

**Efectos de la fracción gruesa ($PM_{10-2.5}$) del material
particulado sobre la salud humana.
Revisión Bibliográfica
MINSAL**

Dr. Claudio Vargas R

Julio 2011

Índice

1. RESUMEN EJECUTIVO	3
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA REVISIÓN.	7
4. DEFINICIONES, CARACTERÍSTICAS Y GÉNESIS DEL MATERIAL PARTICULADO.....	8
5. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN DE CORTO PLAZO DE LA FRACCIÓN GRUESA SOBRE LA MORTALIDAD.	11
6. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN DE CORTO PLAZO DE LA FRACCIÓN GRUESA SOBRE LA MORBILIDAD.....	15
7. EFECTOS AGUDOS DE LAS TORMENTAS DE ARENA.....	19
8. ESTUDIOS DE EXPOSICIÓN HUMANA A CONCENTRACIONES AMBIENTALES Y CONCENTRADOS DE PARTÍCULAS AMBIENTALES (CAP)	20
9. EXPOSICIÓN CRÓNICA A MATERIAL PARTICULADO GRUESO Y MORTALIDAD	22
10. EFECTOS EN LA SALUD DEL FETO, NEONATO Y RECIÉN NACIDO.....	24
11. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS	25
12. ESTUDIOS EN CHILE.....	27
13. CONCLUSIONES	28
14. REFERENCIAS	30

1. RESUMEN EJECUTIVO

Esta revisión de la literatura está enmarcada en la discusión de la norma de calidad del aire para el material particulado en nuestro país. Los efectos en la salud provocados por la contaminación atmosférica cuentan con evidencia científica cada vez más incontrovertible, que proviene de una variedad de estudios epidemiológicos realizados tanto en el contexto poblacional como ocupacional, además de estudios toxicológicos y de exposición controlada en seres humanos. En especial para el material particulado se ha acumulado evidencia que apoya su relación causal con mortalidad prematura de causa cardiovascular, respiratoria y cáncer pulmonar, así como un sinnúmero de efectos en la morbilidad: aumento de las hospitalizaciones por cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, asma bronquial, EPOC, efectos sobre el peso al nacer, la tasa de prematuridad y otras. Como diversos efectos se producen tanto ante la exposición aguda como crónica hay consenso que se requiere regular ambos patrones temporales de exposición. La principal motivación de la presente revisión es evaluar nueva evidencia, y contrastar la antigua, en relación a los efectos en la salud humana de la exposición crónica y aguda al $PM_{10-2.5}$. El propósito de esta evaluación es que se revise críticamente la propuesta de derogar la norma anual de PM_{10} siguiendo la revisión del 2005 de la norma norteamericana.

Gran parte de la evidencia epidemiológica se ha encontrado evaluando el efecto en la salud del PM_{10} . Por esta razón, entre otras, la OMS estimó que era necesario normar las concentraciones ambientales del PM_{10} y $PM_{2.5}$ tanto para las exposiciones crónicas como las agudas. En esta revisión se pone un nivel de exigencia más alto: encontrar la evidencia de los efectos del material particulado grueso independientes de los efectos de la fracción fina.

La principal fuente de referencias fue PubMed de la National Library of Medicine del NIH, así como la bibliografía de la revisión reciente de la ISA y las recomendaciones de la OMS. Así mismo se revisaron las referencias citadas en los artículos de revisión u originales en busca de trabajos no encontrados en las búsquedas de PubMed.

La revisión se concentra en el período posterior al 2005, pero evalúa los trabajos de años anteriores considerados relevantes.

Se seleccionaron aquellos artículos en que hubiese una mención explícita al material particulado grueso.

El material particulado es una mezcla compleja de componentes con características físicas y químicas muy diversas que están determinadas por los mecanismos de su génesis. Este aerosol se forma a partir de partículas directamente emitidas a la atmósfera (particulado primario) o aquellas que se forman a partir de procesos de conversión gas-partículas (particulado secundario). Actualmente se reconocen al menos dos modos: el particulado fino y el particulado grueso que son evidentes en la distribución bimodal de la masa de partículas en función del tamaño. El particulado grueso comprende tanto partículas de origen natural como antropogénicas.

Las concentraciones son espacialmente más heterogéneas que las del particulado fino debido a la rápida precipitación al suelo de estas partículas que habitualmente son transportadas en la atmósfera desde algunos metros a pocos kilómetros. El particulado

grueso comprende polvo en suspensión o resuspendido de los caminos y de procesos industriales, construcción, y también un componente biológico en que destacan el polen, y fragmentos de bacterias que contienen lipopolisacáridos. A nivel urbano el desgaste de neumáticos, frenos y pavimento produce un material particulado ligado al tráfico vehicular. En los sectores rurales la actividad agrícola, la minería y el polvo proveniente de caminos no pavimentados junto a la acción del viento sobre la corteza terrestre adquieren mayor importancia.

Efectos de la exposición de corto plazo de la fracción gruesa sobre la mortalidad.

Se revisaron 17 estudios publicados en la literatura que analizan la asociación mortalidad diaria y niveles diarios de particulado grueso medido por métodos directos e indirectos. En general los estudios muestran que incrementos del particulado presentan un efecto en la mortalidad, en especial en ciudades con clima seco y altura. El estudio más grande realizado que comprende 47 ciudades norteamericanas encuentra un efecto estadísticamente significativo ajustado por particulado fino en mortalidad total, cerebrovascular y respiratoria del orden de 0.47 a 1.14% por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento en $\text{PM}_{10-2.5}$. Se puede concluir que hay evidencia epidemiológica creciente que apoya el efecto de la exposición aguda sobre la mortalidad diaria. Este consenso también se extiende a las agencias reguladoras.

Efectos de la exposición de corto plazo de la fracción gruesa sobre la morbilidad

Se revisaron 15 estudios publicados en la literatura que analizan diferentes indicadores de morbilidad con incrementos en la concentración diaria del $\text{PM}_{10-2.5}$. Hay heterogeneidad en los efectos reportados, siendo los estudios canadienses y uno en Barcelona los que muestran efectos adversos mayores. El estudio más grande que comprende 108 condados en Norteamérica encuentra un efecto estadísticamente no significativo. La medición indirecta de la exposición diaria puede sesgar las estimaciones hacia la nula. En conclusión la evidencia sugiere un efecto adverso del material particulado grueso sobre distintos indicadores de morbilidad aguda.

Efectos agudos de las tormentas de arena

Una serie de publicaciones recientes encuentran un efecto deletéreo, estadísticamente significativo, de la exposición a tormentas de arena en diferentes áreas geográficas, especialmente sobre la mortalidad.

Estudios de exposición humana a concentraciones ambientales y Concentrados de Partículas Ambientales (CAP)

Existen pocos estudios de exposición controlada en humanos a material particulado grueso y ellos reportan evidencia de efectos pro-inflamatorios, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y de la existencia de un estado pro-coagulante. Todos estos mecanismos pueden explicar la asociación del particulado grueso a los efectos agudos

encontrados en los estudios epidemiológicos. No hay estudios que examinen los efectos de la exposición crónica.

Exposición crónica a material particulado grueso y mortalidad

El estudio de Harvard de las seis ciudades encontró un efecto sugerente del particulado grueso sin alcanzar significancia estadística. El estudio de cohortes más grande realizado a la fecha, de la Sociedad Americana de Cáncer no encontró efectos significativos. Análisis más recientes, en diferentes cohortes, que han examinado explícitamente la asociación presentan resultados discordantes. En conclusión no hay evidencia suficiente para descartar un efecto de la exposición crónica al particulado grueso ni tampoco que sugiera con fuerza la asociación.

Efectos en la salud del feto, neonato y recién nacido

El grueso de los estudios epidemiológicos que apoyan la asociación entre efectos en la salud perinatal se han realizado con mediciones de PM_{10} .

Hay pocos estudios que examinen de manera específica los efectos del particulado grueso sobre la salud del feto y neonato lo que no permite establecer una asociación causal ni tampoco descartarla.

Estudios toxicológicos

Varios grupos han examinado en diferentes modelos experimentales, tanto en animales de experimentación como cultivos de líneas celulares los efectos de la exposición a material particulado grueso. Los estudios realizados en Europa y Norteamérica han encontrado efectos comparables al particulado fino e incluso superiores en igualdad de concentraciones. Estos estudios dan plausibilidad biológica a los estudios epidemiológicos que muestran asociación entre exposición aguda y efectos agudos en la salud. No se encontraron estudios experimentales con exposición crónica a la fracción gruesa.

En conclusión se ha acumulado evidencia suficiente a partir de estudios epidemiológicos que establece efectos en la salud en un amplio espectro de variables de resultado en salud de la exposición de corto plazo al particulado grueso. Esta asociación es concordante con evidencia experimental que identifica los mecanismos de daño: inflamación, estrés oxidativo, citotoxicidad, alteraciones de sistema nervioso autónomo y de la coagulación.

En relación a los efectos crónicos en la salud los estudios son menos numerosos y la evidencia es aún inconsistente. La evidencia actual por otra parte no permite descartar efectos importantes del particulado grueso en especial luego que se han identificado efectos agudos y mecanismos de daño. Es razonable esperar que nuevos estudios con una mejor caracterización cuantitativa y cualitativa de la exposición diluciden la cuestión.

2. Introducción

Esta revisión de la literatura está enmarcada en la discusión de la norma de calidad del aire para el material particulado en nuestro país. Los efectos en la salud provocados por la contaminación atmosférica cuentan con evidencia científica cada vez más incontrovertible, que proviene de una variedad de estudios epidemiológicos realizados tanto en el contexto poblacional como ocupacional, además de estudios toxicológicos y de exposición controlada en seres humanos. En especial para el material particulado se ha acumulado evidencia que apoya su relación causal con mortalidad prematura de causa cardiovascular, respiratoria y cáncer pulmonar, así como un sinnúmero de efectos en la morbilidad: aumento de las hospitalizaciones por cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, asma bronquial, EPOC, efectos sobre el peso al nacer, la tasa de prematuridad, etc. Una revisión extensa de esta evidencia, centrada preferentemente en estudios norteamericanos puede encontrarse en EPA, 2009 (1) El conocimiento se ha ido construyendo progresivamente, desplazando el escepticismo inicial e impulsando cambios regulatorios importantes que han llevado a un mejoramiento de la calidad del aire en muchas partes del mundo. Se ha comenzado también a reunir evidencia que estos cambios regulatorios y su consecuente mejoramiento en la calidad del aire han provocado beneficios en la salud humana (2, 3,7). Sin embargo, el progreso no ha sido lineal y ha contado con una gran oposición por parte una de la industria, especialmente en USA y también por la reacción pendular que provoca cierto voluntarismo en imponer normativas difícilmente alcanzables en los plazos pre-establecidos como ha ocurrido en Europa. En ambas realidades los avances se han acompañado de ocasionales retrocesos.

Una de las normas que fue derogada en USA es el estándar anual para el PM_{10} promedio, que no debiera ser superado en una media de tres años. La racionalidad de su derogación el 2006 fue que la incorporación de la norma para $PM_{2.5}$ tanto diaria como anual permitía proteger a la población de la exposición al material particulado fino, y que las normas para el PM_{10} debían estar basadas en la evidencia de daño a la salud provocada por el material particulado grueso ($PM_{10-2.5}$). Al momento de tal revisión la evidencia de efectos agudos por parte del material particulado grueso hacía razonable mantener la norma diaria de PM_{10} o sustituirla por una de material particulado grueso. Sin embargo, como no se encontró evidencia suficiente que apoyara la existencia de efectos crónicos provocados por el $PM_{10-2.5}$, se consideró apropiada su derogación. La principal motivación de la presente revisión es evaluar nueva evidencia, y contrastar la antigua, en relación a los efectos en la salud humana de la exposición crónica y aguda al $PM_{10-2.5}$. El propósito de esta evaluación es que se revise críticamente la propuesta de derogar la norma anual de PM_{10} .

Un buen punto de partida lo constituye la revisión de Brunekerf y Fosberg del 2005 (4) En estos últimos cinco años ¿hay nuevas evidencias que permitan ponderar con mayor precisión los efectos en la salud humana del material particulado grueso? ¿La evidencia anterior justificaba la derogación?

