

---

---

# Evidencias sobre la relación entre la contaminación atmosférica y las enfermedades del sistema circulatorio

J.M. Tenías Burillo / F. Ballester

Unitat d'Epidemiologia i Estadística.

Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES). València. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

*Correspondencia:* Ferran Ballester. Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES).

C/ Joan de Garay, 21. 46017 València. España.

Correo electrónico: ballester\_fer@gva.es

*Recibido:* 24 de octubre de 2001.

*Aceptado:* 14 de marzo de 2002.

(Evidences on the relationship between air pollution and cardiovascular diseases)

---

---

## Resumen

En esta revisión se resumen los artículos publicados en los últimos 10 años acerca de la relación entre contaminación atmosférica y morbilidad circulatoria. Los artículos originales seleccionados analizan los efectos sobre la salud de exposiciones ambientales o experimentales a los principales contaminantes (partículas, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono).

Los estudios de series temporales, especialmente útiles en salud pública, han sido realizados en más de 50 ciudades. Los resultados evidencian una relación positiva y significativa de los niveles de contaminación atmosférica con diferentes indicadores de morbilidad circulatoria, generalmente ingresos hospitalarios. Los hallazgos más consistentes han sido para la contaminación por partículas, sin poder descartar el papel independiente de otros contaminantes como el monóxido de carbono o el dióxido de azufre. Los estudios epidemiológicos individuales han confirmado el efecto de la contaminación sobre grupos de individuos susceptibles y han demostrado su relación con diferentes indicadores de riesgo cardiovascular, como la viscosidad plasmática, la frecuencia cardíaca o la hipertensión arterial. Los estudios experimentales han ayudado a explicar la plausibilidad biológica de los hallazgos epidemiológicos aportando información del efecto de los contaminantes, generalmente partículas, sobre diferentes órganos diana.

Aunque todavía existen aspectos importantes por explorar, las evidencias generadas en los últimos 10 años apoyan la hipótesis de un efecto directo e independiente de la contaminación atmosférica sobre el sistema circulatorio.

**Palabras clave:** Contaminación atmosférica. Enfermedades del sistema circulatorio. Series temporales. Estudios experimentales.

## Abstract

This review summarizes the published reports in the last ten years on the relationship between air pollution and cardiovascular morbidity. The original manuscripts selected analyse the health effects of ambient or experimental exposures to the main pollutants (particles, sulphur dioxide, nitrogen dioxide, carbon monoxide and ozone).

Time series studies, especially useful in Public Health, have been accomplished over 50 cities. The results show a significant and positive relationship of air pollution levels with different cardiovascular morbidity indicators, above all hospital admissions. The most consistent findings have been for particulate air pollution, but the independent role of other pollutants such as carbon monoxide and sulphur dioxide can't be ruled out. The individual epidemiological studies confirm the effect on susceptible individual groups and they have shown its relationship to different cardiovascular risk factors such as plasma viscosity, heart rate and blood pressure. Experimental studies have helped to explain the biologic plausibility of the epidemiological findings providing data of the effect of pollutants, generally particles, on different target organs.

Despite important aspects that deserve further investigations, the evidence generated in the last ten years supports the hypothesis of an independent and direct effect of air pollution on the cardiovascular system.

**Key words:** Air pollution. Cardiovascular diseases. Time series. Experimental studies.

## Introducción

El incremento de la mortalidad asociado a aumentos en los niveles de contaminación atmosférica es un hecho constatado en múltiples estudios epidemiológicos que pueden consultarse en diversas revisiones<sup>1-3</sup>, algunas de ellas publicadas en nuestro país<sup>4,5</sup>.

Las primeras evidencias sobre el impacto de la contaminación atmosférica en la salud se generaron después de episodios que ocurrieron a mediados del siglo xx, en los que se observó un exceso de muertes e ingresos hospitalarios, especialmente por causas respiratorias y cardiovasculares, coincidentes con incrementos muy acentuados de la contaminación atmosférica<sup>6-8</sup>.

Posteriormente se consideró que los niveles habituales de contaminación atmosférica registrados durante los años setenta y ochenta en la mayoría de las ciudades de Norteamérica y Europa ya no representaban un riesgo de desencadenar la muerte<sup>9,10</sup>, excepto en ciudades o situaciones episódicas en las que se alcanzaban niveles elevados de contaminación<sup>11-14</sup>.

Sin embargo, en los primeros años de la década de los noventa una serie de estudios puso de manifiesto la asociación de la contaminación atmosférica con la mortalidad a niveles moderados o incluso por debajo de los valores límite considerados por las principales agencias e instituciones de salud pública<sup>15,16</sup>.

Al ser la vía respiratoria la principal puerta de entrada de los contaminantes atmosféricos se pensó que éstos se asociarían con mayor fuerza a los indicadores de mortalidad y morbilidad respiratorios, llevándose a cabo múltiples estudios en los que se constató esta asociación<sup>17-21</sup>. Las hipótesis con las que se trabajaba se sustentaban en la plausibilidad biológica de esta asociación<sup>15,22</sup>.

Paralelamente, en los estudios de mortalidad por causas específicas se observó una asociación significativa con la mortalidad por enfermedades circulatorias<sup>23,24</sup>. Las primeras hipótesis explicaban este hallazgo como una descompensación cardiovascular secundaria a la afectación de la vía pulmonar o como un posible sesgo de mala clasificación en la asignación de la causa de defunción<sup>25</sup>.

La asociación encontrada con la mortalidad circulatoria estimuló el desarrollo de estudios con diferentes indicadores de morbilidad, fundamentalmente ingresos hospitalarios, con resultados significativos. Sin embargo, la plausibilidad biológica de esta asociación continuaba en entredicho<sup>26-28</sup>. En 1995 Seaton et al<sup>29</sup> plantearon que la contaminación atmosférica por partículas podría estar relacionada con la morbimortalidad cardiorrespiratoria a través de una reacción inflamatoria alveolar acompañada de un efecto sistémico, con

aumento de la coagulabilidad y liberación de mediadores capaces de desencadenar un ataque en individuos susceptibles. En los últimos años se han publicado varios estudios epidemiológicos que analizan la relación entre la contaminación atmosférica y posibles mecanismos intermedios fisiopatológicos, los cuales confirman en parte las hipótesis propuestas y plantean otras nuevas.

El objetivo de esta revisión es resumir y sistematizar la información bibliográfica generada en los últimos 10 años sobre la relación entre contaminación atmosférica y morbilidad circulatoria. Los trabajos revisados son estudios originales que analizan esta relación desde tres puntos de vista bien diferenciados: a) estudios de series temporales sobre poblaciones representativas, generalmente urbanas, que estiman el efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica y pueden ser de especial utilidad en salud pública; b) estudios individuales, que relacionan morbilidad circulatoria y contaminación en grupos seleccionados de pacientes, y que suelen tener como objetivo confirmar o matizar los hallazgos de los estudios ecológicos o bien identificar los posibles mecanismos intermedios implicados, y finalmente c) estudios experimentales, que aportan información sobre los mecanismos fisiopatológicos de la acción de los contaminantes en diferentes órganos diana.

## Material y métodos

### *Estrategia de búsqueda*

La búsqueda se llevó a cabo en julio de 2001 sobre la base de datos MEDLINE *on line* en el portal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>).

Mediante el tesoro *MESH Browser* se utilizó la siguiente orden de búsqueda: («Air Pollution»[MESH] OR [Air Pollutants]) AND «Cardiovascular Diseases»[MESH] NOT «Tobacco Smoke Pollution»[MESH].

Como marco temporal se seleccionaron los 10 años anteriores a la fecha de la búsqueda (23 de julio de 2001).

### *Criterios de selección*

Una vez obtenidas las referencias bibliográficas se aplicaron los siguientes criterios de selección: a) se trata de un artículo original; b) se analiza una exposición ambiental en condiciones reales o bien en condiciones controladas (experimentales), a los siguientes contaminantes: partículas, dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>) o monóxido de carbono (CO), y c) la variable respuesta es un indicador de morbilidad circulatoria o bien un paso intermedio o meca-

nismo fisiopatológico que lo relaciona con la contaminación atmosférica.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: *a)* se trata de una exposición al humo de tabaco ambiental, y *b)* la exposición ocurre en el medio laboral (exposición ocupacional) en condiciones no equiparables a las de la población general.

De forma adicional a la estrategia descrita se revisaron los resúmenes de los números más recientes (hasta junio de 2001) de las revistas que usualmente publican artículos relacionados con el tema de revisión. Con ello intentamos recuperar estudios recientes que aún no habían sido incorporados a las bases de datos bibliográficas en el momento de la búsqueda.

Tras confeccionar una plantilla de la información mínima que se deseaba extraer de los trabajos seleccionados, éstos fueron repartidos entre los autores para su revisión.

## Resultados

El total de citas recuperadas fue de 325 (316 con la base de datos y 9 tras la revisión manual de los resúmenes más recientes), de las cuales 60 fueron seleccionadas para su revisión. De ellas, 36 correspondían a estudios de series temporales, 5 a estudios epidemiológicos que utilizaron otro tipo de diseños y 19 estudiaban los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la contaminación atmosférica con la morbilidad cardiovascular (15 eran estudios sobre humanos y 4 sobre modelos animales).

Del resto de las citas, 255 no cumplían los criterios de selección: 133 no estudiaban la contaminación atmosférica ambiental o no analizaban un indicador de morbilidad cardiovascular; 16 analizaban la exposición al tabaco (a pesar de la estrategia de búsqueda); 18 eran estudios sobre exposiciones ocupacionales; 44 estudiaban solamente la mortalidad cardiovascular, y 44 eran artículos de revisión u opinión. En uno de los artículos no pudieron ser aplicados los criterios de selección, al tratarse de un artículo en ruso, sin resumen. Las 10 citas restantes, fundamentalmente estudios experimentales sobre modelos animales, no pudieron ser recuperadas para su revisión al no tener acceso directo a las fuentes bibliográficas originales. Sin embargo, los principales hallazgos de estos estudios aparecían resumidos en artículos de revisión recientes.

En la tabla 1 se recoge la denominación de los diferentes indicadores de morbilidad analizados. La nomenclatura es la utilizada por la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9).

