

ANEXO 1

REVISIÓN DE LITERATURA

MUNDIAL SOBRE CALIDAD
DEL AIRE Y SALUD

CONTRATO NO. CCT 1088 DE 2016



EJECUTA



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad Nacional de Salud Pública
Héctor Abad Gómez

UN PROYECTO DE





Un Proyecto de

Área Metropolitana del Valle de Aburrá

Eugenio Prieto Soto

Director

María del Pilar Restrepo Mesa

Subdirectora Ambiental





EQUIPO DE TRABAJO

Juan Gabriel Piñeros Jiménez, MD. PhD
Alejandra Hoyos López, GSA
Emmanuel Salvador Nieto López, E. Mg
Hugo de Jesús Grisales Romero. Mt. Esp. PhD
Tatiana Marcela Mosquera Rivas, GSA
María Alejandra Rodríguez Ríos, Practicante GSA
María Salomé Mejía Ochoa, Practicante GSA
Elkin Yesid Bonet Arengas, GSA
Marley Yurani Acevedo Ortiz, Joven Investigadora
CODI- U de A

Supervisión Área Metropolitana del Valle de Aburrá

Ana Zuleima Orrego Guarín
Ángela Lucía Molina Chica
Zoraida Piedrahita Calle





Contenido

1 IDENTIFICACIÓN DEL COMPONENTE	6
2 INTRODUCCIÓN	7
3 METODOLOGÍA.....	9
3.1 Fase heurística.....	9
3.1.1 Búsqueda de fuentes de información	9
3.1.2 Revisión de fuentes de información	10
3.2 Fase hermenéutica	11
4 RESULTADOS.....	11
4.1 Análisis de la búsqueda.....	11
4.2 Tipo de investigaciones identificadas	14
4.3 Estudios ecológicos de series de tiempo	17
4.3.1 Características generales	17
4.4 Referencias: (37,97–173)	23
4.4.1 Resultados según los principales eventos en salud	25
4.5 Estudios de cohortes	34
4.5.1 Características generales	34
4.5.2 Resultados de los principales eventos en salud	42
4.6 Estudios case crossover	51
4.6.1 Características generales	51
4.6.2 Resultados de los principales eventos en salud	58
4.7 Meta-análisis.....	65
5 DISCUSIÓN	68
6 CONCLUSIONES	72
7 Referencias bibliográficas.....	73





Lista de Tablas

Tabla 1.	Tesauros Mesh y DeCS utilizados en la revisión de la literatura, relación entre contaminación del aire urbano y sus efectos en la salud.....	10
Tabla 2.	Distribución de los artículos revisados por regiones del mundo.....	13
Tabla 3.	Distribución de artículos según tipo de estudio	14
Tabla 4.	Características generales de los estudios ecológicos de series de tiempo seleccionados	18
Tabla 5.	Resultados principales de mortalidad en estudios de series de tiempo	27
Tabla 6.	Resultados significativos de asistencia a servicios de salud en los estudios de series de tiempo	31
Tabla 7.	Características generales de los estudios de cohorte seleccionados.....	35
Tabla 8.	Resultados de enfermedad respiratoria, estudios de cohorte	44
Tabla 9.	Resultados de otros eventos de morbilidad en estudios de cohorte	48
Tabla 10.	Resultados de mortalidad general, estudios de cohorte.....	49
Tabla 11.	Características generales de los estudios de case crossover seleccionados.	52
Tabla 12.	Resultados de asistencia a servicios de salud, estudios case crossover.....	58
Tabla 13.	Resultados de mortalidad, estudios case crossover	62
Tabla 14.	Características generales de los meta-análisis publicados acerca de la contaminación del aire y sus efectos en la salud seleccionados.....	66





1 IDENTIFICACIÓN DEL COMPONENTE

Información General	
Título del proyecto	Contaminación atmosférica y sus efectos sobre la salud de los habitantes del Valle de Aburrá 2008-2016
Componente	Revisión documental y mapeo de redes de conocimiento
Objetivo	Recopilar las investigaciones relacionadas con los efectos sobre la salud de la contaminación atmosférica e identificar las redes y grupos de investigación con experiencia en el estudio de esta relación en los ámbitos internacional, nacional y territorial.
Tipo de informe:	Parcial Final __x__
Número de contrato	CCT 1088 de 2016
Dependencia	Subdirección Ambiental
Coordinador	Juan Gabriel Piñeros Jiménez
Entidad ejecutora	Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública
Grupos de Investigación (Código COLCIENCIAS)	Salud y Ambiente (COL0016049 Categoría A de Colciencias) Demografía y Salud(COL0003249 Categoría A1 de Colciencias) Salud y Sociedad(COL0027456 Categoría A de Colciencias)
Fecha de inicio del proyecto	20-12-2016
Fecha de entrega del informe	25-09-2017



2 INTRODUCCIÓN

Una de las prioridades en las agendas ambientales y sanitarias a nivel mundial, regional y nacional, es la valoración de los factores de riesgo ambiental y de sus impactos y costos para la salud. Esta relación es considerada como punto de partida para la comprensión de la interrelación compleja entre las comunidades y la naturaleza, requisito para el diseño de planes y políticas que coloquen la salud y la vida como eje central de toda acción de la sociedad para asegurar la sustentabilidad de las ciudades y los territorios(1).

Entre los factores de riesgo para la salud de tipo ambiental, la mala calidad del aire es considerada una de las mayores urgencias, en la medida que genera graves problemas tanto a nivel global como local (2). A nivel local, la polución del aire en extramuros e intramuros es una realidad sanitaria ampliamente documentada en Europa, América y Asia, cuyo empeoramiento ha suscitado una notable preocupación para la salud pública, y un justificado para los gobiernos, los organismos multilaterales, la academia y la comunidad en general.

La evidencia más reciente sobre la magnitud del problema lo aporta el estudio de Carga Global de la Enfermedad (Global Burden Disease- GBD de 2015). Entre los 79 factores de riesgo que analizó este estudio, el material particulado fino (PM2.5) fue reportado como el quinto factor con mayor impacto en la mortalidad global. Se estimó que este componente causó cerca de 4,2 millones de muertes y 103,1 millones de Años Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), que representan el 7,6% del total de muertes estimadas y el 4,2% del total de los AVAD calculado a nivel mundial. Se estima que el 35,9% de estas muertes son por cardiopatía isquémica, el 21,1% por accidente cerebrovascular, el 20,4% por enfermedad obstructiva crónica, 15,9% por infecciones respiratorias agudas y 6,9% por cáncer pulmonar y de vías respiratorias. A esto se suma la carga ocasionada por la exposición a ozono- O₃, que según este informe ocasionó 254,000 muertes y una pérdida de 4,1 millones de AVAD debido a enfermedad obstructiva crónica (EPOC) (3).

En diciembre de 2016 la Facultad Nacional de Salud Pública fue contratada por el Área Metropolitana del Valle de Aburrá para realizar el proyecto: Contaminación atmosférica y sus efectos sobre la salud de los habitantes del Valle de Aburrá 2008-2016 (Contrato No. CCT 1088 de 2016), cuyo componente 3 objetivo de recopilar los resultados de investigaciones relacionadas con los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud, realizadas en otras ciudades y regiones del mundo. Para cumplir este objetivo se diseñó una revisión de la literatura a partir de un proceso sistemático de búsqueda, selección y análisis de las publicaciones disponibles en las bases de datos y de indexación científica.