Gran parte de la evidencia epidemiológica se ha encontrado evaluando el efecto en la salud del PM_{10} . Por esta razón, entre otras, la OMS estimó que era necesario normar las

concentraciones ambientales del PM₁₀ y PM_{2.5} tanto para las exposiciones crónicas como las agudas. En esta revisión se pone un nivel de exigencia más alto: encontrar la evidencia de los efectos del material particulado grueso independientes de los efectos de la fracción fina.

3. Aspectos metodológicos de la revisión.

La principal fuente de referencias fue PubMed de la National Library of Medicine del NIH, así como la bibliografía de la extensa revisión reciente de la ISA (1). Así mismo se revisaron las bibliografías de los artículos de revisión u originales que citaban trabajos no encontrados en las búsquedas de PubMed. También se revisó el capítulo relativo a Material particulado de las guías para establecer normas de la OMS.

La revisión se concentra en el período posterior al 2005, pero evalúa los trabajos de cualquier año en que se examine en particular el papel del particulado grueso. Debe reconocerse que fue Schwartz en 1996 el primero que se preguntó en forma específica sobre cual fracción del material particulado concentraba el mayor efecto tóxico.

La estrategia de búsqueda combinó algunos MESH como “particulate matter toxicity”, “particulate matter adverse effects”, “particle size” y otros términos más específicos como “coarse particles”, “PM_{10-2.5}”. Se realizaron búsquedas dirigidas hacia los efectos en el embarazo y sistema reproductor. Un tema que recientemente ha llamado la atención de los investigadores son los efectos deletéreos de las tormentas de arena, por lo que se realizó una búsqueda dirigida. También se realizó una búsqueda dirigida a la bibliografía chilena a través de la búsqueda por autores que lideran grupos conocidos en investigación de efectos en salud.

Se seleccionaron todos los papers originales sobre efectos en salud en poblaciones humanas en que hubiese referencia específica al material particulado grueso o PM_{10-2.5}. Así mismo se seleccionaron artículos toxicológicos en que se evaluase la toxicidad del material particulado grueso. Se seleccionaron todos los artículos de revisión, editoriales o cartas al editor en que fuese tratado el tema del tamaño del particulado como elemento explicativo de su toxicidad o efecto en salud. Se seleccionaron artículos metodológicos que examinaran las particularidades de la investigación epidemiológica de los efectos del PM_{10-2.5}, en especial los aspectos relativos a la medición de la exposición. Se descartaron todos los artículos en que no se mencionara el particulado grueso, salvo aquéllos seminales o en que se presenta un punto conceptual relevante.

4. Definiciones, características y génesis del material particulado

El material particulado es una mezcla compleja de componentes con características físicas y químicas muy diversas que están determinadas por los mecanismos de su génesis(1,5,6) Este aerosol se forma a partir de partículas directamente emitidas a la atmósfera (particulado primario) o aquellas que se forman a partir de procesos de conversión gas-partículas (particulado secundario). Actualmente se reconocen al menos dos modos: el particulado fino y el particulado grueso que son evidentes en la distribución bimodal de la masa de partículas en función del tamaño. (Ver Fig 1) El particulado fino a su vez comprende al particulado ultrafino con diámetro aerodinámico menor a 0.1 micrón (que a su vez comprende el modo de nucleación y el modo de Aitken) y que constituyen en número la mayor parte de las partículas y el particulado de acumulación que representa el particulado por que va de 0.1 a 1 micrones y que se forma a partir de procesos de coagulación o condensación de ultrafino. A través de procesos de hidratación la masa de estas partículas puede crecer hasta 5 veces más. Ambas fracciones provienen predominantemente de procesos de combustión. Por último el particulado grueso habitualmente equivalente a más de 2.5 micrones de diámetro aerodinámico y que proviene predominantemente de procesos mecánicos de ruptura de sólidos. Como la energía para este proceso de ruptura aumenta conforme las partículas disminuyen en tamaño un límite natural para este particulado es de 1 micrón (Ver Figura 2) Podemos apreciar que estrictamente hay un rango de superposición entre ambos modos entre 1 y 3 micrones. Desde el punto de vista operacional la medición del componente de la fracción gruesa importante para la salud comprende aquellas partículas que pueden ser inhaladas, es decir que penetren el árbol respiratorio más allá de la laringe. Por tal razón las partículas en el rango entre 2.5 y 10 micrones se conocen como la fracción torácica gruesa o $PM_{10-2.5}$ y la menor a 2,5 micras de diámetro aerodinámico como fracción respirable ya que es capaz de llegar al alvéolo y eventualmente entrar al torrente circulatorio (proceso conocido como translocación y propio de la fracción ultrafina, en el cuál las partículas podrían llegar a otros órganos incluido el SNC). En realidad el límite de 10 μ para el particulado torácico corresponde a un límite apoyado por estudios dosimétricos. Sin embargo el límite de 2.5 μ se decidió en consideración a las limitaciones técnicas de los monitores en el momento que se implementó tal clasificación. Hay consenso que hasta 4 μ es posible que partículas lleguen a nivel de la interfase alvéolo capilar.

El particulado grueso comprende las partículas de origen natural y también de origen antropogénico.

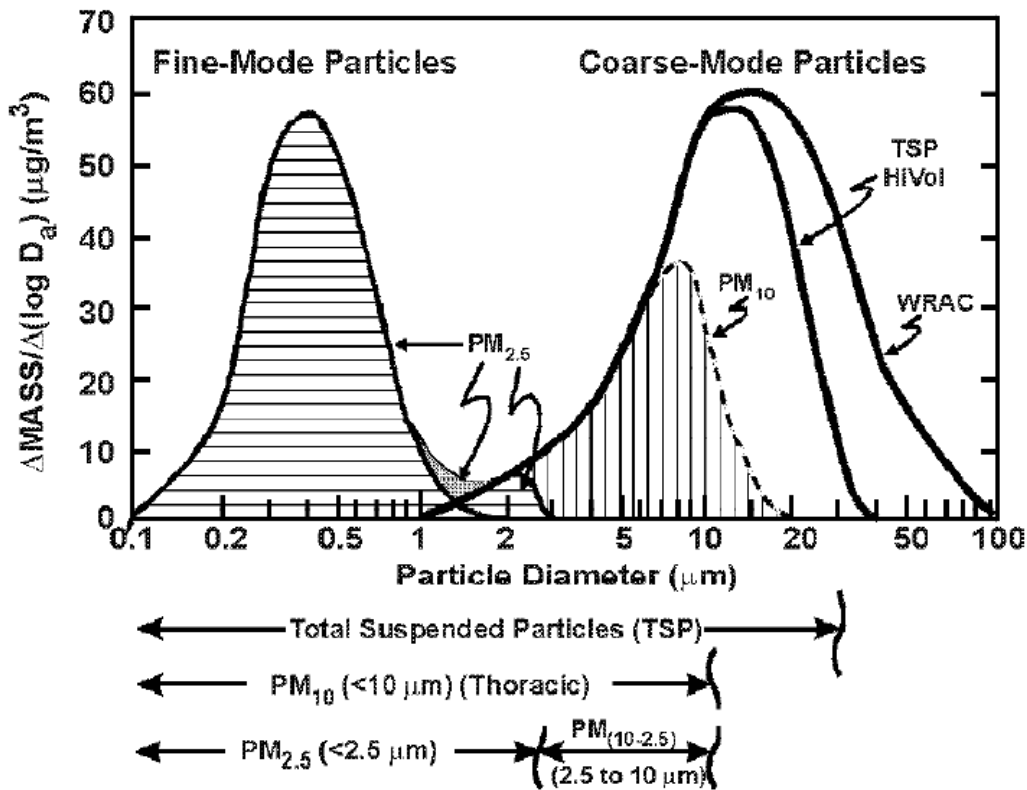


Figura 1 Representación esquemática de la distribución del particulado según diámetro en términos de masa (tomado de Wilson (5)).

Las concentraciones son espacialmente más heterogéneas que las del particulado fino debido a la rápida precipitación al suelo de estas partículas que habitualmente son transportadas en la atmósfera desde algunos metros a pocos kilómetros, quizá con la excepción de las tormentas de arena cuyas partículas más livianas pueden viajar varios cientos de kilómetros. El particulado grueso comprende polvo en suspensión o resuspendido de los caminos y de procesos industriales, construcción, y también un componente biológico en que destacan el polen, y fragmentos de bacterias que contienen lipopolisacáridos. También a nivel urbano el desgaste de neumáticos, frenos y pavimento produce un material particulado muy distinto al que proviene de procesos naturales de erosión. En los sectores rurales la actividad agrícola, la minería y el polvo proveniente de caminos no pavimentados junto a la acción del viento sobre la corteza terrestre adquieren mayor importancia. En la cercanía del mar se producen aerosoles con cantidades importantes de cloruro de sodio. Por último también en la combustión se liberan cenizas a partir de los materiales incombustibles (5,6). La Tabla 1 resume algunas características de ambos particulados. Para una caracterización de la fracción ultrafina véase el informe de la ISA (1).

Tabla 1 Caracterización de las fracciones del material particulado presente en el aire troposférico (traducción modificada de Wilson (5)).

	Particulado fino	Particulado grueso
Se forma a partir de:	gases	Sólidos grandes, gotas
Se forma a través de:	Reacciones químicas o vaporización. Nucleación, condensación sobre núcleos, y coagulación. Evaporación de gotitas de neblina y nubes en que se han disuelto gases	Disrupción mecánica (aplastamiento, molienda, abrasión de superficies, etc.). Evaporación de sprays. Suspensión de polvos
Están compuestas de:	Sulfato, nitrato, amonio, carbono elemental. Compuestos orgánicos como los HAP. Metales como plomo, cadmio, vanadio, níquel, cobre, zinc, manganeso, hierro)	Polvo resuspendido del suelo y las calles. Ceniza del carbón y petróleo. Óxidos de elementos de la corteza (sílice, aluminio, titanio y hierro). Sal, carbonato de calcio, polen, esporas de hongos, moho. Fragmentos de plantas y animales. Detritus del desgaste de los neumáticos
Solubilidad	Predominantemente solubles, higroscópico y delicuescente	Predominantemente insolubles y no higroscópicos
Fuentes	Combustión del carbón, petróleo, gasolina, diesel o madera. Procesos a altas temperaturas como fundiciones y siderúrgicas. SO	Resuspensión del polvo industrial y del suelo en carreteras y calles. Suspensión del suelo en minería, caminos no pavimentados. Fuentes biológicas. Construcción y demolición. Spray oceánico. Combustión de carbón y petróleo.
Vida media en la atmósfera	Días a semanas	Minutos a horas
Distancia de viaje	100 a 1000 km	1 a 10 km

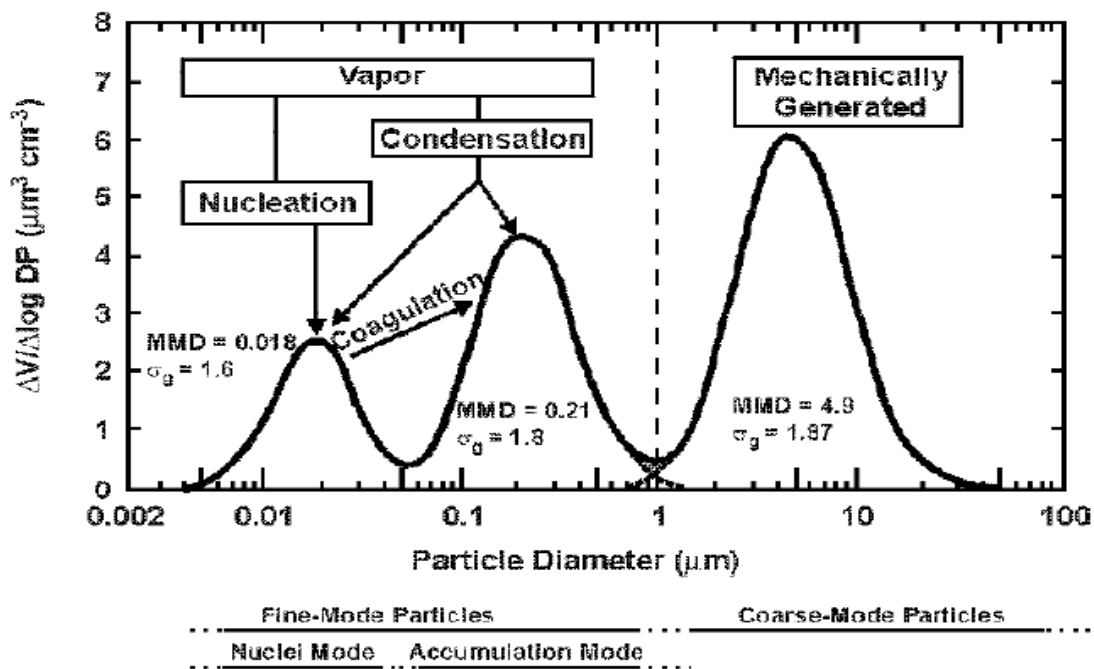


Figura 2. Esquema de la génesis del material particulado según Wilson (5)

5. Efectos de la exposición de corto plazo de la fracción gruesa sobre la mortalidad.

En la Tabla 2 se describen los estudios de series temporales y algunos de case-crossover que examinan la influencia del $PM_{10-2.5}$ en la mortalidad diaria. Hay al menos cinco nuevos estudios que se suman a los reportados por Brunekreef (4). En esa revisión se describen los estudios haciendo hincapié en que la mayoría no son significativos o pierden su significancia cuando se incorpora el $PM_{2.5}$ al modelo. Sin embargo podemos constatar que la mayoría de los estudios informan de incrementos en la mortalidad, pero muchos de ellos sin significancia estadística. Si bien no puede descartarse un sesgo de publicación (8), los estudios con mayor potencia muestran efectos significativos en el lado del efecto deletéreo. De los estudios que comprenden sólo una ciudad los más significativos son Santiago, Ciudad de México y Phoenix. En Santiago llama la atención que las partículas gruesas presentan menor estacionalidad que las finas e incluso los meses de verano superan el efecto de las finas sobre la mortalidad.