Los contaminantes atmosféricos se resumen en la tabla 2. La Agencia para la Protección Ambiental de

**Tabla 1. Categorías diagnósticas incluidas en la mayoría de los artículos que analizan la relación a corto plazo entre contaminación atmosférica y las enfermedades del sistema circulatorio**

	Código CIE-9	Abreviatura
Enfermedades del sistema circulatorio	390-459	CIRC
Enfermedades cardiovasculares	390-429	CV
Enfermedades cardíacas	410-414, 427, 428	CAR
Enfermedades isquémicas cardíacas	410-414	ISQCAR
Arritmia cardíaca	427	ARR
Insuficiencia cardíaca	428	IC
Enfermedades cerebrovasculares	430-438	CBV

**Tabla 2. Contaminantes atmosféricos analizados**

Partículas	
PM <sub>10</sub> /PM <sub>13</sub>	Partículas con un diámetro inferior a 10 µm/13 µm
PM <sub>2.5</sub>	Partículas con un diámetro inferior a 2,5 µm
HN	Humos negros
TSP	Partículas totales en suspensión
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Sulfatos
H <sup>+</sup>	Componente ácido de las partículas
CoH	Coefficiente de neblina
Contaminantes gaseosos	
SO <sub>2</sub>	Dióxido de azufre
NO <sub>2</sub> /NO	Dióxido de nitrógeno/monóxido de nitrógeno
O <sub>3</sub>	Ozono
CO	Monóxido de carbono

EE.UU. (EPA)<sup>15</sup> los considera como los contaminantes «criterio» (partículas, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, ozono y monóxido de carbono). La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina a estos contaminantes «clásicos», a excepción del CO, que es incluido en el apartado de contaminantes orgánicos<sup>16</sup>. Una clasificación más sencilla que es ampliamente utilizada es la división en contaminación por partículas (con diversos indicadores basados en el tamaño de la partícula, la capacidad de ennegrecer un filtro, o bien en relación con un determinado componente como sulfatos o acidez), y contaminantes gaseosos (el resto).

### Estudios de series temporales

Los estudios de series temporales que analizan la asociación a corto plazo entre contaminación atmosférica y morbilidad circulatoria se resumen en la tabla 3. En total son 36 estudios<sup>30-65</sup> que incluyen investigaciones realizadas en 58 ciudades o áreas metropolitanas, fundamentalmente en Norteamérica (27 ciudades estadounidenses y 12 canadienses) y Europa (17 ciu-

**Tabla 3. Resumen de los estudios que analizan la asociación a corto plazo entre los niveles de contaminación atmosférica y morbilidad cardiovascular. Estudios de series temporales en los que la unidad de análisis es el día**

Autores	Lugar/periodo de estudio	Contaminantes analizados	Indicadores de morbilidad cardiovascular	Análisis <sup>a</sup>	Asociaciones significativas <sup>b</sup>
Morris et al <sup>30</sup>	7 ciudades EEUU., 1986-1989	SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	IC	FBN	CO
Schwartz et al <sup>31</sup>	Detroit, 1986-1989	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub>	ISQCAR, IC, ARR	RP, GAM	ISQCAR: PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO IC: PM <sub>10</sub> , CO/ARR: NS
Burnett et al <sup>32</sup>	Región de Ontario, 1983-1988	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , O <sub>3</sub>	CAR <sup>c</sup> , ISQCAR <sup>c</sup> , IC, ARR	RP	CAR: SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> /ISQCAR: SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> IC: SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> /ARR: NS
Pantazopoulo et al <sup>33</sup>	Área metropolitana de Atenas, 1988	HN, NO <sub>2</sub> , CO	CAR	RLM	HN, NO <sub>2</sub> , C
Pönka et al <sup>34</sup>	Helsinki, 1987-1989	TSP, SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , NO, O <sub>3</sub>	ISQCAR, CBV	RP	ISQCAR: NO, O <sub>3</sub> /CBV: NO <sub>2</sub>
Burnett et al <sup>35</sup>	10 ciudades canadienses, 1981-1991	SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CoH	IC	RP. Metaanálisis	SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CoH
Wordley et al <sup>36</sup>	Birmingham (Reino Unido), 1992-1994	PM <sub>10</sub>	CIRC <sup>c</sup> , CAR <sup>c</sup> , CBV <sup>c</sup>	RLM	CIRC: NS/CAR: NS/CBV: PM <sub>10</sub>
Medina et al <sup>37</sup>	París, 1991-1995	HN, PM <sub>13</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	Avisos domiciliarios CV	RP, GAM	PM <sub>13</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>
Poloniecki et al <sup>38</sup>	Londres, 1987-1994	HN, SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub>	CIRC, CBV, IAM, IC, ARR	RP	CIRC: HN, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO IAM: HN, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO CBV: NS/IC: NS/ARR: NS
Schwartz <sup>39</sup>	Tucson, 1988-1990	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CV	RP, GAM	PM <sub>10</sub> , CO
Burnett et al <sup>40</sup>	Toronto, 1992-1994 (veranos)	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CoH	CAR	RP, GAM	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CoH
Yang et al <sup>41</sup>	Reno-Sparks, Nevada, 1989-1994	CO	CIRC, ISQCAR	ARIMA	CIRC: CO/ISQCAR: CO
Morris et al <sup>42</sup>	Chicago, 1986-1989	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	IC	FBN, GAM	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub>
Morgan et al <sup>43</sup>	Sydney, 1990-1994	PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CAR	RP	PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub>
Prescott et al <sup>44</sup>	Edimburgo, 1992-1995	HN, PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CIRC <sup>c</sup>	RP	PM <sub>10</sub> , O <sub>3</sub> (RR < 1)
Schwartz <sup>45</sup>	8 condados de EEUU., 1988-1990	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM <sub>10</sub> , CO
Atkinson et al <sup>46</sup>	Londres, 1992-1994	HN, PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CIRC, ISQCAR	RP	CIRC: HN, PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> ISQCAR: PM <sub>10</sub> , HN, SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub>
Burnett et al <sup>47</sup>	Toronto, 1980-1994	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub>	ISQCAR, CBV, IC, ARR	RP, GAM	ISQCAR: SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> /CBV: NS IC: CO, NO <sub>2</sub> /ARR: CO
Wong et al <sup>48,49</sup>	Hong Kong, 1994-1997	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CIRC, ISQCAR, CBV	RP	CIRC: PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> ISQCAR: NS/CBV: NS
Díaz et al <sup>50</sup>	Madrid, 1994-1996	TSP, SO <sub>2</sub> , Nox, O <sub>3</sub>	Urgencias CV	ARIMA	SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>
Zanobetti et al <sup>51</sup>	10 ciudades de EEUU., 1986-1994	PM <sub>10</sub>	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM <sub>10</sub>
Hautemanière et al <sup>52</sup>	Rouen (Francia), 1990-1997	PM <sub>13</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>	Emergencias prehospitalarias	RP	SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>
Stieb et al <sup>53</sup>	Saint John (Canadá), 1992-1996	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO	Visitas a urgencias CAR	RP, GAM	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> (RR < 1)
Tolbert et al <sup>54</sup>	Condado de Atlanta, 1993-2000	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CO	Visitas a urgencias CV	RP, GAM	CO
Zanobetti et al <sup>55</sup>	Chicago, 1988-1994	PM <sub>10</sub>	CV	RP, GAM	PM <sub>10</sub>
Moolgavkar <sup>56</sup>	3 condados de EEUU., 1987-1995	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CO	CV, CBV <sup>c</sup>	RP, GAM	CV: PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO CBV: NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub>
Linn et al <sup>57</sup>	Los Ángeles, 1992-1995	PM <sub>10</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	CV <sup>c</sup> , CBV <sup>c</sup> (GRD)	RP, GAM	CV: PM <sub>10</sub> , CO, NO <sub>2</sub> CBV: NS
Michelozzi et al <sup>58</sup>	Roma, 1995-1997	PTS, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO	CV, ISQCAR	RP, GAM	CV: PTS, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO ISQCAR: PTS, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO

(Continúa en pág. siguiente)

**Tabla 3. (continuación)**

Autores	Lugar/período de estudio	Contaminantes analizados	Indicadores de morbilidad cardiovascular	Análisis <sup>a</sup>	Asociaciones significativas <sup>b</sup>
Lipmann et al <sup>59</sup>	Detroit, 1992-1994	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , H <sup>+</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	ISQCAR, IC, ARR, CBV <sup>c</sup>	RP, GAM	ISQCAR: PM <sub>10</sub> /IC: PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , O <sub>3</sub> /ARR: NS/CBV: NS
Samet et al <sup>60</sup>	14 ciudades de EEUU., 1985-1994	PM <sub>10</sub>	CV	Modelos logarítm. lineales, GAM. Metaanálisis	PM <sub>10</sub>
Gwynn et al <sup>61</sup>	Buffalo-Rochester, 1988-1990	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , H <sup>+</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	CIRC <sup>c</sup>	RP, GAM	NS
Elstein et al <sup>62</sup>	Estrasburgo, 1984-1989	PM <sub>13</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>	IAM (registro MONICA)	RP, GAM	NO, O <sub>3</sub> (cal)
Schwartz <sup>63</sup>	Chicago, 1988-1993	PM <sub>10</sub>	CV	RP, GAM	PM <sub>10</sub>
Ballester et al <sup>64</sup>	Valencia, 1994-1996	HN, SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , CO	CIRC, CAR, CBV	RP	CIRC: SO <sub>2</sub> , HN (cal), CO (cal) CAR: SO <sub>2</sub> , HN (cal), CO (cal) CBV: NO <sub>2</sub> , CO (cal)
Grupo MISA <sup>65</sup>	7 ciudades italianas, 1995-1999	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub>	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO

<sup>a</sup>GAM: modelos aditivos generalizados; RP: regresión de Poisson; RLM: regresión lineal múltiple; RBN: regresión binomial negativa.

<sup>b</sup>Causas y contaminantes entre los que se encontró una asociación estadísticamente significativa; RR < 1: asociación negativa significativa. NS: asociación no significativa.; cal: asociación significativa en la época cálida del año.