Para asegurar la mayor calidad de la información y de los proyectos de las cuales se deriva, durante la selección se priorizaron los artículos publicados en las revistas ubicadas en los cuartiles 1 y 2 (Q₁ y Q₂) del sistema de clasificación de SCImago Journal & Country Rank, el cual es un indicador de desarrollo científico diseñado por SCOPUS y que analiza los datos de citación de 21,500 títulos de más de 5,000 editoriales. Para cada campo de conocimiento las revistas son organizadas en cuartiles según su índice de citación bajo el supuesto que la publicación de mayor calidad es aquella cuyo textos son más citados por la comunidad académica de un campo específico(4). El uso de este sistema de clasificación permitió





asegurar que los textos incluidos en la revisión correspondían a las investigaciones sobre el tema con mayor impacto académico.

La revisión se enfocó en las investigaciones epidemiológicas en las cuales se exploraron aspectos relacionados con la estimación de la exposición a la contaminación y la medición de los impactos para la salud humana teniendo en cuenta el nivel de observación (poblacional e individual), el diseño de investigación (estudios ecológicos, cohortes, casos cruzados, transversales, entre otros), el nivel de exposición (gran área- nivel municipal, pequeña área - nivel barrial o conjunto de barrios y nivel individual), el tiempo de exposición (larga o corta exposición), el contaminante (PM10, PM2,5, O3, NO2 entre otros), los efectos en la salud en general (mortalidad, morbilidad y atención sanitaria) y por sistemas específicos (cardiovascular, respiratorio, neurológico, entre otros).

Este documento presenta y organiza los principales hallazgos encontrados, permitiendo evidenciar la complejidad que implica la investigación de la relación entre la calidad del aire y la salud; con la pretensión de servir como insumo para las rutas de gestión del conocimiento en términos de la priorización de áreas temáticas y metodológicas para la generación de conocimiento útil para la toma de decisiones del Área Metropolitana del Valle de Aburrá.



3 METODOLOGÍA

Se diseñó una investigación cualitativa de tipo documental a partir de la cual se recuperaron el conocimiento acumulado sobre los estudios epidemiológicos de la relación contaminación del aire urbano y salud. Este fue un proceso orientado a la interpretación y comprensión crítica y objetiva del conocimiento, un ejercicio hermenéutico que permitió avanzar en la sistematización del material analizado, posibilitando así la emergencia de nuevos conocimientos. La investigación se estructuró en dos fases, una heurística (o de recolección de información) y otra hermenéutica (o de análisis); y fue llevada a cabo mediante 3 procesos: a) la limitación de los textos, b) la clasificación de los trabajos consultados, y c) la categorización de los textos a partir de su contenido, e identificación de los aportes al área de investigación.

3.1 Fase heurística

Esta etapa de orden preparatorio, incluyó la búsqueda y recopilación de fuentes de información según su naturaleza y características, la aproximación al objeto de estudio, la delimitación y definición de estrategias particulares de búsqueda, recuperación y almacenamiento de información:

3.1.1 Búsqueda de fuentes de información

Se usaron nueve bases de datos bibliográficas a las que se accedió a través de la Hemeroteca Digital de la Universidad de Antioquia (Pubmed, BVS Lilacs, Medline, Scielo, Redalyc, Bireme, Ovids, Dialnet, Google Scholar). Los criterios de búsqueda utilizados fueron: a) tipo de texto: artículos resultantes de proyectos de investigación; b) tema: relación entre contaminación y salud; c) idiomas: español, portugués e inglés; d) periodo de publicación: 2008- 2016, y e) clasificación de la revista que publicaba el artículo: cuartiles 1 y 2 según SCImago. Se utilizaron términos claves y conectores booleanos usando los tesauros Mesh y DeCS relacionados en la Tabla 1



Tabla 1. Tesoros Mesh y DeCS utilizados en la revisión de la literatura, relación entre contaminación del aire urbano y sus efectos en la salud.

Español	Inglés	Portugués
Contaminación del aire	Air Pollution	Poluição do Ar
Contaminantes del Aire	Air Pollutants	Poluentes do Ar
Material Particulado	Particulate Matter	Material Particulado
Salud	Health	Saudé
Enfermedades Respiratorias	Respiratory Tract Diseases	Doenças Respiratórias
Enfermedades Cardiovasculares	Cardiovascular Diseases	Doenças Cardiovasculares
Accidente Cerebrovascular	Stroke	Acidente Vascular Cerebral
Neoplasias	Neoplasms	Neoplasias

Para delimitar la búsqueda se usaron los operadores booleanos para combinar los términos Mesh y Decs con las palabras claves en inglés (con la respectiva traducción al español y portugués): "Air pollution AND Health", "Air Pollution AND Respiratory Tract Diseases", "Air Pollution AND Stroke", "Air Pollution AND Cardiovascular Diseases", "Air Pollution AND Neoplasms", "Air Pollutants AND Health", "Air Pollutants AND Respiratory Tract Diseases", "Air Pollutants AND Stroke", "Air Pollutants AND Cardiovascular Diseases", "Air Pollutants AND Neoplasms", "Particulate Matter AND Health", "Particulate Matter AND Respiratory Tract Diseases", "Particulate Matter AND Stroke", "Particulate Matter AND Cardiovascular Diseases" y "Particulate Matter AND Neoplasms".

3.1.2 Revisión de fuentes de información

Con los operadores mencionados anteriormente se obtuvo un listado de documentos cuya revisión inicial consideró los textos que contenían los términos Decs y Mesh en los títulos y resúmenes, y que exploraban o discutían la relación entre calidad del aire y salud. Sí cumplían estos requisitos eran leídos en su totalidad y se excluyeron los estudios que: i) se confirmaron como no epidemiológicos; ii) sólo abordaron los impactos de salud o sólo la contaminación o no estaban relacionados con el tema; iii) correspondían a revisiones narrativas, artículos de opinión, editoriales, cartas al editor o noticias periodísticas; iv) se enfocaban en la contaminación intradomiciliaria; v) estudiaban contaminantes diferentes a PM10, PM2.5, NO2, O3, SO2, CO, NOx, PM2,5-10, Partículas totales (PT), partículas ultrafinas (UFP) e Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHS- por sus siglas en ingles); vi) el impacto de salud estudiado correspondía cambios fisiológicos o clínicos; y vii) no presentaban claramente la medida de exposición, es decir el cambio o nivel de concentración de los contaminantes que se relacionó con los eventos de salud. Finalmente, se incluyeron y analizaron 300 documentos que cumplían los criterios establecidos.

Los documentos fueron leídos e incluidos en una matriz bibliográfica, la cual fue diseñada específicamente para resumir los textos en relación con los aspectos analíticos priorizados por el equipo de investigación



(anexo 1), que incluyó información general de los textos, datos de la exposición a los contaminantes, datos de los eventos en salud estudiados, metodologías empleadas para establecer la relación epidemiológica, resultados principales y conclusiones más relevantes. Así mismo, se hizo una ficha resumen de cada uno de los textos y se construyó un banco de documentos sobre contaminación del aire y salud, en una carpeta digital y cuenta de Google Drive.