Es de especial interés el estudio multi-ciudades realizado por Zanobetti y Schwartz (9). En él se estudian 47 ciudades norteamericanas con datos de concentraciones diarias de PM_{10} y $PM_{2.5}$. La fracción gruesa se estima como la diferencia entre ambas (obteniendo el promedio cuando hay más de un monitor). Los resultados muestran asociaciones significativas para mortalidad por todas las causas no accidentales, mortalidad cardiovascular, mortalidad cerebrovascular y mortalidad respiratoria. El efecto es aproximadamente la mitad del efecto asociado al particulado fino y no se modifica sustancialmente en los modelos en que se incorporan ambos contaminantes. Hay heterogeneidad espacial en especial para el particulado grueso en comparación con el fino, con efectos mayores en el área continental seca. Malig (10) reporta un segundo estudio multi-ciudades que incluye nueve condados de California, en el que encuentra una asociación significativa entre particulado grueso y mortalidad diaria tanto cardiovascular como por todas las causas no externas. Además se muestra evidencia de un efecto mayor en los grupos socio-económicos más desprotegidos (hispanos y aquellos que no terminaron su enseñanza media). Por último concluyen que el control regulatorio del particulado grueso puede proveer importantes beneficios a la salud, y las políticas de control actuales debieran considerar estos riesgos potenciales y la eventualidad que grupos económicamente en desventaja puedan recibir una proporción mayor del impacto. El estudio de Pérez (11) usa un diseño de case-crossover y reporta por lo tanto ORs de una regresión logística condicional. Aun cuando los ORs sobre-estimen el efecto por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, el que se reporta es un orden de magnitud superior al del resto de los estudios y se aproxima a las estimaciones de los estudios longitudinales. No hay comentario en el artículo que explique esta circunstancia. Se analizó la naturaleza química de las fracciones capturadas por los diferentes filtros, encontrándose que el material particulado fino provenía principalmente de la combustión de derivados del petróleo y el grueso contenía, de acuerdo a la presencia de algunos metales, una proporción importante de materia proveniente del tráfico vehicular no relacionado a combustión, que se produce por el desgaste de frenos, neumáticos y pavimento. Esta situación se describe como propia de Barcelona.

En resumen se han acumulado un número sustancial de estudios que muestran asociación entre exposición de corto plazo a $PM_{10-2.5}$ y mortalidad total, cardiovascular y respiratoria. Esta asociación es robusta al ajuste por $PM_{2.5}$ y se encuentra a pesar que el error de

medición no diferencial del material particulado grueso sesga los coeficientes de efecto hacia la nula. Este error de medición tiene su origen en los métodos indirectos de estimación del $PM_{10-2.5}$ aplicados en muchos estudios, y por el hecho que la distribución espacial del particulado grueso es más heterogénea y por lo tanto es más difícil que la exposición poblacional sea adecuadamente representada por los monitores (12).

Finalmente destacar que la última revisión de la EPA en su informe ISA (1) concluye que hay evidencia sugerente de asociación causal entre la exposición de corto plazo a particulado grueso y mortalidad.

En conclusión hay evidencia epidemiológica creciente que apoya el efecto de la exposición aguda sobre la mortalidad diaria. Este consenso también se extiende a las agencias reguladoras.

Tabla 2 Estudios de series temporales y case crossover que relacionan material particulado grueso y mortalidad modificada de Brunekreef (ref)

Estudio	Lugar	End-point	N° de eventos aprox.	Medición de la fracción gruesa	Estimación de efecto incremento % por 10 µg/m ³	Modelo de dos contaminantes
Schwartz(13)	Seis ciudades USA	Total	190000	Directa	0.4(-0.1-1.0)	No reportado
Cifuentes(14)	Santiago, Chile	Total	186000	Directa	0.9(0.6-1.3)	0.1(-0.3-0.5)
Lipfert (15)	Filadelfia	Total		Directa	No significativo	No reportado
Burnett(16)	Ocho ciudades canadienses	Total	110000	Directa	0.8(0.0-1.6)	No efecto
Fairly(17)	Santa Clara, USA	Total	60000	Directa	1.3(-2.2-4.9)	-2.4(-9.0-4.8)
Anderson(18)	West Midlands, Reino Unido	Total	49000	Directa	-0.5(-3.8-2.0)	No reportado
Castillejos(19)	Ciudad de México	Total	30100	Indirecta	4.1(2.5-5.7)	4.0(2.0-6.0)
Villeneuve(20)	Vancouver, Canadá	Total Cardiovascular Respiratoria	28200	¿?	0.9(-1.7-3.6) 5.4(1.0-9.8) -1.4(-8.5-6.5)	No reportado
Lippmann(21)	Detroit/Michigan, USA	Total	25000	directa	1.1(-0.9-3.3)	No reportado
Ostro(22,22a)	Coachella, USA	Total Cardiovascular	21000	indirecta	0.5(-0.5-1.0) 1.0(0.5-2.0)	No reportado
Klemm(23)	Atlanta, USA	Total	8400	¿?	0.6(-4.5-6.4)	No reportado
Mar(24, 24a)	Phoenix, USA	Cardiovascular	4200	Indirecta	2.7(0.5-6.0)	No reportado
Malig(10)	Quince condados en California	Total Cardiovascular	107200 46000	Indirecta	0,7(-0,1-1,5) 1,3(0,1-2,5)	Disminuye precisión
Zanobetti(9)	47 ciudades en USA	Total Cardiovascular Infarto Miocard Cerebrovascular Respiratoria	5600000 para estudio completo (112 ciudades)	Indirecta	0.46(0.21-0.71) 0.32(0.00-0.64) -0.12(-0.80-0.56) 0.84(0.07-1.62) 1.16(0.43-1.89)	0.47(0.21-0.73) 0.29(-0.04-0.61) 0.04(-0.72-0.81) 0.71(0.02-1.41) 1.14(0.43-1.85)
Kan(25)	Shangai, China	Total Cardiovascular Respiratoria	79600	Indirecta	0.12(-0.13-0.36) 0.34(-0.05-0.73) 0.40(-0.34-1.13)	no
Wilson(26)	Phoenix, USA Anillo medio	Cardiovascular	No reportado	Indirecta	3.4 (1.0- 5.8)	no
Pérez(11)	Barcelona	Cardiovascular Cerebrovascular Respiratoria	20200	Directa	5.4(1.9-8.9) 8.7(1.8-16-1) 0.0(-6.0-6.0)	5.3(1.3-9-4) 10.3(1.3-19.0) 0.2(-6.3-7.1)

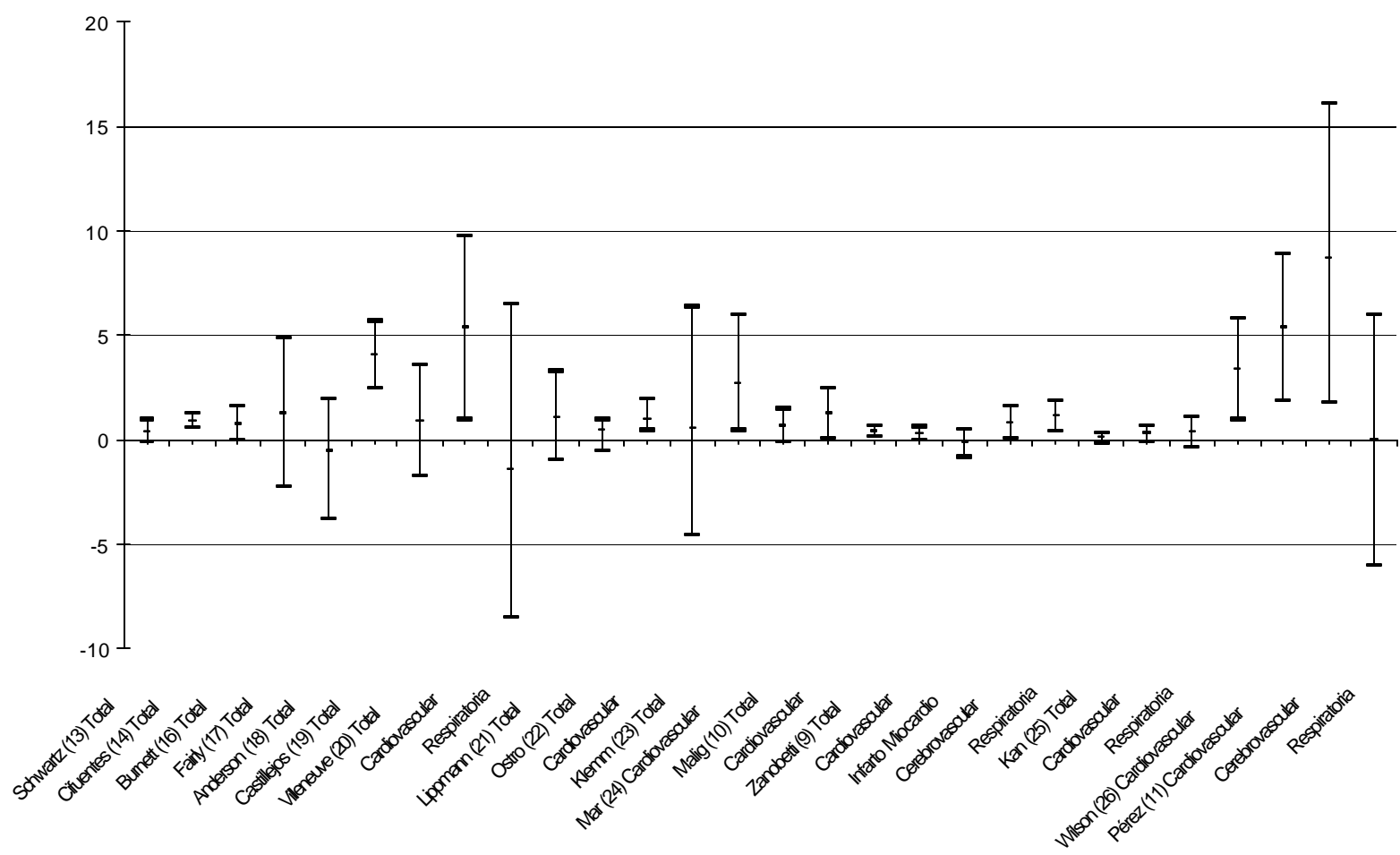


Figura 3: Incremento porcentual de la mortalidad ante aumento del $PM_{10-2.5}$ en $10 \mu g/m^3$

