986. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de Epidemiología del Cáncer; 1997. Disponible a: <http://www2.uca.es/hospital/atlas/introduc.html>.
66. Benach J, García MD, Chamizo H, Borrell C, Roig A. Desigualdades sociales en la mortalidad en España (1990-1992). A: Navarro V, Benach J. Desigualdades sociales en salud en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
67. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Sáez M, Pasarín MI. Material deprivation and leading causes of death by gender: evidence from a nationwide small area study. J Epidemiol Community Health. 2001; 55(4): 239-45.
68. Benach J, Yasui Y. Geographical patterns of excess mortality in Spain explained by two indices of deprivation. J Epidemiol Community Health. 1999; 53(7): 423-31.
69. Cano-Serral G, Azlor E, Rodríguez-Sanz M, Pasarín MI, Martínez JM, Puigpinós R, et al. Socioeconomic inequalities in mortality in Barcelona: a study based on census tracts (MEDEA Project). Health Place. 2009 Mar; 15(1):186-92. Epub 2008 Jun 3.

70. Nolasco A, Melchor I, Moncho J, García C, Verdú J, Caballero P et al. Mortality surveillance in cities: results in Valencia and Alicante, Spain. *Gac Sanit.* 2004; 18(1): 7-15.
71. Marín FJ, March JC. Desigualdades sociales en salud en la ciudad de Málaga. *Gac Sanit.* 1992; 6(32): 198-206.
72. Ruiz-Ramos M, Sánchez J, Garrucho G, Viciano F. Desigualdades en mortalidad en la ciudad de Sevilla. *Gac Sanit.* 2004; 18(1): 16-23.
73. Benach J, Urbanos RM. Capítulo 1: El estado de Salud y sus determinantes. Objetivo 1: lograr equidad. A: Álvarez C, Però S, editors. Informe SESPAS 2000: La salud pública ante los desafíos de un nuevo siglo. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2000.
74. Benach J, Yasui Y, Borrell C, et al. Atlas de mortalidad en áreas pequeñas en España (1978-1995). Barcelona: UPF/MSD; 2001.
75. Boix Martínez R, Aragonés Sanz N, Medrano Alberio MJ. [Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces]. *Rev Esp Cardiol.* 2003 Sep; 56(9):850-6.
76. Benach J, Daponte A, Borrell C, Artazcoz A, Fernández E. Las desigualdades en la salud y la calidad de vida en España. En: Navarro V, editor. *El Estado de Bienestar en España*. Madrid: Tecnos; 2004.
77. Benach J (coord), Martínez JM, Martín JC, Buxó M, Vergara M, Yasui Y, Clèries R, Borrell C, Espanyol E y grupo MEDEA. Atlas de mortalidad en municipios y unidades censales de España (1984-2004) / Atlas of mortality in Spanish municipalities and census tracts (1984-2004). Barcelona: Fundación BBVA, GREDS-EMCONET, UPF, 2012 (en premsa).
78. Benach J, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Yasui Y, Vergara M et al. Estudio geográfico de la mortalidad en España: Análisis de tendencias temporales en municipios o agregados de municipios. Bilbao: Fundación BBVA; 2007.
79. Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarín MI, Daponte A. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med.* 2004; 61(3):280-1.
80. Benach J, Muntaner C. Aprender a mirar la salud. Barcelona. *Cómo la desigualdad social daña nuestra salud*. Barcelona: El Viejo Topo; 2005.

81. Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
82. Wild CP. The exposome: from concept to utility. Int J Epidemiol. 2012 Feb; 41(1):24-32. Epub 2012 Jan 31. Review.
83. Benach J. La salud de todos y sus causas. La salud pública, la equidad y sus causas: ¿de qué depende nuestra salud? [internet]. 2012. Disponible a:
<http://mientrastanto.org/boletin-99/notas/observatorio-de-salud-1>.
84. Gordon D. An alternative ten tips for staying healthy [internet]. 1999. Disponible a:
<http://healthpolicysocialjustice.wordpress.com/linksarticles/tips-for-better-health/>.
85. [National Health Survey 1993]. Rev Sanid Hig Publica (Madr). 1994 Jan-Feb; 68(1):121-78. Spanish.
86. Cruz Rojo C, Almisas M. [Epidemiological analysis of mortality by causes in Bahía de Algeciras, Spain (2001-2005)]. Gac Sanit. 2009 Sep-Oct; 23(5):388-95.
87. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Plan integral de tabaquismo de Andalucía 2005-2010. Sistema sanitario público de Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía; 2005. Disponible a:
http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_tabaquismo/Plan_Integral_Tabaco.pdf.
88. Escolar A. Informe sobre Desigualdades y Salud en Andalucía (INDESAN). Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública de Andalucía, Puerto Real, Cádiz; 2008. Disponible a:
www.fadsp.org/pdf/INDESAN_1.pdf.
89. Evans RG. Introduction. A: Evans RG, Barer ML, Marmor TR, editors. Why are some people healthy and others not? The determinants of health of populations. New York: Aldine de Gruyter, 1994.
90. Pérez Moreno S. Análisis socioeconómico de la pobreza en las provincias españolas. Estudios de Economía Aplicada nº19; 2001.
91. Alcaide J, Alcaide P. Renta Nacional de España y su distribución provincial. Año 1995 y avances de 1996 a 1999. Bilbao: Fundación BBVA; 2001.
92. España. Fundación “La Caixa”. Servicios de estudios de “La Caixa”. Anuario Social de España, 2004. Barcelona: Fundación “La Caixa”; 2004.

93. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Pasarín MI, Martínez JM, Daponte A. The public health burden of material deprivation: excess mortality in leading causes of death in Spain. *Prev Med.* 2003 Mar; 36(3):300-8.
94. García-Pérez J, Boldo E, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al. Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health.* 2007 Mar 21; 7:40.
95. España. Junta de Andalucía. Consejería de Medio Ambiente. Inventario de emisiones a la atmósfera en la Comunidad Autónoma Andaluza año 2005. Sevilla: Junta de Andalucía; 2009. Disponible a:
http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/porta/web/menuitem.7e1cf46ddf59bb227a9ebe205510e1ca/?vgnextoid=bb6d2ec12b5a8110VgnVCM1000000624e50aRCRD&vgnnextchannel=a35b445a0b5f4310VgnVCM2000000624e50aRCRD&lr=lang_es.
96. Castelló V. Siniestralidad laboral. *Revista de treball, economia i societat.* 2003; 30:13-21. Disponible a:
http://www.ces.gva.es/pdf/trabajos/articulos/revista_30/art1-rev30.pdf.
97. Somarriba N, Pena JB. Un indicador sintético de calidad de vida laboral para las provincias españolas. *Revista Universitaria de Ciencias del Trabajo*, 6; 2007.
98. España. Junta de Andalucía. Consejería de Medio Ambiente. Plan de calidad ambiental de Huelva y su entorno. Sevilla: Junta de Andalucía; 2005. Disponible a:
http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/porta_web/web/temas_ambientales/planificacion_ambiental/Planes/Prevencion_y_calidad_ambiental/plan_calidad_huelva_2010_15/documento_pcahe2010_2015.pdf.
99. Sainz A, Grande JA, De La Torre ML. Characterization of heavy metal discharge into the Ría of Huelva. *Environ Int.* 2004; 30(4): 557-66.
100. Stenner RD, Nickless G. Heavy metals in organisms of the Atlantic Coast of S.W. Spain and Portugal. *Mar Pollut Bull.* 1975; 6(6): 89-92.
101. Tomás X, Obiols J, Peiró L, Riber L. La contaminación por metales pesados en agua de la Ría de Huelva. Barcelona: Afinidad; 1983.
102. Nelson CH, Lamothe PJ. Heavy metals anomalies in the Tinto and Odiel River and estuary system, Spain. *Estuaries.* 1993; 16(3A): 496-511.