3.2 Fase hermenéutica.

A los textos se les aplicó una guía de lectura que permitió identificar las categorías de interés: i) diseño de estudio, ii) nivel de observación (poblacional o individual), iii) tipo de contaminantes, iv) nivel de medición de la exposición, v) eventos de salud, vi), forma y nivel de medición del efecto y vii) variables de ajuste.

Se realizó un análisis descriptivo univariado que consistió en primer lugar, en identificar asuntos de procedencia del artículo como autores, revista de publicación, clasificación de la revista y año de publicación. En segundo lugar se detallaron los datos referentes al tipo de estudio, lo cual sirvió de pauta para el análisis del texto y de su calidad metodológica; para esto se asumieron principalmente los datos de la exposición de cada uno de los contaminantes estudiados y los elementos metodológicos que se emplearon para establecer el nivel de exposición, y la relación del cambio de las concentraciones con los eventos en salud, los cuales fueron organizados por patologías y sistemas específicos. Finalmente se analizaron los principales resultados reportados en cada estudio, para describir a partir de estos, un panorama de las relaciones encontradas entre los contaminantes atmosféricos y sus impactos en la salud según los principales diseños de investigación utilizados.

4 RESULTADOS

4.1 Análisis de la búsqueda

Con los términos Decs y Mesh usados en las bases de datos se encontraron en total 33.095 registros. Luego de utilizar los criterios de filtración: a) textos completos, b) período de publicación entre 2008-2016, c) idioma inglés, portugués o español, y d) investigaciones realizadas en humanos; se redujo la búsqueda a 8.500 textos potencialmente elegibles. A este conjunto de textos se les aplicaron los criterios de inclusión identificándose 1.338 documentos, de los cuales 390 se encontraban repetidos entre las distintas bases de



datos y 323 fueron descartados según los criterios de exclusión establecidos. Finalmente se identificaron 625 documentos que de los cuales se escogieron aleatoriamente y leyeron 300 que conformaron la revisión Figura 1.

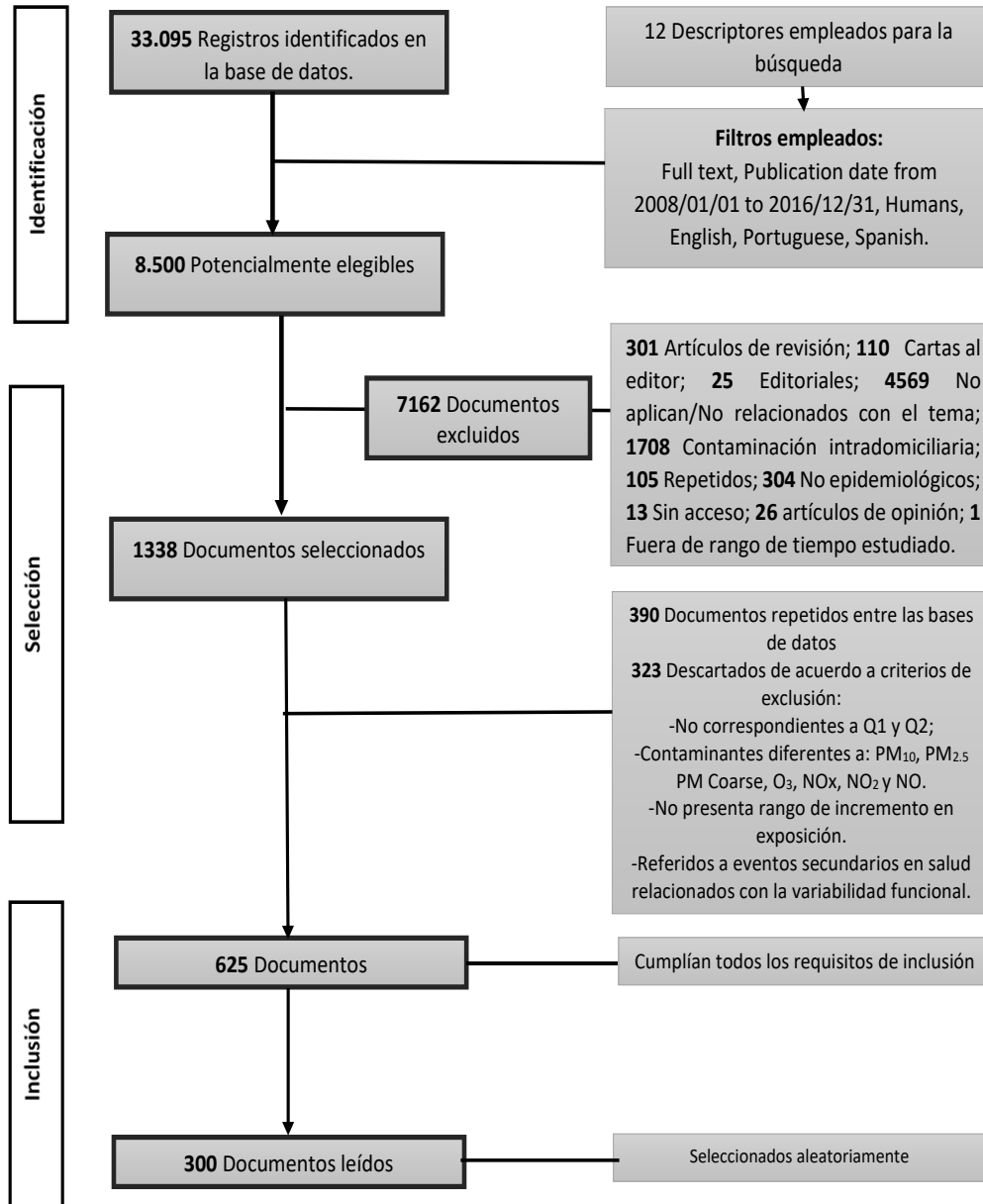


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de documentos para la revisión bibliográfica.

La región del mundo que más aportó estudios para la revisión fue Las Américas con 107 textos (66 de EEUU y Canadá y 41 de los países de Latinoamérica y el Caribe), seguida de Europa con 92 artículos, Asia con 87, Oceanía con 2 y África con uno. Once textos que correspondían a estudios que analizaron datos de distintas regiones del mundo y que fueron clasificados como estudios mundiales sobre la calidad del





aire y la salud. (Tabla 2). Doscientos noventa y seis (296) de los artículos incluidos fueron publicados en revistas cuyo idioma de publicación fue inglés, tres el español y uno el portugués.

Tabla 2. Distribución de los artículos revisados por regiones del mundo.

Región	Número de artículos incluidos	Porcentaje (%)
Américas	107	35,7%
Europa	92	30,7%
Asia	87	29,0%
Mundial	11	3,7%
Oceanía	2	0,7%
África	1	0,3%
Total regiones	300	100,0%

Aunque el período de tiempo de la búsqueda se estableció entre 2008 y 2016, se encontraron tres estudios publicados en 2017 con los criterios establecidos. El 20,6% (62 de 301) de las investigaciones reseñada fueron publicadas en 2014, siendo este el año que presenta el mayor número de estudios publicados, seguido de publicaciones de 2016 (52 de 301) (Figura 2).

El 77,3% (232 de 300) de los artículos fueron publicados en revistas ubicadas en el cuartil 1 (Q1) de la clasificación de SCImago y el porcentaje restante en revistas ubicadas en el cuartil 2 (Q2).