<sup>c</sup>Las categorías diagnósticas no coinciden exactamente con las descritas en la tabla 1; GRD: grupos relacionados con el diagnóstico.

dades). Los períodos analizados son recientes, de 1981 a 1999.

#### Metodología de análisis

La metodología de análisis utilizada en este tipo de estudios es muy similar. Ello se debe al período relativamente corto en que se han realizado (desde 1995 hasta la fecha actual) y a la difusión del trabajo de grupos de investigación como los de la Universidad de Harvard<sup>31,39,45</sup>, el proyecto Air Pollution and Health an European Approach (APHEA)<sup>66-68</sup> o los estudios promovidos por el Health Effects Institute<sup>60,69,70</sup>.

Brevemente, se trata de estudios de series temporales en los que, tomando como unidad de análisis el día, se relacionan los niveles de contaminación atmosférica y la frecuencia de los indicadores de morbilidad, generalmente ingresos hospitalarios. La relación se analiza a corto plazo y se asume que es dinámica, por lo que se explora una posible asociación retardada en el tiempo (habitualmente hasta 3 a 5 días antes).

El análisis se fundamenta en la construcción de modelos autorregresivos, casi siempre basados en la distribución de Poisson, en los que se tienen en cuenta los principales factores de confusión (tendencia, estacionalidad, días de la semana, variables meteorológicas e incidencia de gripe).

Una de las asunciones más rígidas en la construcción de estos modelos era la linealidad en la relación de las variables independientes con el indicador de salud. Este problema se ha solventado mediante la incorporación de los modelos aditivos generalizados (GAM), que permiten la introducción de términos no paramétricos (por tanto, sin asunción de forma funcional alguna)<sup>71</sup>. En los últimos años su uso se ha extendido y se ha convertido en un estándar de análisis. La mayoría de los trabajos revisados ha utilizado este tipo de modelos.

Cinco de los trabajos consultados<sup>35,45,51,60,65</sup> corresponden a metaanálisis en los que el objetivo principal es la síntesis cuantitativa de los resultados procedentes de diferentes ciudades. En todos ellos el análisis individual de cada ciudad es parte integrante del protocolo de estudio previo a la obtención de resultados. Con esta estrategia disminuye la probabilidad de sesgo de selección o publicación, propios de los metaanálisis procedentes de la revisión de la bibliografía.

#### Indicadores de morbilidad

La gran mayoría de los estudios (30,8%) analiza la relación de la contaminación con los ingresos hospitalarios por enfermedades del sistema circulatorio. Las categorías diagnósticas seleccionadas se suelen ajustar a la clasificación propuesta por la CIE-9 (tabla 1),

aunque en 7 de los trabajos la coincidencia no es exacta sino solamente aproximada. En más de la mitad de los estudios se ha optado por categorías amplias en las que se incluyen todas las enfermedades del sistema circulatorio (CIE-9 390-459) o bien las enfermedades cardiovasculares (CIE-9 390-429). Otros grupos más específicos han sido las enfermedades isquémicas cardíacas (CIE-9 410-414) y las cerebrovasculares (CIE-9 430-438), con 9 trabajos cada uno. Dentro de las enfermedades cardíacas, la insuficiencia cardíaca (CIE-9 428) es la patología más estudiada (8 publicaciones).

Aparte de los ingresos hospitalarios, otros autores han seleccionado como indicador las visitas a urgencias<sup>50,53,54</sup>. En Francia también se ha analizado la relación de la contaminación atmosférica con las emergencias prehospitalarias<sup>52</sup> y con los avisos domiciliarios por este tipo de patologías<sup>37</sup>.

En algunos trabajos se ha añadido al análisis un grupo diagnóstico (enfermedades digestivas) sobre el que teóricamente la contaminación atmosférica no tendría ninguna influencia y que serviría como control<sup>32,41,57,64</sup>.

#### *Contaminantes atmosféricos*

La contaminación por partículas se analiza en todos los estudios revisados, salvo en los de Morris et al<sup>30</sup> y Yang et al<sup>41</sup>. En dos trabajos realizados en Canadá, aunque no se miden directamente los niveles de partículas, se analizan dos indicadores relacionados con las mismas (concentraciones de sulfatos<sup>32</sup> y el coeficiente de neblina<sup>35</sup>). El indicador de partículas más estudiado son los valores de PM<sub>10</sub>, especialmente en ciudades norteamericanas. En muchas ciudades de Europa se continúan midiendo los humos negros (indicador que suele representar la concentración de partículas carbonosas de hasta aproximadamente 4 µm de diámetro<sup>15</sup>). En algunos casos, se ha analizado el papel de las partículas de menos de 2,5 µm o partículas finas<sup>40,47,59</sup>.

De los contaminantes gaseosos, se estudia la asociación del indicador de morbilidad circulatoria con los niveles de SO<sub>2</sub> en 24 estudios, con el NO<sub>2</sub> en otros 24, el CO en 23 y el O<sub>3</sub> en 23.

Un aspecto importante a destacar son las diferencias entre estudios en la calidad de la monitorización de la contaminación atmosférica, principalmente el número de estaciones captadoras y la frecuencia de las mediciones. En algunas ciudades de EE.UU. existen dificultades para reconstruir una serie temporal diaria debido, sobre todo, a que los monitores que registran los niveles de partículas operan de forma discontinua, habitualmente cada 6 días.

#### *Grupos de edad*

En la mayoría de los artículos se analiza el efecto de la contaminación atmosférica sobre toda la población, sin ningún tipo de restricción etaria, a excepción de los realizados en Norteamérica, que generalmente utilizan las bases de datos producidas por Medicare, dedicado a la atención sanitaria de los mayores de 65 años. En aquellos casos en los que el dato está disponible se puede comprobar cómo el número de ingresos en los menores de 65 años no es despreciable: en Los Ángeles, por ejemplo, los ingresos por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en este grupo de edad supusieron más del 40 y del 25% del total de ingresos, respectivamente<sup>56</sup>.

En el estudio de las 14 ciudades estadounidenses, dentro del proyecto NMMAPS<sup>60</sup>, y en el metaanálisis de las ciudades italianas<sup>65</sup> se ha controlado el posible efecto diferenciado de la contaminación atmosférica sobre distintos grupos de edad, concretamente de 0 a 64, 65 a 74 y 75 o más años.

#### *Resumen de los hallazgos más significativos*

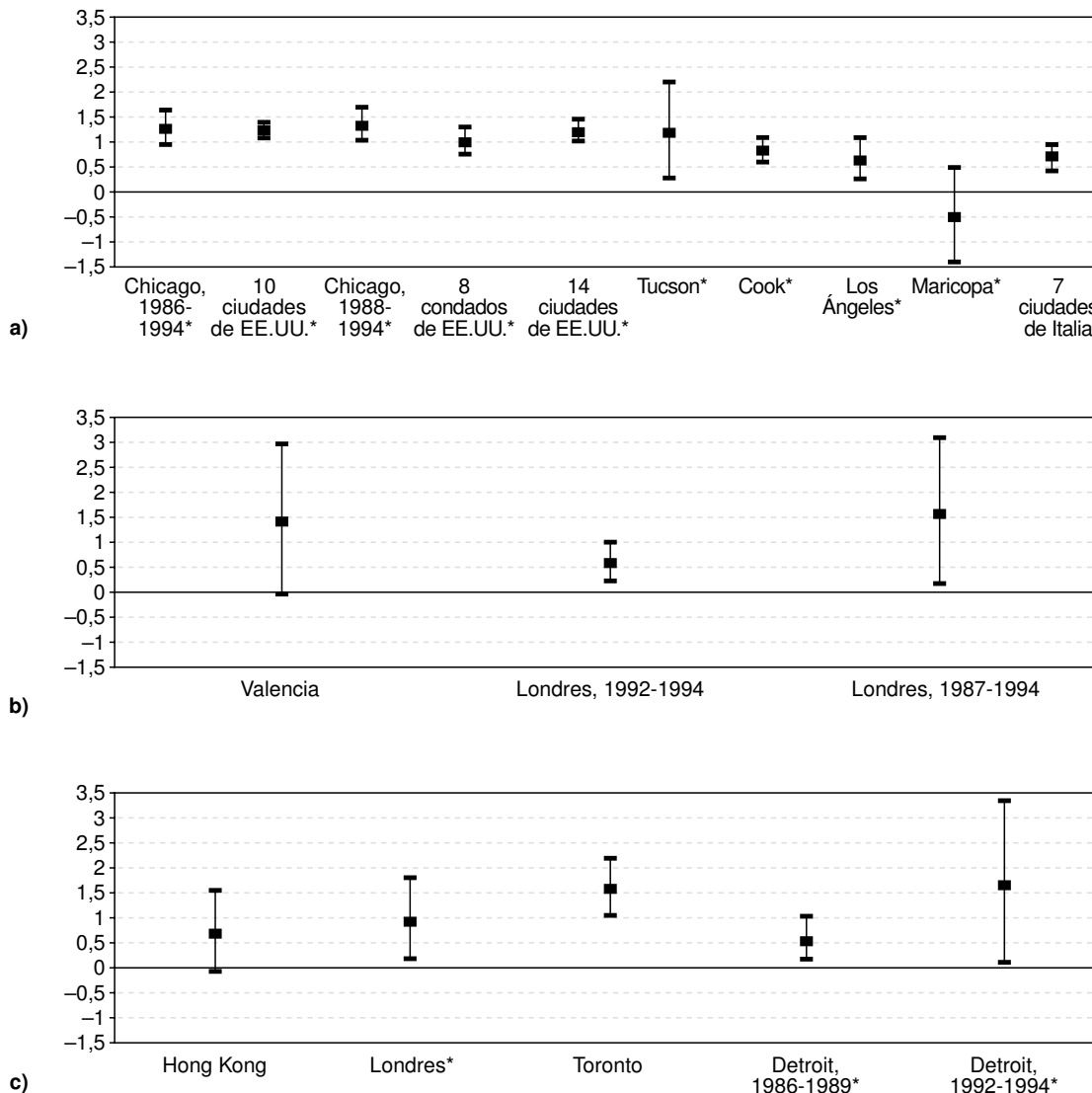
En todos salvo en uno de los estudios<sup>61</sup> se encuentra alguna asociación positiva y significativa entre los niveles de contaminación atmosférica y los indicadores de morbilidad circulatoria.