103. Cabrera F, Conde B, Flores V. Heavy metals in the surface sediments of the tidal river Tinto (SW Spain). *Fresenius Environ Bull.* 1992; 1:400-5.
104. Fernández JC, Ruiz F, Galán E. Clay mineral and heavy metal distributions in the lower estuary of Huelva and adjacent Atlantic shelf, SW Spain. *Sci Total Environ.* 1997; 198(2): 181–200.
105. Sainz A, Grande JA, de la Torre ML. Analysis of the impact of local corrective measures on the input of contaminants from the Odiel river to the Ría of Huelva (Spain). *Water Air Soil Pollut.* 2003; 144(1-4): 375-89.
106. Sainz A, Grande JA, de la Torre ML. Odiel River, acid mine drainage and current characterization by means of univariate analysis. *Environ Int.* 2003; 29(1): 51-9.
107. Pérez S. Las condiciones de vida en la población pobre en Andalucía. Informe General. Granada: Cáritas Regional de Andalucía; 1999.
108. España. Universidad Huelva. Observatorio local de empleo. Grupo de investigación Estudios Sociales e Intervención Social. Estudio sobre la Exclusión Social en la Provincia de Huelva. Huelva: Universidad de Huelva; 2002. Disponible a:
http://inclusion.sigadel.com/img_sistemas/estudio%20exclusion%20social%20en%20la%20provincia%20de%20Huelva.pdf
109. España. Consejo Económico y Social Ciudad de Huelva. Informe 2 sobre Pobreza y sobre la Exclusión Social en la ciudad de Huelva. Huelva: Consejo Económico y Social Ciudad de Huelva; 2001. Disponible a:
http://www.huelva.es/opencms/export/sites/default/ayunhuelva/galerias/consejo_economico_y_social/informes/2-012_Pobreza_y_Exclusi%20n_Social.pdf
110. López-González N, Borrego J, Carro B, Lozano-Soria O. Factores de enriquecimiento metálico en sedimentos holocenos del estuario del río Tinto (SO de España). *Geogaceta.* 2005; 37: 223–226.
111. Lozano-Soria O, Borrego J, López-González N, Carro B. Características geoquímicas y factores de enriquecimiento (FE) de los Sedimentos Estuarinos de la Costa de Huelva (SW España). *Geogaceta.* 2005; 38: 147–150.
112. Carro B, Borrego J, López-González N, Lozano-Soria O. Fraccionamiento de Fe y metales pesados en la Materia en Suspensión de la Ría de Huelva (SO de España). *Geogaceta.* 2005; 38: 155–158.

113. Sánchez-Rodas D, Luis Gómez-Ariza J, Giráldez I, Velasco A, Morales E. Arsenic speciation in river and estuarine waters from southwest Spain. *Sci Total Environ*. 2005 Jun 1; 345(1-3):207-17.
114. Sarmiento AM, Nieto JM, Casiot C, Elbaz-Poulichet F, Egal M. Inorganic arsenic speciation at river basin scales: the Tinto and Odiel rivers in the Iberian Pyrite Belt, SW Spain. *Environ Pollut*. 2009 Apr; 157(4):1202-9. Epub 2009 Jan 9.
115. Nelson CH, Lamothe PJ. Heavy metal anomalies in the Tinto and Odiel River and estuary system, Spain. *Estuaries*. 1993; 16:496-511.
116. Martín JE, Martínez-Aguirre A, Respaldiza MA, da Silva MF. Anthropogenic Contamination Analyzed by TTPIXE in Samples from the Odiel Salt Marsh at the SW Spain. *J Radian Nucl Chem*. 1997; 223(1-2):33-40.
117. Borrego J, Morales JA, de la Torre ML, Grande JA. Geochemical characteristics of heavy metal pollution in surface sediments of the Tinto and Odiel river estuary (southwestern Spain). *Environmental Geology*. 2002; 41:123-144.
118. Morillo J, Usero J, Gracia I. Partitioning of metals in sediments from the Odiel River (Spain). *Environ Int*. 2002 Sep; 28(4):263-71.
119. Cossa D, Elbaz-Poulichet F, Nieto JM. Mercury in the Tinto-Odiel estuarine system (Gulf of Cadiz): sources and dispersion. *Aquat Geochem*. 2001; 7:1-12.
120. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Informe VI. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
121. Morillo J, Usero J, Rojas R. Fractionation of metals and As in sediments from a biosphere reserve (Odiel salt marshes) affected by acidic mine drainage. *Environ Monit Assess*. 2008 Apr; 139(1-3):329-37. Epub 2007 Jun 13.
122. Rodríguez-Ariza A, Abril N, Navas JI, Dorado G, López-Barea J, Pueyo C. Metal, mutagenicity, and biochemical studies on bivalve molluscs from Spanish coasts. *Environ Mol Mutagen*. 1992; 19(2):112-24.
123. Rodríguez-Ariza A, Peinado J, Pueyo C, López-Barea J. Biochemical indicators of oxidative stress in fish from polluted littoral areas. *Can J Fish Aquat Sci*. 1993; 50:2568-2573.