6. Efectos de la exposición de corto plazo de la fracción gruesa sobre la morbilidad

La Tabla 3 muestra una serie de estudios que han relacionado hospitalizaciones por diversas causas, habitualmente cardiovasculares (incluyendo cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, etc.) y respiratorias (Asma, EPOC, Infecciones respiratorias, etc.) en distintas categorías de edad. Llama la atención que aparecen fuertes asociaciones en algunos estudios (especialmente canadienses) mientras otros muestran asociaciones inconsistentes que más parecen artefactos de las múltiples pruebas estadísticas realizadas. ¿Cómo explicar esta heterogeneidad en la fuerza de la asociación? Una alternativa es que esta heterogeneidad sea real y dependa de la distinta naturaleza del material particulado grueso en diferentes locaciones geográficas. Para que esta sea una explicación razonable se requieren más estudios de tipo toxicológico o epidemiológico con una mejor caracterización de la exposición. Por otra parte las variables de resultado utilizadas no siempre corresponden a hospitalizaciones genuinamente de urgencia y están contaminadas con hospitalizaciones electivas. Este hecho puede disminuir la potencia estadística de los estudios. En la dirección contraria puede ocurrir un segundo problema. Salvo dos estudios, el resto no ha controlado los efectos por $PM_{2.5}$. Es cierto que como lo muestra Brunekreef (4) la correlación entre material particulado grueso y fino es muy inferior a la reportada entre $PM_{2.5}$ y PM_{10} , y habitualmente fluctúa alrededor del 0.50 e incluso en algunas localidades es cercana a 0. Sin embargo el estudio multi-sitios más grande (28), diseñado específicamente para evaluar el efecto del material particulado grueso sobre las hospitalizaciones cardiovasculares y respiratorias, nos da algunas luces. Este estudio realizado en USA fue diseñado con un poder de 80% para detectar un riesgo en exceso de 0.45% en hospitalizaciones cardiovasculares y de 0.81% en hospitalizaciones respiratorias. Las hospitalizaciones seleccionadas correspondieron a urgencias y se estimó un modelo jerárquico bayesiano, de modo que los intervalos de confianza son en realidad intervalos de credibilidad de la distribución a posteriori. El estudio encontró que un aumento del $PM_{10-2.5}$ provocaba un incremento significativo del 0.36% en las hospitalizaciones de urgencia cardiovascular y un 0.33% no significativo en las hospitalizaciones respiratorias. Una vez que se ajustaban los modelos por $PM_{2.5}$ el efecto sobre las hospitalizaciones cardiovasculares cayó a 0.25% haciéndose no significativo, y el efecto sobre las hospitalizaciones respiratorias cayó a 0,26% manteniéndose sin significancia. Por contraste mencionemos que el efecto del $PM_{2.5}$ era aproximadamente tres veces (0.71% en cardiovasculares) superior al encontrado para el $PM_{10-2.5}$. Los autores realizan un análisis secundario en que mencionan que hay evidencia sugerente que hay modificación del efecto por la “urbanicidad” del condado. Esto es el efecto sería mayor en los condados con mayor proporción de población urbana de acuerdo con los análisis del material particulado urbano grueso que muestran diferencias con aquel proveniente de zonas rurales. En suma y considerando el poder de los estudios listados se requiere contar con nuevos estudios de potencia adecuada para precisar el posible efecto. Sin embargo, como el mismo artículo de Peng menciona es probable que en USA sigan colocándose medidores de $PM_{2.5}$ y retirándose los de PM_{10} como ha venido ocurriendo los últimos años a menos que la EPA reposicione las normas para el PM_{10} .

Una serie de otros estudios intentan dar plausibilidad biológica al efecto del material particulado grueso sobre la salud cardiovascular y respiratoria con hallazgos también diversos. Metzger (29) encuentra asociación entre arritmias y niveles de material particulado grueso en un estudio en que evalúa 518 pacientes con defibriladores automáticos implantables durante un período de seguimiento de 10 años. Sin embargo advierte contra interpretaciones muy fuertes al mencionar que se realizaron múltiples pruebas estadísticas. Yeatts (30) reporta un estudio de panel en asmáticos y encuentra una disminución de la variabilidad en la frecuencia cardíaca asociada con incrementos en el material particulado grueso medido directamente y no con particulado fino. Especula que la presencia de endotoxinas en la fracción gruesa puede provocar estos efectos previamente descritos en estudios de exposición controlada a $PM_{10-2.5}$ concentrado.

En conclusión los estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre la exposición aguda al particulado grueso y efectos en distintos indicadores de morbilidad cardiovascular y respiratoria.

Tabla 3. Estudios de series temporales y case crossover que relacionan material particulado grueso y morbilidad

Estudio	Lugar	End-point	N° de eventos aprox.	Medición de la fracción gruesa	Estimación de efecto incremento % por 10 µg/m ³	Modelo de dos contaminantes
Burnett(31)	Toronto, Canadá	Hospitalizaciones cardiovasculares Hospitalizaciones respiratorias	16500 9200	Directa	7.6(3.2-11.9) 4.8(2.1-7.6)	No reportado No reportado
Sheppard(32, 32a)	Seattle, USA	Hospitalizaciones asma	7800	Indirecta	2.2(0.0-5.4)	No reportado
Burnett(33)	Toronto, Canadá	Enfermedad coronaria Infecciones respiratorias Asma	130000	Directa	1.5(0.5-2.4) 3.6(1.9-5.4) 4.3(2.3-6.3)	Significativo para asma y EPOC
Ilabaca(34)	Santiago, Chile	Consultas de urgencia niños	61000	Indirecta	Inv 0.5(0.0-0.9) Ver 1.2(0.1-2.4)	No reportado
Metzger(35)	Atlanta, USA	Consultas urgencias CV	27000	Directa	2.4(-3.0-8.0)	No reportado
Lipmann(36)	Detroit, USA	Hospitalizaciones ancianos Neumonía EPOC Enf Coronaria Insuficiencia cardiaca	No conocido	Indirecto	4.5(0.6-8.1) 4.3(-1.3-10.5) 3.3(0.2-8.5) 2.0(-1.5-5.6)	No reportado
Moolgavkar (37)	Los Angeles, USA	Hospitalizaciones EPOC >65 EPOC 20-64 EPOC <20	11000	Indirecto	2.0(-0.2-4.2) 2.4(-0.1-4.9) 6.6(3.2-10)	No reportado
Anderson(18)	West Midlands, Reino Unido	Hospitalizaciones CV Respiratorias	47000 16000	Indirecto	-0.6(-3.3-2.0) 0.2 (-2.2-2.7)	No reportado
Burnett(38)	Toronto, Canadá	Hospitalizaciones respiratorias <2a	16000	Directo	11.3(5.4-17.2)	No reportado
Lin(39)	Toronto, Canadá	Hospitalizaciones Asma niños niñas 6-12a	7300	Directo	11.8(3.6-21.3) 21.3(9.5-35.5)	No reportado
Chen(40)	Vancouver, Canadá	Hospitalizaciones EPOC	4400	Indirecto	21.2(6.0-37.6)	15.9(-0.1-32.6)
Slaughter(41)	Spokane, USA	Consultas urgencia resp	29000	Indirecto	0.8(-0.4-2.0)	No reportado
Peng (28)	108 condados, USA	Hospitalizaciones Cardiovasculares Respiratorias	3700000 1400000	Indirecto	0.36(0.05-0.68) 0.33(-0.21-0.86)	0.25(-0.11-0.6) 0.26(-0.32-0.84)
Host(42)	Seis ciudades , Francia	Hospitalizaciones Infección resp Respirator 0-14a Cardiovasculares	No reportado	Indirecto	4.4(0.9-8) 6.2(0.4-12.3) 0.5(-1.2-3.7)	No reportado
Halonen(43)	Helsinki	Hospitalizaciones Cardiovasculares > de 65a Respiratorias	16200 3700	Directo	-0.70(-2.6-1.2) 0.36 (-4.5-5.5)	No reportado

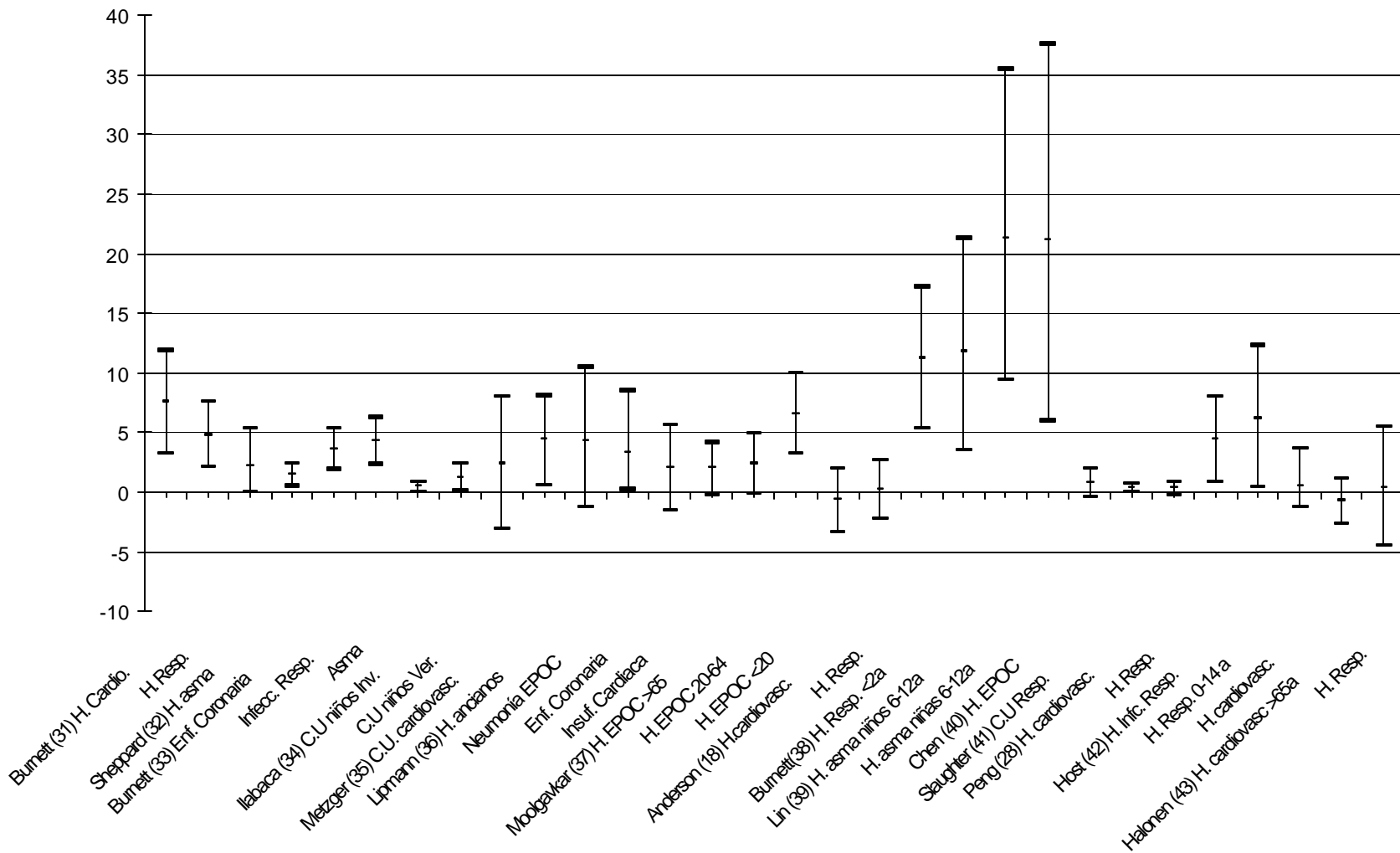


Figura 4: Incremento porcentual de diferentes resultados morbilidad ante aumento del PM_{10-2.5} en 10 µg/m³

7. Efectos agudos de las tormentas de arena

Schwartz (44) no encontró efecto sobre la mortalidad de incrementos significativos de la concentración de partículas gruesas en Spokane, una localidad en USA con episodios de tormentas de arena recurrentes (concentración promedio los días de tormenta $268 \mu\text{g}/\text{m}^3$ versus $42 \mu\text{g}/\text{m}^3$ los días normales). Un estudio de Staniswallis (45) en El Paso, usando metodología no estándar si encuentra asociación. Pérez (46) estudia el efecto del polvo proveniente del Sahara en la mortalidad en Barcelona encontrando que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ provoca un aumento del 8.4% (IC de 95% 1.5-15.8) en la mortalidad diaria, sin que hubiese asociación con particulado fino en esos días. El impacto del material particulado grueso disminuyó a 1.4% los días sin polvo africano identificado por fotos satelitales. Los autores especulan que el efecto puede deberse a la presencia de material orgánico en ese particulado, lo que explicaría también el aumento en las exacerbaciones de asma que se reportaron en Martinica. Chen (47) en Taipei (Taiwán) encontró un efecto sin significancia estadística, en especial para la mortalidad respiratoria asociada a las tormentas de arena primaverales provenientes de desiertos de China y Mongolia. El mismo grupo ha reportado una serie de efectos en la salud asociados a tales tormentas (48-55). Un análisis independiente en relación a las hospitalizaciones por causas específicas en Taipei realizado por Bell (56) encontró evidencia no concluyente (la estructura de rezagos de la asociación no fue consistente). En Korea, Kwon (57) encontró efectos sobre la mortalidad cardiovascular durante los tres días siguientes a la llegada de las mismas tormentas de arena asiáticas. En Brisbane (Australia), Rutherford (58) reporta que episodios de polvo provenientes de áreas desérticas de Australia provocan exacerbaciones de asma. Lo interesante es que este polvo aumenta particularmente la fracción fina del material particulado.