De todos los trabajos en los que se analiza el papel de la contaminación por partículas, únicamente en 6 no se encuentra un efecto significativo<sup>34,47,50,52,61,62</sup>. De los contaminantes gaseosos el SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CO presentaron una asociación positiva y significativa en más de la mitad de los casos (17 para los tres contaminantes) y el ozono solamente en 10 estudios.

En la figura 1 se representan los incrementos en los ingresos por enfermedades circulatorias, cardiovasculares e isquémicas cardíacas asociados a aumentos de 10 µg/m<sup>3</sup> en los niveles de partículas (PM<sub>10</sub> y humos negros). A excepción de una de las ciudades<sup>56</sup>, todas las asociaciones son positivas y mayoritariamente significativas. Para los tres indicadores de morbilidad (enfermedades circulatorias, cardiovasculares e isquémica cardíaca) los resultados obtenidos son similares, con aumentos porcentuales en el número de ingresos hospitalarios situados entre un 0,5 y un 1,5%. Parte de esta homogeneidad se puede atribuir al solapamiento en las ciudades analizadas, los métodos e incluso los autores. En 9 trabajos se ha analizado el papel de la contaminación por partículas sobre los ingresos por enfermedades cerebrovasculares, con resultados no significativos en todos ellos, salvo en dos<sup>36,56</sup>.

En el caso del SO<sub>2</sub> los hallazgos son predominantemente positivos y significativos, aunque con una menor

**Figura 1. Contaminación por partículas e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio. Incrementos porcentuales e intervalo de confianza del 95% en el número de ingresos hospitalarios asociados a un aumento en los niveles de contaminación de 10 µg/m³. a) PM<sub>10</sub> promedio de 24 h e ingresos por enfermedades cardiovasculares (CIE-9: 390-429); b) humos negros promedio de 24 h e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio (CIE-9: 390-459); c) PM<sub>10</sub> promedio de 24 h e ingresos por enfermedades isquémicas cardíacas (CIE-9: 410-414). \*Estudios realizados sobre individuos mayores de 65 años.**



homogeneidad en las estimaciones (fig. 2). Lo mismo podría decirse del CO, con diferencias aún mayores entre estudios (fig. 3).

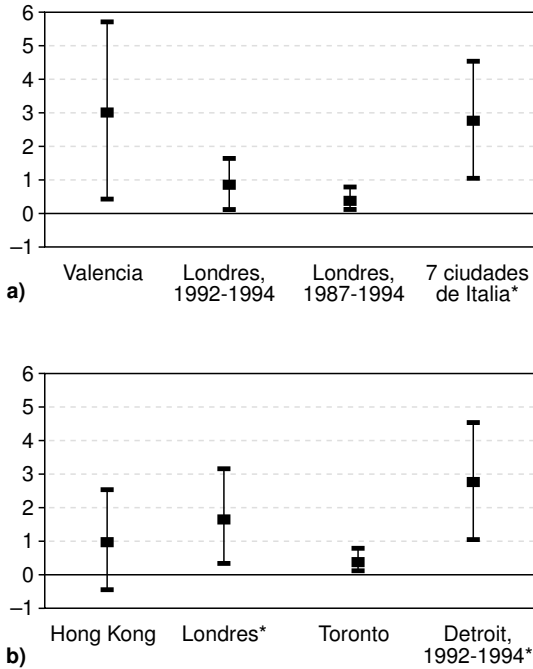
Respecto al NO<sub>2</sub>, su relación con los ingresos por enfermedades cerebrovasculares se ha analizado, con resultados dispares, en 8 trabajos. Las estimaciones fueron positivas y significativas en tres estudios<sup>34,56,64</sup>, prácticamente nulas en otros tres<sup>47,48,57</sup> y negativas rozando la significación estadística en los dos restantes<sup>38,59</sup>.

#### Otros diseños

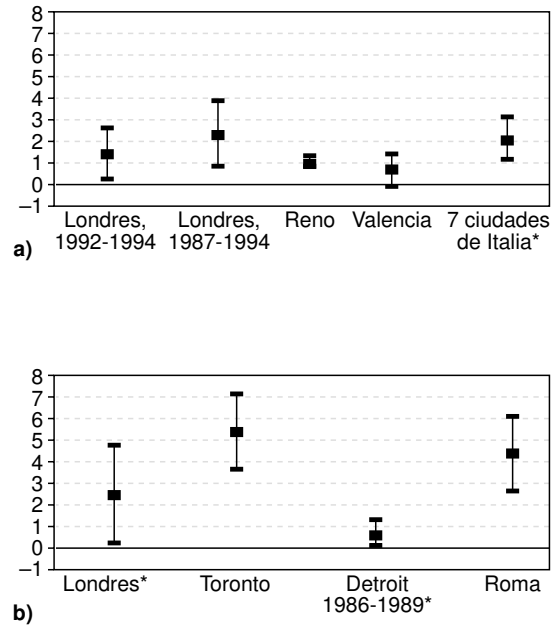
Además de los estudios de series temporales, se han publicado otros trabajos epidemiológicos que analizan la relación entre la contaminación atmosférica y la morbilidad cardiovascular mediante otros diseños.

Con un diseño ecológico mixto (geográfico y de series temporales) Anderson et al<sup>72</sup> estudian el efecto de un incremento episódico de la contaminación atmosférica ocurrido en Londres durante la semana del 12

**Figura 2. Contaminación por dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio. Incrementos porcentuales e intervalo de confianza del 95% en el número de ingresos hospitalarios asociados a un aumento en los niveles de contaminación de 10 µg/m<sup>3</sup>. a) SO<sub>2</sub> promedio de 24 h e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio (CIE-9: 390-459), y b) SO<sub>2</sub> promedio de 24 h e ingresos por enfermedades isquémicas cardíacas (CIE-9: 410-414). Enfermedades cardiovasculares (CIE-9: 390-429); \*estudios realizados sobre individuos mayores de 65 años.**



**Figura 3. Contaminación por monóxido de carbono (CO) e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio. Incrementos porcentuales e intervalo de confianza del 95% en el número de ingresos hospitalarios asociados a un aumento en los niveles de contaminación de 1 mg/m<sup>3</sup>. a) CO promedio de 24 h (Reno y Valencia máximos horarios; Italia: máximo 8 h) e ingresos por enfermedades del sistema circulatorio (CIE-9: 390-459), y b) CO promedio de 24 h e ingresos por enfermedades isquémicas cardíacas (CIE-9: 410-414). \*Estudios realizados sobre individuos mayores de 65 años.**



al 18 de diciembre de 1991. El episodio se caracterizó por un aumento importante de los niveles de NO<sub>2</sub> (nivel máximo horario de 800 µg/m<sup>3</sup>) y en menor medida de humos negros (media diaria de 148 µg/m<sup>3</sup>) y SO<sub>2</sub> (nivel máximo horario 187 µg/m<sup>3</sup>). Los autores encuentran un exceso significativo de ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias, aunque no por enfermedades cardíacas.

Abbey et al<sup>73</sup> han seguido a una cohorte de 6.000 adventistas no fumadores residentes en California durante más de 14 años en un intento de valorar el efecto de exposiciones a largo plazo. No encuentran una asociación significativa entre los niveles mensuales acumulados de NO<sub>2</sub> ambiental durante más de 4 años y la incidencia de infarto de miocardio en este grupo. Uno de los problemas principales de este estudio fue la falta de indicadores de exposición domiciliar (fuente importante de NO<sub>2</sub>) en esta cohorte, así como la falta de control por otros contaminantes.

Peters et al<sup>74</sup> analizan mediante un diseño *case-cross-over* la relación temporal entre la exposición y el mo-

mento del desenlace en un grupo de enfermos de infarto agudo de miocardio. En este tipo de diseños se compara la situación en cuanto a las variables de exposición (niveles de contaminación atmosférica) en los momentos previos al suceso (infarto de miocardio) con otros períodos emparejados del mismo sujeto libres de desenlace, lo que facilita el control de variables individuales que se mantienen constantes durante los períodos de comparación. El hallazgo más llamativo de este estudio fue la constatación de un período de inducción de la contaminación por partículas relativamente corto (entre 6 a 180 minutos antes), al que se le añade, de forma independiente, otro más retardado (de 24 a 48 h). La misma autora<sup>75</sup> demuestra, en un estudio de panel con 100 pacientes afectados de arritmia a quienes se implantó un dispositivo automático de desfibrilación, cómo la exposición ambiental al NO<sub>2</sub> y PM<sub>2,5</sub> incrementa la probabilidad de descarga del dispositivo (por detección de una arritmia cardíaca) sobre todo en los pacientes que habían tenido al menos 10 descargas durante el período de análisis.



Por otro lado, Levy et al<sup>76</sup>, mediante un diseño *case-control*, analizan las paradas cardíacas extrahospitalarias en pacientes sin antecedentes cardíacos ni de enfermedad terminal, sin hallar ninguna relación significativa con los niveles de contaminación por partículas. Una de las principales limitaciones del estudio fue el escaso número de estaciones captadoras utilizadas (un máximo de 4) para monitorizar un área muy extensa (más de 500 km<sup>2</sup>).

*Estudios que analizan la relación entre contaminación atmosférica y mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de las enfermedades del sistema circulatorio*

Entre los principales factores de riesgo cardiovascular reconocidos como predictores de un acontecimiento desfavorable se encuentran la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, con riesgos relativos que varían entre 1,2 (obesidad en varones) y 5,8 (presencia de hipertrofia ventricular izquierda, un efecto de la hipertensión arterial, en varones)<sup>77</sup>. De forma independiente, o a través de su relación con alguno de los factores de riesgo mencionados, actualmente se reconocen como posibles marcadores de riesgo cardiovascular la viscosidad plasmática, el fibrinógeno (principal determinante de la viscosidad plasmática), la proteína C reactiva y el número de leucocitos y plaquetas en sangre<sup>78</sup>.