124. Sarasquete C, González de Canales ML, Blasco J, Capeta da Silva D, Arellano JM, Gutierrez M. Histochemical distribution and accumulation of trace metals in the heart of green and normal *Crassostrea angulata* specimens from different southwest Spanish coasts. *Eur J Histochem.* 1997; 41(2):139-48.
125. Funes V, Alhama J, Navas JI, López-Barea J, Peinado J. Ecotoxicological effects of metal pollution in two mollusc species from the Spanish South Atlantic littoral. *Environ Pollut.* 2006 Jan; 139(2):214-23. Epub 2005 Jul 28.
126. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Informe II. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
127. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Informe I. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
128. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Informe V. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
129. Fernández R. Origen y características de las partículas finas y ultrafinas en el aire ambiente de Huelva [PhD thesis]. Huelva. Universidad de Huelva; 2011.
130. Querol X, Alastuey A, Viana MM, Rodríguez S, Artíñano B, Salvador P, et al. Speciation and origin of PM10 and PM2.5 in Spain. *Journal of Aerosol Science.* 2004; 35:1151–1172.
131. Querol X, Alastuey A, Rodríguez S, Viana MM, Artíñano B, Salvador P, et al. Levels of particulate matter in rural, urban and industrial sites in Spain. *Sci Total Environ.* 2004 Dec 1; 334-335:359-76.
132. Alastuey A, Querol X, Plana F, Viana M, Ruiz CR, Sánchez de la Campa A, et al. Identification and chemical characterization of industrial particulate matter sources in southwest Spain. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006 Jul; 56(7):993-1006.
133. Oliveira V, Gómez-Ariza JL, Sánchez-Rodas D. Extraction procedures for chemical speciation of arsenic in atmospheric total suspended particles. *Anal Bioanal Chem.* 2005 May; 382(2):335-40. Epub 2005 Apr 13.

134. Sánchez-Rodas D, Sánchez de la Campa AM, de la Rosa JD, Oliveira V, Gómez-Ariza JL, Querol X, et al. Arsenic speciation of atmospheric particulate matter (PM10) in an industrialised urban site in southwestern Spain. *Chemosphere*. 2007 Jan; 66(8):1485-93. Epub 2006 Nov 13.
135. Duker AA, Carranza EJM, Hale M. Arsenic geochemistry and health. *Environ. Int.* 2005; 31: 631-641.
136. Sánchez de la Campa AM, de la Rosa J, Querol X, Alastuey A, Mantilla E. Geochemistry and origin of PM10 in the Huelva region, Southwestern Spain. *Environ Res.* 2007 Mar; 103(3):305-16. Epub 2006 Sep 1.
137. Pérez-López R, Alvarez-Valero AM, Nieto JM. Changes in mobility of toxic elements during the production of phosphoric acid in the fertilizer industry of Huelva (SW Spain) and environmental impact of phosphogypsum wastes. *J Hazard Mater.* 2007 Sep 30; 148(3):745-50. Epub 2007 Jun 24.
138. Periañez R. Measuring and modelling temporal trends of ^{226}Ra in waters of a Spanish estuary affected by the phosphate industry. *Mar Environ Res.* 2005 Jul; 60(1):35-49.
139. Bolívar JP, García-Tenorio R, Mas JL, Vaca F. Radioactive impact in sediments from an estuarine system affected by industrial wastes releases. *Environ Int.* 2002 Mar; 27(8):639-45.
140. Martínez-Aguirre A, García-León M. The distribution of U, Th and ^{226}Ra derived from the phosphate fertilizer industries on an estuarine system in Southwest Spain. *Journal of Environ Radioact.* 1994; 22(2):155-177.
141. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Informe III. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
142. Respaldiza MA, Gómez-Camacho J, Martín JE, García-Tenorio R, Bolívar JP, da Silva MF. Anthropogenic contamination of an estuarine System evaluated by PIXE. *Nucl Instrum Methods Phys Res B.* 1996; 506-510.
143. France. Commission de Recherche et d'Information Indépendantes sur la Radioactivité (CRIIRAD). Controles radiológicos en HUELVA (España) N°07-117. Valence: CRIIRAD; 2007. Disponible a:
<http://www.criirad.org/actualites/dossiers%202007/huelva-gpce/informe07-117huelva.pdf>.