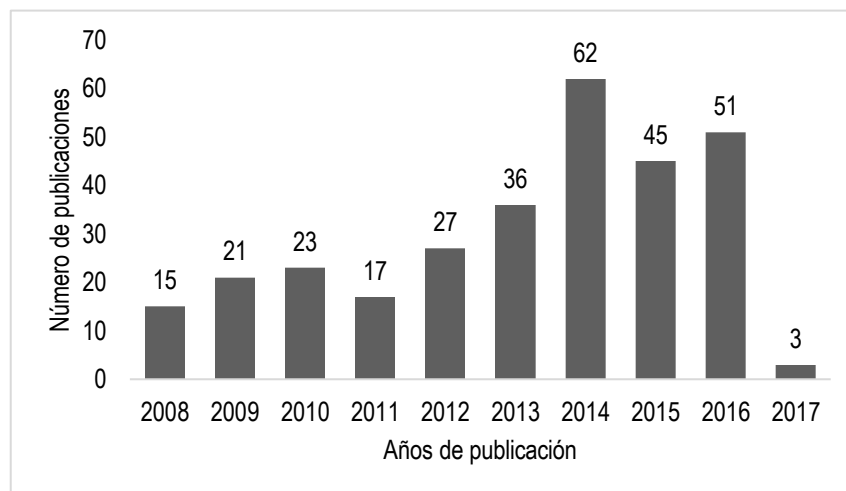


Figura 2. Distribución de artículos publicados por año, revisión de literatura.



4.2 Tipo de investigaciones identificadas

Los 300 estudios seleccionados fueron aquellos cuyo diseño metodológico permitieran dar cuenta de la relación epidemiológica entre la contaminación del aire (las concentraciones de contaminantes) y los problemas de salud. El diseño que con mayor frecuencia se encontró fue el estudio ecológico de series de tiempo (78 de 300), seguidos del estudio de cohortes (65 de 300), y el case crossover (44 de 300). Así mismo se incluyó un número destacable (20 de 300) de meta-análisis. Cada uno de estos diseños permite comprender componentes específicos de esta relación altamente compleja.

Tabla 3. Distribución de artículos según tipo de estudio

Tipo de estudio (Referencias)	Número de Estudios
Ecológicos de series de tiempo	78
Cohorte	65
Case crossover	44
Ecológicos-Otros (5–40)	36
Casos y controles (41–66)	26
Meta-análisis	20
Transversal (53,67–84)	19
Cuasi-experimental (85,86)	2
No aclara tipo de estudio (87)	1
Otros* (88–95)	9
TOTAL	300

* Se incluyeron los estudios de tipo longitudinal, ensayo aleatorizado, exploratorio, retrospectivo y caso único.

Se encontraron investigaciones que indagaron por 12 contaminantes criterios: PM10, PM2.5, NO2, O3, SO2, CO, NOx, PM2,5-10, PT, UFP y PAHS. El contaminante que con mayor frecuencia se relacionó a los eventos en salud, fue el material particulado, principalmente la fracción de PM10 (22%) seguido de PM2,5 (17,2%), que históricamente han sido los principales contaminantes de interés en salud (2). En cuanto a los gases los contaminantes que con mayor frecuencia se encontraron en la literatura fueron NO2 y O3 con un 17% y 15,3% respectivamente, los cuales al igual que el material particulado hacen parte de los contaminantes que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado por su importancia en salud pública. En menor medida los estudios indagaron por eventos en salud relacionados con PAHs (0,6%), partículas ultrafinas (UFP) (0,4%) y PM2,5-10(2,5%). Dos de las investigaciones indagaron por componentes del material particulado como fracción de carbono elemental y fracción de compuestos azufrados para establecer la medida en que estos componentes afectaban la mortalidad general y por causas respiratorias. Aunque recientemente se ha reportado estudios que indagaron por el efecto de múltiples



contaminantes sobre la salud, entre los estudios seleccionados ninguno indagó el efecto combinado de varios contaminantes.

Un aspecto primordial para comprender los procesos epidemiológicos es poder establecer con el menor grado de incertidumbre posible la relación de asociación o de causalidad, para ello es necesario establecer la exposición al factor de riesgo en estudio, en este caso, a un contaminante del aire o grupo de ellos. Para el caso de los estudios revisados, la exposición a la contaminación fue establecida de 3 formas distintas: 1) se asumió como una variable de tipo ecológico y se infirió a partir de las mediciones realizadas en el marco de las redes de monitoreo de calidad del aire en territorios específicos; 2) se realizó una aproximación a la exposición individual, calculando la concentración de contaminantes para áreas geográficas pequeñas (<1 km²), para lo cual se utilizaron modelos de dispersión de tipo gaussiano o modelo de regresión de uso de suelo (land use regression-LUR); y 3) se midió el material particulado inhalado, usando técnicas de monitoreo individual. Entre los estudios revisados el 72,8% asumieron la exposición a nivel poblacional. Sólo el 21,4% utilizó modelos de dispersión y el 5,8% monitoreos personales.

El impacto sobre la salud ha sido documentado mediante la relación de los niveles de contaminación con eventos de mortalidad, morbilidad y atención de los servicios de salud. Estos eventos tanto crónicos como agudos corresponden a distintos sistemas y órganos, son el reflejo de exposiciones de corto o largo plazo y se han establecido en la población general y en grupos poblacionales específicos. El grupo de eventos que más reportaron los artículos revisados fueron los eventos de morbilidad con el 46,3% (139 de 300), seguido la asistencia a servicios de salud con el 26% (78 de 300) y de la mortalidad que se reportó en el 25,7% (77 de 300) de los textos; seis estudios indagaron por eventos de varias de estas categorías.

Entre los eventos de morbilidad (139 de 300), las enfermedades respiratorias fueron las que con mayor frecuencia se reportaron (43,2%), seguidas de enfermedades cardiovasculares (11,5%), eventos cerebrovasculares (10,8%), y cáncer (8,6%). Otros eventos estudiados con menor frecuencia fueron los de tipo ginecobiológicos (7,2%), enfermedades mentales (5,8%), neurológicas (3,6%) y alteraciones del metabolismo (2,2%), enfermedades alérgicas (1,4%), inflamatorias (1,4%), e infecciones oculares (0,7%). Sólo el 1,4% de los artículos que indagaron por la morbilidad tuvieron en cuenta eventos de diverso tipo, y 2,2% reportaron la relación con el estado de salud en general.