En este apartado resumimos aquellos estudios realizados en humanos y cuyo principal objetivo ha sido evaluar el efecto de la contaminación atmosférica sobre diferentes marcadores de riesgo cardiovascular (tabla 4). Todos los estudios, salvo dos<sup>77,78</sup>, incluyen algún indicador de partículas como medida de la exposición. Este interés por establecer el mecanismo fisiopatológico de las partículas en las alteraciones del sistema circulatorio se sustenta en la consistencia de los hallazgos de los estudios de series temporales.

Estos trabajos pueden dividirse en estudios observacionales, que son la mayoría, y experimentales. Los primeros, con un diseño de panel o transversal, exploran un posible mecanismo de acción sistémico analizando la relación de exposiciones recibidas en condiciones reales sobre diferentes marcadores de riesgo cardiovascular. Un grupo de trabajos estudia indicadores hematológicos de riesgo cardiovascular<sup>79</sup>, como la viscosidad plasmática, las concentraciones de valores de fibrinógeno (principal determinante de la viscosidad plasmática), la proteína C reactiva o el número de leucocitos y plaquetas<sup>80-84</sup>. En general estos estudios encuentran un efecto significativo de los valores de contaminación sobre los diferentes indicadores analizados. El único estudio que no encuentra resultados significativos es el realizado por Seaton et al en un panel de

112 pacientes de atención primaria<sup>81</sup>.

Otro tipo de mecanismos analizados son indicadores de control autonómico cardíaco, como la frecuencia cardíaca e índices de variabilidad de la misma. Los estudios llevados a cabo en Utah<sup>85,86</sup>, Baltimore<sup>87</sup>, Boston<sup>88</sup> y Augsburg (Alemania)<sup>89</sup> demuestran una relación positiva y significativa de la contaminación por partículas con la frecuencia cardíaca y con una reducción de su variabilidad, factor de riesgo para el desarrollo de un acontecimiento cardíaco<sup>90</sup>.

En un estudio reciente<sup>91</sup> se ha puesto de manifiesto una asociación significativa de la contaminación por partículas sobre uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial. Uno de los resultados más llamativos de este estudio es que el efecto de las partículas sobre la presión arterial prácticamente se multiplica por 4 en aquellos individuos con un grado alto de viscosidad plasmática o de frecuencia cardíaca.

Finalmente, los estudios experimentales sobre humanos, más escasos por razones éticas, evidencian cambios inflamatorios alveolares que se acompañan de incrementos sistémicos de los valores de fibrinógeno, leucocitos y plaquetas<sup>92,93</sup>.

El CO, a diferencia de las partículas, tiene un mecanismo de actuación sobre el sistema cardiorrespiratorio reconocido desde hace años y ha sido motivo de análisis más tempranos<sup>94-96</sup>. En uno de los estudios experimentales se explora la posible modificación del efecto del CO sobre la excitabilidad cardíaca, medida como número de contracciones ventriculares prematuras, en un grupo de voluntarios sanos<sup>78</sup>. El estudio confirma que la relación entre CO y la excitabilidad cardíaca viene mediada por los cambios en la saturación de oxígeno sin una implicación adicional de la altitud en la que se produce la exposición.

*Estudios sobre modelos animales*

Como se ha visto más arriba, los estudios en humanos indican que exposiciones agudas a niveles moderados de contaminación atmosférica, especialmente partículas, se asocian con un incremento en los indicadores de morbilidad cardiovascular. Diversos estudios toxicológicos en animales han valorado las hipótesis sobre mecanismos biológicos plausibles que puedan explicar dicha relación, fundamentalmente el efecto del contaminante sobre diferentes órganos diana.

Godleski et al<sup>97</sup> llevaron a cabo un estudio exploratorio en perros para comprobar los efectos de la exposición a partículas concentradas a partir del aire de Boston. Los resultados pusieron de manifiesto alteraciones en el electrocardiograma, con cambios en la variabilidad del pulso cardíaco y disminución en la alter-

**Tabla 4. Resumen de los estudios que analizan en humanos la relación entre contaminación atmosférica y mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de las enfermedades del sistema circulatorio**

Autores	Ámbito	Exposición	Mecanismo fisiopatológico analizado	Diseño	Principales resultados
<i>Indicadores hematológicos de riesgo cardiovascular</i> Peters et al <sup>80</sup>	Augsburg (Alemania) Participantes estudio MONICA	SO <sub>2</sub> , TSP y CO Días episódicos con concentraciones altas de SO <sub>2</sub>	Viscosidad plasmática	Estudio transversal	Riesgo incrementado de viscosidad plasmática alta en los días episódicos y asociado a incrementos de los valores
Pekkanen et al <sup>82</sup>	Londres, Proyecto Whitehall II	HN, PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, NO <sub>2</sub> y O <sub>3</sub>	Concentraciones séricas de fibrinógeno	Estudio transversal	Asociación positiva y significativa de CO y NO <sub>2</sub> con el fibrinógeno. En la época cálida este efecto se constató también para HN y PM <sub>10</sub>
Presscott et al <sup>83</sup>	Edinburgh Artery Study	Valores diarios de HN Concentraciones de fibrinógeno	Efecto de las concentraciones séricas de fibrinógeno según los valores de HN en la aparición de IAM	Estudio de casos y controles anidados en una cohorte	Se encontró una interacción cercana a la significación entre los valores de fibrinógeno y los de HN en su asociación con la presentación de un evento (IAM)
Seaton et al <sup>81</sup>	Belfast y Edimburgo	Niveles externos de PM <sub>10</sub> Indicador de exposición personal a PM <sub>10</sub>	Parámetros hematimétricos, proteína C reactiva y fibrinógeno	Panel (n = 112)	La mayoría de las asociaciones encontradas fueron negativas, siendo significativas para algunos parámetros como el fibrinógeno
Schwartz <sup>84</sup>	Estudio NHANES III, EE.UU.	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> y O <sub>3</sub>	Fibrinógeno, leucocitos, plaquetas	Estudio transversal	Asociación positiva y significativa de PM <sub>10</sub> con los tres indicadores
<i>Indicadores de control del sistema nervioso autónomo</i> Peters et al <sup>85</sup>	Augsburg (Alemania) Participantes estudio MONICA	Niveles ambientales de SO <sub>2</sub> , CO y TSP/días episódicos con valores altos de SO <sub>2</sub>	Frecuencia cardíaca	Estudio transversal	Asociación positiva y significativa de los valores de TSP y SO <sub>2</sub> con la frecuencia cardíaca
Pope et al <sup>86</sup>	Valle de Utah, EE.UU.	Niveles de PM <sub>10</sub> y CO	Presión de O <sub>2</sub> , frecuencia cardíaca	Panel (n = 90)	No relación entre contaminación atmosférica y pO <sub>2</sub>
Pope et al <sup>85</sup>	Valle de Utah, EE.UU.	PM <sub>10</sub>	Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Panel (n = 7)	Relación positiva y significativa de PM <sub>10</sub> con frecuencia cardíaca. PM <sub>10</sub> se asocia a incrementos significativos de la frecuencia cardíaca, y a descensos significativos de dos indicadores de variabilidad de frecuencia cardíaca
Liao et al <sup>87</sup>	Baltimore, Maryland, EE.UU.	PM <sub>2.5</sub> fuera y dentro de las residencias de estudio	Tres indicadores de actividad autonómica cardíaca	Panel (n = 26)	Asociación negativa significativa con los tres indicadores
Gold et al <sup>88</sup>	Boston, EE.UU.	Niveles medidos en un monitor: PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub>	Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Panel (n = 21)	PM <sub>2.5</sub> y O <sub>3</sub> se asociaron significativamente con una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
Ibald Mulli et al <sup>81</sup>	Augsburg (Alemania) Participantes estudio MONICA	TSP, SO <sub>2</sub> y CO	Hipertensión arterial	Estudio transversal	Relación significativa entre partículas y presión arterial sistólica. El efecto es mayor en individuos con valores altos de viscosidad plasmática o de frecuencia cardíaca
<i>Estudios experimentales</i> Gong et al <sup>77</sup>	Estudio con voluntarios humanos	Atmósfera experimental con 600 µg/m <sup>3</sup> de O <sub>3</sub> durante 3 h	Parámetros hemodinámicos, espirométricos y bioquímicos	Estudio experimental no controlado, no aleatorizado (n = 16)	No se observaron cambios significativos en prácticamente todas las pruebas realizadas
Salvi et al <sup>82</sup>	Estudio con voluntarios humanos	Atmósfera experimental con niveles de PM <sub>10</sub> de 300 µg/m <sup>3</sup> (3.000 µg/m <sup>3</sup> de NO <sub>2</sub> y 8.3 mg/m <sup>3</sup> de CO)	Broncoscopia, Hematimetría.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado (n = 15)	Aumento de células inflamatorias en los lavados bronquiales y aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las biopsias.
Ghio et al <sup>83</sup>	Estudio con voluntarios humanos	Atmósfera experimental con PM <sub>2.5</sub> de 120 µg/m <sup>3</sup> y práctica ausencia de contaminantes gaseosos	Broncoscopia, Hematimetría, viscosidad, fibrinógeno	Ensayo clínico en paralelo, aleatorizado y controlado (n = 38)	Aumento de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica en broncoscopia Sangre periférica: aumento de fibrinógeno
Leaf et al <sup>78</sup>	Estudio con voluntarios humanos	4 tipos de exposición: aire limpio o con CO (115 mg/m <sup>3</sup> ) /nivel del mar o 2.100 m de altitud	Número de contracciones ventriculares prematuras (CVP) durante el ejercicio	Ensayo clínico cruzado (n = 17)	El número de CVP se relacionó con la saturación de O <sub>2</sub> sanguínea durante la exposición. El efecto no fue mayor en altitud elevada que a nivel del mar

nancia de la onda T, tanto en los perros normales como en aquellos a los que se les había inducido oclusión coronaria, si bien las alteraciones fueron más importantes en estos últimos.