En conclusión parece haber evidencia suficiente para considerar que el material particulado grueso de origen natural asociado a las tormentas de arena, puede tener efectos deletéreos en la salud (59,60). Es por lo demás una reafirmación de la heterogeneidad del material particulado grueso y la necesidad de estudios específicos a nivel de cada localidad, así como también lo peligroso que parece desestimar a priori su capacidad de daño.

8. Estudios de exposición humana a concentraciones ambientales y Concentrados de Partículas Ambientales (CAP)

En tales estudios varios grupos de investigadores han expuesto a voluntarios a material particulado, usando un concentrador de partículas, de tal manera de obtener una concentración en la que se verifiquen efectos agudos de carácter transitorio. La mezcla a la que estos voluntarios son expuestos se conoce como CAP (del inglés Concentrated Ambient Particles). En el caso del particulado grueso se pueden encontrar dos estudios (61, 62, ver tabla 4). Ninguno de los estudios encontró efectos en la función pulmonar, pero en uno hubo efectos discretos de carácter inflamatorio en el lavado bronquio-alveolar y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y una elevación, aunque no significativa, de los factores de coagulación sugerentes de favorecer un estado pro-coagulante. En ambos se apreció una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Samet (63) revisa los efectos de las distintas fracciones del material particulado en experimentos realizados en el Laboratorio de estudios en humanos en Chapel Hill de la US EPA. En ellos se aprecia un efecto pro-inflamatorio más intenso del material particulado fino y grueso y un efecto más marcado sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca del ultrafino.

Un estudio reciente evalúa la activación de genes ante la exposición a CAP de diferentes fracciones del particulado, encontrando la activación por el particulado grueso de varias vías relacionadas con inflamación (64).

En los estudios (30, 65) efectuados con cohortes que se siguen por algunas semanas evaluando la exposición ambiental o personal a distintas fracciones de particulado se aprecia una asociación con una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

En síntesis se puede concluir que existen pocos estudios de exposición en humanos a material particulado grueso y que ellos en general encuentran cierta evidencia de efectos pro-inflamatorios, en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y favorecen un estado pro-coagulante, mecanismos que pueden explicar la asociación del particulado grueso con los efectos agudos encontrados en los estudios epidemiológicos.

	diseño	sujetos	exposición	hallazgos	referencia
Altered heart-rate variability in asthmatic and healthy volunteers exposed to concentrated ambient coarse particles	Ensayo clínico	12 asmáticos leves y 4 sujetos sanos	Aire filtrado vs Concentrado de particulado grueso media 157 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por dos horas	No hubo efecto en los síntomas respiratorios, espirometría, saturación de O_2 ni signos de inflamación. Leve aumento en la frecuencia cardíaca y disminución en la variabilidad de la misma	Gong et al(61)
Exposure to Concentrated coarse air pollution particles causes mild cardiopulmonary effects in healthy young adults	Estudio de exposición cruzada en que cada sujeto se expuso consecutivamente a aire filtrado y CAP	14 sujetos sanos	Aire filtrado vs Concentrado de particulado grueso media 89 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por dos horas mientras realizan ejercicio intermitente	Hubo un pequeño incremento en el recuento de neutrófilos en el lavado bronquioalveolar (BAL) sin cambio en la función pulmonar. Hubo un aumento en la proteína C reactiva y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca después de 20 horas post-exposición.	Graf et al(62)
Coarse Particulate Matter ($\text{PM}_{10-2.5}$) affects Heart rate variability, blood lipids, and circulating eosinophils in adults with asthma	Seguimiento con nueve mediciones repetidas de sangre y espirometría. y cuatro monitoreos de ECG	12 adultos asmáticos seguidos 12 semanas	Exposición a concentraciones ambientales en Chapell Hill, midiéndose en forma separada $\text{PM}_{2.5}$ y $\text{PM}_{10-2.5}$ Concentración promedio 5.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.	Sólo hubo asociaciones significativas con Material particulado grueso que se manifestó como disminución de la variabilidad e la frecuencia cardíaca, aumento de triglicéridos y de los eosinófilos circulantes. No hubo efecto sobre la función pulmonar	Yeatts et al(30)
Effects of particle size fractions on reducing Heart variability in cardiac and hypertensive patients	Seguimiento por 5 meses	10 pacientes con enfermedad coronaria y 16 con hipertensos	Se midió exposición personal a $\text{PM}_{1-0.3}$, $\text{PM}_{2.5-1}$, $\text{PM}_{10-2.5}$ durante cinco meses	La variabilidad de la frecuencia cardíaca sólo disminuyó significativamente ante la exposición a $\text{PM}_{1-0.3}$ en ambos grupos de pacientes. Sólo se exploraron medias móviles de 4 horas. Cualquier efecto con mayor rezago no fue analizado.	Chuang et al(65)
Comparison of gene expression profiles induced by coarse, fine, and ultrafine particulate matter	Estudio de expresión genética	6 sujetos normales por 6 y 24 horas (3 en cada tiempo)	Se expuso a CAP de material particulado grueso, fino y ultrafino (promedio 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) a	El número de genes alterados por el MP grueso, fino y ultrafino se incrementó de 0, 6, y 17 a 1281, 302 y 455 con las 24 horas de exposición. Los genes activados fueron más similares entre el fino y el ultrafino. Se activaron tres vías relacionadas a la respuesta al stress oxidativo, regulación del daño a DNA y mitosis.	Huang et al(64)

Tabla 4: Estudios de exposición controlada y natural en humano

9. Exposición crónica a material particulado grueso y mortalidad

La primera investigación en evaluar los efectos de la exposición crónica a la contaminación del aire en un diseño prospectivo fue el estudio de Harvard de las seis ciudades cuya publicación original data de 1993 (66). En esa investigación se siguió una cohorte de 8096 sujetos en seis ciudades con diferentes niveles de concentraciones de contaminantes promedio. El diseño encontró una fuerte asociación entre niveles de contaminación, especialmente por material particulado en todas sus fracciones y sulfatos con mortalidad total y cardiopulmonar. No encontró asociación con cáncer pulmonar. Con posterioridad ha sido revisada (67) y el seguimiento se ha extendido por otros ocho años, en un período en que la contaminación fue declinando. Si bien se midió el particulado grueso incorporado en el PM_{15} inicial y PM_{10} de los últimos años, no hubo un análisis específico de la fracción gruesa en la publicación original. Las revisiones posteriores se han centrado en la fracción fina y el examen de la ventana temporal de exposición crónica que tiene efectos en la mortalidad. Junto a otra evidencia (el estudio de la cohorte de enfermeras) muestra evidencia que una disminución de la exposición de dos años puede tener un impacto positivo en la reducción de la mortalidad. En una revisión de la EPA de la data del estudio de las seis ciudades para la revisión de la norma de 1996 (68) se estimó un riesgo relativo de 1.19 (95% IC ,0.91-1.55) ante un incremento en $10 \mu/m^3$ en el $PM_{2.5-15}$.

Sin lugar a dudas el estudio más influyente en la cuantificación de los efectos de la contaminación por partículas ha sido el seguimiento de la cohorte de la Sociedad Americana de Cáncer en cerca de 200 ciudades de USA con 500000 adultos y que el 2002 presentó un segundo seguimiento de 16 años.(69,70) Este estudio demostró efectos aproximadamente un orden de magnitud por sobre las estimaciones de los estudios de series temporales: 6 a 8% en la mortalidad cardiopulmonar y además encontró un efecto significativo entre 8 y 13 % ,dependiendo del período de exposición considerado, para cáncer pulmonar. El examen de los modelos que incorporaron la exposición a material particulado grueso (medida en forma indirecta) no encontró una asociación significativa.

Los estudios de cohorte europeos no han analizado en forma dirigida el impacto de la exposición a material particulado grueso y mortalidad. En general se han concentrado en estimar la exposición de la contaminación proveniente del tráfico (71) o mediciones de óxidos del nitrógeno (72).

Dos estudios de cohorte norteamericanos han reportado recientemente resultados a la exposición a $PM_{10-2.5}$. El estudio AHSMOG (73) que sigue una cohorte de adventistas no fumadores en California encontró una asociación marginalmente significativa entre la exposición a material particulado grueso y mortalidad por cardiopatía coronaria en mujeres con un riesgo relativo de 1.38 (IC 95%,0.97-1.95) de magnitud similar al efecto del $PM_{2.5}$ en un modelo ajustado multivariante. En mujeres post-menopáusicas el riesgo relativo fue de 1.61 (IC 95%,1.12-2.33). En hombres no hubo efecto con ninguna fracción. Los

resultados eran robustos a la incorporación de los contaminantes gaseosos, pero no se probó el modelo con los dos componentes de particulado.

Otros estudios realizados en cohortes de mujeres (74-76) encuentran efectos significativos y superiores a los habituales con la exposición a $PM_{2.5}$. Sin embargo ninguno de ellos encontró asociación con particulado grueso. En el comentario de los autores se sospecha que la estimación imprecisa de la exposición al $PM_{10-2.5}$ sea una explicación posible, a pesar que el modelo de exposición ha sido probado como consistente para la exposición de largo plazo.

Un estudio publicado recientemente (77) de una cohorte masculina seguida con un protocolo similar al usado en la cohorte de enfermeras no encontró efecto para ninguna exposición a particulado. Los autores especulan con un efecto diferencial entre hombres y mujeres, o que las características socioeconómicas de la cohorte (con buen status socioeconómico) determinen una modificación de efecto.

Así mismo en un re-análisis de la cohorte de veteranos Lipfert (78, 79) encuentra una asociación más fuerte ante exposición a tráfico vehicular que a $PM_{2.5}$. Estudia además la exposición de largo plazo para $PM_{10-2.5}$ y encuentra una asociación significativa con mortalidad total en un modelo de un contaminante (RR de 1.07 IC 95%, 1.01-1.12) ante un incremento de $10 \mu/m^3$ en la fracción.

Podemos concluir que la evidencia es aún fragmentaria e inconsistente en relación a los efectos sobre la mortalidad de la exposición crónica al particulado grueso. Se requieren más estudios con una mejor medición de la exposición para establecer la causalidad de la asociación. Desde la perspectiva inversa la evidencia no permite concluir que la exposición crónica no presenta riesgos para la población.

10.Efectos en la salud del feto, neonato y recién nacido

Evidencia creciente ha relacionado la contaminación ambiental del aire con una serie de resultados adversos, tales como parto prematuro, bajo peso al nacer o menor peso, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), y también con mortalidad perinatal, especialmente postneonatal y anomalías congénitas. (80-86) Una revisión sistemática reciente del tema (87) concluye sobre un total de 41 estudios revisados el $PM_{2.5}$ se asocia a parto prematuro, bajo peso al nacer y PEG; así como el PM_{10} se correlaciona con PEG. La evidencia en relación al resto de los contaminantes no fue concluyente. Hace mención a las dificultades metodológicas para aislar los efectos de los contaminantes y lograr estimaciones apropiadas de la exposición que considere la movilidad de las embarazadas.