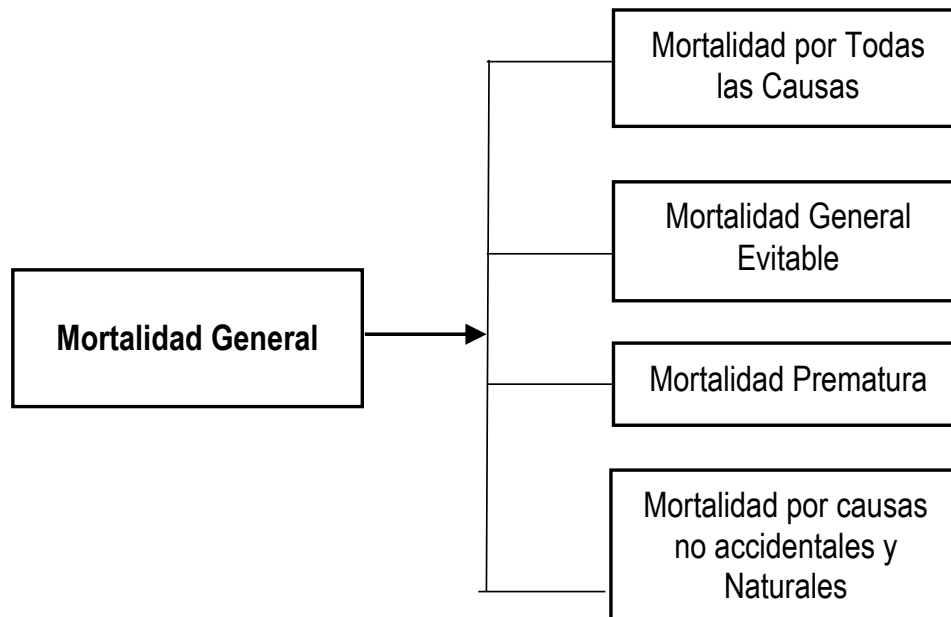
Respecto a la atención a servicios en salud la hospitalización como evento fue estudiada en el 43,6% (34 de 78) de los artículos, la cual se distribuyó según causas específicas en respiratorias (n=14 estudios), cerebrovasculares (n=8), cardiovasculares (n=4), neurológicas (n=1) y hospitalizaciones por diversas causas¹ (n=7). El 34,6% (27 de 76) correspondió a visitas al servicio de urgencias por diversas causas (n=2), por enfermedades respiratorias (n=19), por enfermedad cardiovascular (n=4) y accidente cerebrovascular (n=2). En el 14,1% (11 de 78) se estudió la consulta ambulatoria, que con mayor frecuencia se centró en indagar la consulta por enfermedades respiratorias (n=9) y por causas neurológicas (n=2); finalmente el

¹ Se entiende por diversas causas el reporte de más de un evento en salud presentado en un único estudio; es decir, aquellos eventos de tipo respiratorio, cerebrovasculares y/o cardiovasculares presentes en una misma investigación asociados con la contaminación ambiental.



5,3%% (4 de 76) indagaron por la combinación varios tipos de atención sanitaria² y el 2,6% restante investigó asuntos relacionados con despacho de ambulancias (n=1) y recuento de procedimientos³ (n=1).

Entre los estudios que indagaron por la mortalidad, esta categoría fue utilizada de manera indistinta por los autores; sin embargo, para efectos de ésta revisión sistemática y buscando la unificación para el análisis correspondiente, se hizo necesario agrupar las diferentes denominaciones bajo la categoría de mortalidad general. Los conceptos que se incluyen dentro de esta categoría se presentan en la **figura 3**.



Los artículos se enfocaron en mayor medida en la mortalidad en general, la cual fue evaluada en el 48,1% de los textos. El 20,7% de los textos se enfocaron en la mortalidad por causas específicas entre las que se reportaron en mayor frecuencia la mortalidad por cáncer, por accidente cerebrovascular, por enfermedades respiratorias, cardio-respiratorias, cardiovasculares y mortalidad en pacientes hipertensos. Mientras el 31,2% investigaron la asociación de la contaminación con varias causas de mortalidad.

² **Varios tipos de atención sanitaria:** esta categoría incluye la combinación de asistencia a servicios de urgencias, consulta externa, hospitalización y despacho de ambulancia

³ **Recuento de procedimientos:** se refiere al conteo de procedimientos realizados en los servicios asistenciales por un único evento, ejemplo, número de nebulizaciones e inhalaciones por alteración respiratoria.



El 53,3% (160 de 300) de los estudios midieron los efectos de salud en la población en general⁴, mientras el 46,7% (140 de 300) se enfocaron en una o varias poblaciones específicas, entre los cuales en mayor frecuencia se estudiaron los eventos en poblaciones pediátricas de varios grupos etáreos (n=65), seguida de personas entre los 20 y los 64 años (n=38). En menor frecuencia las investigaciones se enfocaron en adultos mayores (n=10 estudios), las mujeres (n=10), y combinaciones entre varios grupos poblaciones como adultos y adultos mayores (n=5), niños y mujeres (n=3), y niños junto con adultos mayores (n=2). En mucha menor medida hubo investigaciones que centraron su mirada en grupos étnicos particulares como fue el caso de dos estudios, uno en afrodescendientes y uno en Latinos, otros en grupos ocupacionales (n=2), población con comorbilidades (n=2) y una de las investigaciones tuvo un enfoque especial en la población de nivel socioeconómico bajo.

De acuerdo a las tendencias halladas en la revisión frente a los diseños de los estudios, y en concordancia con los objetivos de la revisión, se hizo énfasis en tres diseños principales: estudios ecológicos de series tiempo, estudios de cohortes y estudios case crossover, adicionalmente se reseñaron los meta-análisis encontrados.

4.3 Estudios ecológicos de series de tiempo

4.3.1 Características generales

Es uno de los diseños de estudio menos complejos y que con mayor frecuencia se emplean en la determinación de la situación de salud de una población. Tiene una limitada medición de los aspectos a evaluar por parte de los investigadores por lo que depende de manera importante a la calidad de los datos disponibles, y pueden ser más susceptibles de sesgos que los estudios observacionales individuales. Se distinguen en que su unidad de observación son los grupos o poblaciones, más que los individuos por separado, en diferentes áreas geográficas o diferentes períodos de tiempo en una misma área, a partir de las cuales se comparan las frecuencias de enfermedad y algunas otras características del grupo(96).

Una ventaja de los estudios de este tipo es la fácil disponibilidad de los datos; dado que comúnmente se emplean los datos registrados de forma rutinaria en el marco de los procesos administrativos de salud, como los procesos de vigilancia en salud pública o los procesos de monitoreo de calidad del aire etc.

Estos estudios comparan las variaciones temporales de los niveles de exposición (concentraciones promedio de contaminantes) con los cambios en el tiempo de la frecuencia de los eventos de salud de interés en la población. Una de las limitantes más importantes de estos son las dificultades para

⁴ La categoría de población general se aplica en aquellos estudios que no especifican grupos etáreos determinados.





establecer la inferencia causal que se explica por los siguientes asuntos críticos tales como: i) los cambios en los criterios diagnósticos de enfermedad, ii) las dificultades en establecer los periodos de latencia entre la exposición y los efectos, iii) la calidad y cobertura de los datos de exposición (calidad de datos de contaminación), iv) la calidad y cobertura de los datos de salud (registros de mortalidad y morbilidad disponibles), y v) la medición de co-variables agregadas que puedan producir confusión. Otra cuestión problemática en los estudios ecológicos, es la llamada falacia ecológica, que consiste en hacer inferencias individuales a partir de estudios de grupo, error que habitualmente se comete por parte de los epidemiólogos y salubrista, quienes sobrevaloran el rol de estos estudios en la comprensión de la realidad en salud.

El estudio de la situación en salud en el contexto ambiental es sin embargo, la justificación principal para usar este tipo de enfoque, dado que es más importante la medición a nivel de los grupos que de los individuos, ya que en el nivel grupal las dimensiones de contexto o integrales son únicas y no pueden ser explicadas en el ámbito individual, así mismo este enfoque permite el diseño y evaluación de propuestas de intervención que inciden sobre la salud de las poblaciones más que sobre la salud de individuos específicos.