En otro estudio, Gordon et al<sup>98</sup> expusieron, durante 6 h, a grupos de seis ratas y hámsters a concentraciones de partículas de entre 150 y 900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , recogidas en el aire de Nueva York. Dos de los grupos de animales correspondían a individuos sanos, un grupo era de ratas a las que se les había provocado hipertensión pulmonar y otro lo formaban hámsters con miopatía cardíaca. Los investigadores encontraron poco efecto de las partículas en las mediciones de la función cardíaca o pulmonar o en la respuesta inflamatoria.

Otros trabajos han intentado identificar el o los componentes de las partículas que podrían explicar el impacto sobre la salud cardiopulmonar. Así, Costa y Dreher<sup>99</sup> realizaron una investigación en ratas a las que se instiló por vía intratraqueal dosis de muestras de partículas de tres fuentes diferentes de emisión (cenizas de la combustión de gasóleo, industrial y doméstico, y de carbón) y de 4 áreas urbanas. Los resultados del estudio indican que fue la dosis de metales de transición, no la masa de las partículas, el principal determinante de la respuesta inflamatoria, tanto en las muestras de fuentes de combustión como en las muestras ambientales. Estos resultados apuntan a que los metales solubles transportados por las partículas serían mediadores de la alteración en el sistema cardiopulmonar en los individuos sanos y en los de salud comprometida.

Recientemente Kodavanti et al<sup>100</sup> expusieron a cenizas de residuos de gasóleo por vía nasal a dos grupos de 28 animales, un grupo de ratas hipertensas por predisposición genética y un grupo de ratas sanas. Se evidenciaron daños tisulares, sobre todo en el pulmón en ambos grupos de animales, siendo mayores los cambios en el grupo de ratas hipertensas. Las alteraciones electrocardiográficas con un descenso del segmento ST solamente se evidenciaron en la ratas hipertensas. La respuesta antioxidante tras la exposición a las partículas fue atenuada en ambos grupos, pero con una mayor intensidad en las ratas hipertensas.

Todos estos cambios indican un mayor grado de susceptibilidad a la contaminación por partículas en los individuos con una enfermedad previa. Sin embargo, los estudios en animales deben considerarse con precaución, ya que no siempre reproducen de forma fiel los modelos humanos a los que se desean extrapolar los resultados. En general, los modelos animales representan cuadros de instauración más aguda, con una etiopatogenia diferente y una mayor capacidad de generar respuestas compensatorias a las exposiciones experimentales. A pesar de ello, actualmente se aceptan hasta 4 posibles modelos animales para representar las

principales enfermedades cardíacas humanas sobre los que estudiar el efecto de la contaminación por partículas: enfermedad isquémica cardíaca por oclusión quirúrgica de la arteria coronaria izquierda, *cor pulmonale* inducido por monocrotalina o por inducción de bronquitis y enfisema, miocardiopatía dilatada en hámsters sirios y modelos murinos de miocarditis viral y por micoplasmas<sup>101</sup>.

---

## Discusión

Como se ha comentado en la introducción, en los episodios de la primera mitad del siglo xx había quedado claro el impacto de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad y morbilidad del sistema circulatorio. Además, se había observado que el impacto era mayor entre las personas que padecían previamente trastornos cardiorrespiratorios<sup>6-8</sup>. Durante mucho tiempo la atención de los investigadores se centró, principalmente, en los efectos respiratorios de la contaminación. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y experimentales recientes, como los que se presentan en esta revisión, demuestran que las exposiciones a contaminantes atmosféricos tienen un efecto directo sobre el sistema circulatorio.

En general, la magnitud de la asociación es similar a la estimada para ingresos por enfermedades respiratorias, aunque el impacto de la contaminación atmosférica sobre la morbilidad cardiovascular es mayor debido a la mayor incidencia de estos acontecimientos. Teniendo en cuenta la magnitud de la asociación, la distribución de la contaminación y la incidencia de cada indicador de salud en la población general, Künzli et al estimaron el impacto de la contaminación atmosférica sobre diferentes indicadores de tres países europeos<sup>102</sup>. En los tres países el impacto sobre los ingresos por enfermedades cardiovasculares superó al estimado para los ingresos por enfermedades respiratorias y se situó en cifras muy similares al encontrado sobre la mortalidad global.

*¿Son las evidencias acerca de la relación entre la contaminación atmosférica y las enfermedades del sistema circulatorio lo suficientemente concluyentes?*

Esta revisión tiene como principal objetivo responder a esta cuestión. Sinceramente creemos que las evidencias son suficientes para responder de forma afirmativa, aunque son necesarios muchos matices.

Podemos descartar que la asociación encontrada se deba al efecto del azar, como demuestra la significación estadística alcanzada. Por otro lado, aunque siempre puede existir cierta confusión residual, los análisis estadísticos realizados garantizan un adecuado control de los principales factores de confusión, como las

variaciones estacionales o las variables meteorológicas.

Otra posibilidad de sesgo podría derivar de la mala clasificación de la exposición, al ser ésta una medida agregada de toda la población y que, además, únicamente refleja la contaminación en ambientes exteriores y no la del interior de los edificios. Sin embargo, se acepta que, asumiendo una medición correcta de la contaminación atmosférica ambiental, en caso de existir error en la valoración de la asociación, ésta sería hacia la hipótesis nula<sup>103</sup>.

El efecto encontrado en poblaciones urbanas es lo suficientemente consistente. En la mayoría de los trabajos se estiman hallazgos positivos y significativos con una magnitud relativamente homogénea (prácticamente todos los estudios estiman un efecto sobre el global de enfermedades circulatorias de un 0,5 a un 1,5% para un incremento en 10 µg/m<sup>3</sup> en los niveles de partículas).

En los estudios de series temporales la relación dinámica entre la exposición y el desenlace ha quedado bien establecida. La exposición precede a la manifestación del acontecimiento cardiovascular y este efecto se puede manifestar inmediatamente o durante unos días más. Esta secuencia temporal se ha visto corroborada en estudios experimentales tanto en humanos como en animales.

Los resultados son coherentes, con efectos significativos sobre la mortalidad por causas del sistema circulatorio, los ingresos hospitalarios y urgencias por enfermedades cardiovasculares.

Además, existe un grupo de estudios que avalan la plausibilidad biológica de los estudios ecológicos. Actualmente se puede reproducir con cierta fiabilidad el cuadro fisiopatológico, con los hipotéticos mecanismos de acción de la contaminación atmosférica, fundamentalmente partículas, sobre el sistema circulatorio (fig. 4).

Aun así existen ciertos hallazgos de difícil explicación, como son los de las enfermedades cerebrovasculares. Los resultados son más inconsistentes que con las enfermedades cardiovasculares. Los cambios sistémicos atribuidos a las partículas (aumentos de la viscosidad plasmática y de la presión arterial) deberían actuar también como desencadenantes en las enfermedades cerebrovasculares. Hasta la fecha actual no hemos encontrado estudios experimentales y/o en animales que hayan analizado la respuesta a la contaminación atmosférica del sistema circulatorio cerebral.

*¿Se trata de un efecto sobre toda la población o solamente sobre grupos de personas susceptibles?*

Algunos estudios de series temporales han analizado este aspecto identificando a grupos de individuos más susceptibles. Zanobetti et al<sup>55</sup> demuestran que el efecto de las partículas sobre los ingresos por enfermedades cardiovasculares es mayor en pacientes con

antecedentes de enfermedades respiratorias como bronquitis o neumonía. El fenómeno es recíproco, con un mayor riesgo de ingreso por enfermedades respiratorias entre los pacientes con antecedentes cardiovasculares, sobre todo arritmias e insuficiencia cardíaca. En el mismo estudio se evidenció un mayor riesgo en mayores de 75 años y en blancos respecto al resto de grupos étnicos. En Los Ángeles, Linn et al<sup>57</sup> comprobaron que el efecto de la contaminación atmosférica era algo mayor en personas de más edad, diabéticos y en hispanos, en comparación sobre todo con los blancos. El género no actuó como modificador de efecto en ninguno de los dos estudios. En otras ciudades como Hong Kong<sup>48</sup> y Londres<sup>46</sup> también se observó un mayor efecto en los mayores de 65 años respecto al resto de la población.

Peters et al<sup>75</sup>, en un panel de 100 pacientes con dispositivos desfibriladores implantados, comprobaron que el efecto de la contaminación atmosférica sobre el riesgo de arritmia era mayor en aquellos enfermos más comprometidos (los que habían sufrido al menos 10 descargas durante el período de estudio). Otros estudios demuestran que el efecto de la contaminación atmosférica es mayor en aquellos individuos con marcadores de un mayor riesgo cardiovascular, como valores altos de fibrinógeno<sup>83</sup>, de viscosidad o de frecuencia cardíaca<sup>91</sup>.

Finalmente, las evidencias también provienen de los estudios en animales: el efecto de las partículas sobre las alteraciones electrocardiográficas fue más acentuado en los perros con compromiso cardíaco<sup>97</sup> y se observó un mayor grado en la respuesta inflamatoria a los residuos de cenizas de gasóleo en ratas con compromiso cardiopulmonar<sup>99</sup> así como en ratas hipertensas<sup>100</sup>.

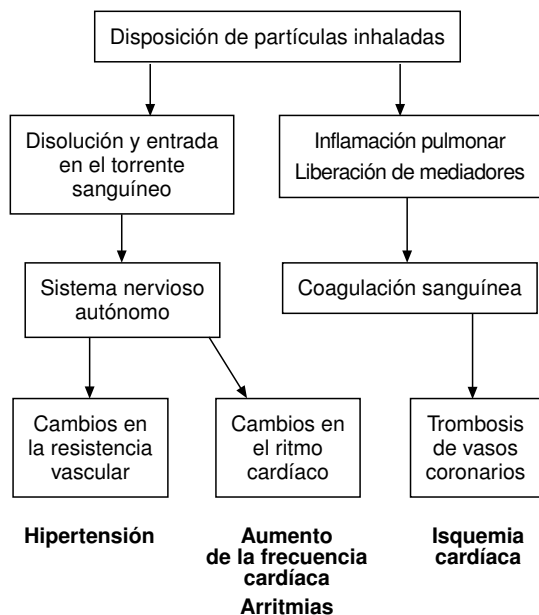
Por lo expuesto podemos inferir que los riesgos estimados en la población general son en realidad el promedio de riesgos muy diferentes, y que existen grupos de individuos especialmente sensibles a los efectos de la contaminación.