Otra revisión (88), esta vez de las anomalías congénitas asociadas a la contaminación concluye que hay evidencia sugerente que liga a la contaminación y ciertas anomalías congénitas, especialmente cardíacas, pero que aun faltan estudios con mejor evaluación de la exposición y otros que dilucidan los mecanismos que están detrás de tal asociación.

La revisión de la ISA (1) concluye que hay evidencia sugerente de una relación causal entre la exposición de largo plazo a $PM_{2.5}$ y resultados en salud reproductiva y del desarrollo.

El grueso de las investigaciones se ha llevado a cabo con mediciones de monitores o promedios de los condados, o modelos de dispersión de los contaminantes y se ha medido habitualmente PM_{10} o $PM_{2.5}$ que se encuentra en niveles inferiores a los encontrados en nuestro país.

Se encontraron dos estudios que hacen un análisis separado del $PM_{10-2.5}$.

Parker JD (89) examinó por separado la exposición crónica durante los diferentes trimestres del embarazo a particulado fino y grueso en todo EEUU y encontró asociación con los niveles de $PM_{10-2.5}$ medido como la diferencia entre la medición por condado del PM_{10} y $PM_{2.5}$. Por cada $10 \mu g/m^3$ de incremento en el particulado grueso hubo una disminución de 13 gramos en el peso. El modelo consideraba tanto covariables confundentes de la madre como variables contextuales como región o dimensión urbano-rural. También encontró gran heterogeneidad espacial, a lo que la autora atribuye los hallazgos inconsistentes que se encontraron hasta el 2004.

Ji-Young(90) Son por otra parte examina la asociación con la mortalidad infantil en una cohorte de 359459 recién nacidos, pero a diferencia de Bobak(91) y otros que usaron exposición diaria, evalúa la exposición crónica usando modelos de regresión de Cox extendida que permite agregar la contaminación como una variable tiempo dependiente. Encuentra una asociación para cada una de las fracciones de material particulado examinadas para mortalidad infantil de todas las causas en recién nacidos de peso normal, como también para mortalidad respiratoria. No hubo asociación con muerte súbita. Los riesgos relativos ante un incremento equivalente al intervalo intercuartílico del particulado fino fueron de 1.53 (1.22-1.90) para mortalidad por todas las causas y de 3.15 (1.26-7.85) para mortalidad respiratoria y de 1.19 (0.83-1.70) y 2.86 (0.76-10.85) para mortalidad total y respiratoria para el caso del particulado grueso. La exposición al particulado grueso fue

medida usando la resta del promedio de las mediciones de PM_{10} y $PM_{2.5}$ lo que podría sugerir que a pesar que la asociación no es significativa hay un sesgo de mala clasificación no diferencial hacia la nula.

Los estudios toxicológicos que dan plausibilidad biológica a los hallazgos están en fase de desarrollo. La revisión de la ISA (1) estima que hay evidencia en animales de experimentación que apoya la existencia de los efectos, pero los mecanismos son aún especulativos. Un artículo reciente de Pei-Chen Lee (92), que estudia 196 embarazos en un condado de California, encuentra elevación de los niveles de proteína C reactiva en el plasma de las embarazadas durante la primera mitad del embarazo, apoyando el mecanismo inflamatorio como aquel que media los efectos del material particulado.

La revisión de la ISA del 2009 concluye que la evidencia es insuficiente para decidir si el particulado grueso afecta la salud perinatal y reproductiva, basado en la escasez y calidad de las investigaciones que han estudiado la asociación.

En conclusión hay pocos estudios que examinen de manera específica los efectos del particulado grueso sobre la salud perinatal. Si bien no es posible establecer una asociación causal, los escasos estudios existentes lejos de descartar un efecto sobre el desarrollo del feto sugieren la posibilidad del mismo.

11. Estudios toxicológicos

Se han realizado una gran cantidad de estudios toxicológicos, tanto in vitro como en animales de experimentación, fundamentalmente para comprobar la toxicidad de las diferentes fracciones del material particulado y su composición química, pero muy especialmente para establecer los mecanismos de daño que explican los hallazgos epidemiológicos y dar sustento biológico a la causalidad de la asociación.

Una revisión reciente (93) que contextualiza los estudios toxicológicos a la luz de la evidencia epidemiológica evalúa la importancia del tamaño del particulado, que siempre debe ser analizado en conjunto con el componente químico predominante. Es así como partículas de poliestireno de diferente tamaño parecen indicar que el daño se asocia a la superficie de contacto del total de partículas, pero al mismo tiempo se reconoce que cierto particulado grueso puede ser aún más tóxico que el fino a una misma masa a pesar de las diferencias de superficie de contacto. Este hecho se debe a la diferente reactividad química de los compuestos.

Por ejemplo Wegesser (94) compara la toxicidad del $PM_{10-2.5}$ y el $PM_{2.5}$ provenientes de los extensos incendios forestales ocurridos el 2008 en California y de ambas fracciones de la contaminación habitual. En ese estudio se instiló a nivel traqueal una solución en ratas de ambos componentes y se midió el efecto inflamatorio detectando la cantidad de neutrófilos, la concentración de proteínas en el lavado bronquio-alveolar (BAL) y el daño histológico provocado. Se concluye que el material particulado del incendio contiene elementos más tóxicos a igual masa que el particulado ambiental habitual. Además la toxicidad de ambas

fracciones aparece similar. Sin embargo los autores previenen que el uso de instilación traqueal puede enmascarar las diferencias reales entre contaminantes en condiciones de exposición habitual.

Un estudio de Haplo (95) evalúa los efectos inflamatorios de la instilación a nivel traqueal de concentrados de tres fracciones del particulado ($PM_{10-2.5}$, $PM_{2.5-0.2}$ y $PM_{0.2}$) provenientes de recolección de campañas de monitoreo en seis ciudades europeas a través de la medición en el líquido del BAL de proteínas, neutrófilos, LDH y mediadores de la inflamación de una cepa de ratones. Concluye que el particulado grueso tiene mayor actividad inflamatoria que el fino, y que el ultrafino sólo causa un nivel de inflamación muy escasa. La variabilidad de los efectos fue mayor para el material particulado fino que para el grueso.

Jalava (96) estudia las mismas muestras en una preparación in vitro de una línea celular de macrófagos. Se midieron una serie de mediadores de la inflamación, óxido nítrico, y citokinas (factor de necrosis tumoral alfa e interleukina 6) junto a un test de citotoxicidad (MTT) y análisis de la apoptosis y ciclo celular. Nuevamente las muestras de $PM_{10-2.5}$ tuvieron mayor efecto inflamatorio que las de $PM_{2.5-0.2}$ y $PM_{0.2}$. Sin embargo hubo marcada heterogeneidad por ciudad y estación del año siendo esta mayor para el particulado fino y ultrafino. Por ejemplo las muestras del $PM_{2.5-0.2}$ durante la primavera en Barcelona y verano de Atenas fueron las con más poder inflamatorio. Los autores especulan que esto puede deberse a la intensa actividad fotoquímica durante tales campañas. La muestra de $PM_{0.2}$ proveniente del invierno de Praga tuvo el mayor poder citotóxico y apoptótico. Los autores concluyen que el tamaño de las partículas, fuentes y procesos de transformación afectan el perfil de citotoxicidad del material particulado urbano.

Cho (97) estudia la toxicidad in vivo en ratones de diferentes fracciones de tamaño de particulado recolectados a diferentes distancias de una autopista urbana en Carolina del Norte. Los ratones recibieron la dosis por aspiración oro faríngea. Se midió el resultado inflamatorio, la función pulmonar con un test de broncoreactividad y la fisiopatología cardíaca a las 18 horas. Además se analizó la composición química de las muestras. La composición de las muestras cercanas a la autopista era similar a las muestras alejadas, pero presentaban una concentración mayor y mayor proporción de endotoxinas y metales. El material particulado grueso mostró en general un mayor efecto sobre el pulmón y el fino sobre el corazón.

Otra revisión de Valavanidis (98) concluye que la toxicidad depende inversamente del tamaño del particulado y muy especialmente de la naturaleza química del mismo.

Por último Schwarze (99) que revisa la importancia del tamaño y la composición de las partículas para el efecto sobre las células in Vitro, concluye que en general el particulado grueso presenta un potencial similar de daño inflamatorio al fino en una base de equivalencia de masa. Este fenómeno se ha hipotetizado que se relaciona a la presencia de endotoxinas en esa fracción, pero otros estudios revisados en (93) encuentran que sobrepasa ese mecanismo.

Podemos concluir que a pesar que es necesario tomar en consideración la diferencia entre las concentraciones ambientales y las alcanzadas por instilación traqueal en el escenario

experimental, así como el diferente comportamiento en la depositación en el árbol bronquioalveolar de las diferentes fracciones de PM, el potencial del particulado grueso para inducir efectos a nivel pulmonar no puede ser descartado. Los efectos mutagénicos y carcinogénicos del particulado grueso no se han estudiado experimentalmente de manera específica para la fracción.

12. Estudios en Chile

En Chile la preocupación por los altos niveles de contaminación vienen de la década de los 80, materializándose a fines de ella una red de monitoreo con mediciones diarias de PM_{10} , $PM_{2.5}$ y otros contaminantes criterio. Esto junto a la existencia de registros de mortalidad y más recientemente de morbilidad apropiados ha permitido la realización de una serie de estudios de los efectos agudos de la contaminación atmosférica muy poco después de los trabajos pioneros de este tipo de estudios.(100,101,14,34) , y dado altos niveles de particulado producto de las características de la cuenca y las condiciones meteorológicas que permiten un adecuado poder estadístico, se han seguido estudiando efectos por parte de investigadores nacionales y extranjeros.(102-106) La situación se ha replicado con posterioridad en otras ciudades como Temuco que presenta condiciones de saturación en invierno.(107,108)

En relación a los efectos del Material particulado grueso, el estudio de Cifuentes (14) que usó mediciones directas del mismo (se usaron sensores dicotómicos localizados en parte de la red, registros analizados en (109)) permitió mostrar que el particulado grueso presentaba un efecto en la mortalidad diaria., aunque el beta correspondiente perdiera significancia estadística en el modelo que incluía $PM_{2.5}$.

Con posterioridad no se ha estudiado directamente el particulado grueso, a excepción del estudio de Ilabaca(34) en morbilidad infantil en el Servicio de Urgencias del Calvo Mackenna, con resultados positivos ya comentados, pero con una estructura de rezagos más extensa a la que se acepta habitualmente. Recientemente Cakmak (103) estudió la asociación de componentes del particulado fino, identificados por análisis factorial. Es interesante que dentro de los factores identificados, uno de ellos contenía sílice y representa al suelo o a material de la corteza. Este componente se asoció más débilmente que los derivados de la combustión, con la mortalidad cardiovascular y respiratoria, pero no con la mortalidad por todas las causas no externas. Los autores sostienen que esto puede deberse a la acción directa del sílice que provocaría inflamación en la vía aérea o a que este transporta algunos elementos provenientes de emisiones de la combustión del diesel. Al evaluar los efectos en las visitas a emergencia Cakmak (102) encontró que el componente “suelo” se asociaba con mayor fuerza a la morbilidad respiratoria.

Cifuentes (110) al realizar un análisis de la conveniencia de mantener la norma anual de PM_{10} , y usando sólo los efectos del $PM_{2.5}$ derivados de los estudios de cohorte

norteamericanos, en especial el estudio de la cohorte de la Sociedad Americana de Cáncer, llega a la conclusión que tal mantención es costo-eficiente en particular mientras se llega a los niveles más restrictivos de la norma de $PM_{2.5}$ en el año 2021. El grueso de estos beneficios se obtiene en el Gran Santiago y las ciudades del sur. Si aceptamos algún grado de riesgo de la exposición crónica para el particulado grueso, su regulación también sería costo-beneficiosa en las ciudades del norte de Chile, donde en algunas zonas es predominante.

13. Conclusiones

Existen en general dos posiciones en relación al significado que se da a la evidencia reunida en la amplia variedad de estudios que han demostrado efectos en la salud de la contaminación del aire. Por un lado están quienes creen que el gran responsable de estos efectos puede ser identificado con el material particulado fino. Para ejemplificar esta postura podemos citar a Joel Schwartz, un influyente investigador en el área y que ha ejercido cierto liderazgo en las visiones que sustenta. Su respuesta a una carta sobre la posibilidad de efectos deletéreos del particulado grueso evidenciado en un episodio es tajante en negar la posibilidad de efectos del particulado grueso, basado en sus propios estudios empíricos.

