

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



**El ozono troposférico como modificador del efecto de material
particulado 2,5 sobre muertes cardiovasculares en adultos
mayores. Santiago, 2009-2013.**

M. Alejandra Dünner Planella

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

Directores de Tesis: Verónica Iglesias Álamos y Pablo Ruiz Rudolph

Santiago, julio 2016.

Índice de contenidos

Resumen	5
1. Introducción	5
2. Marco teórico	8
2.1 Contaminación atmosférica y sus componentes.	8
2.2 Características geográficas y climáticas de Santiago.	12
2.3 Contaminación del aire en la ciudad de Santiago.	13
2.4 Normas de contaminación atmosférica nacionales e internacionales	15
2.5 Efectos en salud de la contaminación atmosférica	19
2.6 Morbilidad y mortalidad cardiovascular por contaminantes atmosféricos	22
2.7 Estudios en Chile: relación entre contaminación atmosférica y mortalidad.	26
2.8 Diseño de serie temporal: relación entre exposición aguda a contaminación atmosférica y mortalidad diaria.	29
3. Pregunta de investigación	31
4. Hipótesis	31
5. Objetivos	32
5.1 Objetivo general	32
5.2 Objetivos específicos	32
6. Método	32
6.1 Diseño	32
6.2 Población en estudio	32
6.3 Período de estudio	32
6.4 Variables	33
6.4.1. Variables de exposición	33
6.4.2 Variable de respuesta	34

6.4.3 Covariables	35
7. Análisis estadístico	36
8. Aspectos éticos	41
9. Resultados	42
10. Discusión	59
11. Referencias bibliográficas	63

Índice de figuras

Figura 1. Imagen satelital: Estaciones de monitoreo de calidad del aire, RM.	14
Figura 2. Respuesta biológica a la contaminación atmosférica.	20
Figura 3. Distribución de la variable de resultado: muertes cardiovasculares diarias en mayores de 65 años.	45
Figura 4. Serie de tiempo. Número de muertes cardiovasculares diarias, promedio diario de MP _{2,5} , ozono y temperatura. Período 2009 - 2013.	48
Figura 5. Modelamiento estacional de las muertes cardiovasculares diarias utilizando el método <i>spline</i> cúbico flexible.	50
Figura 6. Análisis de residuos de muertes cardiovasculares diarias observadas versus las esperadas.	50
Figura 7. Análisis de autocorrelación de residuos.	51
Figura 8. Efecto de los deciles de temperatura según distintos <i>lags</i> evaluados individualmente y en conjunto.	52
Figura 9. Efecto del MP _{2,5} según distintas condiciones de <i>lags</i> , analizados individualmente, juntos (<i>unconstrained</i>) y juntos igualados a días similares (<i>with constraints</i>).	53
Figura 10: Efecto del ozono según los distintos <i>lags</i> , analizados individualmente, juntos (<i>unconstrained</i>) y juntos igualados a días similares (<i>with constraints</i>).	54

Figura 11. Efectos de $MP_{2,5}$ y ozono en modelo de 2 contaminantes, según sus diferentes condiciones de *lags*, ajustando por tendencia, estacionalidad y temperatura. **56**

Figura 12. Modelo 5 graficado en dos situaciones: i) Efecto del $MP_{2,5}$ en condiciones de ozono bajo (cuando $B_2=0$, evalúa efecto de B_1) ii) Efecto del $MP_{2,5}$ en condiciones de ozono alto (cuando $B_2=1$, se evalúa el efecto del término de interacción $B_1 + B_3$). A su vez, cada situación se analizó según las tres condiciones de *lag*: evaluados individualmente, juntos y juntos obligados según similitud (*constraints*). **58**

Índice de tablas

Tabla 1. Normas vigentes de calidad del aire en Chile, Estados Unidos (EEUU) y recomendaciones de guías OMS. **16**

Tabla 2. Estudios en Chile: Relación contaminación atmosférica y mortalidad. **28**

Tabla 3. Estudios internacionales de serie temporal: Relación contaminación atmosférica y mortalidad. **30**

Tabla 4. Completitud de datos de variable de respuesta, exposición principal y covariables. **42**

Tabla 5. Puntos de corte en base a logaritmo para valores atípicos y atípicos extremos. **43**

Tabla 6. Número de días con valores atípicos, atípicos extremos y faltantes. **43**

Tabla 7. Comparación de algunos días con valores atípicos con estaciones de monitoreo de Independencia y El Bosque. **44**

Tabla 8. Muertes diarias cardiovasculares (CV) según variables cualitativas. **46**

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión de variable de exposición principal y covariables. Períodos: Total del año, primavera/verano y otoño/invierno. **47**

Tabla 10. Evaluación de correlación entre el número de muertes diarias, $MP_{2,5}$, O_3 y temperatura. **49**

Índice de gráficos

Gráfico 1. Evolución de las concentraciones promedio de PM_{10} para la RM. **17**

Gráfico 2. Evolución de las concentraciones promedio de $PM_{2,5}$ para la RM. **18**

Gráfico 3. Evolución de la media móvil de 8 horas de ozono para la RM. **18**

Resumen

Antecedentes: En las últimas décadas se ha estudiado el efecto de la contaminación atmosférica sobre el sistema cardiovascular, evidenciando aumento de morbilidad y mortalidad diaria por esta causa. La evidencia principalmente se ha basado en el efecto del material particulado (MP), con menor evaluación de gases contaminantes que podrían modificar el efecto del MP sobre las muertes cardiovasculares. **Objetivo:** evaluar si la exposición aguda a ozono (O_3) modifica el efecto del material particulado 2,5 ($MP_{2,5}$) sobre las muertes por causa cardiovascular en el grupo de 65 años y más residentes en Santiago entre los años 2009 y 2013. **Método:** Estudio ecológico de serie temporal. Se utilizaron datos de muertes cardiovasculares en adultos ≥ 65 años residentes en Santiago del Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS) y datos de exposición a contaminantes atmosféricos $MP_{2,5}$ y O_3 del Sistema de Monitoreo en línea de Contaminantes Atmosféricos (SINCA). Para el análisis se utilizó regresión de Poisson controlando por confusores, incluyendo en el modelo el término de interacción entre O_3 y $PM_{2,5}$. **Resultados:** Frente a altos niveles de ozono, hubo un aumento significativo del número de muertes diarias [razón de riesgo (RR) de 1,040 (1,001 – 1,077) por cada 10 $\mu g/m^3$ de aumento de $MP_{2,5}$ en el cuarto día de *lag*]. Al analizar los *lags* en conjunto (*with constraints*), se obtuvo un efecto neto positivo de aumento de muertes diarias [RR de 1,077 (0,988 - 1,175)] por cada 10 $\mu g/m^3$ de aumento de $MP_{2,5}$], pero sin alcanzar a ser significativo. Estos aumentos no se observaron en los días de bajo ozono. **Conclusión:** Se presenta evidencia de interacción entre ozono y $MP_{2,5}$, observando un mayor impacto del $MP_{2,5}$ en días de ozono alto.

Introducción

La principal causa de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares, dentro de las cuales se incluye la cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, vasculopatía periférica, cardiopatía reumática, insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita, trombosis venosa profunda y embolias pulmonares (1). Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el año 2012 murieron 17,5

millones de personas por esta causa, lo que corresponde a un 31% de todas las muertes en el mundo.

En Chile, el Departamento de Estadísticas e información en salud (DEIS) del Ministerio de Salud (MINSAL) clasifica las enfermedades cardiovasculares dentro del grupo de enfermedades del sistema circulatorio, ocupando el primer lugar como causa de muerte con una tasa de mortalidad de 156 por 100 mil habitantes, seguidas por la mortalidad por tumores malignos con una tasa de 140 por 100 mil habitantes (2). Considerando el grupo de 65 años y más, esta misma tasa se estimó en 1.330 por 100 mil habitantes (2,3).

Esta situación se enmarca dentro del proceso de transición demográfica por el cual atraviesa Chile y el mundo, donde se avanza hacia el envejecimiento de la población y transición epidemiológica expresada en el aumento de la morbimortalidad asociada a enfermedades crónicas no transmisibles.

Entre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares se han descrito factores individuales, contextuales y ambientales. Dentro de los factores individuales se encuentra el consumo de tabaco, sedentarismo, alimentación poco saludable y consumo excesivo de alcohol, que a su vez llevan a presentar factores de riesgo intermediarios como obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes mellitus (1). Dentro de los factores contextuales se encuentran los cambios sociales, culturales y económicos que van condicionando el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, requiriendo una mirada poblacional para su intervención (1). Finalmente, factores ambientales también se consideran responsables de provocar efectos nocivos sobre el sistema cardiovascular (4).

La contaminación del aire como factor de morbilidad y mortalidad ha sido evidenciado desde la antigüedad, sin embargo, toma relevancia a principios del siglo XX con los eventos ocurridos en países industrializados como los del Valle de Mosa en Bélgica en el año 1930, Donora, Pennsylvania Estados Unidos en el año 1948 (5) y especialmente después de la catástrofe ocurrida en el año 1952 en Londres, Inglaterra, donde los altos niveles de contaminantes produjeron un estimado de alrededor de 4.000 muertes (6).

Dado que la vía de entrada de la contaminación atmosférica es inhalatoria, los principales efectos estudiados han sido respiratorios, evidenciándose un aumento de la

presentación de bronquitis o síndrome bronquial obstructivo (6), entre otros. Sin embargo, en las últimas décadas, estudios comenzaron a relacionar la contaminación del aire con alteraciones del sistema cardiovascular, gatillando eventos agudos como arritmias o infartos agudos al miocardio, especialmente en grupos de riesgo (6). Así, estudios de exposición a corto plazo han identificado individualmente al $MP_{2,5}$ y O_3 dentro de los contaminantes atmosféricos con mayor riesgo de producir eventos cardiovasculares agudos, especialmente en personas con factores de riesgo y adultos mayores (7,8). Así también, estudios plantean que la exposición conjunta a estos dos contaminantes tendría efectos fisiopatológicos a nivel circulatorio, aumentando el riesgo cardiovascular (9,10) y un reciente estudio experimental en ratas mostró que el $MP_{2,5}$ modifica el efecto fisiopatológico cardiovascular del ozono, obteniendo un resultado positivo pero no significativo en el caso del ozono frente al efecto del $MP_{2,5}$ (11).

La Región Metropolitana (RM), especialmente la ciudad de Santiago, históricamente ha presentado alta concentración de contaminantes atmosféricos producto de la emisión generada por fuentes móviles y fijas, sumado a sus características topográficas y climáticas que impiden una buena ventilación. Santiago se ubica a 543 metros sobre el nivel del mar, en una cuenca rodeada de cerros que dificultan la circulación del viento, lo que produce una acumulación de contaminantes y deterioro de la calidad del aire en períodos de estabilidad atmosférica, las cuales son más frecuentes en invierno (12,13). Así, durante los meses fríos se produce aumento de la acumulación de $MP_{2,5}$; en cambio el O_3 aumenta durante los meses cálidos al requerir radiación solar para su producción.

Dado el proceso de transición demográfica por el cual atraviesa Chile y el mundo donde se avanza rápidamente hacia una población envejecida, la incerteza de la relación del impacto de $MP_{2,5}$ en presencia de O_3 , y el particular escenario de contaminación atmosférica que presenta Santiago, el propósito de esta investigación es evaluar si el O_3 modifica el efecto del $MP_{2,5}$ sobre las muertes diarias por causa cardiovascular en adultos mayores. El determinar esta interacción es fundamental para establecer normas primarias que protejan a la población eficientemente, con un enfoque multicontaminante.

1. Marco teórico

1.1 Contaminación atmosférica y sus componentes.

La atmósfera se define como el envoltorio en su mayoría gaseoso que rodea nuestro planeta y está constituida principalmente de nitrógeno molecular (N_2) en un 76%, oxígeno molecular (O_2) en un 23% y argón (Ar), dióxido de carbono (CO_2) y otras sustancias que por su escasa cantidad se les denomina trazas atmosféricas (14).

Por contaminación atmosférica se entiende la presencia de elementos contaminantes que alteran esta composición afectando el ecosistema (15), perjudicando la salud humana, la vida silvestre y la propiedad material (16). La contaminación atmosférica se puede originar de fuentes *antropogénicas* derivadas de la actividad humana como emisiones de tráfico vehicular o termoeléctricas, o *naturales* como la resuspensión de polvo por el viento, emisiones de erupciones volcánicas, sal del mar, esporas y polen en suspensión (8,14,17).

Estos elementos contaminantes pueden clasificarse en partículas o gases. Dentro de los gases está el óxido de azufre (SO_x), óxido de nitrógeno (NO_x), monóxido de carbono (CO), hidrocarburos y ozono (O_3). A su vez, los contaminantes se pueden clasificar como de tipo primario cuando son emitidos directamente o de tipo secundario si se generan a partir de reacciones químicas en la atmósfera a partir de precursores, tal como ocurre con el O_3 , ácido nítrico y ácido sulfúrico (14,15).

Finalmente, los contaminantes atmosféricos se clasifican según la United States Environmental Protection Agency (EPA) en contaminantes “peligrosos” o “criterio”. Los contaminantes “peligrosos” son aquellos considerados tóxicos con efectos graves en salud y medio ambiente con una distribución específica; entre éstos contaminantes se encuentra el benceno, mercurio, cromo, dioxina, tricloroetileno, entre otros (18,19). Por otro lado, los “criterio” son aquellos que producen daño a la salud y medio ambiente con una amplia distribución en el territorio. Estos contaminantes cuentan con regulaciones

que establecen normas nacionales; entre los que se encuentran el CO, NO₂, SO₂, O₃, material particulado y plomo (18).

El material particulado en suspensión o aerosoles, corresponden a una mezcla de partículas sólidas o líquidas de diferente tamaño, origen y composición química que supone diferentes grados de toxicidad (14,16). Entre estos componentes se encuentra el polvo, distintos metales, compuestos orgánicos y componentes ácidos que contienen nitratos o sulfatos (20).

El MP se puede originar de fuentes directas naturales como erupciones volcánicas, o fuentes antropogénicas como emisiones de procesos industriales o incendios forestales. También se pueden generar aerosoles secundarios indirectamente por transformaciones físicas y químicas en la atmósfera luego de la conversión a partículas de gases precursores emitidos por la combustión de industrias y automóviles (14,20).

A su vez, el MP usualmente se clasifica según su tamaño. Así, las **partículas totales en suspensión** son aquellas de diámetro aerodinámico igual o inferior a 50 micrómetros (μm), dentro de las cuales las partículas mayores a 10 μm no se consideran respirables, ya que se depositan en el sistema respiratorio superior siendo expulsadas a través de la formación de mucus, tos o deglución (16). El **material particulado respirable** que penetra a los pulmones y presenta un potencial efecto nocivo para la salud, es aquel con un diámetro inferior a 10 μm (16,20). Este MP se clasifica en material particulado grueso al presentar un diámetro entre 2,5 y 10 μm (MP₁₀), material particulado fino si es menor a 2,5 μm (MP_{2,5}) y ultrafino aquel con diámetro inferior a 0,1 μm (MP_{0,1}) (16,20).

En general el **MP grueso** se origina de procesos mecánicos como las obras de construcción, el polvo en suspensión de caminos y el polvo arrastrado por el viento (21). Al tener una velocidad de sedimentación alta, el MP₁₀ permanece poco tiempo suspendido en la atmósfera produciendo un efecto más local (22). Por otro lado, el **MP fino** corresponde a una fracción del MP grueso y se emite directamente por la combustión de combustibles fósiles o de forma secundaria por condensación de gases y reacciones químicas en la atmósfera de gases precursores como: dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno, compuestos orgánicos volátiles y amoníaco entre otros. Además por nucleación

y coagulación de partículas ultrafinas (22). Las principales fuentes emisoras de $MP_{2,5}$ son la combustión de vehículos que utilizan diésel o gasolina, aquel derivado de procesos industriales, de plantas termoeléctricas y producto de la quema residencial y agrícola de leña (22). El $MP_{2,5}$ tiene un tiempo de permanencia más largo en la atmósfera, por lo que se puede transportar a largas distancias produciendo impacto a nivel regional (22).

Dentro de los **gases contaminantes** de la atmósfera se encuentra el **dióxido de azufre** (SO_2), el cual se produce por la combustión de combustibles fósiles que contienen azufre (S), fundición de minerales sulfurados y procesos industriales. En la atmósfera y en presencia de humedad reacciona a través de procesos fotoquímicos para formar ácido sulfúrico y sulfatos que se agregan al material particulado (14,16). Es un componente dañino para la salud, afectando al sistema respiratorio, además de alterar el ecosistema, la vegetación y producir corrosión de materiales (16).

Otro gas contaminante de la atmósfera es el **dióxido de nitrógeno** (NO_2), el cual en centros urbanos se produce por la oxidación del nitrógeno atmosférico presente en combustión a altas temperaturas, donde el óxido nítrico inicial (NO) se oxida formando dióxido de nitrógeno (NO_2). Otras fuentes pueden ser descargas eléctricas, quema de biomasa o procesos bacterianos en suelos. El NO_2 es reactivo químicamente produciendo efectos nocivos para la salud en el sistema respiratorio tanto frente a exposición aguda como crónica, especialmente en grupos susceptibles como son los niños con asma bronquial (14,21). Mediante procesos fotoquímicos reacciona formando ácido nítrico (HNO_3) y nitratos aportando a generar MP_{10} y $MP_{2,5}$ (16).

Además de su efecto directo en salud, el segundo rol de los óxidos de nitrógeno es ser precursor del O_3 . Así, luego de una reacción fotoquímica (fotólisis) del NO_2 donde se genera $NO + O$, este O reacciona con el O_2 para generar O_3 (14). Sin embargo, existe un equilibrio entre la formación y destrucción de ozono, dado por el consumo de O_3 al oxidar NO liberando NO_2 y O_2 . El aumento del ozono troposférico que forma el *smog fotoquímico* dañino para la salud, se produce cuando en las ciudades se producen altas concentraciones de otros agentes oxidantes provenientes de la oxidación de hidrocarburos, capaces de oxidar el NO sin consumir ozono (14).

De esta forma, el **ozono** es un contaminante secundario, que se produce a partir de la oxidación de precursores que pueden ser monóxido de carbono (CO), metano y otros hidrocarburos o compuestos orgánicos volátiles (COV) en presencia de luz y óxido nítrico (NO) (14). Por su alta reactividad química, el ozono troposférico (primera capa de la atmósfera, hasta los 10-15 km, (23)) resulta nocivo para la salud y tiene un efecto corrosivo en materiales y vegetales cuando se deposita en las superficies (14). Las fuentes de sus precursores pueden ser antropogénicas o biogénicas, como ocurre con los COV producidos por la vegetación. A su vez, el ozono estratosférico (segunda capa de la atmósfera, desde 10-15 a los 50 km (23)), es beneficioso al actuar como filtro de la radiación ultravioleta, aunque bajo ciertas condiciones puede descender y aumentar las concentraciones a nivel troposférico (16,21).