*¿Qué contaminante es el principal implicado en los efectos encontrados?*

Debido a que los distintos contaminantes atmosféricos comparten las fuentes de emisión o reaccionan entre sí, existe una fuerte colinealidad que hace muy difícil imputar un papel causal independiente a uno solo de ellos.

Parece haber mayor número de evidencias acerca del protagonismo de las partículas y del CO. Numerosos estudios recientes<sup>81,104,105</sup>, algunos incluso posteriores a la fecha de nuestra búsqueda bibliográfica<sup>106,107</sup>, apoyan la hipótesis de que podrían ser las partículas ultrafinas (aquellas con un diámetro inferior a 0,1 µm o 100 nm) las que explicarían gran parte de los efectos de la contaminación atmosférica sobre el sistema cardiovascular.

**Figura 4. Posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la relación de la contaminación por partículas y las enfermedades cardíacas. (Adaptada de Muggenburg et al<sup>101</sup>.)**



Sin embargo, es difícil descartar el papel de otros contaminantes como el SO<sub>2</sub>, a pesar de que en algunas localizaciones sus valores son muy bajos. En un estudio llevado a cabo en EE.UU.<sup>56</sup> este contaminante presentó una asociación muy consistente con los ingresos por enfermedades cardiovasculares, a pesar de sus «bajísimas» concentraciones (de 6 a 17 µg/m<sup>3</sup>).

De acuerdo con Loomis<sup>108</sup> creemos que hay que interpretar los hallazgos con cierta perspectiva. La contaminación atmosférica es una mezcla compleja cuyos niveles y composición pueden variar considerablemente de un lugar a otro debido a diferencias microambientales y climatológicas. Estas diferencias pueden explicar las divergencias entre estudios y demuestran la baja probabilidad de llegar a encontrar un único indicador de contaminación atmosférica al que se le pueda atribuir la mayor parte de los efectos observados.

#### *Posibles indicaciones o propuestas para futuros estudios*

A la hora de valorar algunas de las posibles indicaciones o prioridades para la investigación en este campo es conveniente distinguir entre los diferentes tipos de estudio.

Los estudios de series temporales han sido los más numerosos hasta ahora. Este hecho puede deberse a la mayor disponibilidad de datos secundarios. Ello, no obstante, no debe minimizar su utilidad, ya que desde

el punto de vista de la salud pública son los que nos indican qué está ocurriendo en una población como conjunto y permiten evaluar la relación entre los cambios en la medida de la exposición, tal como se controla cotidianamente, con la salud de la población expuesta. Sin embargo, existe una serie de puntos sobre los que se debería profundizar. Uno de ellos, muy importante, es la valoración de la exposición ambiental. La información sobre la contaminación atmosférica debería responder a los estándares establecidos<sup>109</sup> de manera que permitiera una estimación adecuada de la exposición de la población a la contaminación atmosférica. Todavía una parte importante de las redes de vigilancia y control de las ciudades europeas, incluyendo las españolas, está orientada a la contaminación por tráfico. Por otro lado, en algunos lugares no se está controlando la totalidad de contaminantes contemplados en la Directiva Europea, como, por ejemplo, las PM<sub>10</sub>.

También sería recomendable la introducción de nuevos indicadores de contaminación atmosférica, como las partículas ultrafinas u otro tipo de medidas basadas más en la superficie de exposición que en la masa<sup>105</sup>.

Otro aspecto es la disponibilidad de los indicadores de salud. La recogida sistemática de los datos sobre los ingresos hospitalarios en nuestro país es bastante reciente y aún presenta problemas de calidad y de heterogeneidad entre las diferentes fuentes. Por otro lado, es una lástima que la información sobre las urgencias atendidas en los hospitales no se recoja de manera sistemática y homogénea en los centros sanitarios. El conocimiento sistemático del número de urgencias cardiovasculares atendidas sería un indicador muy útil en la vigilancia de los efectos de variables ambientales.

Los nuevos estudios deberían profundizar más en la búsqueda de subgrupos de población susceptibles, según la edad, patologías previas o nivel socioeconómico. Por otro lado, se deberían estudiar grupos de causas más específicos que permitieran identificar las enfermedades más sensibles a la contaminación atmosférica.

Desde otra perspectiva, creemos que sería conveniente la realización de estudios en ciudades de países en vías de desarrollo, ya que prácticamente todos los trabajos publicados hasta la fecha se han llevado a cabo en países desarrollados y quizá los resultados no son extrapolables o generalizables a otros contextos.

Respecto al análisis estadístico de los datos, el avance experimentado en los últimos años ha sido sustancial, aunque se debe avanzar todavía en otros aspectos, como el examen de la relación dosis-respuesta entre los contaminantes y los efectos en la salud.

Aunque la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares estudiadas se manifiesta de manera aguda, el desenlace podría ocurrir después de un relativamente prolongado período de exposición. Para la

valoración de estos efectos a medio o largo plazo de la contaminación los estudios de series temporales habituales no son adecuados<sup>110</sup>. Los estudios transversales planteados con este objetivo presentan una serie de limitaciones que cuestionan su utilidad. En una reciente revisión de los estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica y enfermedad pulmonar obstructiva, Sunyer describe las principales limitaciones de este diseño<sup>111</sup>. Los estudios de cohortes, realizados en un amplio número de ciudades, con población a estudio suficiente y con situaciones ambientales y sociodemográficas distintas, serían los indicados para valorar el impacto a largo plazo de la contaminación atmosférica sobre distintos indicadores. Parte de las evidencias que se van teniendo sobre estos efectos proceden de estudios de cohortes, como el estudio de las 6 ciudades, coordinado por la Universidad de Harvard<sup>112</sup>.

Una posibilidad nada desdeñable sería aprovechar estudios de cohortes en marcha que contemplen aspectos de salud cardiovascular en su protocolo para incorporar adecuadas medidas de exposición ambiental a contaminantes atmosféricos.

Por último, desde el punto de salud pública consideramos que no es necesario esperar a tener más evidencias para recomendar medidas de reducción de la contaminación atmosférica. En el ámbito de las decisiones públicas, tanto internacionales como nacionales o locales, se dispone de datos (básicamente los generados por los estudios de series temporales y los estudios de cohortes) que pueden utilizarse para estimar el impacto esperado de diferentes políticas de mejora del medio ambiente<sup>113-115</sup>.

---

## Bibliografía

1. Holgate ST, Samet JM, Koren H, Maynard RL. Air pollution and health. San Diego: Academic Press, 1999.
2. Pope CA, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 1995;103:472-80.
3. Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res* 1994;64:36-52.
4. Ballester F, Merino C, Pérez-Hoyos S. La asociación entre contaminación atmosférica y mortalidad: una revisión de los estudios epidemiológicos recientes. *Rev Esp Salud Pública* 1995;69:177-88.
5. Tenías JM, Ballester F, Medina S, Daponte A. Revisión de los trabajos originales que analizan los efectos de la contaminación en la mortalidad, 1994-1998. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:145-64.
6. Nemery B, Hoet PHM, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* 2001;357:704-8.
7. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health* 2001;91:553.
8. Ministry of Health. Mortality and Morbidity during the London fog of december 1952. London: Her Majesty's Stationery Office. Reports on Public Health and Medical Subjects, 1954.
9. Holland WW, Bennet AE, Cameron IR, Florey V, Schilling RSF, Swan AV, et al. Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. *Am J Epidemiol* 1979;110:525-659.
10. World Health Organization. Regional Office for Europe Copenhagen. Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen: WHO, 1987.
11. Hatzakis A, Katsouyanni K, Kalandidi A, Trichopoulos D. Short-term effects of air pollution on mortality in Athens. *Int J Epidemiol* 1986;15:73-81.
12. Mazumdar S, Schlipkoter HW, Higgins ITT. Relation of daily mortality to air pollution: an analysis of 14 London winters, 1958/59-1971/72. *Arch Environ Health* 1982;37:213-20.
13. Spix C, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, Völksch G, Schwinkowski K, et al. Air Pollution and daily mortality in Erfurt, East Germany, 1980-1989. *Environ Health Perspect* 1993; 101:518-26.
14. Pope CA, Schwartz J, Ransom M. Daily mortality and PM10 pollution in Utah Valley. *Arch Environ Health* 1992;47: 211-7.
15. A Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
16. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: WHO, 1999.
17. Sunyer J, Antó JM, Murillo C, Sáez M. Effects of urban air pollution on emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 1991;134:277-86.
18. Pönkä A. Asthma and low level air pollution in Helsinki. *Arch Environ Health* 1991;46:262-70.
19. Chestnut LG, Schwartz J, Savitz DA, Burchfiel CM. Pulmonary function and ambient particulate matter: epidemiological evidence from NHANES. *Arch Environ Health* 1991;46: 135-44.
20. Pope CA. Respiratory hospital admissions associated with PM10 pollution in Utah, Salt Lake, and Cache Valleys. *Arch Environ Health* 1991;46:90-7.
21. Pope CA, Kanner RE. Acute effects of PM10 pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1336-40.
22. Bates DV. Health indices of the adverse effects of air pollution. The Question of Coherence. *Environ Res* 1992;59: 336-49.
23. Pope CA, Schwartz J, Ransom M. Daily mortality and PM10 pollution in Utah Valley. *Arch Environ Health* 1992;47: 211-7.
24. Katsouyanni K, Karakatsani A, Messari I, Touloumi G, Hatzakis A, Kalandidi A, et al. Air pollution and cause specific mortality in Athens. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:321-4.
25. Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994;15:107-32.
26. Gamble JF, Lewis RJ. Health and respirable particulate (PM10)