El 26% (78 de 300) de los estudios revisados correspondieron a estudios ecológicos de series de tiempo. El 47,4% (37 de 78) de estos estudios fueron realizados en las Américas, seguidos del 25,6% (20 de 78) de investigaciones reportadas de países asiáticos, el 25,6% (20 de 78) de países europeos y el 1,3% (1 de 78) correspondiente a un estudio realizado en Oceanía (**Tabla 4**).

Tabla 4. Características generales de los estudios ecológicos de series de tiempo seleccionados

(n=78)

Autor	Período de estudio	Sitio de estudio	Contaminantes	Evento en Salud
O'Neill, et al	1998-2000	Ciudad de México (México) São Paulo (Brasil) Santiago (Chile)	PM10	Mortalidad por causas cardiovasculares
César, et al	1998-2006	Taubaté-Sao Paulo (Brasil)	NOx , PM2,5 , O3	Mortalidad por enfermedad respiratoria
Riojas, et al	2005	33 municipios en el Estado de México	PM10 , O3	Mortalidad (Exposición a corto plazo)
Dales, et al	2001-2005	Santiago de Chile (Chile)	SO2, NO2 , CO , PM10, PM2,5 y O3	Cefalea: Migraña y por causa específica
Blanco, et al	1998-2006	Bogotá (Colombia)	PM10	Mortalidad diaria por enfermedades respiratorias y cardiovasculares
Umbelino de Freitas, et al	2001-2006	Brasil	PM10	Admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular
Jasinski, et al	1997-2004	Cubatão-São Paulo (Brasil)	PM10 y O3	Enfermedad respiratoria
Moura, et al	2002-2003	Rio de Janeiro (Brasil)	PM10	Admisiones hospitalarias



				pediátricas por neumonía
Moura, et al	2002-2003	Rio de Janeiro (Brasil)	CO, NO ₂ , O ₃	Visitas pediátricas debido a síntomas bronquiales obstructivos
Sacramento de Oliveira, et al	2002-2006	Volta Redonda (Estado de Río de Janeiro, Brasil)	PM ₁₀ , O ₃ , SO ₂	Mortalidad por enfermedad respiratoria
Arbex, et al	2001-2003	São Paulo (Brasil)	PM ₁₀ , SO ₂ , CO	Visitas al departamento de emergencias por EPOC
Bottoni de Souza, et al	2005-2010	Grande Vitória (Brasil)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , CO, NO ₂	Admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria.
Carnesecca, et al	2004-2010	Ribeirão Preto, São Paulo, (Brasil)	PM ₁₀	Procedimientos mensuales de nebulización e inhalación.
Patto,	2011-2013	São José do Rio Preto-São Paulo (Brasil)	PM _{2,5}	Admisiones hospitalarias por neumonía
Costa Nascimento, et al	2007-2008	São José dos Campos (Brasil)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃	Hospitalizaciones por accidente cerebrovascular
Vieira de Souza, et al	2010-2012	Araraquara-Sao Paulo (Brasil)	PM ₁₀ , NO ₂ , O ₃	Hospitalizaciones por neumonía
Blanco-Becerra, et al	1998-2006	Bogotá (Colombia)	PM ₁₀	Mortalidad por causas respiratorias y cardiovasculares
		Monterrey, Toluca y Ciudad de México (México)		
Romieu, et al	1997-2005	Rio de Janeiro, São Paulo y Porto Alegre (Brasil) Santiago, Concepción y Temuco (Chile)	PM ₁₀ , O ₃	Mortalidad diaria por varias causas
Sousa , et al	2000-2005	Río de Janeiro (Brasil)	PM ₁₀ , SO ₂ , CO	Hospitalizaciones de emergencia por enfermedad respiratoria
				Admisiones hospitalarias: emergencia y un primer diagnóstico de enfermedad respiratoria, cardiovascular, accidente cerebrovascular y diabetes
Kloog, et al	2000-2006	Región de New England- 6 estados (Estados Unidos)	PM _{2,5}	
Tam, et al	2008-2010	Hong Kong (China)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂	Infecciones del tracto respiratorio superior
Yang, et al	2009-2010	Beijing (China)	CO, NO ₂ , PM ₁₀	Mortalidad diaria (No accidental, cardiovascular y respiratoria)
Xu, et al	2013-2014	Tangdu (China)	PM ₁₀ , PM _{2,5} , SO ₂ , NO ₂ , O ₃ , CO	Epilepsia
Han, et al	2008-2014	Seongdong (Corea del	O ₃	Accidente cerebrovascular



Sur)

Chen, et al	2005-2007	Shanghai (China)	PM10, SO2, NO2	Admisiones hospitalarias: Causas no accidentales, enfermedad cardiovascular y enfermedad respiratoria
Nuvolone, et al	2002-2005	Región de la Toscana (Centro de Italia)	PM10, NO2, CO	Hospitalizaciones por Infarto agudo al miocardio
Kan, et al	1999-2003 1996-2002 2001-2004	Bangkok (Tailandia) Hong Kong, Shanghai y Wuhan (China)	SO2	Mortalidad diaria: Causas no accidentales, enfermedad cardiovascular y enfermedad respiratoria
Carlsen HK, et al	2003-2009	Reykjavík (Islandia)	O3	Accidente cerebrovascular o causas cardiorrespiratorias
Fraga, et al	2004-2008	Distrito rural de Vila Real (Portugal)	O3	Morbilidad respiratoria de los niños y adolescentes expresada en visitas diarias de urgencias hospitalarias (ERV) y admisiones hospitalarias (HA)
Host, et al	2000-2003	Le Havre, Lille, Marsella, París, Rouen y Toulouse (Francia)	PM2,5 , PM10-2.5	enfermedades respiratorias, cardiorrespiratorias,
Peacock, et al	1995-1997.	Londres (Reino Unido)	NO2, PM10, SO2, O3	Contaminación del aire exterior y salud respiratoria en pacientes con EPOC
Goggins, et al	1999-2009 1999-2008	Hong Kong y Taipei (China)	O3	Mortalidad por causas naturales
Lee, et al	1988- 2000	Noroeste del Támesis en Londres (Reino Unido)	O3, PM10	Parto prematuro
Reyna, et al	2003-2007	Mexicali, Baja California (México)	Partículas totales	Mortalidad general
Zuñiga, et al	2003-2013	Ciudad de Panamá (Panamá)	PM10 , NO2, O3	Mortalidad por cardiorrespiratoria, respiratoria y diabetes.
Cassia Nardocci, et al	2003-2008	Cubatao-Sao Paulo (Brasil)	PM10 , NO2, O3	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria y cardiovasculares
Soldi, et al	2012	San José dos Campos- Sao Paulo (Brasil)	PM10 , O3 ,CO,SO2	Hospitalizaciones por neumonía
Yanagi, et al	1997-2005	Sao Paulo (Brasil)	PM10	Mortalidad por cáncer
Alhanti, et al	1993-2009 2006-2009 2001-2007	Atlanta, Dallas y St Louis (Estados Unidos)	NO2, CO, O3, PM2,5, SO2	Asma
Almeida, et al	2005-2009	Setúbal (Portugal)	PM10	Enfermedad respiratoria
Cai, et al	2005-2011	Shanghai (China)	PM10	Admisiones hospitalarias por