Otro de los gases precursores del ozono, los **hidrocarburos o compuestos orgánicos volátiles (COVs)**, constituyen el segundo mayor aporte de contaminante gaseoso en las ciudades luego del monóxido de carbono. Su oxidación forma ozono y aerosoles secundarios, los que llegan a constituir parte de la fracción orgánica del MP (14,16). Estas especies orgánicas son tóxicas, especialmente el benceno y los hidrocarburos poliaromáticos, teniendo algunas de ellas efectos genotóxicos y cancerígenos (14). Los COVs se producen por la evaporación de combustibles líquidos, disolventes y productos químicos (esmaltes, pinturas, limpiadores) o por la combustión incompleta de la bencina y otros combustibles orgánicos, junto con la actividad biológica de algunas plantas y animales (16).

El **monóxido de carbono (CO)**, otro precursor del ozono, se produce por la oxidación del metano (CH₄) y otros alcanos, combustión incompleta de combustibles fósiles y biomasa y compuestos orgánicos emitidos por la vegetación. La eliminación de CO a la atmósfera se produce a través de mecanismos químicos al reaccionar con el radical hidroxilo (OH). Su tiempo de recambio puede durar meses, por lo que el alcance de su dispersión puede ser muy extensa llegando a un nivel hemisférico (14).

Las variaciones de estacionalidad determinan dos tipos de contaminación atmosférica de invierno y de verano. La contaminación de invierno se produce por estancamiento de

productos de la combustión, principalmente partículas en suspensión y dióxido de azufre, en cambio la contaminación de verano se produce por reacciones fotoquímicas de óxidos de nitrógeno e hidrocarburos generando ozono troposférico y otros productos tóxicos (5).

Las fuentes emisoras de contaminantes se clasifican en móviles y estacionarias. Se entiende por fuente móvil toda aquella que tenga un elemento propulsor (motor), por lo que puede desplazarse utilizando vías públicas generando contaminantes (16). Por el contrario, las fuentes estacionarias o fijas son aquellas que descargan contaminantes a través de ductos o chimeneas (16).

1.2 Características geográficas y climáticas de Santiago.

La ciudad de Santiago es la capital de Chile y se encuentra ubicada en la Región Metropolitana (RM). Esta es una región de tipo mediterránea con una superficie de 15.554,5 km², donde el 85,7% corresponden a terrenos montañosos, 11% se encuentra destinado a la agricultura y el 3,3% de la superficie corresponde a espacios urbanizados (24). Sus límites son la cordillera de los Andes con una altura de 3.200 m.s.n.m. por el Este, por el Oeste se encuentra la cordillera de la Costa con alturas de 2.000 m.s.n.m., el cordón de Chacabuco por el Norte y cerros de Angostura y Chada por el sur. Santiago es el principal centro urbano y económico del país, se encuentra en el valle central de esta cuenca y comprende una superficie de 140.000 m² y su altura es de 543 metros sobre el nivel del mar en su zona central (13,14).

La RM tiene una población estimada para el año 2015 de 7.314.176 habitantes según proyecciones del INE según Censo 2012 (3). Esta región se encuentra dividida en 52 comunas (18 de ellas rurales) agrupadas en 6 provincias: Santiago, Cordillera, Talagante, Maipo, Chacabuco y Melipilla (25). La Provincia de Santiago incluye a 32 comunas concentrando al 78% de la población regional, lo que corresponde a 4.728.443 habitantes aproximadamente (25).

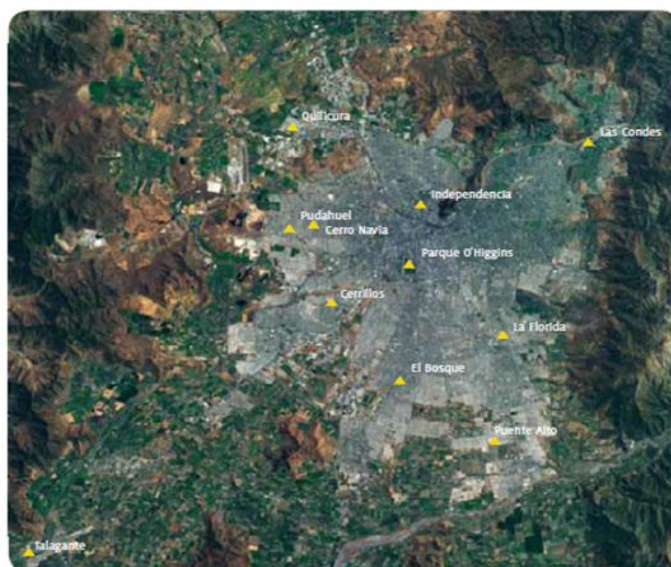
La cordillera y cerros que rodean Santiago dificultan la circulación de los vientos en períodos de estabilidad atmosférica, lo cual produce acumulación de contaminantes en la

ciudad. Además, sus condiciones meteorológicas son desfavorables y se agudizan durante el periodo de bajas temperaturas en otoño e invierno, especialmente en la noche al disminuir la ventilación (24). Así, se produce el conocido fenómeno de inversión térmica que corresponde al estancamiento de una capa de aire a baja altura. Al aumentar las temperaturas en verano, se rompe esta capa logrando mejorar la ventilación y disminuir la acumulación de contaminantes atmosféricos. Sin embargo, al asociarse la radiación solar característica de las estaciones cálidas con las altas emisiones de compuestos nitrogenados y orgánicos en la ciudad, aumenta el ozono troposférico producto de reacciones fotoquímicas (24).

2.3 Contaminación del aire en la ciudad de Santiago.

Por su ubicación geográfica y condiciones climáticas, sumado a los altos niveles de emisión de contaminantes atmosféricos, Santiago ha tenido que lidiar históricamente con el problema de la contaminación del aire (24). Esta condición ha mejorado considerablemente luego de la implementación de medidas de descontaminación atmosférica en las últimas décadas. Desde el año 1988, esta ciudad cuenta con una red oficial de Monitoreo Automático de Calidad del Aire y Meteorología (Red MACAM), la cual comenzó con 5 estaciones de monitoreo (14), para luego en el año 1997 agregar 4 nuevas: Pudahuel, Cerrillos, El Bosque y La Florida, formando la Red MACAM-2 (24). Actualmente, la red cuenta con 11 estaciones de monitoreo a cargo del Ministerio del Medio Ambiente (MMA): Pudahuel, Cerrillos, El Bosque, La Florida, Independencia, La Paz, Parque O'Higgins, Las Condes, Puente Alto, Talagante y Quilicura (26) (Figura 1). Todas estas estaciones registran MP_{10} , $MP_{2,5}$, SO_2 , NO_2 y variables meteorológicas (temperatura, humedad, velocidad y dirección del viento), mientras sólo algunas miden metano, hidrocarburos no metánicos y carbón negro (27). Las estaciones han sido declaradas Estaciones de Monitoreo de Representatividad Poblacional (EMRP), según el Decreto Supremo (DS) 61 del año 2008, dada su localización en un área urbana, exposición óptima a la atmósfera, distancia a zonas emisoras de contaminantes, entre otras.

Figura 1. Imagen satelital: Estaciones de monitoreo de calidad del aire, RM (26).



Fuente: MMA, imagen satelital basada en Esri, DigitalGlobe, GeoEye, i-cubed, USDA, USGS, AIX, Getmapping, Aerogrid, IGN, IGP, and the GIS User Community

Entre los años 1988 y 1996, el nivel de contaminantes y del MP_{10} en período invernal en particular, se encontraba entre los más altos del mundo, con un promedio de $111 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (28). Debido a estos antecedentes, en el año 1996 el Ministerio Secretaría General de la Presidencia mediante DS N° 131, declaró a la RM como zona saturada por ozono, material particulado respirable, partículas en suspensión, monóxido de carbono y declarada zona latente de óxidos de nitrógeno (29). Desde entonces se comenzó a desarrollar el Plan de Prevención y descontaminación Atmosférica (PPDA) para la ciudad de Santiago, el cual fue aprobado por el DS N°16 de 1998 con el fin de cumplir con las normas de calidad del aire y proteger la salud de la población a exposiciones perjudiciales para la salud (14).

Luego de evaluar los logros en relación a la calidad del aire de la RM, el DS N° 66 del año 2010 estableció que ésta región ya no se encontraba saturada por NO_2 y CO , pero continuaba con altos niveles de MP_{10} y O_3 , por lo que el control se debía focalizar en las emisiones directas y precursoras de estos componentes de la contaminación atmosférica (24). Así también, se estableció que las principales fuentes emisoras siguen siendo el transporte e industria, pero además destaca la creciente importancia de fuentes difusas

de contaminación como es la calefacción a leña, maquinaria fuera de ruta, emisiones evaporativas de COVs y quemas agrícolas (24).

2.4 Normas de contaminación atmosférica nacionales e internacionales.

En Chile, las primeras regulaciones en relación a la calidad del aire se publicaron el año 1961 con el decreto 144 del Ministerio de Salud para evitar emanaciones contaminantes. Sin embargo, recién en el año 1978 se establecieron las primeras normas para SO₂, CO, O₃ troposférico y partículas en suspensión (MP₁₀) (14). Los problemas de calidad del aire en la ciudad de Santiago se agudizaron a fines de los años setenta y comienzos de los ochenta, hasta que en el año 1994 se publicó la ley 19.300 de bases del medio ambiente con el fin de coordinar las acciones dirigidas a solucionar el problema de la contaminación ambiental (14). Luego se formuló el mencionado PPDA que se ha revisado y actualizado según evaluación de metas, evolución de los niveles de contaminantes monitoreados y evidencia científica que respalda las normas establecidas.

Según la ley 19.300, las normas primarias de calidad ambiental son aquellas donde se fijan las concentraciones y períodos máximos o mínimos permisibles de elementos, sustancias o componentes, cuya presencia o carencia en el ambiente pueda constituir un riesgo para la vida o la salud de la población. Por otro lado, las normas secundarias son aquellas que establecen estas concentraciones límites cuando la presencia o carencia puede constituir un riesgo para la protección o conservación del medio ambiente (30).

En el año 2012 se estableció la actual norma primaria para MP_{2,5} al entrar en vigencia el DS N° 12 del año 2011 (22). En la siguiente tabla comparativa se describen las normas primarias vigentes en Chile, las establecidas por la United States Environmental Protection Agency (EPA) según las National Ambient Air Quality Standards y los valores límite recomendados en la guía de calidad del aire OMS (2005).

Tabla 1. Normas vigentes de calidad del aire en Chile, Estados Unidos (EEUU) y recomendaciones de guías OMS (21,22,31–34).

Contaminante atmosférico	Norma (concentración media)			Unidad	Período de evaluación	
	Chile	EEUU	OMS			
Material particulado PM ₁₀	150	150	50	µg/m ³	Diario	
			20	µg/m ³	Anual	
Material particulado PM _{2,5}	50	35	25	µg/m ³	Diario	
			20	10	µg/m ³	Anual
Ozono (O ₃)	120	0,07	100	µg/m ³ N	8 horas	
	61			ppbv		
Dióxido de nitrógeno (NO ₂)	400	100	200	µg/m ³ N	1 hora	
	212		ppbv			
	100		40	µg/m ³ N	Anual	
	53		53	ppbv		
Dióxido de azufre (SO ₂)	400	75	500	µg/m ³ N	10 minutos	
				ppbv	1 hora	
			96	20	ppbv	Diario
			250		µg/m ³ N	Anual
30	ppbv					
Monóxido de carbono (CO)	30	35		µg/m ³ N	1 hora	
	25			ppm		
	10			µg/m ³ N	8 horas	
	9			9		ppm

Elaboración propia

Resolución exenta 914/2000, Decreto Supremo 112/2003, 113/2003, 12/2011 y 20/2013.

µg/m³ microgramos por metro cúbico

µg/m³ N: microgramos por metro cúbico normal, N: condición normal de 1 atmósfera (760 mmHg) y 25°C.

ppbv: partes por billón (volumen), ppm: partes por millón.

Los niveles de concentración media anual y de concentración en 24 horas sugeridas por la OMS para MP_{2,5} se basan en la revisión de estudios multicéntricos y metaanálisis determinando los niveles más bajos que han demostrado un aumento de mortalidad total, cardiopulmonar y cáncer pulmonar frente a la exposición a este contaminante (21).

El valor guía de 100 µg/m³ recomendado para concentración media de ozono en 8 horas se estableció basado en series cronológicas que indican un aumento en 1-2% el número de muertes en los días que se alcanza en valor guía comparado con el nivel de fondo (70 µg/m³) (21). A la fecha, no existe evidencia suficiente en relación a efectos crónicos del ozono como para establecer recomendaciones de valor guía (21).

Los valores recomendados por la OMS para NO₂ para evitar efectos en la salud son estrictos, basado en estudios que muestran efectos bronquiales frente a exposición aguda en asmáticos (21).

Los valores guía establecidos por la OMS para SO₂ se fundamentan en estudios epidemiológicos que muestran cambios pulmonares, morbilidad y mortalidad frente a exposición a mezclas de contaminantes (21). Estudios controlados realizados en asmáticos

frente al ejercicio, señalan que se presentaron cambios en la función pulmonar y síntomas respiratorios a los 10 minutos de exposición, por lo que la OMS estableció el valor guía de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como media de 10 minutos (21).

A pesar de la reducción de contaminantes alcanzados por la regulación de emisiones aplicadas por el plan de descontaminación atmosférica para la RM, el tema de la calidad del aire sigue siendo un desafío para la gestión ambiental, ya que no se ha logrado una reducción bajo los valores límites establecidos por las normas primarias nacionales y menos en relación a recomendaciones de la OMS (26). No obstante, se ha logrado mantener una tendencia decreciente tanto en la media anual de MP_{10} (Gráfico 1) como $\text{MP}_{2,5}$ (Gráfico 2). En el caso del ozono las mediciones se encuentran sobre la norma primaria nacional, sin embargo, también se observa reducción en el tiempo (Gráfico 3).

Gráfico 1. Evolución de las concentraciones promedio de MP_{10} para la RM (26).

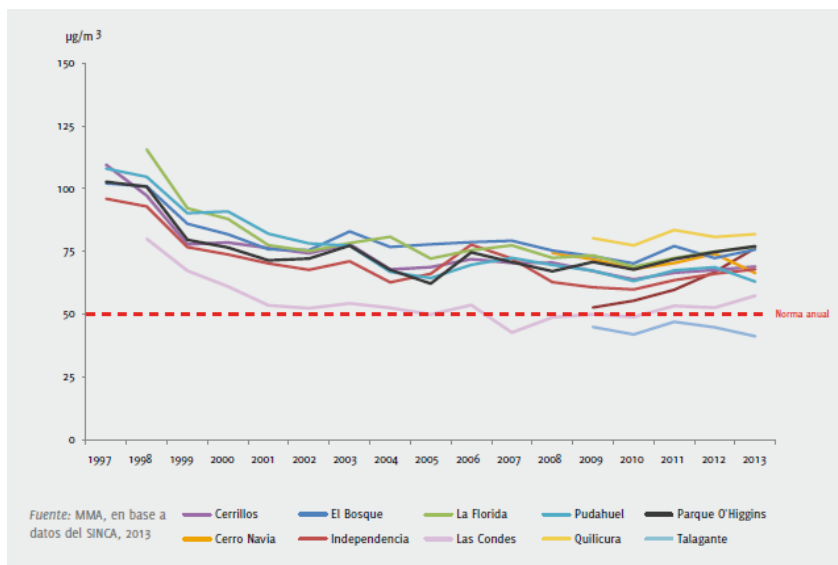


Gráfico 2. Evolución de las concentraciones promedio de MP_{2,5} para la RM (26).

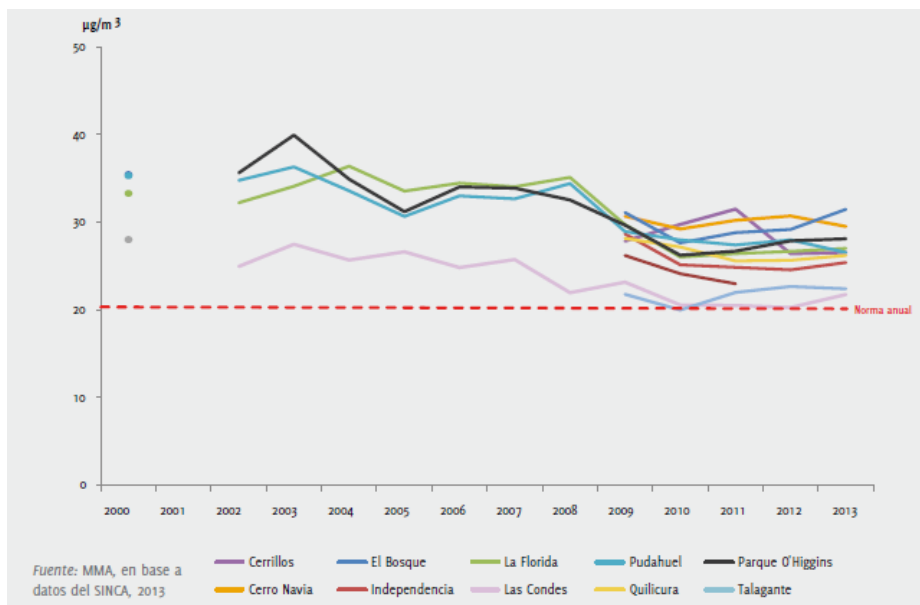
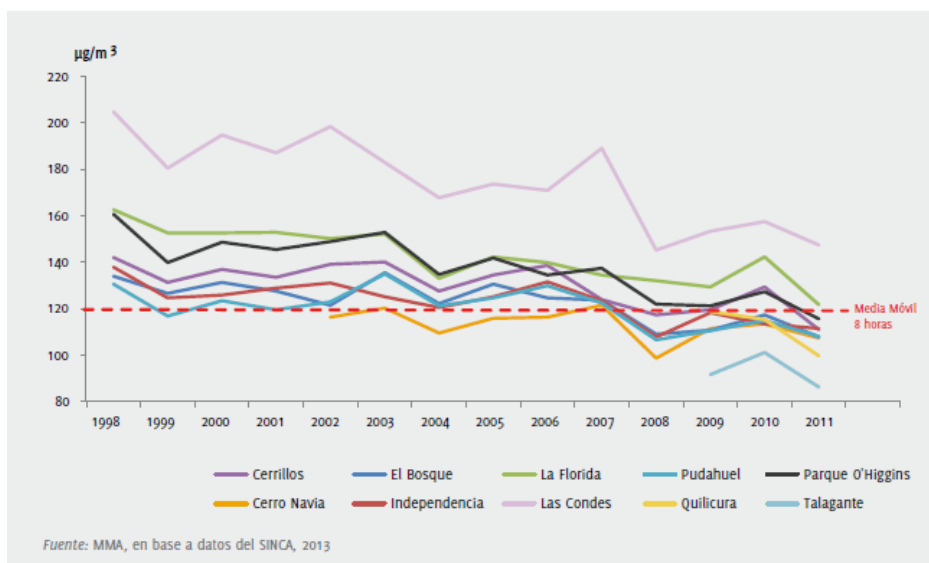


Gráfico 3. Evolución de la media móvil de 8 horas de ozono para la RM (26).