- air pollution: a causal or statistical association? *Environ Health Perspect* 1996;104:838-50.
27. Lipfert FW. A critical review of studies of the association between demands for hospital services and air pollution. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 2):229-68.
  28. Moolgavkar SH, Luebeck EG. A critical review of the evidence on particulate air pollution and mortality. *Epidemiology* 1996;7:420-8.
  29. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-8.
  30. Morris RD, Naumova EN, Munasinghe RL. Ambient air pollution and hospitalization for congestive heart failure among elderly people in seven large US cities. *Am J Public Health* 1995;85:1361-5.
  31. Schwartz J, Morris RD. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan. *Am J Epidemiol* 1995;142:23-35.
  32. Burnett RT, Dales RE, Krewski D, Vincent R, Dann T, Brook JR. Associations between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol* 1995;142:15-22.
  33. Pantazopoulou A, Katsouyanni K, Kourea-Kremastinou J, Trichopoulos D. Short-term effects of air pollution on hospital emergency outpatient visits and admissions in the greater Athens, Greece Area. *Environ Res* 1995;69:31-6.
  34. Pönkä A, Virtanen M. Low-level air pollution and hospital admissions for cardiac and cerebrovascular diseases in Helsinki. *Am J Public Health* 1996; 86:1273-80.
  35. Burnett RT, Dales RE, Brook JR, Raizenne ME, Krewski D. Association between ambient carbon monoxide levels and hospitalizations for congestive heart failure in the elderly in 10 Canadian cities. *Epidemiology* 1996;8:162-7.
  36. Wordley J, Walters S, Ayres JG. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997;54:108-16.
  37. Medina S, Le Tertre A, Quenel P, Le Moullec Y, Lameloise P, Guzzo JC, et al. Air pollution and Doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on Public Health in Greater Paris, France, 1991-1995. *Environ Res* 1997;75:73-84.
  38. Poloniecki JD, Atkinson RW, Ponce A, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997;54:535-40.
  39. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Tucson. *Epidemiology* 1997; 8: 371-7.
  40. 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 cardio-respiratory diseases. *Environ Health Perspect* 1997;105: 614-20.
  41. Yang W, Jennison BL, Omaye ST. Cardiovascular disease hospitalization and ambient levels of carbon monoxide. *J Toxicol Environ Health A* 1998;55:185-96.
  42. Morris RD, Naumova EN. Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increase effect at low temperatures. *Environ Health Perspect* 1998;106: 649-53.
  43. Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J. Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health* 1998;88:1761-6.
  44. Prescott GJ, Cohen GR, Elton RA, Fowkes FG, Agius RM. Urban air pollution and cardiopulmonary ill health. a 14.5 year time series study. *Occup Environ Med* 1998;55:697-704.
  45. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999;10:17-22.
  46. Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, De Leon AP. Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Arch Environ Health* 1999;54:398-411.
  47. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardio-respiratory hospitalizations. *Arch Environ Health* 1999;54: 130-9.
  48. Wong TW, Lau TS, Yu TS, Neller A, Wong SL, Tam W, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med* 1999;56:679-83.
  49. Wong C, Ma S, Hedley AJ, Lam TH. Does ozone have any effect on daily hospital admissions for circulatory diseases? *J Epidemiol Community Health* 1999;53:580-1.
  50. Diaz J, Garcia R, Ribera P, Alberdi JC. Modeling of air pollution and its relationship with mortality and morbidity in Madrid, Spain. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:366-76.
  51. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2000;108:1071-7.
  52. Hautemaniere A, Czernichow P, Germain JM, Delmas V, Falourd JC, Zeghnoun K, et al. Impact des variations quotidiennes de la pollution atmospherique sur l'activite du dispositif d'urgences pre-hospitalieres. Etude dans l'agglomeration de Rouen. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48:449-58.
  53. Stieb DM, Beveridge RC, Brook JR, Smith-Doiron M, Burnett RT, Dales RE, et al. Air pollution, aeroallergens and cardio-respiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:461-77.
  54. Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Peel J, Flanders WD, Todd K, et al. Interim results of the study of particulates and health in Atlanta (SOPHIA). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:446-60.
  55. Zanobetti A, Schwartz J, Gold DR. Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? *Environ Health Perspect* 2000;108:841-5.
  56. 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;50:1199-206.
  57. Linn WS, Szlachcic Y, Gong H, Kinney PL, Berhane KT. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2000;108:427-34.
  58. Michelozzi P, Forastiere F, Perucci CA, Fusco D, Barca A, Spadea T. Studi sugli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico a Roma. *Ann Ist Super Sanita* 2000;36:297-304.
  59. Lippmann M, Ito K, Nadas A, Burnett RT. Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. Cambridge MA: Health Effects Institute, Research Report n.º 95, 2000.
  60. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. Cambridge MA: Health Effects Institute, Research Report n.º 94, 2000.
  61. Gwynn RC, Burnett RT, Thurston GD. A time-series analysis of acidic particulate matter and daily mortality and morbidity in the Buffalo, New York, region. *Environ Health Perspect* 2000;108:125-33.
  62. Eilstein D, Quenel P, Hedelin G, Kleinpeter J, Arveiler D, Schaffer P. Pollution atmospherique et infarctus du myocar-

- de. Strasbourg, 1984-1989. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:13-25.
63. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001;12:55-61.
  64. Ballester F, Tenías JM, Pérez-Hoyos S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:57-65.
  65. Biggeri A, Bellini P, Terracini B, editors. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001;25(Suppl):1-72.
  66. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Pönkä A, et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J* 1995;8:1030-8.
  67. Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Zmirou D, Zanobetti A, et al. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996;50 (Suppl 1):12-8.
  68. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumandzadeh T, Le Tertre A, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Community Health* 1996;50 (Suppl 1):3-11.
  69. Kelsall JE, Samet JM, Zeger S, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997;146:750-62.
  70. Samet JM, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. Cambridge MA: Health Effects Institute, Research Report n.º 94, 2000.
  71. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. London: Chapman and Hall, 1990.
  72. Anderson HR, Limb ES, Bland JM, Ponce A, Strachan DP, Bower J. Health effects of an air pollution episode in London, December 1991. *Thorax* 1995;50:1188-93.
  73. Abbey DE, Colome SD, Mills PK, Burchette R, Beeson WL, Tian Y. Chronic disease associated with long-term concentrations of nitrogen dioxide. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3:181-202.
  74. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2810-5.
  75. Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000;11:11-7.
  76. Levy D, Sheppard L, Checkoway H, Kaufman J, Lumley T, Koenig J, et al. A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001;12:193-9.
  77. Gong HJ, Wong R, Sarma RJ, Linn WS, Sullivan ED, Shamoo DA, et al. Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:538-46.
  78. Leaf DA, Kleinman MT. Urban ectopy in the mountains: carbon monoxide exposure at high altitude. *Arch Environ Health* 1996;51:283-90.
  79. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
  80. Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997;349:1582-7.
  81. Seaton A, Soutar A, Crawford V, Elton R, McNerlan S, Cherrie J, et al. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999;54:1027-32.
  82. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000;57:818-22.
  83. Prescott GJ, Lee RJ, Cohen GR, Elton RA, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Investigation of factors which might indicate susceptibility to particulate air pollution. *Occup Environ Med* 2000;57:53-7.
  84. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect* 2001;109 (Suppl 3):405-9.
  85. Pope CA, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999;138:890-9.
  86. Pope CA, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:365-72.
  87. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999;107:521-5.
  88. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-73.
  89. Peters A, Perz S, Döring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann HE. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999;150:1094-8.
  90. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
  91. Ibalá-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health* 2001;91:571-7.
  92. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:702-9.
  93. Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:981-8.
  94. Stern F, Halperin W, Hornung R, Ringenburger V, McCammon CH. Heart disease mortality among brigade and tunnel officers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 1988;128:1276-88.
  95. Allred E, Bleecker E, Chaitman B, Dahms T, Gottlieb SO, Hackney J, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;23:1426-32.
  96. Allred E, Bleecker E, Chaitman B, Dahms T, Gottlieb SO, Hackney J, et al. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect* 1991;91:89-132.
  97. Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P, Catalano P, Coull B, Reinisch U, et al. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. Cambridge MA: Health Effects Institute, Research Report n.º 91, 2000.
  98. Gordon T, Nadziejko C, Chen LC, Schlesinger R. Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study. Cambridge MA: Health Effects Institute, Research Report n.º 93, 2000.
  99. Costa DL, Dreher KL. Bioavailable transition metals in particulate matter mediate cardiopulmonary injury in healthy and



- compromised animal models. *Environ Health Perspect* 1997;105 (Suppl 5):1053-60.
100. Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Watkinson WP, Campen MJ, Winsett DW, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164:250-63.
  101. Muggenburg BA, Tilley L, Green FH. Animal models of cardiac disease: potential usefulness for studying health effects of inhaled particles. *Inhal Toxicol* 2000;12:901-25.
  102. Künzli N, Kaiser J, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356:795-801.
  103. Zeger S, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery DW, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect* 2000;108:419-26.
  104. Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich J, et al. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany. Part I: role of particles number and particle mass. Cambridge MA: Health Effects Institute, 2000; p. 5-72.
  105. Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. *Occup Environ Med* 2001; 58:211-6.
  106. Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect* 2001;109 (Suppl 4): 523-27.
  107. Frampton MW. Systemic and cardiovascular effects of airway injury and inflammation: ultrafine particle exposure in humans. *Environ Health Perspect* 2001;109 (Suppl 4): 529-32.
  108. Loomis D. Sizing up air pollution research. *Epidemiology* 2000;11:2-4.
  109. Council Directive 1999/30/EC of 22 April 1999 relating to limit values for sulphur dioxide, nitrogen dioxide and oxides of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air. *Official Journal of the European Communities* L163, 41-60. 29-6-1999.
  110. McMichael AJ, Anderson HR, Brunekreef B, Cohen AJ. Inappropriate use of daily mortality analyses to estimate longer-term mortality effects of air pollution. *Int J Epidemiol* 1998;27:450-3.
  111. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001;17: 1024-33.
  112. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329: 1753-9.
  113. Quenel P, Cassadou S, Declercq C, Eilstein D, Filleu L, Le Goaster C, et al. Rapport surveillance épidémiologique «Air & Santé». Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 1999.
  114. Künzli N, Medina S, Kaiser R, Quenel P, Horak FJ, Studnicka M. Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies? *Am J Epidemiol* 2001;153:1050-5.
  115. Medina S, Plasència A, and contributing members of the APHEIS group. Introducing APHEIS. An information resource that provides answers to key questions on air pollution and health in Europe. *Newsletter* 2001;26:4-8.
-