Por otra parte están aquellos que sin desestimar la importancia del particulado fino, consideran que es la mezcla de contaminantes la que provoca los efectos, y es muy difícil asignar responsabilidades específicas. Es así como Perez y Künzli (111) sostienen:

“Mientras que los estudios experimentales confirman un rango de efectos relacionados a contaminantes únicos, debe ser enfatizado que los efectos de la contaminación del aire ambiental no pueden ser atribuidos a un único contaminante en la mezcla. En contraste (como en el caso del humo del tabaco) muchos contaminantes actúan juntos en una serie de mecanismos parcialmente interrelacionados, que resultan en las asociaciones observadas entre los niveles de contaminación actuales de contaminación del aire y un rango de efectos en salud.”

Para ser justos, ambas posiciones son de énfasis, la postura de este grupo reconoce en la contaminación de origen antropogénico, y en especial la combustión del combustible fósil como el principal responsable de los efectos. Sin embargo también debemos reconocer que el dogma de que el material particulado fino (incluyendo al ultrafino) es el único causante de los efectos en salud parece ir desmoronándose y autores como el propio Schwartz (9) reconocen los efectos agudos que provoca el particulado grueso.

Si consideramos la evidencia de los estudios toxicológicos que documentan desde cambios inflamatorios a efectos carcinógenos provocados por la exposición a material particulado grueso de diversa condición, los estudios que muestran la asociación del $PM_{10-2.5}$ a efectos

agudos y la escasez de estudios epidemiológicos sobre efectos crónicos que hayan examinado tal asociación, parece al menos aventurado desestimar estos efectos crónicos. El principio precautorio reconoce de algún modo que de existir dudas razonables que un contaminante ejerza un efecto deletéreo no banal debe ser apropiadamente regulado, hasta que se reúna evidencia que permita confirmar o descartar tales efectos.

El informe que sustenta los estándares propuestos por la OMS afirma a este mismo respecto:

“El PM_{10} se sugiere como un indicador relevante para la mayoría de la evidencia epidemiológica y para el que hay una data más extensa de mediciones en todo el mundo. Sin embargo, como se discute más abajo, los valores numéricos para las normas-guías propiamente tales están basados en estudios que usaron $PM_{2.5}$ como indicador, y una razón de $PM_{2.5}$: PM_{10} de 0.5 se usó para derivar el valor apropiado de la norma-guía de PM_{10} . Esta razón de 0.5 es cercana a las observadas típicamente en áreas urbanas en los países en desarrollo y se encuentra en la base del rango (0.5-0.8) encontrado en las áreas urbanas de los países desarrollados. Si se justifica por las condiciones locales, esta razón puede ser cambiada basada en la información local cuando las normas del país sean establecidas.

Basado en los efectos en la salud conocidos, normas tanto para exposición de corto plazo (24 horas) y largo plazo (anual) son necesarias para ambos indicadores de Material Particulado.”(112)

Por otra parte la inocuidad del material particulado que se origina en la corteza es puesto cada vez más en duda. En nuestro país donde una fracción de esa contaminación puede provenir de la actividad minera y por lo tanto estar en parte constituida por elementos de transición como el cobre. Esto sin desconocer que tal elemento, así como el arsénico proviene de igual manera de procesos industriales como las fundiciones que aportan al $PM_{2.5}$.

Una visión diferente de la evidencia es la que presenta la revisión de la ISA (1,113). En ella ninguno de los efectos crónicos a nivel cardiovascular, respiratorio, carcinogénico, del embarazo y fisiología reproductiva, así como en relación a la mortalidad total y por causas específicas parece tener suficiente evidencia epidemiológica, a pesar de presentar evidencia toxicológica creciente.

Por último se hace necesario reconocer que estos resultados negativos o contradictorios en el ámbito epidemiológico pueden tener en parte su origen en aspectos metodológicos de los estudios que evalúan los efectos del material particulado grueso que no han sido del todo resueltos. En particular los sesgos que provienen de la medición inadecuada de la fracción gruesa ya sea porque no se le mide directamente o porque su representación espacial con los monitores actuales es menos consistente que para el particulado fino.

14. Referencias

1. USEPA 2009: Integrated Science Assessment for particulate matter. National Center for Environmental Assessment-RTP Division Office of Research and Development
2. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet*. 2002 Oct 19; 360(9341):1210-4.
3. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, Gerbase MW, Keller R, Künzli N, Leuenberger P, Probst-Hensch NM, Tschopp JM, Zellweger P, Rochat T, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U; SAPALDIA Team. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2338-47.
4. Brunekreef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):309-18.
5. Wilson WE, Suh HH. Fine particles and coarse particles: concentration relationships relevant to epidemiologic studies. *J Air Waste Manag Assoc*. 1997 Dec;47(12):1238-49.
6. Wilson R, Spengler JD. Particles in Our Air: Concentrations and Health Effects. 1996 Distributed by Harvard University Press.
7. Peters A, Breitner S, Cyrys J, Stolzel M, Pitz M, Wolke G, et al. The influence of improved air quality on mortality risk in Erfurt, Germany. *Res Rep Health Eff Inst*. 2009 Feb; 137: 79-90.
8. Anderson HR, Atkinson RW, Peacock JL, Sweeting MJ, Marston M. Ambient particulate matter and health effects – publication bias in studies of short-term associations. *Epidemiology*. 2005; 16: 155-163.
9. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: a national analysis. *Environ Health Perspect*. 2009 Jun;117(6):898-903. Epub 2009 Feb 13. PubMed PMID: 19590680; PubMed Central PMCID: PMC2702403.
10. Malig BJ, Ostro BD. Coarse particles and mortality: evidence from a multi-city study in California. *Occup Environ Med*. 2009 Dec;66(12):832-9.
11. Perez L, Medina-Ramón M, Künzli N, Alastuey A, Pey J, Pérez N, Garcia R, Tobias A, Querol X, Sunyer J. Size fractionate particulate matter, vehicle traffic, and case-specific daily mortality in Barcelona, Spain. *Environ Sci Technol*. 2009 Jul 1; 43(13):4707-14.
12. Chang HH, Peng RD, and Dominici F. Estimating the acute health effects of coarse particulate matter accounting for exposure measurement error. *Biostatistics*. 2011 Feb 5. [Epub ahead of print]
13. Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc*. 1996 Oct;46(10):927–939
14. Cifuentes LA, Vega J, Köpfer K, Lave LB. Effect of the fine fraction of particulate matter versus the coarse mass and other pollutants on daily mortality in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc*. 2000 Aug;50(8):1287-98.

15. Lipfert FW, Morris SC, Wyzga RE. Daily mortality in the Philadelphia metropolitan area and size-classified particulate matter. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000 Aug;50(8):1501-13.
16. Burnett RT, Brook J, Dann T, Delocla C, Philips O, Cakmak S, Vincent R, Goldberg MS, Krewski D. Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhal Toxicol.* 2000; 12 Suppl 4:15-39.
17. Fairley D. Mortality and air pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In: *Health Effects Institute Special Report.* Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. 2003; pp. 97-106.
18. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW, Harrison RM, Walters S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med.* 2001 Aug; 58(8):504-10.
19. Castillejos M, Borja_Aburto VH, Dockery DW, Gold DR, Loomis D. Airborne coarse particles and mortality. *Inhal Toxicol* 2000; 12: Suppl. 1, 61-72.
20. Villeneuve PJ, Burnett RT, Shi Y, Krewski D, Goldberg MS, Hertzman C, Chen Y, Brook J. A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2003 Nov; 13(6):427-35.
21. Lippmann M, Ito K, Nadas A, Burnett RT. Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Res Rep Health Eff Inst* 2003: 5-82.
22. Ostro BD, Hurley S, Lipsett MJ. Air pollution and daily mortality in the Coachella Valley, California: a study of PM10 dominated by coarse particles. *Environ Res.* 1999 Oct; 81(3):231-8.
- 22a. Ostro BD, Broadwin R, Lipsett MJ. Coarse and fine particles and daily mortality in the Coachella Valley, California: a follow-up study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2000 Sep-Oct; 10(5):412-9.
23. Klemm RJ, Mason RM Jr, Heilig CM, Neas LM, Dockery DW. Is daily mortality associated specifically with fine particles? Data reconstruction and replication of analyses. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000 Jul;50(7):1215-22.
24. Mar TF, Norris GA, Larson TV, Wilson WE, Koenig JQ. Air pollution and cardiovascular mortality in Phoenix, 1995- 1997. In: *Health Effects Institute, Special Report.* Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. 2003; pp. 177-182.
- 24a. Mar TF, Norris GA, Koenig JQ, Larson TV. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect.* 2000 Apr; 108(4):347-53. PubMed PMID: 10753094; PubMed Central PMCID: PMC1638029.
25. Kan H, London SJ, Chen G, Zhang Y, Song G, Zhao N, Jiang L, Chen B. Differentiating the effects of fine and coarse particles on daily mortality in Shanghai, China. *Environ Int.* 2007 Apr; 33(3):376-84. *Epub* 2007 Jan 16.
26. Wilson WE, Mar TF, Koenig JQ. Influence of exposure error and effect modification by socioeconomic status on the association of acute cardiovascular

- mortality with particulate matter in Phoenix. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007 Dec; 17 Suppl 2:S11-9. PubMed PMID: 18079759
27. Eliminado en la edición.
 28. Peng RD, Chang HH, Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Coarse Particulate Matter Air Pollution and Hospital Admissions for Cardiovascular and Respiratory Diseases Among Medicare Patients. *JAMA*. 2008; 299: 2172-2179.
 29. Metzger KB, Klein M, Flanders WD, Peel JL, Mulholland JA, Langberg JJ, Tolbert PE. Ambient air pollution and cardiac arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Epidemiology*. 2007 Sep; 18 (5): 585-92.
 30. Yeatts K, Svendsen E, Creason J, Alexis N, Herbst M, Scott J, et al. Coarse Particulate Matter (PM 2.5-10) Affects Heart Rate Variability, Blood Lipids, and Circulating Eosinophils in Adults with Asthma. *Environmental Health Perspect*. 2007; 115: 709-714.
 31. Burnett RT, Cakmak S, Brook JR, Krewski D. The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 614-620.
 32. Sheppard L, Levy D, Norris G, Larson TV, Koenig JQ. Effects of ambient air pollution on nonelderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. *Epidemiology* 1999; 10: 23-30.
 - 32a. Sheppard L. Ambient air pollution and non-elderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. *Health Effects Institute, Special Report*. Revised analyses of time-series studies for air pollution and health 2003: 227-230.
 33. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Arch Environ Health* 1999; 54: 130-139.
 34. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E, Villaire J, Tellez-Rojo MM, Romieu I. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *J Air Waste Manag Assoc* 1999; 49: 154-163.
 35. Metzger KB, Tolbert PE, Klein M, et al. Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits. *Epidemiology* 2004; 15: 46-56.
 36. Lippmann M, Ito K, Nadas A, Burnett RT. Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Res Rep Health Eff Inst* 2003: 5-82.
 37. Moolgavkar SH. Air pollution and hospital admissions for diseases of the circulatory system in three U.S. metropolitan areas. *J Air Waste Manag Assoc* 2000; 50: 1199-1206.
 38. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, et al. Association between ozone and hospitalization for acute respiratory diseases in children less than 2 years of age. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 444-452.
 39. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewsky D. The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 575-581.