				asma
Cao, et al	2004-2008	Xi'an (China)	PM2,5	Mortalidad Cardiopulmonar
	2007-2008	China		
	2005-2008	Beijing, Suzhou,		
	2001-2004	Shanghai, Hong Kong,		
	1996-2002	Taipei, Taichung y		
	1994-2008	Kaohsiung		
		(China)		
Chen, et al		Busan, Daegu,	O3	Mortalidad diaria
		Daejeon, Gwangju,		
	1983-2009	Japón		
	1979-2009	Incheon, Seúl y Ulsan		
	1992-2009	(Corea)		
	1984-2009	Fukuoka, Kitakyushu,		
		Nagoya, Osaka,		
		Corea		
	1999-2010	Sapporo, Sendai y		
		Tokio (Japón)		
Wong, et al	1999-2003	Bangkok-Tailandia y	NO2	Mortalidad diaria
	1996-2002	Hong Kong, Shanghai		
	2001-2004	y Wuhan (China)		
Yorifuji, et al	2005-2010	Tottori, Shimane,	PM	Mortalidad por enfermedades
		Okayama, Hiroshima y		cardiovasculares
		Yamaguch		
		(Japón)		
Zhao, et al	2007	Guangzhou (China)	NO2	Nacimientos prematuros
Vanos, et al	1981-1999	Canadá	CO	Mortalidad cardiovascular y
				respiratoria
Xu, et al	2001-2008	Australia	O3	Influenza pediátrica
Yap, et al	2000-2005	Estados Unidos	PM2,5	Hospitalizaciones por
				condiciones respiratorias
Gass, et al	1999-2009	Estados Unidos	PM2,5	Asma
	2006-2009			
	2001-2007			
Gass, et al	2002-2010	Estados Unidos	PM2,5	Asma
Qiu, et al	2011-2012	Hong Kong (China)	PM10-2,5	Admisiones hospitalarias de
				emergencia: Neumonía
Strickland, et al	2002-2010	Atlanta-Georgia	CO	Visitas pediátricas a
		(Estados Unidos)		emergencias por asma
Marcon, et al	2007-2010	Fumane (Italia)	PM10	Ausentismo escolar como
				indicador de la afectación a la
				salud
Meister, et al	2000-2008	Estocolmo (Suecia)	PM10-2.5	Mortalidad



Pattenden, et al	1993-2003	15 conurbaciones en Inglaterra y Gales (Reino Unido)	O3	Mortalidad por todas las causas, cardiovasculares y respiratorias
Strickland , et al	1993-2004	Atlanta (Estados Unidos)	O3	Asma
Atkinson, et al	2000-2005	Londres (Reino Unido)	PM10	Mortalidad
Chen, et al	2004 -2008.	Taipei-Taiwán (China)	PM2,5	Accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos
Cheng, et al	2001 -2004	Shanghai (China)	PM10	Mortalidad
Geng, et al	2007 -2008	Shanghai (China)	PM2,5	Mortalidad
Guo, et al	2010-2011	Shanghai (China)	PM10	Bronquitis Aguda
Hori, et al	2006-2010	Japón	SO2	Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.
Goldberg, et al	1990-2003	Montreal-Quebec (Canadá)	SO2	Mortalidad no accidental diaria
Wong, et al	1996-2002	Hong Kong (China)	NO2, O3, PM10, SO2	Mortalidad
Zanobetti,et al	2000-2003	Estados Unidos	PM2,5	Admisiones hospitalarias de urgencia por causas cardíacas (ECV), infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad respiratoria (ER) y diabetes (D)
Zhou, et al	2002-2004	Estados Unidos	PM2,5	Mortalidad
Jiménez, et al	2003 -2005	Madrid (España)	PM10	Mortalidad por causas cardiovasculares y respiratorios
López-Villarrubia, et al	2000-2004	Palmas de Gran Canaria y Santa Cruz de Tenerife (España)	PM10	Mortalidad por todas las causas (excepto accidental), cardiovascular y respiratoria
Romero, et al	2007-2011	Sevilla (España)	PM2,5	Admisiones hospitalarias por bronquiolitis, asma, neumonía y bronquitis y otras causas.
Guaita, et al	2003-2005	Madrid (España)	PM10 , SO2 , NO2 , O3	Mortalidad respiratoria
Arroyo, et al	2001-2009	Madrid (España)	NO2	Partos prematuros, bebés con bajo peso al nacer y muerte fetal tardía.
Jiménez, et al	2003-2005	Madrid (España)	SO2 , PM10 , NO2 , O3	Mortalidad diaria
Jiménez, et al	2003-2005	Madrid (España)	PM10	Mortalidad por todas las causas (excepto accidental)
López-Villarrubia, et al	2001-2004	Islas Canaria (España)	PM10	Mortalidad general, cardiovascular y respiratoria
Maté, et al	2003-2005	Madrid (España)	PM10	Mortalidad por enfermedad circulatoria
Santurtún, et al	2003-2014	Santander-Cantabria (España)	CO	Admisiones hospitalarias por causas cerebrovasculares



4.4 Referencias: (37,97–173)

Los principales contaminantes investigados en las distintas series de tiempo según el número de estudio fueron: PM10 (n=51), O3 (n=36), NO2 (n=31), SO2 (n=28), PM2.5 (n=26), CO (n=18), PM10-2,5 (n=6), NOx (n=3), NO (n=3), PT (n=2) y PAH (n=1). Un estudio indagó por el efecto del comportamiento de los componentes del material particulado con la mortalidad. Para cada uno de estos contaminantes se evaluó su comportamiento en el tiempo en relación a eventos en salud.

En 74 (94,9%) de los estudios, los datos de exposición se obtuvieron de las redes de calidad de aire de las ciudades estudiadas, en los cuatro casos restantes se utilizaron modelos de gran escala como: la ponderación de la distancia inversa, y el modelo CATT-BRAMS (Modelo de Aerosol Acoplado y Trazador de Transporte a los desarrollos brasileños en el Sistema de Modelación Atmosférica Regional), la técnica de reparto de la fuente, y los modelos de uso de regresión del suelo –LUR para establecer la exposición en área de 10x10 Km².

El 79% de estos estudios investigaron la influencia de los cambios en las concentraciones de los contaminantes en una unidad de tiempo diaria, 6,4% horarias, 5,1% establecieron unidades anuales, 2,6% mensuales y 1,3% semanales; las medidas de cada 8 horas fueron empleadas en el 5,1% para O3, Nox, y CO.

Para el análisis de la relación entre contaminantes y eventos de salud, se realizaron ajustes por co-variables que podrían confundir los resultados. En el 66,7% de las investigaciones, las variables de ajuste fueron de tipo meteorológico, en mayor proporción se usaron la temperatura (que fue medida como temperatura media, máxima, mínima de punto de rocío) y la humedad relativa; en algunos casos unidas a otras co-variables como presión atmosférica, velocidad del viento, entre otras. El 2,6% se ajustaron las variables ambientales por otros contaminantes distintos a los estudiados, y en el mismo porcentaje las investigaciones ajustaron por estacionalidad y temporalidad (días de la semana, festivos), 17,9% de los estudios emplearon la combinación de diferentes tipos de co-variables que incluyeron temporales, epidemiológicas (ocurrencia de otros eventos, por ejemplo las epidemias de influenza), y geográficas (sitio de exposición), y sólo 12,8% de las investigaciones no reportaron ajustes para la presentación de los contaminantes.