144. Alguacil J, Capelo R, González M, García T, Gómez-Ariza JL, Anglada J, et al. Dosis interna acumulada de uranio en trabajadores que realizan su actividad en las proximidades de la balsa de fosfoyesos de Huelva. A: XIII Congreso SESPAS; 2009 Mar 4-6; Sevilla, España.
145. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Informes del estudio sobre el diagnóstico ambiental y sanitario de la ría de Huelva. Ampliación Diciembre 2004. Madrid: Consejería de Medio Ambiente; 2005.
146. España. Universidad de Cádiz. Plan de Calidad Ambiental en el Campo de Gibraltar. Disponible a: <http://www2.uca.es/grup-invest/plan-campodegibraltar/>.
147. Serrano F, Cerbán MM, Foncubierta MJ, Holgado MJ, López P. A: Rodríguez J, Collado JC, editors. I Congreso de Ciencia Regional de Andalucía: umbral del siglo XXI; 1997 April 23-25; Jerez, Spain. P.910-942.
148. España. Cámara Oficial de Comercio Industria y Navegación del Campo de Gibraltar. Observatorio Socioeconómico de la Bahía de Algeciras. Indicadores de Desarrollo Sostenible del Área de la Bahía de Algeciras. Informe 2005. Algeciras: Cámara Oficial de Comercio Industria y Navegación del Campo de Gibraltar; 2005. Disponible a: http://www.camaracampodegibraltar.com/pdf/gema/INFORME_COMPLETO_DESARROLLO_SOSTENIBLE_2005.pdf.
149. España. Cámara Oficial de Comercio Industria y Navegación del Campo de Gibraltar. Observatorio Socioeconómico de la Bahía de Algeciras. Indicadores de Desarrollo Sostenible del Área de la Bahía de Algeciras. Informe 2007. Algeciras: Cámara Oficial de Comercio Industria y Navegación del Campo de Gibraltar; 2007. Disponible a: <http://www.camaracampodegibraltar.com/pdf/gema/informedesarrollosostenible.pdf>.
150. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
151. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Junio 2003. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
152. España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Diciembre 2003. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.

- 153.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Abril 2004. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 154.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Agosto 2004. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 155.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Abril 2005. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 156.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Septiembre 2005. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 157.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Informe final 2006. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 158.Directiva 2004/107/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2004 relativa al arsénico, el cadmio, el mercurio, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el aire ambiente, Diario Oficial de la CE, L 023, 26/01/2005 pp, 3-16.
- 159.España. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Escuela Andaluza de Salud Pública. Estudio sobre la exposición a metales pesados de la población del Campo de Gibraltar. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2006. Disponible a:
http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/metales_pesados_gibraltar.pdf.
- 160.España. Consejería de Medio Ambiente. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Diagnóstico de la situación ambiental del entorno del Campo de Gibraltar. Agosto 2006. Madrid: Consejería de Medio Ambiente.
- 161.España. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Escuela Andaluza de Salud Pública. Evaluación de la exposición a BTEX en la población del Campo de Gibraltar. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2008. Disponible a:
http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/programas_Informe_estudio_BTEX.PDF.

162. Morales-Caselles C. Caracterización de la calidad de sedimentos afectados por vertidos de petróleo: comparación entre casos de vertidos accidentales (impacto agudo) frente a derrames continuos (impacto crónico) [PhD thesis]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2007.
163. España. Universidad de Cádiz. Estudio de la Calidad Ambiental en el Campo de Gibraltar. Medio Ambiente Acuático y Contaminación Acústica. Segundo Informe. Puerto Real: Universidad de Cádiz; 2004. Disponible a: http://www2.uca.es/grup-invest/plan-campodegibraltar/Documentos/PCACG%20Fase%20I/Segundo%20Informe%20pdf/PCACG_SegundoInforme.pdf.
164. Morales-Caselles C, Kalman J, Riba I, DelValls TA. Comparing sediment quality in Spanish littoral areas affected by acute (Prestige, 2002) and chronic (Bay of Algeciras) oil spills. *Environ Pollut*. 2007 Mar; 146(1):233-40. Epub 2006 Nov 28.
165. Pacheco E. Al calor de las chimeneas [video digital]. Madrid: CERES; 2006.
166. EPA's clean Air Market Programs. United States: US Environmental Protection Agency. Disponible a: <http://www.epa.gov/acidrain/>.
167. España. Junta de Andalucía. Consejería de Medio Ambiente. Agencia de Medio Ambiente. Fundación Mapfre. Estudio de la influencia que el ruido industrial de los complejos industriales de las bahías de Cádiz y Algeciras tiene en su entorno más próximo, destacando la percepción que la población tiene del mismo. Sevilla: Junta de Andalucía; 1996.
168. Benach J, García MD, Donado-Campos J. GIS for Mapping Mortality Inequalities in Spain and its Socioeconomic Determinants. Constructing Regions using Small Areas. A: Proceedings of the International Symposium on Computer Mapping in Epidemiology and Environmental Health; 1995; Tampa, Florida (U.S.); 1997:314-22.
169. Benavides FG, Bolumar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health*. 1989; 79(10): 1352-4.
170. Regidor E. Sources of information on mortality and morbidity. *Med Clin (Bar)*. 1992; 99(5):183-187.
171. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the basics*. Gaithersburg: Aspen Publication; 2000.

172. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986; 73:13-22.
173. Clayton D, Kaldor K. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987, 43: 671-681.
174. Clayton D, Bernardinelli L. Bayesian methods for mapping disease risk. A: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editors. *Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
175. Procedure NLMIXED, SAS[®] version 8. SAS/STAT User's Guide. SAS Institute Inc., Cary NC; 1999.
176. Pinheiro JC, Bastes DM. Approximations to the Log-likelihood Function in the Nonlinear Mixed-effects Model. *J Comput Graph Stat*. 1995; 4:12-35.
177. Booth JG, Hobert JP. Standard errors of Prediction in Generalized Linear Mixed Models. *J Am Stat Assoc*. 1998; 93: 262-272.
178. López-Abente G, Aragonés N, Ramis R, Hernandez-Barrera V, Perez-Gomez B, Escolar-Pujolar A, et al. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health*. 2006 Jan 27; 6:17.
179. Aragonés N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, et al. Oesophageal cancer mortality in Spain: a spatial analysis. *BMC Cancer*. 2007 Jan 3; 7:3.
180. Vergara Duarte M, Benach J, Martínez JM, Buxó-Pujolràs M, Yasui Y. [Avoidable and nonavoidable mortality: geographical distribution in small areas in Spain (1990-2001)]. *Gac Sanit*. 2009 Jan-Feb; 23(1):16-22. Epub 2009 Jan 9. Spanish.
181. Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Vidal E, Gómez-Barroso D, et al. Municipal distribution of ovarian cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2008 Sep 12; 8:258.
182. García-Pérez J, López-Cima MF, Boldo E, Fernández-Navarro P, Aragonés N, Pollán M, Pérez-Gómez B, López-Abente G. Leukemia-related mortality in towns lying in the vicinity of metal production and processing installations. *Environ Int*. 2010 Oct; 36(7):746-53. Epub 2010 Jun 23.

183. García-Pérez J, Pollán M, Boldo E, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, et al. Mortality due to lung, laryngeal and bladder cancer in towns lying in the vicinity of combustion installations. *Sci Total Environ*. 2009 Apr 1; 407(8):2593-602. Epub 2009 Feb 1.
184. García-Pérez J, López-Cima MF, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Vidal E, et al. Mortality due to tumours of the digestive system in towns lying in the vicinity of metal production and processing installations. *Sci Total Environ*. 2010 Jul 15; 408(16):3102-12. Epub 2010 Apr 27.
185. McGovern V. Sex matters: exploring differences in response to exposures. *Environ Health Perspect*. 2003 January; 111(1): A24-A25.
186. Blair A, Zahm SH, Silverman DT. Occupational cancer among women: research status and methodologic considerations. *Am J Ind Med*. 1999 Jul; 36(1):6-17.
187. García M. ¿Y para cuándo las enfermedades profesionales? *Arch Prev Riesgos Labor*. 1999; 2:1-3.
188. García AM, Gadea R, López V. Estimación de la mortalidad atribuible a enfermedades laborales en España, 2004. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81:261-270.
189. Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Sunyer J, Kogevinas M, Ribas N, et al. Persistent toxic substances and public health in Spain. *Int J Occup Environ Health*. 2003 Apr-Jun; 9(2):112-7).
190. Pearce N. The ecological fallacy strikes back. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54:326-327.
191. Diez Roux AV. A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Aug; 56(8):588-94. Review.
192. Martínez JM. *Statistical Applications in Geographical Health Studies [PhD Thesis]*. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya; 2006.
193. English D. *Geographical epidemiology and ecological studies*. A: Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R, editors. *Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
194. Lawson AB, Biggeri AB, Boehning D, Lesaffre E, Viel J-F, Clark A, Schlattman P, Divino F. Disease mapping models: an empirical evaluation. *Stat Med*. 2000; 19:2217-41.