40. Chen Y, Yang Q, Krewsky D, Shi Y, Burnett RT, McGrail K. Influence of relatively low level of particulate air pollution on hospitalization for COPD in edlderly people. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 21-25.
41. Slaughter JC, Kim E, Sheppard L, Sullivan JH, Larson TV, Claiborn C. Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004.
42. Host S, Larrieu S, Pascal L, Blanchard M, Declercq C, Fabre P, Jusot JF, Chardon B, Le Tertre A, Wagner V, Prouvost H, Lefranc A. Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occup Environ Med.* 2008 Aug;65(8):544-51. Epub 2007 Dec 4. PubMed PMID: 18056749.
43. Halonen JI, Lanki T, Yli-Tuomi T, Kulmala M, Tittanen P, Pekkanen J. Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax* 2008;63:635-641.
44. Schwartz J, Norris G, Larson T, Sheppard L, Claiborne C, Koenig J. Episodes of high coarse particle concentrations are not associated with increased mortality. *Environ Health Perspect.* 1999 May; 107(5):339-42.
45. Staniswalis JG, Parks NJ, Bader JO, Maldonado YM. Temporal analysis of airborne particulate matter reveals a dose-rate effect on mortality in El Paso: indications of differential toxicity for different particle mixtures. *J Air Waste Manag Assoc.* 2005 Jul; 55(7):893-902.
46. Perez L, Tobias A, Querol X, Künzli N, Pey J, Alastuey A, Viana M, Valero N, González-Cabré M, Sunyer J. Coarse particles from Saharan dust and daily mortality. *Epidemiology.* 2008 Nov; 19(6):800-7.
47. Chen YS, Sheen PC, Chen ER, Liu YK, Wu TN, Yang CY. Effects of Asian dust storm events on daily mortality in Taipei, Taiwan. *Environ Res.* 2004 Jun; 95(2):151-5.
48. Yang CY, Cheng MH, Chen CC. Effects of Asian dust storm events on hospital admissions for congestive heart failure in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72(5):324-8.
49. Cheng MF, Ho SC, Chiu HF, Wu TN, Chen PS, Yang CY. Consequences of exposure to Asian dust storm events on daily pneumonia hospital admissions in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71(19):1295-9.
50. Chiu HF, Tiao MM, Ho SC, Kuo HW, Wu TN, Yang CY. Effects of Asian dust storm events on hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Taipei, Taiwan. *Inhal Toxicol.* 2008 Jul; 20(9):777-81.
51. Yang CY. Effects of Asian dust storm events on daily clinical visits for conjunctivitis in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2006 Sep; 69(18):1673-80.
52. Yang CY, Tsai SS, Chang CC, Ho SC. Effects of Asian dust storm events on daily admissions for asthma in Taipei, Taiwan. *Inhal Toxicol.* 2005 Dec 15; 17(14):817-21.
53. Chang CC, Lee IM, Tsai SS, Yang CY. Correlation of Asian dust storm events with daily clinic visits for allergic rhinitis in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2006 Feb; 69(3-4):229-35.

54. Chen YS, Yang CY. Effects of Asian dust storm events on daily hospital admissions for cardiovascular disease in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2005 Sep; 68(17-18):1457-64.
55. Yang CY, Chen YS, Chiu HF, Goggins WB. Effects of Asian dust storm events on daily stroke admissions in Taipei, Taiwan *Environ Res*. 2005 Sep; 99(1):79-84.
56. Bell ML, Levy JK, Lin Z. The effect of sandstorms and air pollution on cause-specific hospital admissions in Taipei, Taiwan. *Occup Environ Med*. 2008 Feb; 65(2):104-11.
57. Kwon HJ, Cho SH, Chun Y, Lagarde F, Pershagen G. Effects of the Asian dust events on daily mortality in Seoul, Korea. *Environ Res*. 2002 Sep; 90(1):1-5.
58. Rutherford S, Clark E, McTainsh G, Simpson R, Mitchell C. Characteristics of rural dust events shown to impact on asthma severity in Brisbane, Australia. *Int J Biometeorol*. 1999 Apr; 42(4):217-25.
59. Perez L, Künzli N. Saharan dust: no reason to exempt from science or policy. *Occup Environ Med*. 2011 Apr 7. [Epub ahead of print]
60. Sandstrom T, Forsberg B. Desert dust: an unrecognized source of dangerous air pollution? *Epidemiology*. 2008 Nov; 19(6):808-9.
61. Gong H, Linn WS, Terrell SL, Clark KW, Geller MD, et al. Altered Heart-Rate Variability in Asthmatic and Healthy Volunteers Exposed to Concentrated Ambient Coarse Particles. *Inhalation Toxicology*. 2004; 16:335-343.
62. Graff DW, Cascio WE, Rappold A, Zhou H, Huang YC, Devlin RB. Exposure to Concentrated Coarse Air Pollution Particles Causes Mild Cardiopulmonary Effects in Healthy Young Adults. *Environ Health Perspect*. 2009; 117:1089-1094.
63. Samet JM, Graff D, Berntsen J, et al. A Comparison of Studies on the Effects of Controlled Exposure to Fine, Coarse and Ultrafine Ambient Particulate Matter from a Single Location. *Inhalation Toxicology*. 2007; 19: 29-32.
64. Huang YC, Karoly ED, Dailey LA, Schmitt MT, Sibajoris R, Graff DW, et al. Comparison of gene expression profiles induced by coarse, fine, and ultrafine particulate matter. *J Toxicol Environ Health A*. 2011;74:296-312.
65. Chuang KJ, Chan CC, Chen NT, Su TC, Lin LY. Effects of particle size fractions on reducing heart rate variability in cardiac and hypertensive patients. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1693-7.
66. Dockery DW, Pope CA. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753-1759.
67. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. Reduction in Fine Particulate Air Pollution and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:667-672.
68. U.S. EPA. 1996. Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-95/001Cf. Washington, DC:U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development.
69. Pope CA 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:669-674.
70. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.

71. Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Bausch-Goldbohm S, Fisher P, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2009; 139:73-89.
72. Nafstad P, Håheim LL, Wisløff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, Hjermann I, Leren P. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect.* 2004 Apr;112(5):610-5.
73. Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, Beeson WL, Petersen F, Ghamsary M, et al. The Association between Fatal Coronary Heart Disease and Ambient Particulate Air Pollution: Are Females at Greater Risk? *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1723-1729.
74. Puett RC, Schwartz J, Hart JE, Yanosky JD, Speizer FE, Suh H, et al. Chronic Particulate Exposure, Mortality, and Coronary Heart Disease in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1161-1168.
75. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, et al. Chronic Fine and Coarse Particulate Exposure, Mortality, and Coronary Heart Disease in the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect.* 2009; 117:1697-1701.
76. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Sheppard K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med.* 2007;356:447-58.
77. Puett RC, Hart JE, Suh H, Mittleman M, Laden F. Particulate Matter Exposures, Mortality and Cardiovascular Disease in the Health Professionals Follow-up Study. *Environ Health Perspect.* 2011 Mar 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21454146.
78. Lipfert FW, Baty JD, Miller JP, Wyzga RE. PM 2.5 constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. *Inhal Toxicol.* 2006; 18:645-57.
79. Lipfert FW, Wyzga RE, Baty JD, Miller JP. Air pollution and survival within the Washington University-EPRI veterans cohort: risks based on modeled estimates of ambient levels of hazardous and criteria air pollutants. *J Air Waste Manag Assoc.* 2009; 59:473-89.
80. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:1118-1124.
81. Ritz B, Wilhelm M, Hoggatt KJ, Ghosh JK. Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the University of California, Los Angeles. *Am J Epidemiol.* 2007;166:1045-1052.
82. Ritz B, Wilhelm M, Zhao Y. Air pollution and infant death in southern California, 1989-2000. *Pediatrics.* 2006; 118:493-502.
83. Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol.* 2002 ; 155: 17-25.
84. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1212-1221.
85. Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. *Environ Health Perspect.* 2009; 117:1773-1779.

86. Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery: a community-based cohort study. *Arch Environ Health*. 1995; 50 : 407-415.
87. Shah PS, Balkhair T, and on behalf of Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environment International*. 2011; 37:498-516.
88. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J et al. Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2011; 119:598-606.
89. Parker JD, Woodruff TJ. Influences of study design and location on the relationship between particulate matter air pollution and birthweight. *Pediatric and Perinatal Epidemiology*. 2008; 22: 214-227.
90. Son JY, Bell ML, Lee JT. Survival Analysis of Long-Term Exposure to Different Sizes of Airborne Particulate Matter and Risk of Infant Mortality Using a Birth Cohort in Seoul, Korea. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 725-730.
91. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88. *Lancet*. 1992 Oct 24;340(8826):1010-4.
92. Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, Ritz B. Particulate Air Pollution Exposure and C-reactive Protein During Early Pregnancy. *Epidemiology*. 2011; 22: 524-531.
93. Scharze PE, Øvreivik J, Låg M, Refsnes M, Nafstad P, Hetland RB, et al. Particulate matter properties and health effects: consistency of epidemiological and toxicological studies. *Human & Experimental Toxicology*. 2006; 25:559-579.
94. Wegesser TC, Pinkerton KE, Last JA. California Wildfires of 2008: Coarse and Fine Particulate Matter Toxicity. *Environ Health Perspect*. 2009; 117:893-897.
95. Happo MS, Salonen RO, Hälinen AI, Jalava PI, Pennanen AS, Kosma VM, et al. Dose and time dependency of inflammatory responses in the mouse lung to urban air coarse, fine, and ultrafine particles from six European cities. *Inhal Toxicol*. 2007;19:227-46.
96. Jalava PI, Salonen RO, Pennanen AS, Sillanpää M, Hälinen AI, Happo MS, et al. Heterogeneities in inflammatory and cytotoxic responses of RAW 264.7 macrophage cell line to urban air coarse, fine, and ultrafine particles from six European sampling campaigns. *Inhal Toxicol*. 2007; 19:213-25.
97. Cho SH, Tong H, McGee JK, Baldauf RW, Krantz QT, Gilmour MI. Comparative Toxicity of Size-Fractionated Airborne Particulate Matter Collected at Different Distances from an Urban Highway. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1682-1689.
98. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne Particulate Matter and Human Health: Toxicological Assessment and Importance of Size and Composition of Particles for Oxidative Damage and Carcinogenic Mechanisms. *J Environ Science and Health*. 2008; 26:4, 339-362.
99. Schwarze PE, Øvreivik J, Hetland RB, Becher R, Cassee FR, Låg M, Løvik M, Dybing E, Refsnes M. Importance of size and composition of particles for effects on cells in vitro. *Inhal Toxicol*. 2007;19 Suppl 1:17-22.
100. Ostro B, Sanchez JM, Aranda C, Eskeland GS. Air pollution and mortality: results from a study of Santiago, Chile. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 1996 Jan-Mar;6(1):97-114. PubMed PMID: 8777376.

101. Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T. Air pollution and health effects: A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspect.* 1999 Jan;107(1):69-73.
102. Cakmak S, Dales RE, Gultekin T, Vidal CB, Farnendaz M, Rubio MA, Oyola P. Components of particulate air pollution and emergency department visits in Chile. *Arch Environ Occup Health.* 2009 Fall;64(3):148-55.
103. Cakmak S, Dales RE, Vida CB. Components of particulate air pollution and mortality in Chile. *Int J Occup Environ Health.* 2009 Apr-Jun;15(2):152-8.
104. Cakmak S, Dales RE, Vidal CB. Air pollution and mortality in Chile: susceptibility among the elderly. *Environ Health Perspect.* 2007 Apr;115(4):524-7.
105. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for headache in Chile. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct 15;170(8):1057-66.
106. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):669-74.
107. Sanhueza PA, Torreblanca MA, Diaz-Robles LA, Schiappacasse LN, Silva MP, Astete TD. Particulate air pollution and health effects for cardiovascular and respiratory causes in Temuco, Chile: a wood-smoke-polluted urban area. *J Air Waste Manag Assoc.* 2009 Dec;59(12):1481-8.
108. Sanhueza P, Vargas C, Mellado P. [Impact of air pollution by fine particulate matter (PM10) on daily mortality in Temuco, Chile]. *Rev Med Chil.* 2006 Jun;134(6):754-61.
109. Koutrakis P, Sax SN, Sarnat JA, Coull B, Demokritou P, Oyola P, Garcia J, Gramsch E. Analysis of PM10, PM2.5, and PM2.5-10 concentrations in Santiago, Chile, from 1989 to 2001. *J Air Waste Manag Assoc.* 2005 Mar;55(3):342-51.
110. Cifuentes LA. Relación de la norma de calidad primaria MP 2,5 con la norma de calidad primaria de MP 10. Informe final para CONAMA. Julio 2010.
111. Perez L, Rapp R, Künzli N. The Year of the Lung: outdoor air pollution and lung health. *Swiss Med Wkly.* 2010 Nov 18;140:w13129. doi: 10.4414/smw.2010.13129. Review.
112. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. *World Health Organization Europe.*
113. U.S. EPA. Policy Assessment for the Review of the Particulate Matter National Ambient Air Quality Standards. April 2011.