En relación a las declaraciones de episodios críticos de contaminación atmosférica según niveles de MP₁₀, el nivel de “alerta” se considera cuando los valores de medición en 24 horas se encuentran entre 195 y 239, “preemergencia” entre 240 y 329, y

“emergencia” si medición en 24 horas es de $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o más (31). Los logros del PDDA en relación a la declaración de episodios críticos también han sido positivos, reduciendo el número anual de alertas, preemergencias y el hecho de que no han ocurrido episodios de emergencia ambiental en más de 10 años.

2.5 Efectos en salud de la contaminación atmosférica

Se estima que el 6,7% de todas las muertes a nivel mundial son a causa de la contaminación atmosférica (35). Un estudio de carga de enfermedad global determinó que la exposición crónica a contaminación atmosférica por $\text{MP}_{2,5}$ correspondía a la novena causa más importante como factor de riesgo de enfermedad (36).

Según estimaciones del año 2012 de carga de morbilidad de la OMS, la contaminación del aire exterior por MP_{10} o de menor diámetro es responsable de 3,7 millones de muertes prematuras en ciudades y zonas rurales de todo el mundo; de las cuales el 88% corresponden a países de bajo o mediano ingreso (4). El 80% de estas muertes corresponden a cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares, 14% a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infección respiratoria aguda baja y un 6% a cáncer pulmonar (4).

Los efectos en salud de la contaminación atmosférica se fundamentan en evidencia históricamente obtenida a través de distintas disciplinas del área clínica, toxicológica y epidemiológica a nivel mundial, basándose en el resultado de distintos tipos de estudios experimentales, observacionales y meta-análisis, los cuales han permitido comprender las consecuencias en salud de la exposición a la contaminación del aire (15,37).

Considerando los niveles de respuesta biológica que se producen en la población expuesta a contaminantes atmosféricos, ésta se podría graficar formando una pirámide que va de mayor a menor cantidad de personas afectadas en cada nivel (15). La base de esta pirámide correspondería a la población expuesta, seguido por el nivel de ingreso del contaminante al organismo, luego por los cambios bioquímicos, cambios funcionales

(hasta este nivel efectos subclínicos), para finalmente producir morbilidad y mortalidad en una menor cantidad de personas (15) (figura 2).

Figura 2. Niveles de respuesta biológica a la contaminación atmosférica (15), elaboración propia de esquema.



Como en la mayoría de los procesos de exposición a sustancias dañinas, los efectos adversos en las personas van a depender de la dosis, duración de la exposición y susceptibilidad individual (15). Entre los factores de riesgo de presentar eventos severos como mortalidad o disminución de la esperanza de vida por exposición a contaminantes atmosféricos se ha descrito: la edad (niños, adultos mayores), estado de salud (comorbilidades), dieta, genética, pobreza, bajo nivel educacional y factores ambientales que determinan el grado de exposición (37).

Según revisiones de la OMS, se han descrito efectos en el sistema respiratorio, cardiovascular, nervioso central y autonómico, hemotopoyético, óseo y últimamente se han observado alteraciones en la unidad materno-fetal asociados a la exposición de contaminantes atmosféricos (15,37). En general, el mecanismo biológico involucrado en estos daños sería la inflamación y estrés oxidativo producido por distintos tipos de contaminantes que ingresan por la vía respiratoria (37). En el caso de las partículas finas inhaladas, éstas pueden ser detectadas en sangre minutos luego de su exposición y

permanecer durante varias horas, siendo ésta la vía de entrada a otros órganos (38,39). En los años 80, estudios sobre el depósito de partículas en los pulmones sugirieron el riesgo para la salud del MP₁₀, luego en la década de los 90 detectaron el mayor riesgo del MP_{2,5}, ya que estas partículas podían alcanzar el nivel alveolar donde se produce el intercambio gaseoso (15).

Considerando el tiempo que transcurre entre la exposición al contaminante atmosférico y la presentación del evento, los efectos en salud se clasifican como de corto y largo plazo. Según revisión de evidencia realizada por la OMS, dentro de los efectos a **corto plazo** se encuentra el aumento en: mortalidad general diaria, hospitalizaciones, uso de medicamentos, consultas a servicios de urgencia y atención primaria de causa respiratoria y cardiovascular, días de restricción de actividades, ausentismo laboral y escolar, síntomas respiratorios agudos y cambios fisiológicos (37,40).

Estudios han evaluado efectos a corto plazo del material particulado y gases contaminantes asociando con morbilidad y mortalidad de causa respiratoria y cardiovascular, observando un aumento del 3-15% de mortalidad según ciudad estudiada por cada 100 µg/m³ de aumento del MP₁₀ (41-44). En la ciudad de Santiago, esta relación también se ha estudiado detectando un aumento de mortalidad de 6 a 8% (28,45,46). Así también, según informes de la OMS existe asociación positiva entre mortalidad diaria y niveles de ozono, actuando de forma independiente a los niveles de material particulado (47).

Dentro de los efectos a **largo plazo** descritos en revisiones sistemáticas de la OMS, se encuentra el aumento en: mortalidad por causa cardiovascular y respiratoria, enfermedades respiratorias crónicas, cambios crónicos en la función fisiológica, cáncer pulmonar, enfermedades cardiovasculares crónicas y restricción del crecimiento intrauterino (37). Estos efectos se evidenciaron en el estudio prospectivo de Harvard de las seis ciudades, donde la razón entre la tasa de mortalidad ajustada entre la ciudad más contaminada comparada con la menos contaminada resultó ser de 1,26 (1,08-1,47) y se observó asociación positiva con muertes de causa cardiopulmonar y cáncer pulmonar, principalmente frente a exposición a MP_{2,5}; estimando una reducción del 28% del riesgo

de muerte cardiovascular frente a reducciones significativas de material particulado fino (17,48,49).

Si analizamos las consecuencias en salud según sistema afectado, el **sistema respiratorio** ha sido el más estudiado por ser la vía de entrada inhalatoria de los contaminantes atmosféricos. Tanto a corto como a largo plazo los efectos respiratorios se han asociado a diversos contaminantes atmosféricos: material particulado respirable (MP₁₀, MP_{2,5} y MP_{0,1}), O₃ troposférico, SO₂, NO₂, CO y plomo (15). Sin embargo, es importante considerar que la exposición se produce frente a una mezcla de contaminantes que podrían interactuar, situación que se ha descrito entre MP₁₀ y SO_x, MP₁₀ y O₃, así como SO_x y O₃ (15).

Los **efectos respiratorios** descritos son: disminución de la función pulmonar y de la tolerancia al ejercicio, aumento de la reactividad bronquial, aumento del riesgo de bronquitis obstructiva crónica, enfisema pulmonar, exacerbación de asma bronquial y cáncer pulmonar (15). En nuestro país, un estudio en Santiago mostró que frente a un aumento de 45 µg/m³ de MP_{2,5} se observa un 2,7% de aumento en el número de consultas respiratorias a servicios de urgencia y 6,7% en consultas por neumonías en niños (50). También en Santiago, un estudio detectó un aumento del 5% del riesgo de presentar síndrome bronquial obstructivo al aumentar en 10 µg/m³ el MP_{2,5}, con mayor riesgo en presencia de antecedente familiar de asma bronquial (51).

2.6 Morbilidad y mortalidad cardiovascular por contaminantes atmosféricos

Desde la década de los 90, estudios observacionales y experimentales han reportado un incremento de enfermedades cardiovasculares relacionadas con el aumento en los niveles de contaminación atmosférica, principalmente por material particulado además de otros componentes, determinando un aumento de la morbilidad cardiovascular, hospitalizaciones, atenciones de urgencia y mortalidad por causa cardiovascular (38,40,49,52).

Tanto la exposición a contaminación atmosférica de largo como de corto plazo se ha asociado a aumento de mortalidad y morbilidad cardiovascular (52,53). Los eventos cardiovasculares descritos son: eventos coronarios agudos e infarto agudo al miocardio (IAM), hipertensión arterial y crisis hipertensiva, accidente cerebrovascular (ACV), arritmias y cambios en el sistema autonómico (49,54).

A corto plazo, estudios han descrito complicaciones de la aterosclerosis por inestabilidad de placa aterosclerótica, trombosis y eventos isquémicos agudos (55). Los eventos cardiovasculares descritos son infarto agudo al miocardio (IAM), accidentes cerebrovasculares (ACV) y alteraciones del ritmo cardíaco, especialmente en personas que ya se encontraban en riesgo de presentar estas patologías (8,56).

Mientras, estudios longitudinales han evaluado el efecto del MP_{2,5} a largo plazo, determinando que éste genera inflamación pulmonar y sistémica, progresión de la aterosclerosis y alteración de la función autonómica cardíaca, aumentando el riesgo de muerte por causa cardiovascular dada por enfermedad isquémica cardíaca, arritmia, falla y paro cardíaco, donde el aumento en 10 µg/m³ de MP_{2,5} se asocia a un aumento del riesgo de muerte entre un 8 y 18% (57).

En base a evidencia de estudios experimentales y principalmente ensayos clínicos, se ha logrado obtener una hipótesis integradora de los mecanismos patogénicos que explicarían la asociación entre el exceso de mortalidad y morbilidad cardiovascular con la contaminación por material particulado y gases tóxicos (40).

Esta hipótesis de daño cardiovascular considera la puerta de entrada inhalatoria, donde el material particulado reacciona con el epitelio respiratorio produciendo la alteración de: **1) El sistema nervioso autónomo** con reducción de la frecuencia cardíaca (FC), disminución de su variabilidad (especialmente el componente de alta frecuencia o vagal) y disminución de la presión arterial. Estos cambios llevan a un aumento del riesgo de arritmias, **2) Produce una disfunción endotelial**, daño provocado por liberación de radicales libres que desencadenan la formación de la placa aterosclerótica, aumentando el riesgo de presentar isquemia, y **3) Gatilla un proceso inflamatorio** con activación leucocitaria que altera la coagulación (40).

Dentro de los contaminantes atmosféricos estudiados, el **MP_{2,5}** sería el más importante asociado a aumento de riesgo cardiovascular, especialmente produciendo falla cardíaca, IAM y ACV al ingresar por la vía aérea (7,8,38). Este contaminante actuaría como un factor de riesgo independiente de muerte por causa cardiovascular (58).

Frente a la exposición aguda a MP₁₀ y MP_{2,5} medido de forma diaria, se ha observado que el riesgo de presentar un evento coronario agudo aumenta frente a incrementos en la concentración de partículas en el mismo día o día previo al evento (49,55).

Por otro lado, el **ozono troposférico** que generalmente se le relaciona con empeoramiento de enfermedades pulmonares, también estaría involucrado en gatillar IAM y ACV en personas susceptibles (8). Estudios han evidenciado un aumento de 1,8% en la mortalidad cardiovascular frente a aumentos de 10 ppb de O₃, a diferencia de las otras causas de muerte en que el aumento era menor a 1% (59).

Las personas con mayor riesgo cardiovascular frente a la exposición a contaminantes atmosféricos son aquellos con historia de IAM, angina de pecho, arritmias, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o que presentan factores de riesgo cardiovascular general: altos niveles de colesterol, consumo de tabaco, historia familiar de infarto a temprana edad (padre o hermano menor de 55 años, madre o hermana menor de 65 años), hipertensión arterial o edad mayor a 65 años (8).

En relación a la exposición a contaminantes atmosféricos y enfermedades cerebrovasculares, un metaanálisis reciente mostró asociación entre exposición de corto plazo a gases contaminantes y material particulado (especialmente MP_{2,5}), con hospitalizaciones y muertes por ACV (60). Esta asociación se presentó especialmente frente a incrementos en la concentración de contaminantes en el mismo día del evento y con mayor riesgo de presentar ACV de tipo isquémico que hemorrágico (60). En nuestro país, estudio realizado en la ciudad de Santiago determinó un aumento de hospitalizaciones por ACV frente al aumento en los niveles de MP_{2,5} (61).

Estudios clínicos han estudiado el mecanismo por el cual el $MP_{2,5}$ aumenta el riesgo de presentar ACV, determinando que sería producto de alteraciones hemodinámicas cerebrovasculares, especialmente en adultos mayores (62).

En relación a hipertensión arterial y contaminación atmosférica, tanto la exposición aguda como crónica se ha asociado al aumento de presión arterial, especialmente por exposición a $MP_{2,5}$ (63,64).

Estudios relacionan temperaturas extremas de frío o calor con aumento de IAM o muertes relacionadas con IAM, ACV y hospitalizaciones por ACV tanto isquémico como hemorrágico. Considerando que las condiciones climáticas extremas se presentan habitualmente al mismo tiempo que los altos niveles de contaminación atmosférica, esta situación podría ser de riesgo para personas susceptibles (8,65,66).

Considerando que la contaminación atmosférica implica la acción de una mezcla de partículas y gases contaminantes que actuarían sobre el sistema cardiovascular, el nuevo desafío ha sido realizar estudios dirigidos a evaluar la **interacción** entre ellos y sus efectos fisiopatológicos. En este contexto y considerando que el aumento del riesgo cardiovascular asociado a contaminación atmosférica se ha descrito principalmente frente a la exposición tanto a $MP_{2,5}$ como O_3 por separado, donde ambos actúan fisiopatológicamente reduciendo el tono vagal con el consecuente aumento de la FC y disminución de la variabilidad de la FC, aumentando así el riesgo de presentar arritmias, paro cardíaco y muerte (49,58,67,68), estudios recientes han evaluado una posible interacción entre estos dos contaminantes.

Dentro de estos estudios, se realizó un estudio experimental en adultos sanos donde se observó vasoconstricción arterial frente a la exposición conjunta a $MP_{2,5}$ y O_3 (9). Un estudio similar determinó aumento de la presión arterial diastólica frente a la misma mezcla de contaminantes (10). A su vez, un estudio experimental en personas sanas atópicas mostró mayor liberación de citoquinas y alteración de la función respiratoria frente a la exposición conjunta a material particulado intradomiciliario y ozono, comparado con cada contaminante por separado (69).

Por otro lado, los estudios de serie de tiempo que han evaluado interacción, lo han hecho utilizando MP₁₀ y no específicamente MP_{2,5}. En Helsinki, se evaluó interacción entre distintos contaminantes, observando que el O₃ incrementó el efecto de MP₁₀, NO₂ y SO₂ sobre la mortalidad diaria, especialmente a altos niveles de concentración de ozono (70). Otro estudio realizado en Shanghai, evaluó la interacción entre MP₁₀ y O₃ sobre la mortalidad diaria general, cardiovascular y respiratoria; determinando que niveles altos de MP₁₀ aumentan el efecto del O₃ sobre las muertes totales. Sin embargo, se observó un efecto positivo pero no significativo del O₃ en aumentar el efecto del MP₁₀ sobre las muertes diarias (71).

Así también, en ratas se ha estudiado experimentalmente el efecto de la exposición a partículas liberadas del diesel presentes en el material particulado, detectando un aumento de su efecto biológico nocivo a nivel pulmonar al actuar en conjunto con altas concentraciones de O₃, lo cual se explicaría por su alta capacidad oxidativa y capacidad de reaccionar con componentes aromáticos del MP, aumentando su toxicidad (72). Finalmente, un reciente estudio realizado también en ratas detectó cambios significativos en la función cardiovascular frente a la exposición conjunta a O₃ con MP_{2,5} y MP_{0,1}, observando reducción de la presión del ventrículo derecho y contractibilidad cardiaca posterior a la exposición aislada a MP_{2,5} sin registrar cambios frente a la exposición a MP_{0,1}. Sin embargo, al evaluar la exposición conjunta de O₃ con MP_{2,5} se observó reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y en el caso de exposición conjunta a O₃ y MP_{0,1} se detectó elevación del intervalo QRS, arritmias, disminución de presión del ventrículo derecho y contractibilidad cardiaca; todos estos cambios se observaron el día posterior a la exposición (11).

2.7 Estudios en Chile: relación entre contaminación atmosférica y mortalidad.

Desde la década de los ochenta se han realizado estudios en Chile que relacionan la contaminación atmosférica con aumento de mortalidad diaria, morbilidad y hospitalización por causa respiratoria (15). Los primeros estudios realizados en Santiago

por Aranda y cols (1989 y 1991), asociaron el clima de la ciudad con la contaminación atmosférica y los efectos en la salud de la población, especialmente sus efectos en morbilidad respiratoria asociada a MP_{10} (40). Luego estudios como el de Ostro y cols (1996) en Santiago mostraron asociación entre MP_{10} y aumento de mortalidad general, en mayores de 65 años y tanto por causa respiratoria como cardiovascular, donde un cambio en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en MP_{10} se asoció a un 1% de aumento en mortalidad (73). Luego Sanhueza y cols (1998) también relacionó contaminación del aire con aumento de mortalidad diaria en mayores de 65 años, aumento de muertes por causas cardiovasculares y respiratorias, donde el $MP_{2,5}$ resultó ser responsable de 343 muertes/año cardiovasculares y respiratorias en mayores de 65 años (46).

La tabla 2 muestra algunos estudios realizados en Chile que relacionan la exposición a contaminantes atmosféricos con aumento de mortalidad diaria.

Tabla 2. Estudios en Chile: Relación contaminación atmosférica y mortalidad.