195. Ruiz M, Cirera Suárez L, Pérez G, Borrell C, Audica C, Moreno C, et al; Grupo COMPARA. Comparabilidad entre la novena y la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada a la codificación de la causa de muerte en España. *Gac Sanit.* 2002; 16:526-32.
196. Instituto Nacional de Estadística [Internet] INEbase/Estadística de Defunciones según la causa de muerte/Metodología. Metodología. Disponible a: <http://www.ine.es/daco/daco42/sanitarias/notaecm.htm>.
197. Instituto Nacional de Estadística [Internet] INEbase/Censos de Población/ Metodología. Metodología general. Disponible a: <http://www.ine.es/metodologia/t20/t203024366.pdf>.
198. Murray CJL, Lopez AD. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2002. A: Murray CJL, Lopez AD, editors. *The Global Burden of Disease and Injury Series. Vol.1.* Cambridge: Harvard University Press; 1996.
199. Last JM. *A dictionary of Epidemiology* (3rd ed). Oxford: Oxford University Press; 1995.
200. Popay J. Qualitative research and the epidemiological imagination: a vital relationship. *Gac Sanit* vol. 17 suppl.3 Barcelona 2003.
201. Benach J, Muntaner C, Solar O, Santana V, Quinlan M. Empleo, trabajo y desigualdades en salud: una visión global. Barcelona: Icaria editorial; 2010.
202. Benach J. El uso de estudios geográficos y algunas implicaciones para la salud pública: el ejemplo del suroeste español. Presentación en la XXVIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Valencia, 28 Octubre 2010.
203. Artazcoz L, Oliva J, Escribà-Agüir V, Zurriaga O. [Health in all policies, a challenge for public health in Spain. *SESPAS report 2010*]. *Gac Sanit.* 2010 Dec;24 Suppl 1:1-6. Epub 2010 Nov 13. Spanish. Erratum in: *Gac Sanit.* 2011 May-Jun;25(3):260.
204. Díaz J, Torreblanca A, del Ramo K. Presencia de metales en el medio acuático. A: Mas A y Azcue JM editores. *Metales en sistema biológicos. Introducción. Concepto de oligoelemento.* Barcelona: PPU; 1993.
205. Chapman D, Kimstach V. Selection of water quality variables. A: Champan D, ed. *Water quality assessments. A guide to the use of biota, sediments and water in environmental monitoring.* Second edition. London: E&FN Spon; 1996.

206. Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lidén C. Metals and women's health. *Environ Res.* 2002 Mar;88(3):145-55. Review.
207. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003; 68:167-82. Review.
208. Querol X. El material particulado atmosférico. A: Congreso Nacional de Medio Ambiente. Cumbre del desarrollo sostenible; 2006. Disponible a:
http://www.conama8.org/modulodocumentos/documentos/AEs/AE9/AE9_doc_XavierQuerol.pdf
209. Switzerland. World Health Organization. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponible a:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_spa.pdf.
210. Ballester Díez F, Tenías JM, Pérez-Hoyos S. [The effects of air pollution on health: an introduction]. *Rev Esp Salud Publica.* 1999 Mar-Apr; 73(2):109-21. Review. Spanish.
211. Projecte Infancia y Medio Ambiente (INMA). Contaminants ambientals. Els compostos organoclorats. Disponible a:
http://www.proyectoinma.org/que-afecta-a-salut/contaminantes-ambientales/ca_compuestos-organoclorados.html.
212. Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16; 93(10):768-76.
213. Rumchev K, Brown H, Spickett J. Volatile organic compounds: do they present a risk to our health? *Rev Environ Health.* 2007 Jan-Mar; 22(1):39-55. Review.
214. Air quality in Europe. Contaminación. Efectos sobre la salud. Disponible a:
http://www.airqualitynow.eu/es/pollution_health_effects.php.