Autor y año	Diseño	Población en estudio	Variable de respuesta	Variables de exposición	Nivel de medición	Variables confusoras	Nivel de concentración	Resultados relevantes
Ostro B., Sanchez JM., Aranda C., Eskeland G. 1996	Ecológico, serie temporal	Población general Región Metropolitana	Número de muertes diarias, causa respiratoria y cardiovascular	PM ₁₀	Promedio 24 horas y valor máximo diario	Estacionalidad, mes, día de la semana, temperatura	Aumento de 10 µg/m ³	PM₁₀ : Muertes generales RR 1,16 (1,14-1,18) o aumento en 1%. Modelo Poisson ajustado Causa cardiovascular: RR 1,09 (1,04-1,14) Causa respiratoria: RR 1,15 (1,08-1,23) Muertes >65: RR 1,11 (1,07-1,14)
Sanhueza P., Vargas C., Jiménez J. 1998	Ecológico, serie temporal	Población de adultos mayores de 65 años de la Provincia de Santiago	Número de muertes diarias, causa cardiovascular y respiratoria	PM ₁₀ , PM _{2,5} , O ₃ , SO ₂	Promedio en 24 horas	Tendencia temporal, estacionalidad, día de la semana, la temperatura mínima, media.	Aumento de 100 µg/m ³ sobre concentración	PM₁₀ : Riesgo mayor que frente a PM _{2,5} . Muertes en > 65 años: RR 1,052 (1,032-1,057) lag 0-2 días. Aumento de 4,6 a 5,2% de mortalidad. Muertes cardiovasculares: RR 1,025 (1,005-1,046) lag 0 día. Aumento de 2,5% de mortalidad. O₃ : Muertes en > 65 años: RR 1,015 (1,005-1,025) lag 1 día. Muertes cardiovasculares: RR 1,008 (0,994-1,023) lag 0 día.
Cifuentes L., Vega J., Köpfer K. 2000	Ecológico, serie temporal	Población general Santiago (32 comunas urbanas)	Número de muertes diarias (excluidas las causas externas)	PM ₁₀ , PM _{2,5} , O ₃ , SO ₂ , NO ₂ , CO	Promedio en 24 horas (material particulado registro diario y gases registro horario).	Estacionalidad, temperatura, día de la semana	Aumento igual al promedio de concentración de cada contaminante durante el periodo estudiado	PM_{2,5} : RR 1,042 PM₁₀ : RR 1,043 O₃ : RR 1,013 Aumento muertes generales según contaminante: 4-11%.
Sanhueza P., Vargas C., Mellado P. 2006	Ecológico, serie temporal	Población general Temuco y Padre Las Casas	Número de muertes diarias, causa cardiovascular, respiratoria y cáncer (control).	PM ₁₀	Promedio en 24 horas	Tendencia, estacionalidad, día de la semana, temperatura, humedad, velocidad del viento.	Aumento en 100 µg/m ³ de concentración media.	PM₁₀ : Resultados fueron significativos sólo en mayores de 65 años. Causa respiratoria RR=1,236 (1,004-1,522) Causa cardiovascular RR=1,176 (1,006-1,374)
Cakmak S., Dales R., Bianco C. 2007	Ecológico, serie temporal	Población general de Santiago (7 comunas)	Número de muertes diarias (excluidos accidentes)	PM ₁₀ , O ₃ , SO ₂ , CO	Promedio en 24 horas y máximo en una hora para O ₃	Tendencia temporal, estacionalidad, temperatura, humedad y día de la semana	PM₁₀ : Aumento en 10 y en 85 µg/m ³ O₃ : Cambio de 100 ppb en máximo diario en 1 hora.	PM₁₀ : Aumento mortalidad de 12,2% en meses cálidos y 1,3% en meses fríos. < 65 años aumento porcentual 4,53 (t-ratio 1,52) > 85 años aumento porcentual 14,03 (t-ratio 3,87) Mayor asociación lag 0 (mismo día) O₃ : Aumento de muertes del 4,9% en meses cálidos y 2,1% en meses fríos. < 65 aumento porcentual de 4,96 (t-ratio 1,17) > 85 años aumento porcentual de 8,56 (t-ratio 2,02) Mayor asociación lag 2 días.
Cakmak S., Dales R., Bianco C. 2009	Ecológico, serie temporal	Población general Santiago Centro	Número de muertes diarias (excluidos accidentes), causa cardiovascular y respiratoria	PM _{2,5} , SO ₂ , NO ₂ , CO. Elementos componentes de PM _{2,5}	Promedio en 24 horas	Estacionalidad, temperatura, humedad	PM_{2,5} : Aumento 35,8 mg/m ³ Carbon elemental : Aumento 5,28 µg/m ³	PM_{2,5} : Muertes generales RR=1,079 (1,06-1,096) Causa cardiovascular RR=1,124 (1,095-1,153) Causa respiratoria RR=1,261 (1,211-1,314) Carbon elemental : Mayor efecto individual con carbon elemental RR=1,08 (1,07-1,09)
Cadnak S., Dales R., Rubio M., Blanco C. 2011	Ecológico, serie temporal	Población general Santiago (7 comunas)	Número de muertes diarias (excluidos accidentes)	PM ₁₀ , PM _{2,5} , Carbon elemental y orgánico, NO ₂ , O ₃ , SO ₂ , CO.	Concentración promedio en 24 hrs. O ₃ : valor máximo en 8 horas. CO: Máximo en 1 hora.	Tendencia, día de la semana, humedad.	Aumento intercuarílico de cada contaminante	PM_{2,5} : Muertes generales RR=1,085 (1,068-1,101) Grupo 85 años y más: Aumento muertes en un 2-7% y 11-19% si tenían educación básica Incompleta.

Elaboración propia (28,41,46,73-76)

2.8 Diseño de serie temporal: relación entre exposición aguda a contaminación atmosférica y mortalidad diaria.

Los estudios ecológicos de series temporales son los más frecuentemente utilizados para evaluar los efectos a corto plazo de la polución del aire y eventos adversos en salud, analizando mediciones diarias de las concentraciones de contaminantes atmosféricos (5,54). La exposición a contaminación atmosférica es ubicua para la población en estudio, con variaciones en la susceptibilidad de desarrollar morbilidad o mortalidad en los individuos (5). En los estudios de series temporales, las covariables se pueden dividir en: **a) geofísicos** que determinan las variaciones estacionales durante el año, **b) meteorológicos** como temperatura y humedad, **c) socioculturales** que determinan variaciones en la semana (ciclo fundamental de actividad sociocultural) **d) tendencia secular** (5).

La tabla 3 muestra algunos **estudios internacionales de serie de tiempo** que relacionan niveles de contaminantes atmosféricos con mortalidad diaria, confusores considerados y resultados obtenidos.

Tabla 3. Estudios internacionales de serie temporal: Relación contaminación atmosférica y mortalidad.

Autor/año	Diseño	Población en estudio	Variable de respuesta	Variables de exposición	nivel de medición	Variables confusoras	Nivel de concentración	Resultados relevantes (RR= Riesgo relativo, I= intervalo-cambio porcentual)
Ponka A., Savelle M., Virtanen M., 1998	Ecológico, serie temporal	Población general de Helsinki, Finlandia.	Muertes de causas totales y cardiovasculares	PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ y O ₃	Promedio en 24 horas y hora en gases	Tendencia, temperatura, humedad, día de la semana, mes, año, vacaciones, epidemias de influenza.	Aumento de 10 µg/m ³ de PM ₁₀ y de 20 µg/m ³ de O ₃ (1.1-1.9). Se observó interacción a altas concentraciones de O ₃ con PM ₁₀ , NO ₂ y SO ₂ .	PM ₁₀ : Aumento muertes totales 3.5% (1.0-5.8) y cardiovasculares 4.1% (0.4-10.3). O ₃ : aumento muertes cardiovasculares 9% (1.1-19.5). Se observó interacción a altas concentraciones de O ₃ con PM ₁₀ , NO ₂ y SO ₂ . PM ₁₀ : Muertes totales aumento 1.4% (0.2-2.5) lag 4 días. > 65 años aumento en 1.6% (0.0-0.27). Muertes cardiovasculares 2.2% y respiratorias 2.5%.
Boja-Aburto VH, Castillejos M., Goid DR., Bierwinski S., Loomis D., 1998	Ecológico, serie temporal	Población general de 6 comunas de Ciudad de México	Muertes de causas totales (excluyendo causas externas), cardiovasculares y respiratorias.	PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ y O ₃	Promedio en 24 horas y hora en gases (convertido en promedio diario)	Estacionalidad, temperatura, humedad, lluvia.	10 µg/m ³ (PM ₁₀) y 10 ppb (O ₃)	O ₃ : Muertes cardiovasculares 1.6% (0.1-3.5), lag 1-2 días. Muertes totales y resto de las causas < 1%.
Samet, y cols 2000	Ecológico, serie temporal	Población general de condados con mayor población de 20 ciudades de Estados Unidos	Muertes de causas totales (excluyendo causas externas)	PM ₁₀ , O ₃ , NO ₂ , SO ₂ , CO.	Promedio en 24 horas	Estacionalidad, temperatura, epidemias de influenza, día de la semana.	Aumento de 10 µg/m ³	PM ₁₀ : Muertes todas las causas. Tasa relativa= 0.21 % (0.07-0.93). Muertes cardiovasculares y respiratorias: Tasa relativa= 0.66% (0.20-1.16)
Agar E., Samoil E., Trounouri G., y cols 2003	Ecológico, serie temporal	Población mayor de 65 años de 28 ciudades Europeas	Muertes de causas totales (excluyendo causas externas)	PM ₁₀ , black smoke, CO, O ₃ , NO ₂ , SO ₂	Promedio en 24 horas	Tendencia, estacionalidad, temperatura, humedad, epidemias de influenza, días de la semana, vacaciones.	Aumento de 10 µg/m ³	PM ₁₀ : Muertes en ≥ 65 años: Tasa relativa 0.8% (0.7-0.9)
Gouveia N., Fietler T., 2000	Ecológico, serie temporal	Población general de Sao Paulo, Brasil.	Muertes de causas totales (excluyendo causas externas), cardiovasculares y respiratorias.	PM ₁₀ , O ₃ , SO ₂ , NO ₂ y CO.	Promedio en 24 horas	Estacionalidad, tendencia, temperatura, humedad, presión atmosférica, lluvia, viento	Aumento desde percentil 10 al 90	Muertes todas las edades y causas: PM ₁₀ RR=1.007 (0.985-1.026) O ₃ RR= 1.008 (0.989-1.27) Muertes cardiovasculares ≥ 65 años PM ₁₀ RR=1.038 (1.001-1.076)
Goldberg M., Burnett, R., Bailar J., y cols. 2001	Ecológico, serie temporal	Población general de Montreal, Canadá.	Muertes de causas totales (no accidentales) y según causas: cardiovasculares, respiratorias, diabetes, neoplasias, etc.	Partículas totales en suspensión (TSP), PM ₁₀ , PM _{2.5} y sulfato (componente).	Promedio en 24 horas	Estacionalidad, diurnidad, gases atmosféricos (O ₃ , NO ₂ , SO ₂).	Aumento de 100 µg/m ³	Materiales particulado y sulfato: Asociación significativa con muerte por causa respiratoria y diabetes. En ≥ 65 años, asociación significativa con neoplasias y enfermedad coronaria. PM ₁₀ : Aumento en 7.4% mortalidad cardiovascular y 16.5% respiratoria. Muertes de causas totales: PM ₁₀ : aumento 0.23% (0.11-0.35) O ₃ : aumento 0.43% (0.15-0.7)
Chen G., Song G., Jiang L., Zhang Y., Zhao N., Chen B., Kan H., 2007	Ecológico, serie temporal	Población general de Shanghai, China.	Muertes de causas totales (excluyendo causas externas), cardiovasculares y respiratorias.	PM ₁₀ , O ₃ , SO ₂ y NO ₂	Promedio en 24 horas en general y 8 horas para ozono.	Tendencia, temperatura, humedad, día de la semana.	Aumento de 10 µg/m ³	O ₃ : aumento de interacción significativa de O ₃ sobre PM ₁₀ en alto estrato de concentración (95%). No significativo en causas cardiovasculares y

Elaboración propia (59,77-80)

A modo de **resumen**, la evidencia de estudios observacionales y experimentales sugieren que el incremento de contaminación atmosférica por $MP_{2,5}$ y O_3 por separado ejercerían un efecto en las muertes por causa cardiovascular. El O_3 se ha incluido en los modelos de series temporales como una posible variable de confusión, pero existe escasa evidencia en relación a la posible interacción entre $MP_{2,5}$ y O_3 sobre las muertes cardiovasculares. Considerando estos antecedentes, el propósito de este estudio es determinar si el O_3 puede modificar el efecto del $MP_{2,5}$ en mortalidad diaria por causa cardiovascular en adultos mayores. Esta evidencia permitiría evaluar las normas con un enfoque multicontaminante. En el marco del cambio climático que podría modificar la dinámica de interacción de contaminantes que se generan por reacciones fotoquímicas, es fundamental considerar este enfoque de interacción entre contaminantes. Finalmente, considerando la alta exposición poblacional que representan los contaminantes atmosféricos, toda medida de salud pública que regule la reducción de emisiones, tendrá un gran impacto en la salud de las personas.

3. Pregunta de investigación

¿Es el O_3 un modificador de efecto sobre la relación entre $MP_{2,5}$ y muertes diarias por causa cardiovascular en el grupo de 65 años y más en la ciudad de Santiago entre los años 2009 y 2013?

4. Hipótesis

Existe sinergia entre la acción aguda del O_3 y $MP_{2,5}$ sobre las muertes por causa cardiovascular en adultos ≥ 65 años en Santiago.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general:

Evaluar si la exposición aguda a O₃ modifica el efecto del MP_{2,5} sobre las muertes por causa cardiovascular en el grupo de 65 años y más residentes en Santiago entre los años 2009 y 2013.

5.2 Objetivos específicos:

- 5.2.1 Describir las muertes por causa cardiovascular en grupo de 65 años y más residentes en Santiago entre los años 2009 y 2013.
- 5.2.2 Describir la concentración de MP_{2,5} y O₃ en Santiago entre los años 2009 y 2013.
- 5.2.3 Estimar la asociación entre exposición a MP_{2,5}, O₃ y muertes por causa cardiovascular en el grupo de 65 años y más en forma individual.
- 5.2.4 Estimar si el O₃ modifica el efecto del MP_{2,5} en relación a las muertes cardiovasculares en el grupo de 65 años y más residentes en Santiago.

6. Método

6.1 Diseño: Ecológico de serie temporal, estudio de tipo analítico. Los estudios ecológicos de series temporales se caracterizan por utilizar observaciones agregadas.

6.2 Población en estudio: Población de 65 años y más de ambos sexos residentes en la comuna de Santiago y las 10 comunas que limitan geográficamente con ésta, pertenecientes a la Provincia de Santiago, entre los años 2009 y 2013.

6.3 Período de estudio: Entre los años 2009 y 2013.

6.4 Variables

6.4.1. Variables de exposición: Niveles de concentración de $MP_{2,5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) y ozono (ppb) como variables de exposición. Los datos de contaminantes atmosféricos se obtuvieron de los registros del monitoreo en línea de la calidad del aire de la RM, a través del Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA), el cual actualmente depende administrativamente y son publicados en línea por el Ministerio del Medio Ambiente (MMA). Esta red de monitoreo en línea cuenta en la RM con 11 estaciones: Cerrillos, Cerro Navia, El Bosque, Independencia, La Florida, Las Condes, Pudahuel, Puente Alto, Quilicura y Parque O'Higgins. Del total de estaciones de monitoreo, 9 corresponden a comunas de la Provincia de Santiago que agrupa al 78% de la población regional. La estación de monitoreo de Puente Alto pertenece a la Provincia Cordillera y la de Talagante a la Provincia de Talagante (25,27). Con el objetivo de aumentar la factibilidad de este estudio simplificando el análisis estadístico, la obtención de información sobre las variables de exposición se realizó sólo a partir de los registros de la estación Parque O'Higgins, la cual está ubicada en la comuna de Santiago. Esta estación de monitoreo es una de las primeras que entró en funcionamiento y por su ubicación central ha sido frecuentemente utilizada por otros estudios que han estimado exposición a contaminantes del aire de la ciudad de Santiago (75).

Proceso de validación de datos: Los datos de los distintos contaminantes registrados y analizados por el MMA, deben cumplir ciertas condiciones para ser válidos. La primera es que la estación de monitoreo debe ser reconocida como una estación de monitoreo con representatividad poblacional (**EMRP**) y cumplir con las condiciones técnicas establecidas en el DS 61 del año 2008. Luego, los datos obtenidos por la estación de monitoreo deben pasar por un proceso de validación de información, el cual consiste en un análisis para filtrar o extraer datos erróneos, confirmando exactitud, integridad y consistencia, considerando criterios cuantitativos y cualitativos. Este proceso tiene dos etapas, primero el operador de la red obtiene **registros no validados** que él analiza según situaciones en terreno que permitan filtrar datos erróneos. Estos **registros preliminares** son enviados al Departamento de redes de monitoreo del MMA en estaciones públicas y

Superintendencia de Medio Ambiente en estaciones privadas para verificar su representatividad para ser utilizados para evaluar normas primarias. Una vez finalizado este segundo proceso de validación, los **registros oficiales** pueden ser publicados en línea (27).

La concentración de $MP_{2,5}$ se monitorea de forma diaria como promedio móvil de 24 horas, el cual está limitado a un mínimo de datos disponibles del 75% (mínimo de 18 promedios horarios) (27). Por otro lado, el monitoreo de concentración ambiental de O_3 se basa en promedios aritméticos de 1 hora (27).

La información en línea del ozono se encuentra disponible para las 11 estaciones de monitoreo de la RM desde el año 1997 en adelante, sin embargo los datos de monitoreo de $MP_{2,5}$ sólo se encuentran publicados validados como registros oficiales en todas las estaciones y con datos del año completo desde el año 2009 en adelante (27). Dado que inicialmente se pensó utilizar las 11 estaciones de monitoreo de la RM, el tiempo definido para este estudio fue de un período de 5 años desde el año 2009 hasta el 2013, que corresponde al último año con información disponible validada de registro de muertes según causa en el DEIS del MINSAL.

6.4.2. Variable de respuesta: Muertes diarias ocurridas en población de 65 años y más de ambos sexos por causa de enfermedades cardiovasculares. Para determinar las comunas de residencia que se utilizaron para obtener la variable de respuesta, se usó el criterio de cercanía al punto de medición, por lo que se incluyeron las 10 comunas que limitan geográficamente con la comuna de Santiago: Providencia, Ñuñoa, Macul, San Joaquín, San Miguel, Pedro Aguirre Cerda, Estación Central, Quinta Normal, Independencia y Recoleta. La población total de estas 10 comunas representa el 30% de la población perteneciente a las 32 comunas que componen la Provincia de Santiago de la RM. La obtención de los registros de muertes cardiovasculares fue a través de las bases de datos del DEIS, previa solicitud de clave de acceso. La publicación digital de esta información sigue las normativas de confidencialidad de datos impuesta por el MINSAL. Las muertes por causa cardiovascular se encuentran codificadas según la Clasificación Internacional de

Enfermedades décima versión (CIE 10). Se analizaron todas las muertes clasificadas bajo la letra I de este código, el cual agrupa todas las muertes por causa de enfermedades del sistema circulatorio. El proceso de validación de datos lo realiza el DEIS previo a la publicación en línea de la base de datos. El año 2013 corresponde a la publicación más reciente de registros de muerte según causa validados por el DEIS.

6.4.3. Covariables:

Temperatura: La variable cuantitativa temperatura (°C) también se obtuvo del monitoreo horario de la estación Parque O'Higgins publicado por el SINCA y calculando el promedio diario para el período de 5 años de estudio.

Temporada: Variable cualitativa generada para analizar el comportamiento de la variable de respuesta, variables de exposición y covariable temperatura. Se subdividió en dos grupos: primavera/verano desde octubre a marzo y otoño/invierno desde abril a septiembre.

Sexo: Variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer) que se utilizó para caracterizar las muertes por causa cardiovascular en mayores de 65 años. Se obtuvo de la información registrada por el DEIS.

Tipo de día: Variable cualitativa dicotómica (día hábil/feriado, sábado o domingo) que se utilizó para caracterizar las muertes por causa cardiovascular en mayores de 65 años.

7. Análisis estadístico

a. Análisis exploratorio

El análisis exploratorio incluyó la evaluación de completitud de los datos identificando valores faltantes y atípicos. Se utilizaron únicamente valores oficiales entregados por el Ministerio de Salud y Ministerio del Medio Ambiente para la variable de respuesta y variables de exposición respectivamente. No obstante, se realizó un ejercicio de comparación de valores atípicos con los registrados en otras estaciones de monitoreo de calidad del aire cercanas con el fin de determinar si se trataba de un fenómeno homogéneo durante ese día de observación.

b. Análisis descriptivo

Variable de resultado: Se estudió la frecuencia, distribución y medidas de tendencia central de las muertes diarias cardiovasculares en mayores de 65 años, para luego analizar el número de muertes en relación a variables cualitativas como sexo, temporada, tipo de día y año.

Variabes de exposición: Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de las medidas de tendencia central, distribución y dispersión de las variables de exposición $MP_{2,5}$, O_3 y covariable temperatura. Se determinó utilizar la temperatura como variable de ajuste basado en propuesta de publicación de Bhaskaran del año 2013 (81). Las variables $MP_{2,5}$, O_3 y temperatura se analizaron en 3 períodos: total del año, primavera/verano y otoño/invierno.

c. Modelamiento

Se realizó una prueba de correlación de Spearman con la finalidad de explorar las variables en estudio. Luego, se realizaron gráficos de serie de tiempo para la variable de resultado y las de exposición con el objetivo de comparar su variación estacional.

La metodología de análisis se basó en la propuesta publicada por Krishnan Bhaskaran "Time series regression studies in environmental epidemiology" en

International Journal of Epidemiology el año 2013 (81), considerando que es una metodología sugerida por un autor experto en el tema de evaluación de los efectos en salud de la contaminación del aire utilizando series de tiempo.

Considerando que la variable de resultado es el conteo diario de muertes en función de variables que cambian en el tiempo, se utilizó regresión de Poisson para su análisis. Al considerar que en los análisis de series temporales se estudia a una misma población en diferentes periodos de tiempo, se asumen como variables confusoras aquellas que se modifican en el tiempo, sin embargo, aquellas que no cambian a corto plazo como edad, sexo, nivel socioeconómico o consumo de tabaco, no alteran la relación estudiada entre las variables de interés (5).

La medida de asociación estimada en este estudio fue la razón de riesgo o riesgo relativo (RR) y no la razón de tasa de incidencia (IRR) que suele calcularse en las regresiones de Poisson, ya que en este caso la unidad de exposición es igual para todos (24 horas) y se mantiene constante, por lo que se anula en el cálculo entre numerador y denominador. Lo que se modela es el número de muertes diarias que cumplieron con el criterio establecido durante los 5 años de estudio. Así la RR calculada indica el porcentaje de incremento de las muertes diarias, por cada unidad de aumento del contaminante atmosférico (82). Como la regresión de Poisson es de tipo exponencial, se trabajó con los logaritmos naturales (ln) del número de muertes diarias y para obtener cada RR se calculó el exponente de cada coeficiente B , ante un incremento de 10 unidades de contaminante ($10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{MP}_{2,5}$ o 10 ppb de O_3) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{RR} = e^{(\beta * \Delta)}$$

Se realizaron 5 etapas de modelamiento hasta llegar al modelo final que incluyó la incorporación del término de interacción entre $\text{MP}_{2,5}$ y O_3 . Para el desarrollo de los modelos se utilizó el software STATA 12.0.

Modelo 1

El primer modelamiento se realizó para controlar la tendencia a mediano plazo y estacionalidad. Para hacer este ajuste se utilizó un modelo de *spline* cúbico flexible, que subdivide el período de tiempo analizado generando aproximadamente 7 puntos de corte o nodos por año. Este método tiene la ventaja de modelar suavizando patrones de tendencia temporal y detectando adecuadamente variaciones estacionales.

Luego se realizó un análisis de residuos para identificar la presencia de autocorrelación entre los datos del período de 5 años estudiados.

Fórmula del modelo 1:

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_z * \text{spline} + \varepsilon$$

$B_z * \text{spline}$: Matriz de un conjunto de *splines*, donde B_z es el vector de la pendiente de cada *spline*.

Modelo 2

A este segundo modelo, además de ajustar por temporalidad y estacionalidad, se le agrega el control del efecto de la temperatura, dado que sus valores se modifican de un día para otro. Además, la temperatura es una variable de confusión al cumplir con los criterios de estar relacionada tanto con la concentración diaria de contaminantes y el número de muertes, sin ser variable intermediaria. Para su análisis, la variable continua "promedio de temperatura diaria" se categorizó en deciles, permitiendo observar adecuadamente su comportamiento no lineal en relación a las muertes diarias.

Junto con esto, se estudiaron los *lags* o retardos que existen entre la exposición y la presentación del efecto en salud. Se consideraron 7 días de *lag* considerando que para eventos cardiovasculares, la literatura sugiere tiempos de presentación cortos (1 a 2 días) post exposición de riesgo a contaminantes atmosféricos (49,55).

Se realizaron dos modelos:

a) Con *lags* de 7 días considerados individualmente (uno a la vez).

b) Con *lags* evaluados juntos para ajustar por lo que ocurre en los otros días.

Fórmula del modelo 2:

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

$$RR_{dT} = e^{B_w * dT}$$

Dónde dT = decil de temperatura

En este caso, RR es la razón de riesgo entre cada decil de temperatura comparado con el decil de referencia (primer decil, temperaturas bajas).

Modelo 3

Se realizaron modelos individuales para cada contaminante en evaluación MP_{2,5} y O₃, controlando cada modelo por tendencia, variación estacional y temperatura. Para esto se dividió en 10 la concentración diaria de cada contaminante atmosférico para obtener las RR por cada aumento en 10 µg/m³ de MP_{2,5} o por 10 ppb de O₃.

Además, se evaluaron los *lags* de tres formas diferentes: Considerando individualmente cada *lag*, evaluando en forma conjunta los *lags* y finalmente considerando los *lags* juntos e igualados a los días similares antes y después para controlar posible correlación (*with constraints*). En los dos últimos casos, además se obtiene un efecto neto que incluye la combinación lineal de los 7 días de *lag* estudiados.

Fórmulas del modelo 3:

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * MP_{2,5_lag} + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

$$RR = e^{B_1 * \Delta}$$

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_2 * O_3_lag + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

$$RR = e^{B_2 * \Delta}$$

Cada RR indica el aumento porcentual de muertes diarias por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{MP}_{2,5}$ o 10 ppb de O_3 respectivamente, controlando por tendencia, estacionalidad y temperatura.

Modelo 4

La siguiente etapa fue elaborar un modelo que incluyó simultáneamente el comportamiento independiente de cada uno de los dos contaminantes en estudio $\text{MP}_{2,5}$ y O_3 , sin considerar sinergia entre ellos.

Fórmula del modelo 4:

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * \text{MP}_{2,5_lag} + B_2 * \text{O}_3_lag + B_z * \text{spline} + B_w * \text{tempdecil_lag} + \epsilon$$

$$\text{RR} = e^{B_1 * \Delta}$$

Efecto del $\text{MP}_{2,5}$ controlando por O_3 .

$$\text{RR} = e^{B_2 * \Delta}$$

Efecto del O_3 controlando por $\text{MP}_{2,5}$.

Cada RR indica el aumento porcentual de muertes diarias por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $\text{MP}_{2,5}$ controlando por O_3 , así como por cada 10 ppb de aumento de O_3 controlando por $\text{MP}_{2,5}$. Además, en ambas ecuaciones se ajusta por tendencia, estacionalidad y temperatura.

Modelo 5

Este modelo corresponde al modelo final, donde se generó un término de interacción (B_3) entre $\text{MP}_{2,5}$ y O_3 . La variable $\text{MP}_{2,5}$ se trabajó siempre como variable continua, sin embargo, la variable O_3 se dicotomizó en nivel alto y bajo utilizando la mediana como punto de corte (O_3dic).

Fórmula del modelo 5:

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * \text{MP}_{2,5_lag} + B_2 * \text{O}_3\text{dic_lag} + B_3 * (\text{O}_3\text{ dic_lag} * \text{MP}_{2,5_lag}) + B_z * \text{spline} + B_w * \text{tempdecil_lag} + \epsilon$$

Finalmente, se graficó el modelo en dos condiciones:

i) Ozono bajo: Efecto del MP_{2,5} en días de ozono bajo, es decir, cuando B₂=0. En este caso se evaluó el efecto de B₁ ajustado por tendencia, estacionalidad y temperatura. Dónde la RR expresa el cambio porcentual de muertes diarias por cada aumento en 10 µg/m³ de MP_{2,5}.

$$RR = e^{B_1 * \Delta}$$

ii) Ozono alto: Efecto de MP_{2,5} en días de ozono alto, es decir, cuando B₂=1. En este caso se evaluó el efecto de B₁ + B₃. Dónde la RR expresa el cambio porcentual de muertes diarias por cada aumento en 10 µg/m³ de MP_{2,5}.

$$RR = e^{B_1 + B_3 * \Delta}$$

Una potencial sinergia se observaría si el efecto del MP_{2,5} se viera aumentado en los días de ozono alto comparado con los de ozono bajo.

Todos los modelos se corrieron utilizando STATA 12.0, adaptando los comandos propuestos en publicación de Krishnan Bhaskaran "Time series regression studies in environmental epidemiology" en la *International Journal of Epidemiology* el año 2013 (81).

8. Aspectos éticos

Este estudio utilizó datos secundarios previamente validados por el MMA y MINSAL. Las bases de datos utilizadas para todas las variables utilizadas son públicas y se encuentran disponibles en páginas web previa solicitud de clave de acceso de instituciones públicas cumpliendo con las respectivas normas de privacidad y manejo de datos sensibles. Por lo anterior, este estudio no requirió ser evaluado por Comité de Ética.

9. Resultados

9.1 Análisis exploratorio

a. Estudio de completitud

La tabla 4 muestra la completitud de los registros con que se cuenta en la base de datos tanto para la variable de respuesta, muertes cardiovasculares en mayores de 65 años, como para las variables de exposición MP_{2,5} ozono y la covariable temperatura. Para todas las variables se cuenta con una completitud superior al 90%. Es importante destacar que en el caso de la variable de respuesta, se presentaron 3 días donde no se registraron muertes por causa cardiovascular en mayores de 65 años en las 11 comunas estudiadas. Estos días corresponden al 13 de noviembre del 2010, 11 de diciembre del 2010 y 9 de febrero del año 2012.

Tabla 4. Completitud de datos de variable de respuesta, variables de exposición y covariable temperatura.

Año	N° total	Muertes		O ₃		MP _{2,5}		Temperatura		Completitud (%)
		N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
2009	365	365	100,0	364	99,7	362	99,2	344	94,2	93,4
2010	365	363	99,5	358	98,1	355	97,3	362	99,2	97,0
2011	365	365	100,0	356	97,5	353	96,7	362	99,2	95,3
2012	366	365	99,7	349	95,4	358	97,8	364	99,5	92,9
2013	365	365	100,0	361	98,9	359	98,4	365	100,0	97,3
Total	1826									

Tabla elaborada utilizando datos de muertes publicados por el DEIS del MINSAL y registros oficiales de contaminantes publicados por el SINCA del MMA.

b. Valores atípicos

Se establecieron puntos de corte para identificar valores atípicos y valores atípicos extremos, aplicando las siguientes fórmulas al logaritmo de las variables en estudio:

Valores atípicos: Punto de corte superior: $p75 + RIC*1.5$

Punto de corte inferior: $p25 - RIC*1.5$

Valores atípicos extremos: Punto de corte superior: $p75 + RIC*3$

Punto de corte inferior: $p25 - RIC*3$

Dónde: p = percentil y RIC = Rango intercuartílico.

Previo al cálculo de puntos de corte de los valores atípicos, se aplicó la prueba estadística de Shapiro Wilk para determinar el tipo de distribución. Se determinó que tanto la variable de resultado como las variables de exposición y covariable temperatura no seguían una distribución normal (p-value 0,0001), por lo que se calcularon sus logaritmos y los puntos de corte se determinaron en base a éstos (Tabla 5).

Tabla 5. Puntos de corte en base a logaritmo para valores atípicos y atípicos extremos.

	Límite	Muertes	O ₃	MP _{2,5}	Temp.
Valor atípico	superior	3,1	4,6	4,7	3,9
	inferior	0,7	0,4	1,8	1,4
Valor atípico extremo	superior	4,0	6,2	5,7	4,9
	inferior	-0,2	-1,2	0,7	0,5

La tabla 6 muestra el número de valores atípicos, atípicos extremos y faltantes de la variable de resultado y las variables de exposición que serán estudiadas. No se observaron valores atípicos extremos tanto para la variable de resultado como las de exposición.

Tabla 6. Número de días con valores atípicos, atípicos extremos y faltantes

	Muertes	O₃	MP_{2,5}	Temp.
Atípico	58	31	9	19
Atípico extremo	0	0	0	0
Datos faltantes	3	38	39	29

Los datos de las variables de exposición corresponden a registros oficiales del MMA, sin embargo, se exploraron al azar aproximadamente el 20% de los días con valores atípicos para cada variable de exposición (6 días para ozono, 2 días para MP_{2,5} y 4 días para temperatura), comparando los valores con estaciones de monitoreo cercanas. La tabla 7 muestra los registros de las estaciones de monitoreo de Parque O'Higgins, Independencia y El Bosque, observando que los valores de Parque O'Higgins son similares por lo menos a una de estas otras dos estaciones evaluadas. Esto sugiere que no sería conveniente eliminar los registros atípicos de las variables de exposición. En relación a la variable de respuesta, es difícil corroborar errores de registro, por lo que se asume correcta la información de muertes diarias publicada oficialmente por el DEIS.

Tabla 7. Comparación de algunos días con valores atípicos con estaciones de monitoreo de Independencia y El Bosque.

	Fecha	Parque O'Higgins	Independencia	El Bosque
Ozono (ppb)	30-05-2009	0,26	0,49	1,10
	26-06-2009	0,16	0,97	0,75
	14-08-2009	0,18	0,46	0,41
	29-07-2010	0,12	0,26	1,58
	07-06-2011	0,19	0,19	0,15
	29-06-2012	0,39	0,16	0,27
MP_{2,5} (µg/m³)	14-06-2010	1,76	1,81	2,30
	28-05-2013	1,50	1,53	2,06
Temperatura (C°)	15-07-2010	1,39	1,81	1,81
	01-07-2011	0,85	1,72	0,92
	05-07-2012	0,74	1,60	0,82
	18-06-2013	1,31	1,93	1,32

9.2 Análisis descriptivo

a. Variable de resultado

Durante el período de estudio de 5 años se presentaron un total de 13.569 muertes por causa cardiovascular en mayores de 65 años, las cuales se obtuvieron en un total de 1.826 unidades de observación (días). De éstos 1.826 días, se registraron 3 días sin muertes que cumplieran con las características establecidas, por lo que se analizaron las muertes ocurridas en 1.823 días. Las muertes cardiovasculares en mayores de 65 años presentaron una media de 7,4 muertes diarias con una desviación estándar de 3,0. Al graficar esta variable de resultado utilizando un histograma (figura 3), se observó una asimetría en su distribución en relación a la curva normal, lo que se condice con el resultado obtenido en el análisis exploratorio al realizar la prueba de Shapiro Wilk. Por esta razón se utilizaron pruebas no paramétricas para su análisis.

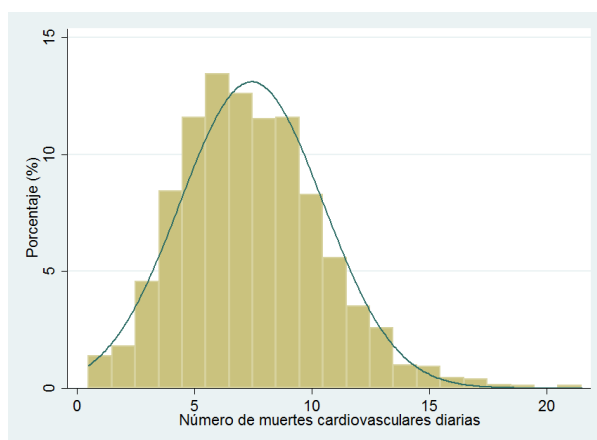


Figura 3. Distribución de la variable de resultado: muertes cardiovasculares diarias en mayores de 65 años.

La tabla 8 muestra el comportamiento de las muertes diarias cardiovasculares según variables de tipo cualitativo, observando una mediana de 7 muertes diarias con un rango intercuartílico de 5 a 9 muertes. Al analizar la variable de resultado en relación a las variables cualitativas: sexo, temporada, tipo de día y año, se observa que la mediana de muertes diarias es levemente mayor en mujeres, en temporada de otoño - invierno, sin diferencias entre el tipo de día de la semana ni cambios relevantes en la tendencia de los cinco años estudiados.

Tabla 8. Muertes diarias cardiovasculares (CV) según variables cualitativas.

	Nº días	Med. (p25-p75)	min.	max.
Total unidades de observación	1826			
Total días con muertes CV	1823	7 (5-9)	1	21
Sexo				
Hombres	1722	3 (2-4)	1	11
Mujeres	1791	4 (3-6)	1	14
Temporada				
verano/primavera	908	6 (5-8)	1	15
invierno/otoño	915	8 (6-10)	1	21
Tipo de día				
hábil	1250	7 (5-9)	1	21
sáb/dom o feriado	573	7 (5-9)	1	19
Año				
2009	365	7 (5-9)	1	18
2010	363	8 (5-10)	1	21
2011	365	7 (5-9)	1	18
2012	365	7 (5-9)	1	19
2013	365	7 (5-9)	1	17

b. Variables de exposición y covariable temperatura

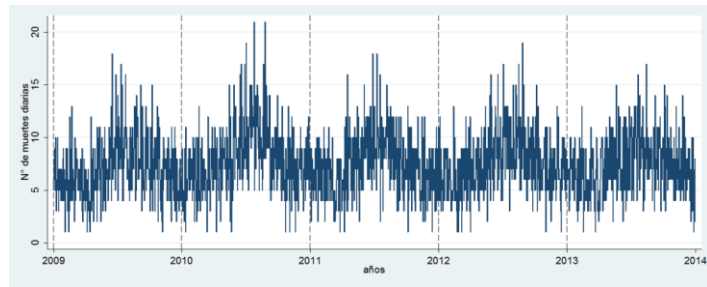
La tabla 9 muestra las medidas de tendencia central, distribución y dispersión de $MP_{2,5}$, O_3 y temperatura en 3 períodos: todo el año, primavera/verano (octubre a marzo) y otoño/invierno (abril a septiembre). Se puede apreciar el aumento de los niveles de ozono durante los meses de primavera/verano en relación a los meses de otoño/invierno. Este fenómeno es inverso en el caso del $MP_{2,5}$. No se observan grandes cambios en la tendencia en el transcurso de los cinco años estudiados para ninguna de las variables de exposición evaluadas.

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión de variables ozono, PM_{2,5} y temperatura. Periodos: Total del año, primavera/verano y otoño/invierno.

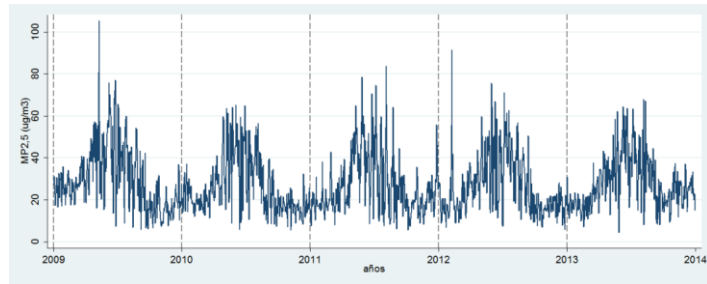
	Total año								primavera/verano							otoño/invierno								
	Nº	Prom	DE	min	max	p25	p50	p75	Nº	Prom	DE	min	max	p25	p50	p75	Nº	Prom	DE	min	max	p25	p50	p75
O₃ (ppb)																								
2009	364	14,1	7,9	1,0	31,7	6,6	15,2	21,0	181	20,1	5,0	3,3	31,7	17,7	20,8	23,8	183	8,2	5,5	1,0	23,6	3,8	7,1	12,3
2010	358	14,9	7,9	1,0	32,3	7,7	16,0	21,6	177	21,0	4,6	8,3	32,3	17,9	21,3	24,1	181	8,9	5,5	1,0	25,3	4,8	7,7	12,9
2011	356	14,4	7,5	1,0	30,5	7,3	15,5	21,0	177	20,2	4,3	4,6	30,5	17,9	20,8	22,8	179	8,7	5,1	1,0	25,8	4,9	7,8	12,1
2012	349	14,9	7,6	1,5	32,6	8,0	15,6	20,8	180	20,2	5,1	4,2	32,6	17,4	20,4	23,7	169	9,2	5,3	1,5	24,1	4,6	8,1	13,7
2013	361	14,6	7,6	1,6	32,0	7,3	15,6	20,9	178	20,8	4,0	11,4	32,0	18,4	20,7	23,2	183	8,6	5,0	1,6	24,8	4,9	7,4	11,5
MP_{2,5} (µg/m³)																								
2009	362	29,8	15,4	6,0	105,4	18,5	27,1	38,5	180	21,8	7,7	6,5	40,8	16,4	21,1	27,5	182	37,7	16,9	6,0	105,4	25,4	38,4	49,3
2010	355	26,3	13,2	5,5	65,1	16,7	22,4	33,9	175	19,0	5,8	5,5	37,1	14,8	18,3	22,7	180	33,5	14,4	5,8	65,1	21,7	33,2	43,2
2011	353	26,9	14,0	5,6	83,9	17,0	23,2	34,4	173	19,7	7,5	5,6	55,8	15,4	18,3	23,2	180	33,9	15,3	6,1	83,9	21,3	32,1	44,0
2012	358	26,4	13,9	5,8	91,5	15,9	22,1	33,4	175	18,7	8,6	5,8	91,5	14,2	17,7	21,5	183	33,7	14,1	7,5	75,6	23,0	32,4	45,1
2013	359	27,8	12,2	4,5	68,0	19,0	25,2	34,7	176	20,8	6,1	7,1	37,6	16,6	20,2	24,0	183	34,4	12,9	4,5	68,0	26,1	34,0	41,5
Temp. (°C)																								
2009	344	16,3	5,1	6,0	26,2	12,1	15,8	21,1	161	20,1	3,9	6,0	26,2	18,0	21,2	23,3	183	13,0	3,5	6,2	22,4	10,2	12,4	15,4
2010	362	14,6	5,5	4,0	26,4	10,0	14,6	19,0	179	18,8	3,6	9,0	26,4	16,6	19,0	21,8	183	10,5	3,6	4,0	20,1	7,9	10,2	12,9
2011	362	14,7	5,8	2,3	25,6	9,9	14,8	19,5	179	19,1	3,5	9,7	25,6	16,9	19,5	21,7	183	10,3	4,0	2,3	20,3	7,4	10,1	13,1
2012	364	15,4	5,5	2,1	25,9	10,8	15,0	20,4	183	19,4	3,9	8,4	25,9	17,3	20,3	22,0	181	11,3	3,6	2,1	21,4	8,8	11,2	13,8
2013	365	15,1	5,4	3,2	27,1	10,6	15,1	19,7	182	19,4	3,3	10,7	27,1	17,4	19,8	21,7	183	10,8	3,4	3,2	19,4	8,3	10,6	12,8

Luego se realizaron gráficos de línea de tiempo tanto para la variable de respuesta como las variables de exposición y covariable temperatura, con el fin de comparar su comportamiento estacional (Figura 4). Estos gráficos permiten identificar el aumento del número de muertes cardiovasculares durante los meses de invierno y su disminución durante los meses de verano. En relación a los contaminantes atmosféricos, se observan altos promedios de MP_{2,5} durante los meses de invierno, al contrario de lo que se observa con los promedios diarios de ozono que aumentan durante los meses de verano al aumentar los días de sol con altos promedios de temperatura diaria.

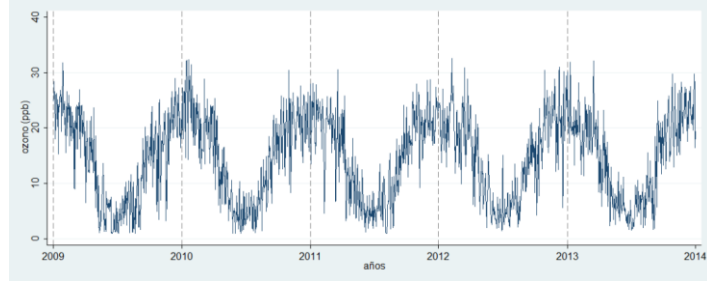
a) Muertes cardiovasculares diarias.



b) Material particulado 2,5 (MP_{2,5}).



c) Ozono.



d) Temperatura.

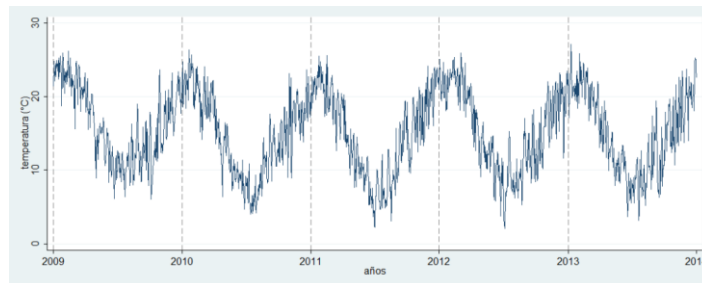


Figura 4. Serie de tiempo. Número de muertes cardiovasculares diarias, promedio diario de MP_{2,5}, ozono y temperatura. Período 2009 - 2013.

Finalmente, la tabla 10 muestra la correlación de Spearman entre las variables en estudio. Se observa una correlación significativa entre todas ellas, donde las muertes diarias se correlacionan positivamente con el MP_{2,5} (aumentan las muertes diarias al aumentar este

contaminante), en cambio la correlación es negativa en el caso del ozono y la temperatura (disminuyendo las muertes diarias al aumentar los valores de estas variables).

Tabla 10. Evaluación de correlación entre el número de muertes diarias, MP_{2,5}, O₃ y temperatura.

	N° muertes	MP _{2,5}	ozono	temperatura
N° muertes	1			
MP _{2,5}	0.1361* 0,0001	1		
ozono	-0.2897* 0,0001	-0.3968* 0,0001	1	
temperatura	-0.3380* 0,0001	-0.2829* 0,0001	0.8170* 0,0001	1

* valor significativo

9.3 Modelamiento

Modelo 1: Modelo con ajuste temporal

El primer modelamiento se realizó para controlar la tendencia a mediano plazo y estacionalidad.

Para realizar este ajuste se utilizó un modelo de *spline* cúbico flexible, que subdivide el análisis del período generando aproximadamente 7 puntos de corte o nodos por año analizado, en este caso se establecieron 34 nodos. Este método tiene la ventaja de modelar suavizando patrones de tendencia temporal y detectando adecuadamente variaciones estacionales.

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_z * \text{spline} + \epsilon$$

$B_z * \text{spline}$: Matriz de un conjunto de *splines*, donde B_z es el vector de la pendiente de cada *spline*.

La figura 5 muestra el comportamiento de las muertes por causa cardiovascular durante cada año estudiado, observando un claro aumento durante el período invernal. No obstante, también se identifican leves aumentos del número de muertes diarias a finales de diciembre y comienzo de enero entre los años 2011 - 2012 y 2012-2013.

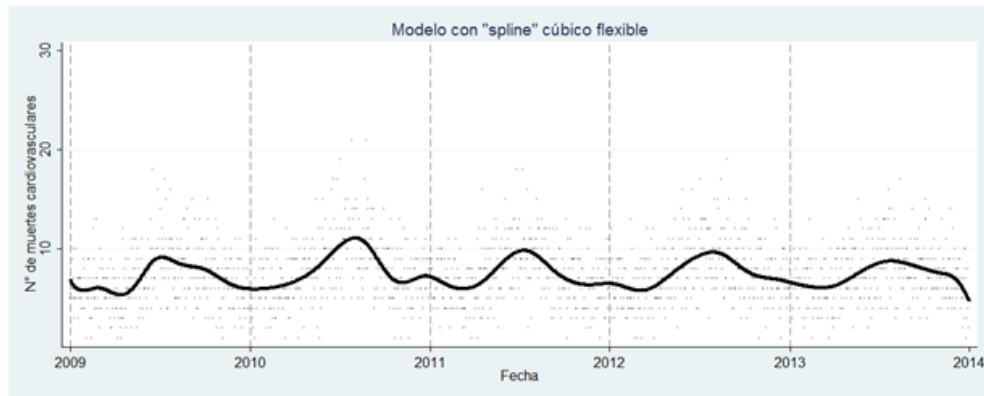


Figura 5. Modelamiento estacional de las muertes cardiovasculares diarias utilizando el método *spline* cúbico flexible.
Nota. Fórmula modelo 1: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + Bz * \text{spline} + \epsilon$, donde $Bz * \text{spline}$ corresponde a la matriz de un conjunto de *splines*, donde Bz es el vector de la pendiente de cada *spline*.

Con el objetivo de determinar la existencia de autocorrelación entre las observaciones, se realizó un análisis de residuales que no mostró un patrón sugerente de correlación (Figuras 6 y 7). Esto indica que el alisamiento estacional planteado representa un modelo sin autocorrelación en sus residuales.

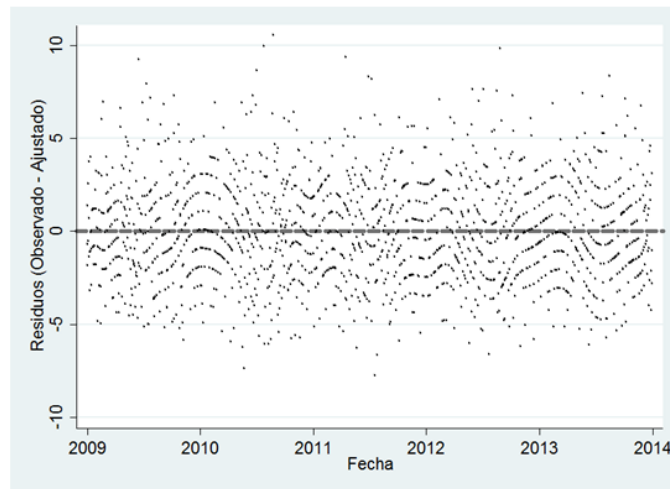


Figura 6. Análisis de residuos de muertes cardiovasculares diarias observadas versus las esperadas.

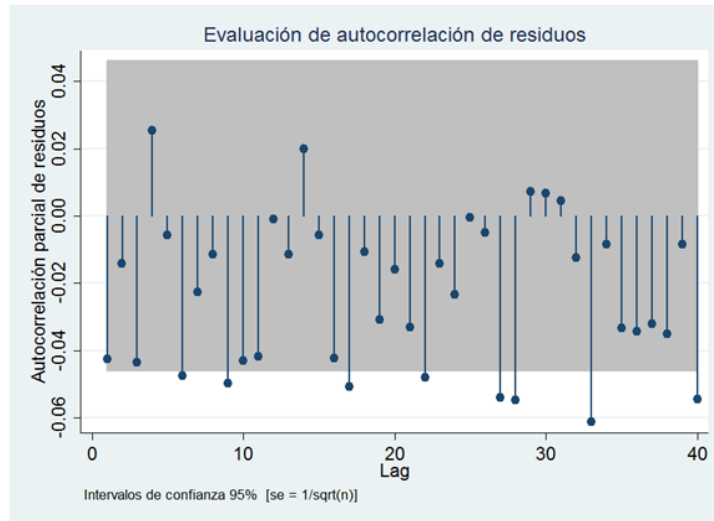


Figura 7. Análisis de autocorrelación de residuos.

Modelo 2: Modelo con ajuste por temperatura

La variable continua promedio de temperatura diaria se categorizó en deciles, permitiendo observar su comportamiento no lineal en relación a las muertes diarias. En la figura 8 se muestra la evaluación de 7 días de *lags* o retardos entre la exposición y la presentación del efecto en salud. Para este análisis se utilizaron dos modelos de *lags*, analizados uno a la vez (*lags* individuales (i)) y *lags* analizados en conjunto con el fin de ajustar por los otros días (*lags* juntos (ii)).

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

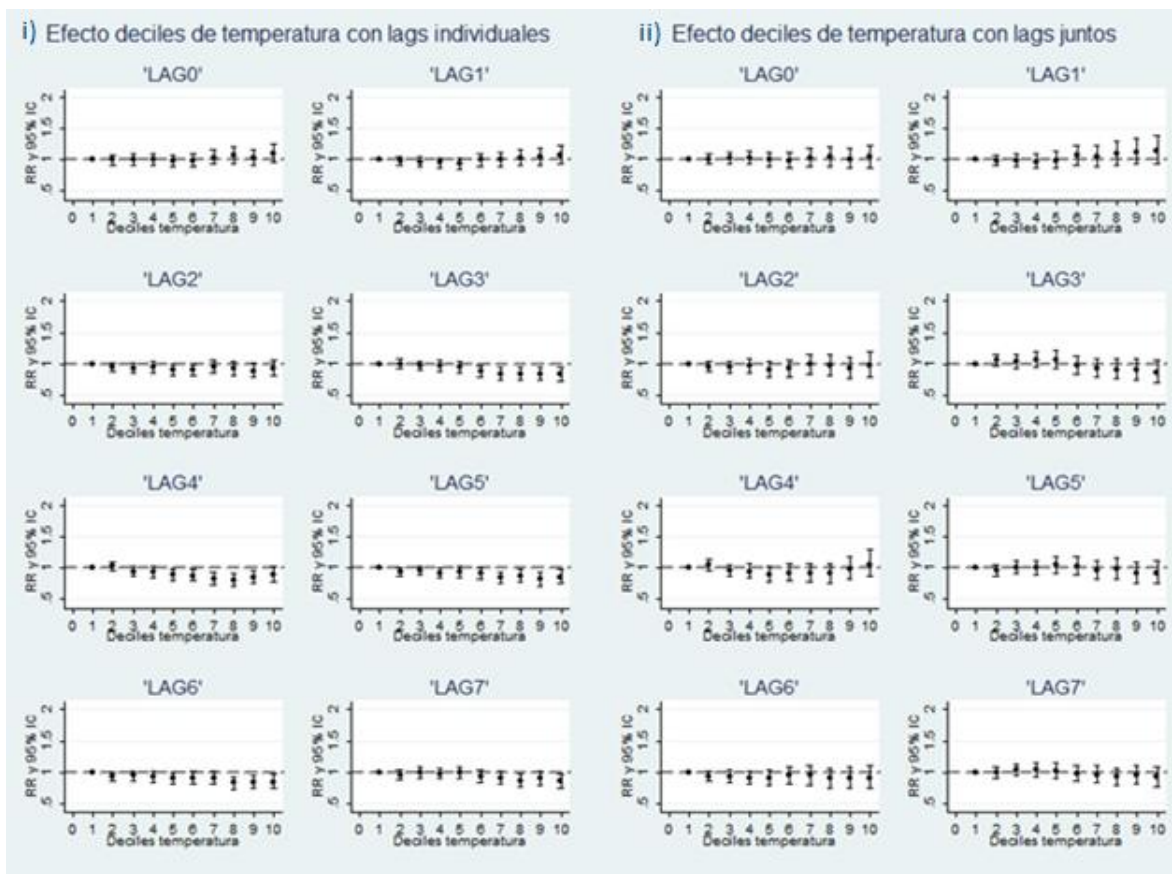


Figura 8. Efecto de los deciles de temperatura según distintos *lags* evaluados individualmente y en conjunto.
Nota. Fórmula modelo 2: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$

Para los *lags* 3 hasta el 7 evaluados individualmente (i), se observa una reducción significativa de la razón de riesgo (RR) de muerte de hasta un 19% en los deciles de mayor temperatura. Esta situación se repite al analizar los *lags* de forma conjunta (ii), sin embargo, en el *lag* 4 también se observa que además de la reducción de la RR a temperaturas medias, la RR vuelve a aumentar en los deciles de temperatura más alta (9 y 10).

Modelo 3: Modelos de contaminantes únicos

En una tercera etapa, se crearon modelos de contaminantes únicos para evaluar $MP_{2,5}$ y ozono (O_3) por separado, ajustando cada modelo por tendencia, variación estacional y temperatura.

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * MP_{2,5_lag} + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_2 * O_3_lag + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

En estos modelos se evaluaron tres condiciones de *lags*: a) *Lags* de 7 días considerados individualmente. b) *Lags* de 7 días ajustados por los otros días (*unconstrained*). c) *Lags* de 7 días ajustados por los otros días similares antes y después (*with constraints*).

Análisis efecto del MP_{2,5}:

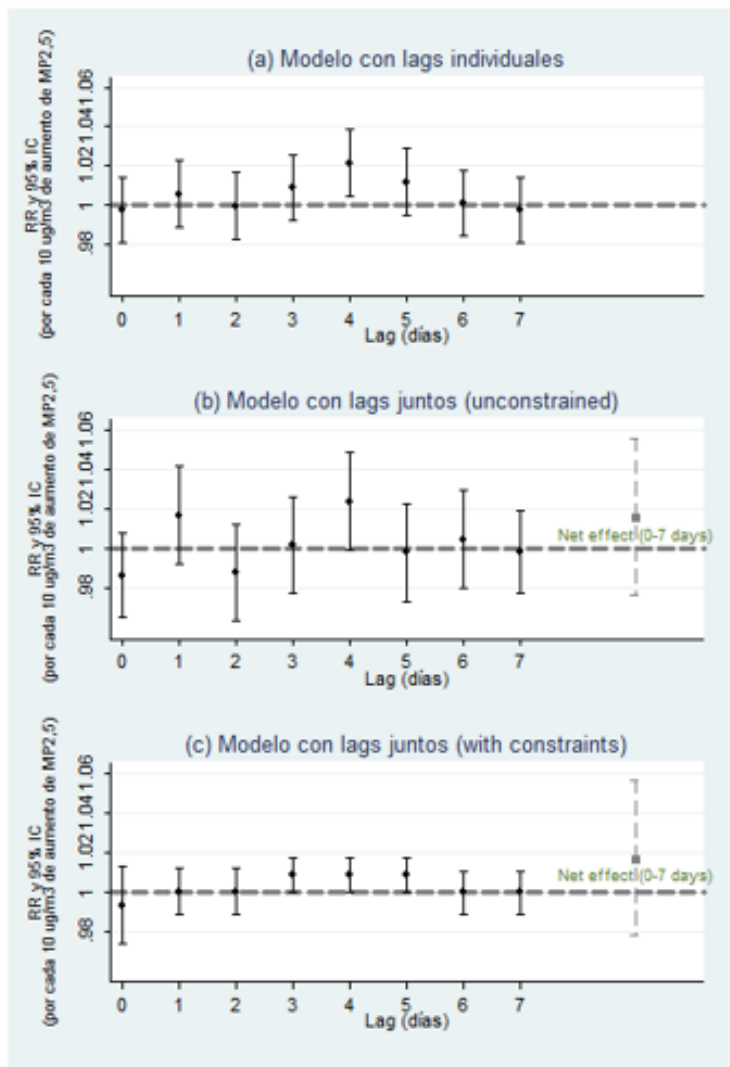


Figura 9. Efecto del MP_{2,5} según distintas condiciones de *lags*, analizados individualmente, juntos (*unconstrained*) y juntos igualados a días similares (*with constraints*).

Nota. Fórmula modelo 3: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * \text{MP}_{2,5_lag} + B_z * \text{spline} + B_w * \text{tempdecil_lag} + \epsilon$

Frente a la exposición aislada a $MP_{2,5}$, controlando por tendencia, estacionalidad y temperatura, se puede observar un aumento significativo de la RR de muerte cardiovascular de hasta un 2% [1,0214 (1,0047 - 1,0383)] por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $MP_{2,5}$ durante el cuarto día postexposición (*lag* 4) al ser analizados de forma individual. Así también, tanto en el modelo de *lags* analizados en conjunto (*unconstrained*) como en el modelo de *lags* juntos (*with constraints*), se observa un efecto neto positivo con aumento del RR aproximado de un 2% [1,016 (0,977 - 1,056) y 1,017 (0,978 - 1,057) respectivamente], pero con intervalo de confianza no significativo (figura 9).

Análisis efecto del ozono:

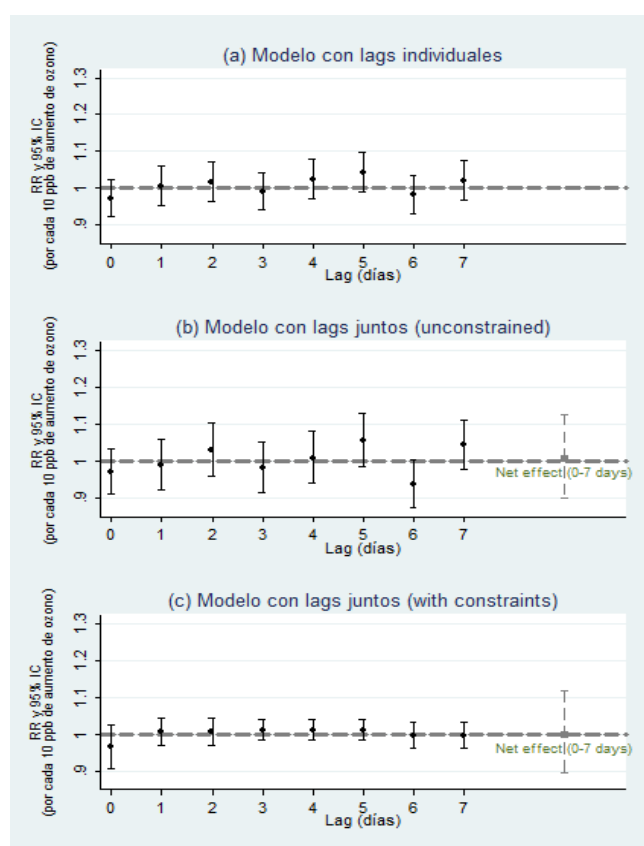


Figura 10: Efecto del ozono según los distintos *lags*, analizados individualmente, juntos (*unconstrained*) y juntos igualados a días similares (*with constraints*).

Nota. Fórmula: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_2 * O_3_lag + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$

Frente a la exposición aislada a ozono, controlando por tendencia, estacionalidad y temperatura, no se observa ningún efecto sobre la RR de número de muertes diarias por causa cardiovascular en adultos mayores en las tres condiciones de *lags* analizados (figura 10).

Modelo 4: Modelo de dos contaminantes independientes

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * \text{MP}_{2,5_lag} + B_2 * \text{O}_3_lag + B_z * \text{spline} + B_w * \text{tempdecil_lag} + \epsilon$$

Este modelo de dos contaminantes analizados independientemente, muestra dos condiciones: El efecto del $\text{MP}_{2,5}$ ajustando por ozono, que corresponde al valor de B_1 y el efecto del ozono ajustando por $\text{MP}_{2,5}$ que corresponde al valor que adquiere B_2 .

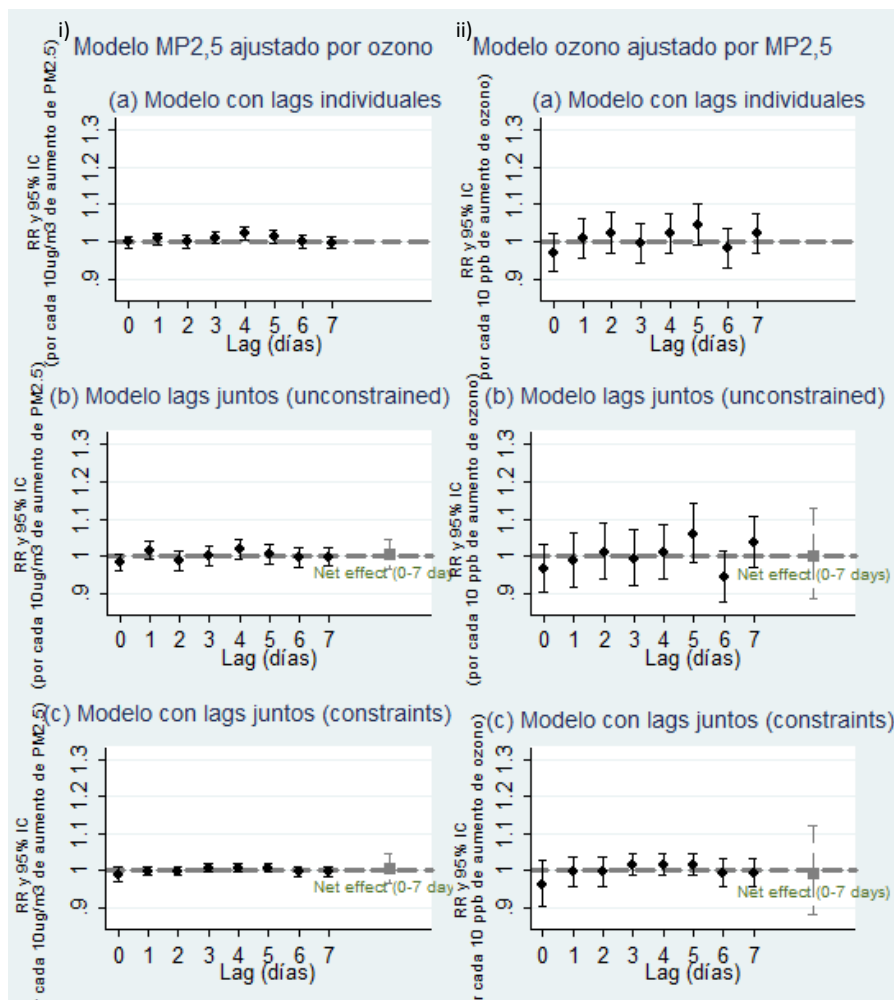


Figura 11. Efectos de MP_{2,5} y ozono en modelo de 2 contaminantes, según sus diferentes condiciones de *lags*, ajustando por tendencia, estacionalidad y temperatura.

Nota. Fórmula modelo 4: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 \cdot \text{MP}_{2,5_lag} + B_2 \cdot \text{O}_3_lag + B_z \cdot \text{spline} + B_w \cdot \text{tempdecil_lag} + \varepsilon$

En la figura 11, al analizar el modelo 4 que incluye ambos contaminantes atmosféricos, el efecto neto se ubica en el valor de nulidad 1 en todas las condiciones de *lags* evaluadas tanto para el análisis de MP_{2,5} (B₁) como de ozono (B₂).

Modelo 5: Modelo de interacción

El modelo 5 corresponde al modelo final, donde se generó un término de interacción (B_3) entre $MP_{2,5}$ y O_3 . La variable $MP_{2,5}$ se mantuvo de tipo cuantitativa continua, sin embargo, la variable ozono se dicotomizó en nivel alto y bajo utilizando la mediana como punto de corte.

$$\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * MP_{2,5_lag} + B_2 * O_3dic_lag + B_3 * (O_3 \text{ dic_lag} * MP_{2,5_lag}) + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$$

La figura 12 muestra el modelo final evaluado en dos situaciones:

i) Gráficos del efecto del $MP_{2,5}$ en días de ozono bajo.

En esta situación, la variable ozono dicotomizada (O_3dic) se evalúa cuando $B_2 = 0$, por lo que en el gráfico se visualiza el efecto de B_1 ajustado por temporalidad/estacionalidad y temperatura. En la condición de *lags* analizados individualmente, sólo se observa efecto en el *lag* 4 con un aumento aproximado de un 2% en la RR 1,018, (1,001 - 1,037). En las condiciones de análisis en conjunto tanto con y sin *constraints*, el efecto neto fue prácticamente nulo con una RR de 0,995 (0,953 - 1,038) y 0,998 (0,957 - 1,041).

ii) Gráficos del efecto de $MP_{2,5}$ en días de ozono alto.

Frente a la condición de ozono alto, cuando $B_2 = 1$, se evalúa el efecto de $B_1 + B_3$. Al analizar la condición de *lags* analizados uno a la vez, se observa que sólo el *lag* 4 presenta un efecto positivo significativo de un RR de casi un 4% [1,040 (1,004 - 1,077)]. Al analizar los *lags* juntos sin *constraints*, el efecto neto fue positivo pero no significativo, aumentando el riesgo de muerte en un 7,6% por cada $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$, presentando una RR de 1,076 (0,986 - 1,174), situación similar a lo observado al analizar los *lags* juntos con *constraints* con un aumento de riesgo de muerte de un 7,7% por cada $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$, con una RR de 1,077 (0,988- 1,175). Por lo que, con la incorporación del término de interacción al modelo, se logra detectar un efecto positivo aunque no significativo, lo que sugiere un efecto sinérgico de $MP_{2,5}$ y O_3 sobre las muertes diarias cardiovasculares en mayores de 65 años.

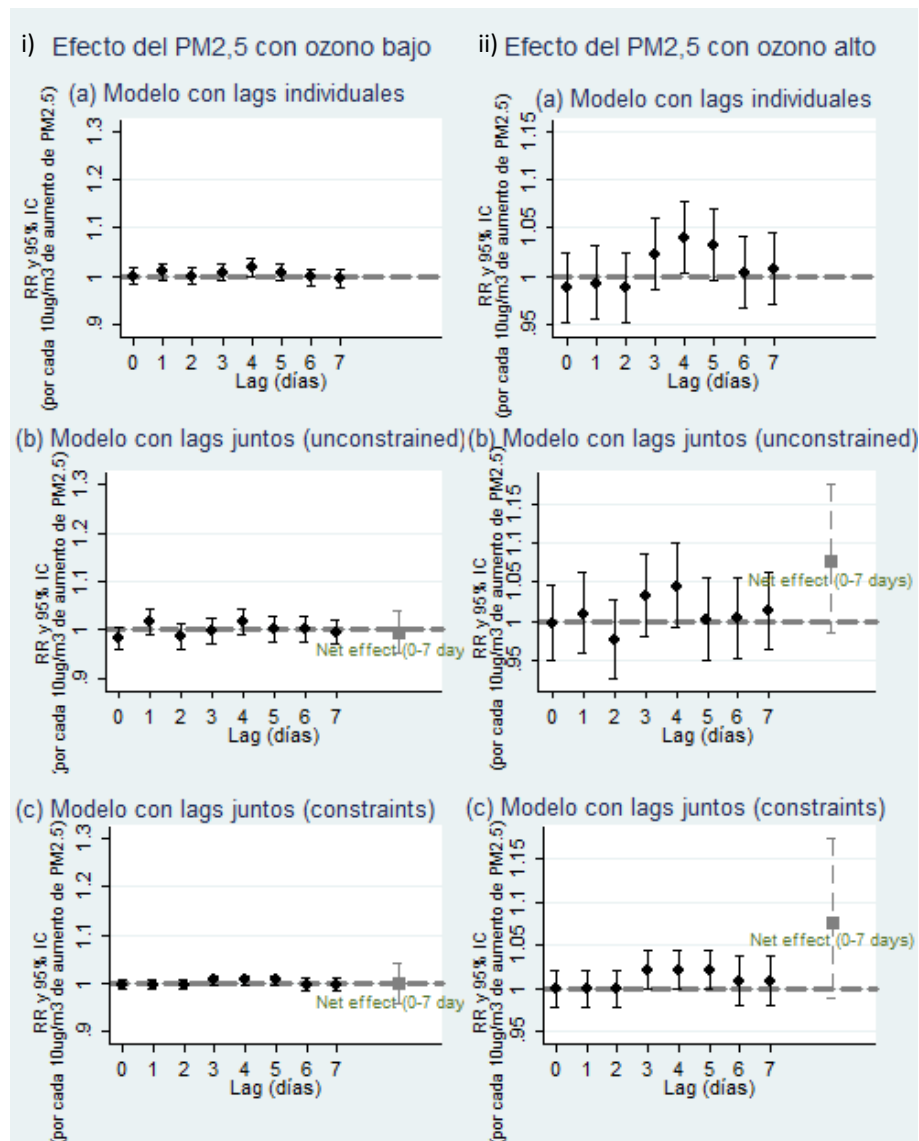


Figura 12. Modelo 5 graficado en dos situaciones: i) Efecto del $MP_{2,5}$ en condiciones de ozono bajo (cuando $B_2=0$, evalúa efecto de B_1) ii) Efecto del $MP_{2,5}$ en condiciones de ozono alto (cuando $B_2=1$, se evalúa el efecto del término de interacción $B_1 + B_3$).

A su vez, cada situación se analizó según las tres condiciones de *lag*: evaluados individualmente, juntos y juntos obligados según similitud (*constraints*).

Nota. Fórmula modelo 5: $\ln(\text{muertes}) = B_0 + B_1 * MP_{2,5_lag} + B_2 * O_3\text{dic_lag} + B_3 * (O_3\text{ dic_lag} * MP_{2,5_lag}) + B_z * spline + B_w * tempdecil_lag + \epsilon$

10. Discusión

Este estudio ecológico de serie de tiempo tuvo como objetivo evaluar si la exposición aguda a O_3 modifica el efecto del $MP_{2,5}$ sobre las muertes por causa cardiovascular en el grupo de 65 años y más, residentes en Santiago entre los años 2009 y 2013. Además, se propuso describir las muertes por causa cardiovascular en este grupo, las variaciones de la concentración de $MP_{2,5}$ y O_3 , estimar la asociación entre exposición a $MP_{2,5}$ y muertes cardiovasculares y finalmente estimar si el O_3 modifica el efecto del $MP_{2,5}$ en relación a muertes cardiovasculares en el grupo estudiado.

Respecto al número de muertes diarias por causa cardiovascular, el análisis descriptivo mostró una mediana de 7 muertes diarias en el grupo de 65 años y más, con aumento del número de muertes durante los meses más fríos. En cuanto a la concentración de contaminantes atmosféricos, el $MP_{2,5}$ mostró un comportamiento de aumento de su concentración durante los meses fríos, situación inversa a la observada en el caso del ozono que presenta sus concentraciones más altas durante los meses cálidos. Esta fluctuación observada en relación a las muertes diarias y contaminantes atmosféricos es similar a la descrita en estudio anterior realizado en Santiago (28).

En relación a la asociación entre la exposición a $MP_{2,5}$ y muerte cardiovascular, se determinó un aumento de la razón de riesgo (RR) de hasta un 2% por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $MP_{2,5}$ sólo, con intervalo de confianza (IC) del 95% significativo al analizar individualmente el *lag* del cuarto día postexposición. Este resultado es menor al obtenido en estudio previo en Santiago donde el aumento del RR de muerte por causa cardiovascular fue aproximadamente de un 12% [1,124 (1,095-1,153)] por cada aumento intercuartílico ($35,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) de $PM_{2,5}$ (75).

Finalmente, respecto al ozono como modificador de efecto del $MP_{2,5}$, se determinó que en presencia de altos niveles de ozono, se produce un aumento significativo de la RR de 4% [1.040 (1.001 - 1.077)] por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$ en el cuarto día de *lag*. Luego, al analizar los *lags* en conjunto (*with constraints*), se

obtuvo un efecto neto positivo con aumento de la RR de hasta un 8% [1,077 (0,988 - 1,175)] por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $\text{MP}_{2,5}$, pero su IC no alcanzó a ser significativo.

El foco de este estudio estuvo en detectar el efecto de la exposición a corto plazo a $\text{MP}_{2,5}$ y determinar si el O_3 troposférico ejerce un rol como modificador del efecto de tipo sinérgico en esta relación. Esta hipótesis se planteó considerando que ambos contaminantes se han identificado individualmente dentro de los con mayor riesgo de gatillar eventos cardiovasculares agudos como IAM y ACV, especialmente en los grupos de riesgo como son los adultos mayores (7,8) y que algunos estudios experimentales y ecológicos han sugerido que existe interacción en los efectos fisiopatológicos y de mortalidad cardiovascular entre el material particulado y el ozono (9,10,70,71).

Fisiopatológicamente, tanto el $\text{MP}_{2,5}$ como el O_3 independientemente actúan reduciendo el tono vagal con el consecuente aumento de la frecuencia cardíaca y disminución su variabilidad, aumentando así el riesgo de presentar arritmias, paro cardíaco y muerte (49,58,67,68). La base biológica para fundamentar este estudio se respaldó en publicaciones anteriores que describen cambios fisiopatológicos frente a la exposición conjunta a $\text{MP}_{2,5}$ y O_3 , como vasoconstricción arterial y aumento de la presión arterial diastólica (9,10). A su vez, un estudio experimental en personas sanas atópicas mostró mayor liberación de citoquinas y alteración de la función respiratoria frente a la exposición conjunta a material particulado intradomiciliario y ozono, comparado con cada contaminante por separado (69). Por otro lado, un estudio de serie de tiempo en Helsinki detectó que frente a altas concentraciones de O_3 se incrementó el efecto del MP_{10} , NO_2 y SO_2 sobre la mortalidad diaria (70). Así también, otro estudio evaluó interacción determinando que frente a altas concentraciones de MP_{10} , aumenta el efecto del O_3 sobre la mortalidad total diaria en un 0,87% (IC 95% 0,39-1,35, p-value 0,02), sin embargo, se obtuvo un resultado positivo pero no significativo al evaluar el efecto MP_{10} en estrato de altas concentraciones de O_3 0,37% (IC 95% 0,08 – 0,67, p-value 0,26), los resultados tampoco fueron significativos según causas de muerte cardiovascular o respiratoria (71).

Junto con esto, se ha estudiado en ratas el efecto de la exposición a partículas liberadas del diesel presentes en el material particulado, detectando un aumento de su

efecto biológico nocivo a nivel pulmonar al actuar en conjunto con altas concentraciones de O₃, lo cual se explicaría por su alta capacidad oxidativa y capacidad de reaccionar con componentes aromáticos del material particulado aumentando su toxicidad (72). Además, un reciente estudio experimental en ratas detectó cambios significativos en la función cardiovascular frente a la exposición conjunta a O₃ con MP_{2,5} y MP_{0,1} (11).

Como fortaleza de esta investigación, es importante destacar que en Chile desde el año 1996 se han realizado diversos estudios de serie de tiempo para determinar el efecto del material particulado y gases contaminantes sobre las muertes diarias generales y por causas específicas, sin embargo, no se ha investigado directamente la posible interacción entre los contaminantes atmosféricos a los que se encuentra expuesta la población. Internacionalmente, estudios han explorado interacción entre contaminantes, pero ninguno lo ha hecho utilizando material particulado fino (PM_{2,5}). Este estudio pretende dar un primer paso en este aspecto con el objetivo de determinar si existe interacción sinérgica entre MP_{2,5} y O₃. Además, para llevar a cabo este estudio se simplificó una metodología estadística compleja utilizando como base una propuesta de análisis probada por un experto en el área (81). Así también, se utilizó sólo la estación de monitoreo Parque O'Higgins y las 10 comunas limítrofes, buscando aproximar la exposición de la zona central de Santiago, sin requerir realizar un estudio previo de correlación entre las distintas estaciones de monitoreo de la región. Finalmente, la principal fortaleza de este estudio es constituir un aporte a la información científica necesaria para apoyar la toma de decisiones ambientales con un enfoque multicontaminante.

Dentro de las limitaciones de este estudio, podría estar la decisión de utilizar un estrecho rango de edad en el análisis (mayores de 65 años) por ser los adultos mayores el grupo más vulnerable a presentar eventos cardiovasculares y muerte por contaminación atmosférica (7,8,74). El bajo número de muertes diarias (rango de 1 - 21) obtenido en este estudio puede haber generado un menor poder para detectar un posible efecto. Al ser un problema de bajo número de población de estudio (n), esta dificultad podría haberse resuelto ampliando el área geográfica de estudio sin necesidad de ampliar el

grupo de edad. Más adelante sería interesante realizar un análisis de correlación entre las distintas estaciones de monitoreo que permita entregar información espacial que estime de forma más precisa la exposición de la población, abarcando una extensión más amplia la ciudad de Santiago y aumentando la población en estudio. Así también, en una próxima etapa se deben incorporar los días sin muertes, ya que su exclusión en el análisis fue un error que constituye un sesgo de información, que en este caso fueron sólo 3 días. En relación a las limitaciones de las variables de exposición, para obtener la variable ozono se utilizó el promedio diario de la concentración de ozono que correspondía a la información publicada directamente por el SINCA, en vez de calcular el promedio de 8 horas. El haber utilizado esta última forma de cálculo hubiera permitido trabajar con valores más altos de este contaminante ayudando probablemente a la detección del efecto y hubiera permitido su comparación con los límites establecidos por las normas chilenas que utilizan este tipo de promedio. Sería recomendable que la publicación del SINCA incluyera el cálculo de este promedio de 8 horas para facilitar su utilización. Algo similar ocurrió al analizar la variable temperatura, para la cual se usó sólo el promedio diario y no se agregó la temperatura máxima y mínima como en otros estudios más complejos, información que podría facilitar la obtención de un efecto positivo (63).

En este estudio, el efecto modificador del alto nivel de ozono en la acción del $MP_{2,5}$ sobre las muertes por causa cardiovascular en mayores de 65 años, resultó ser positivo sin alcanzar la significancia. Sin embargo, si consideramos las limitaciones presentes en este estudio, el resultado obtenido se puede considerar interesante de seguir explorando y considerar como una ventana para comenzar a incluir la investigación de posibles interacciones entre los distintos contaminantes atmosféricos. Para corroborar los hallazgos obtenidos, sería interesante aumentar la población en estudio (n) realizando una investigación que estime la exposición de un área geográfica mayor o aumentando el grupo de edad. Además, se requiere utilizar los valores de promedio de ozono en 8 horas para que los resultados sean comparables con las actuales normas primarias.

En conclusión, el resultado obtenido de un aumento de la razón de riesgo aproximado de hasta un 8% frente a un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $MP_{2,5}$ en días de ozono

alto, significa que frente a aumentos de exposición de $MP_{2,5}$ de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, el aumento del riesgo aumentaría en un 40%. Por lo tanto, la implicancia en salud pública sí es relevante considerando además la amplia exposición de la población a los contaminantes atmosféricos.

Actualmente, las normas de calidad del aire propuestas por la OMS y los distintos países incluido Chile, se basan en el efecto individual de cada contaminante sobre la salud sin considerar el efecto que se produce entre ellos. Este estudio pretende ser un aporte en cambiar el enfoque de contaminante único ampliando la mirada hacia un enfoque normativo multicontaminante, en que se consideren las interacciones que se producen entre los distintos contaminantes del aire en una regulación conjunta.

11. Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares, nota descriptiva. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
2. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas vitales, Mortalidad. [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 6]. Available from: <http://www.deis.cl/>
3. Instituto Nacional de Estadísticas. Estadísticas demográficas [Internet]. 2015. Available from: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/familias/demograficas_vitales.php
4. Organización Mundial de la Salud. Calidad del aire (exterior) y salud. Nota descriptiva N°313 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/es/>
5. Ferran Ballester, Tenías J, Pérez-Hoyos S. Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud: Una introducción. *Rev Esp Salud Publica*. 1999;73(2):109–21.
6. Rosales-castillo JA, C M, Torres-meza VM, Olaiz-fernández G, Borja-aburto VH, Ph D. Los efectos agudos de la contaminación del aire en la salud de la población : evidencias de estudios epidemiológicos. *Rev Salud Pública México*. 2001;43(6):544–55.
7. Shah AS V, Langrish JP, Nair H, McAllister D a., Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;382(9897):1039–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60898-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60898-3)
8. Gold DR, Samet JM. Air pollution, climate, and heart disease. *Circulation*. 2013;128(21):411–5.

9. Brook RD. Inhalation of Fine Particulate Air Pollution and Ozone Causes Acute Arterial Vasoconstriction in Healthy Adults. *Circulation* [Internet]. 2002;105(13):1534–6. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000013838.94747.64>
10. Urch, B. Silverman, F. Corey, P., Brook, J. Lukic, K. Rafagapalan, S., Brook R. Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2005;113:1052–5. Available from: http://www.jstor.org/stable/3436364?seq=1#page_scan_tab_contents
11. Kurhanewicz N, McIntosh-Kastrinsky R, Tong H, Walsh L, Farraj A, Hazari MS. Ozone co-exposure modifies cardiac responses to fine and ultrafine ambient particulate matter in mice: concordance of electrocardiogram and mechanical responses. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2014;11(1):54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4203862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Evolución de la Calidad del Aire en Santiago, 1997-2004. 2004; Available from: http://www.sinia.cl/1292/articles-39731_recurso_1.pdf
13. Ministerio de Relaciones Exteriores. Información de Santiago [Internet]. 2009. Available from: <http://www.minrel.gob.cl/minrel/site/artic/20090814/pags/20090814182649.html>
14. Morales R. Contaminación atmosférica urbana: episodios críticos de contaminación ambiental en la ciudad de Santiago. primera. Morales R, editor. Santiago: Editorial Universitaria; 2006. 328 p.
15. Oyarzún G M. Contaminación aérea y sus efectos en la salud. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2010;26(1):16–25.
16. Ministerio del Medio Ambiente S de IN de C del A. Glosario [Internet]. 2015. Available from: <http://sinca.mma.gob.cl/index.php/pagina/index/id/glosario>
17. Dockery DW. Health Effects of Particulate Air Pollution. *Ann Epidemiol*. 2009;19(4):257–63.
18. United States Environmental Protection Agency. School Siting Guidelines Glossary [Internet]. 2015. Available from: http://www2.epa.gov/schools/school-siting-guidelines-glossary#GLOSS_HAPs
19. United States Environmental Protection Agency. America’s Children and Environment. Hazardous Air Pollutants. [Internet]. America’s Children and Environment. Third edition. 2013. Available from: <http://www2.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/environments-contaminants-hazardous-air-pollutants.pdf>
20. United States Environmental Protection Agency. A to Z index, Particulate Matter [Internet]. 2015. Available from: http://www3.epa.gov/airquality/particlepollution/#_ga=1.9132405.1733993457.14

45518007

21. Organización Mundial de la Salud. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005 [Internet]. 2005. p. 1–21. Available from: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/es/
22. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Establece norma primaria de calidad ambiental para material particulado fino respirable MP 2,5. Decreto supremo 12 Chile; 2012.
23. Biblioteca de Investigaciones. Ecosistema [Internet]. 2015. Available from: <https://bibliotecadeinvestigaciones.wordpress.com/ciencias-de-la-tierra/las-capas-de-la-atmosfera-y-su-contaminacion/>
24. Ministerio Secretaría General de la Presidencia L chilena. Revisa, reformula y actualiza plan de prevención y descontaminación atmosférica para la Región Metropolitana (PPDA) [Internet]. Decreto 66 Chile: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2010. Available from: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1012499&idVersion=2015-07-28>
25. Intendencia Metropolitana. Información geográfica [Internet]. 2015. Available from: http://www.intendenciametropolitana.gov.cl/informacion_geografica_2.html
26. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Primer reporte del estado del medio ambiente [Internet]. Santiago, Chile; 2013. Available from: <http://metadatos.mma.gob.cl/sinia/rema2013.pdf>
27. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Estaciones de monitoreo de calidad del aire, SINCA. [Internet]. 2015. Available from: <http://sinca.mma.gob.cl/index.php/region/index/id/M>
28. 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. 2000;50(August):1287–98.
29. Ministerio Secretaría General de la Presidencia L chilena. Declara zona saturada por ozono, material particulado respirable, partículas en suspensión y monóxido de carbono, y zona latente por dióxido de nitrógeno a la Región Metropolitana. Decreto Supremo 131 Chile; 1996.
30. Ministerio Secretaría General de la Presidencia. Aprueba ley sobre bases generales del medio ambiente [Internet]. Chile; 1994. Available from: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=30667&idVersion=2010-11-13>
31. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Establece norma de calidad primaria para material particulado respirable MP 10, en especial de valores que definen valores de emergencias y deroga el decreto N°59 de 1998 del Ministerio Secretaría General de la Presidencia [Internet]. Decreto Supremo 20 Chile; 2014. Available from: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1057140&idVersion=2014-02-21>
32. Ministerio Secretaría General de la Presidencia. Establece norma primaria para

dióxido de nitrógeno [Internet]. Decreto Supremo 114 Chile; 2003. Available from: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=208185>

33. Ministerio secretaría general de la presidencia C nacional del medio ambiente. Aprueba anteproyectos de normas de calidad de aire para monóxido de carbono (CO), ozono (O3), dióxido de nitrógeno (NO2), anhídrido sulfuroso (SO2) y partículas totales en suspensión (PTS). Resolución 914 exenta Chile; 2000 p. 5–7.
34. United States Environmental Protection Agency. National Ambient Air Quality Standards [Internet]. 2015. Available from: <http://www3.epa.gov/ttn/naaqs/criteria.html>
35. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data, mortality from ambient air pollution [Internet]. 2015. Available from: http://www.who.int/gho/phe/outdoor_air_pollution/burden/en/
36. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–60.
37. World Health Organization. Air Quality Guidelines, Global update. 2005; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/Housing-and-health/publications/pre-2009/air-quality-guidelines.-global-update-2005.-particulate-matter,-ozone,-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>
38. Verrier RL, Mittleman M a., Stone PH. Air pollution: An insidious and pervasive component of cardiac risk. *Circulation*. 2002;106(8):890–2.
39. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: Systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett*. 2004;149(1-3):243–53.
40. Román A. O, Prieto MJ, Mancilla P. Contaminación atmosférica y daño cardiovascular. *Rev Med Chil*. 2004;132(6):761–7.
41. 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;134(6):754–61.
42. Tellez-Rojo MM, Romieu I, Ruiz-Velasco S, Lezana MA H-AM. Daily respiratory mortality and PM10 pollution in Mexico city. *Eur Respir J*. 2000;16:391–6.
43. Borja-Aburto VH, Loomis DP, Bangdiwala SI, Shy CM, Rascon-Pacheco R a. Ozone, suspended particulates, and daily mortality in Mexico City. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997;145(3):258–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012599>
44. Cambra, Koldo. Alonso E. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: Resultados del proyecto EMECAM en el Gran Bilbao. *Rev Esp Salud Publica*. 1999;73:209–14.
45. Ostro B. A methodology for estimating air pollution health effects. World Health

Organization; 1996.

46. Sanhueza, P, Vargas, C JP. Mortalidad diaria en Santiago y su relación con la contaminación del aire. *Rev Med Chil.* 1998;127:235–42.
47. Salud OM de la. Guías de Calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. 2005.
48. Dockery DW. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329(24):1753–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199312093292401>
49. Román A O, Prieto C MJ, Mancilla F P, Astudillo O P, Dussaubat A AM, Miguel W C, et al. Daño cardiovascular por material particulado del aire. Puesta al día 2008. *Rev Med Chil.* 2009;137(9):1217–24.
50. 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(9 Spec No):154–63.
51. Pino P, Walter T, Oyarzun M, Villegas R, Romieu I. Fine Particulate Matter and Wheezing Illnesses in the First Year of Life. 2004;15(6):702–8.
52. Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res.* 1994;64(1):36–52.
53. Nawrot TS, Nemmar A, Nemery B. Air pollution: To the heart of the matter. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2269–71.
54. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109(21):2655–71.
55. Pope CA, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation.* 2006;114(23):2443–8.
56. Brauer M. Air pollution, stroke, and anxiety. *Bmj* [Internet]. 2015;350(mar23 11):h1510–h1510. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h1510>
57. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution: Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease. *Circulation.* 2004;109(1):71–7.
58. Gold DR, Litonjua a, Schwartz J, Lovett E, Larson a, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation.* 2000;101(11):1267–73.
59. Borja-Aburto VH, Castillejos M, Gold D, Bierzwinski S, Loomis D. Mortality and Ambient Fine Particles in Southwest Mexico City , 1993-1995. 1998;106(12):1993–5.

60. Shah a. S V., Lee KK, McAllister D a., Hunter a., Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2015;350(mar23 11):h1295–h1295. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h1295>
61. Leiva M, Santibañez DA, E SI, C PM, Seguel R. A five-year study of particulate matter (PM2 . 5) and cerebrovascular diseases. *Environ Pollut* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;181:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.057>
62. Wellenius G a., Boyle LD, Wilker EH, Sorond F a., Coull B a., Koutrakis P, et al. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke*. 2013;44(6):1532–6.
63. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial Association Between Ambient Fine Particulate Matter and Incident Hypertension. 2014;129:562–9.
64. Dvonch JT, Kannan S, Schulz AJ, Keeler GJ, Mentz G, House J, et al. Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure: differential effects across urban communities. *Hypertension*. 2009;53(5):853–9.
65. Tsai S, Goggins WB, Chiu H, Yang C. Evidence for an Association Between Air Pollution and Daily Stroke Admissions in Kaohsiung , Taiwan. *Stroke*. 2003;34:2612–7.
66. Hopkins J. Air pollution during warm weather increases risk of stroke. *BMJ Br Med J*. 2003;327(7420):887.
67. Park SK, O’Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: The VA normative aging study. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):304–9.
68. Holguín F, Téllez-Rojo MM, Hernández M, Cortez M, Chow JC, Watson JG, et al. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology*. 2003;14(5):521–7.
69. Molhave L, Kjaergaard SK, Sigsgaard T, Lebowitz M. Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air*. 2005;15(6):383–92.
70. Pönkä A, Savela M, Virtanen M. Mortality and Air Pollution in Helsinki. *Arch Environ Heal An Int J* [Internet]. 1998;53(4):281–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039899809605709>
71. Chen GH, Song GX, Jiang LL, Zhang YH, Zhao NQ, Chen BH, et al. Interaction between ambient particles and ozone and its effect on daily mortality. *Biomed Environ Sci*. 2007;20(6):502–5.
72. Madden MC, Richards JH, Dailey LA, Hatch GE, Ghio AJ. Effect of ozone on diesel exhaust particle toxicity in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2000;168(2):140–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032769>

73. Ostro, B, Sanchez, JM, Aranda, C EG. Air pollution and mortality results from a study of Santiago, Chile. *J Expo Anal Environ Epidemiol* [Internet]. 1996;6(1):97–114. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/8777376>
74. Cakmak S, Dales RE, Vidal CB. Air Pollution and Mortality in Chile : Susceptibility among the Elderly. 2007;(4):524–8.
75. Cakmak S, Robert D, Blanco C. Components of Particulate Air Pollution and Mortality in Chile. *int j occup Env Heal*. 2009;15:152–8.
76. Cakmak S, Dales RE, Angelica M, Blanco C. The risk of dying on days of higher air pollution among the socially disadvantaged elderly. *Environ Res* [Internet]. Elsevier; 2011;111(3):388–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.003>
77. Aga E, Samoli E, Touloumi G, Anderson HR, Cadum E, Forsberg B, et al. Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly : results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J*. 2003;21(40):28–33.
78. Goldberg MS, Burnett RT, Bailar AJC, Brook BJ, Bonvalot Y, Tamblyn R, et al. The Association between Daily Mortality and Ambient Air Particle Pollution in Montreal , Quebec (cause specific). 2001;36:26–36.
79. Samet J. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities 1987-1994. *N Engl J Med*. 2000;343(24):750–5.
80. Gouveia N, Fletcher T. Time series analysis of air pollution and mortality : e V ects by cause , age and socioeconomic status. 2000;750–5.
81. Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, Smeeth L, Armstrong B. Time series regression studies in environmental epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1187–95.
82. Peng RD, Dominici F. *Statistical Methods for Environmental Epidemiology with R: A Case Study in Air Pollution and Health*. Use R! 2008. 151 p.