Los estudios presentaron la variación en la concentración de los contaminantes como un asunto que se relaciona directamente con el impacto en salud. Esta variación se presentó en 91,0% de los estudios como un incremento o disminución de la concentración del contaminante, dicho incremento o reducción se asumió fundamentalmente de dos maneras: una de ellas, como medida promedio de las concentraciones y la otra como un valor dentro de un rango intercuartil⁵. El porcentaje restante empleó medidas de

⁵ El rango intercuartil es una medida de variación del contaminante que se utiliza cuando se presume que la mediana es una mejor medida de tendencia central. Una vez ordenados de menor a mayor los niveles del contaminante, el rango intercuartil corresponde a la diferencia entre la mediana del grupo superior a la mediana general y la mediana del grupo inferior a la mediana general. Es decir, el rango intercuartil es la



variación de los contaminantes diferentes a las anteriores, establecidas previamente en los estudios en algunos casos valores de referencia como límites permisibles, entre otras.

Los estudios ecológicos se basan en la población como unidad de análisis, para el caso de los documentos reseñados, el 61,5% estudiaron los efectos en población en general, 24,3%, estudiaron poblaciones pediátricas, 9,0% adultos mayores, 3,8% población adulta (entre 20 y 64 años); y 1,3% correspondiente a un estudio, tuvo en cuenta el nivel de privación como una característica sociodemográfica de interés en la población a estudiar. El 78,2%, de las investigaciones reseñadas, fueron desarrollados en una sola ciudad o región, el 21,8% restante correspondió a investigaciones realizadas en más de un sitio, este tipo de estudios desarrollados en múltiples ciudades se observó con mayor frecuencia (8 estudios) en América, tanto angloparlante como en Latinoamérica, donde se llevó a cabo la investigación multicidades denominada proyecto ESCALA(156). En segundo lugar, 5 artículos en Europa correspondieron a investigaciones que asumieron más de un lugar como sitio de estudio, al igual que 4 estudios en países del continente asiático.

Los períodos abordados por las investigaciones mostraron tiempos de observación amplios que oscilaron entre uno y 19 años. En el 87,2% de los estudios (n=68) el tiempo de observación osciló entre 1 y 10 años, y en menor proporción (12,8%) las investigaciones asumieron más de diez años sin sobrepasar el máximo de años reportado (19 años).

Para establecer la asociación entre la exposición y el impacto a la salud, se presentaron diferentes metodologías de análisis estadístico. Para el caso de las series temporales fue común el uso de las regresiones logísticas y regresiones de Poisson, y en menor medida se presentaron metodologías como la concentración-respuesta y modelos correlacionales. Los modelos empleados generalmente presentaron ajustes con co-variables potencialmente confusoras. Sólo el 76,7% de las investigaciones utilizaron variables de ajuste, las de mayor empleo fueron variables meteorológicas (temperatura y humedad relativa), demográficas (socio-económicas, edad, sexo, entre otras), estacionales (estaciones del año, temporadas cálidas o frías) y temporales (días de la semana, festivos).

Partiendo de los análisis estadísticos realizados en estos estudios, la relación entre la exposición y los eventos en salud se presentó a través de medidas de asociación epidemiológicas, de manera más frecuente el RR (Riesgo Relativo) en 46,2% de los estudios, seguido del 23,1% que presentó como medida de asociación el porcentaje de incremento del evento en salud (por un determinado aumento del contaminante, incluido el incremento en rango intercuartil), en 6,4% de los casos se presentó el OR (Odds ratio) como medida de asociación y el 3,8% de los estudios emplearon el incremento en el porcentaje del riesgo de ocurrencia del evento. El 15,4% de los estudios de series de tiempo emplearon otras medidas de asociación como porcentaje de exceso de riesgo (ER), coeficientes Beta y Tasas de incidencia relativa (TIR).

Debido a que las relaciones entre los contaminantes y las variables respuesta (eventos en salud), no siempre se presentan como eventos simultáneos, conviene tener en cuenta los periodos de latencia entre la exposición y la manifestación de los efectos sanitarios según la historia natural de la enfermedad. Esto

medida de variación del 50% central de los datos de contaminación que corresponde a la diferencia entre el tercer y el primer cuartil de la distribución de dichos datos.



requiere la introducción de rezagos (lag) en la manifestación del efecto en salud (124). Este procedimiento fue utilizado en el 60,3% de los estudios reseñados, indicando que el 39,7% restante no tomó en cuenta este parámetro en sus resultados, a pesar de la importancia que ha acreditado la literatura respecto a tener en cuenta todos los factores posibles dentro de una relación exposición-efecto. Los retrasos o rezagos que consideraron las investigaciones en la presentación de sus resultados oscilaron entre 0 y 20 días, sin embargo los intervalos más comunes fueron de 0 a 3 días, 0 a 5 días y 0 a 7 días de retraso después de la exposición.

Entre los estudios que presentaron rezagos (47 estudios), 42,6%, reportaron que el evento en salud comenzó a evidenciarse de manera significativa desde el mismo día de la exposición (lag0)⁶, mientras que en 14,9% los resultados fueron significativos después de un día de la exposición, una proporción mayor correspondiente a 19,1% de las investigaciones presentaron resultados significativos a partir del segundo día de retraso y el 23,4% restante corresponde a los estudios que no especificaron los retrasos en los cuales se evidenciaron resultados importantes.

En cuanto a los eventos en salud más investigados con esta metodología, se destacaron en su respectivo orden de frecuencia la mortalidad, la asistencia a servicios de salud y la morbilidad relacionada con eventos de salud de tipo agudo. El 43,6% (34 de 78) de los estudios evaluaron el comportamiento de la mortalidad en relación a la concentración de contaminantes individuales, estos indagaron por la relación de mortalidad general y mortalidad específica debida a eventos respiratorios y cardiovasculares. Los eventos que indagaron por la frecuencia atención de los servicios de salud correspondieron al 29,5% de los estudios, en este caso se presentaron hospitalizaciones por exacerbaciones de eventos crónicos y por eventos agudos, visitas a urgencias por enfermedad respiratoria, recuento de procedimientos, y consulta por eventos respiratorios. Finalmente, la morbilidad combinó eventos de diferente tipo, principalmente agudos, dentro de los cuales el mayor porcentaje lo presentaron los eventos respiratorios (12,8%), en segundo lugar, eventos combinados de diferente tipo en un mismo estudio (5,1%), y en tercer lugar se estudiaron eventos ginecobstétricos (3,8%), entre los que se incluyeron partos prematuros, muerte fetal, bajo peso al nacer y muerte fetal tardía. En una proporción menor se ubicaron eventos neurológicos (2,6%) y mentales (2,6%).

4.4.1 Resultados según los principales eventos en salud

Mortalidad

El 43,6 % (34 de 78) de los artículos se enfocaron en estudiar la mortalidad asociada a los cambios en las concentraciones de los contaminantes. En mayor proporción (19 de 34) se estudió la mortalidad por

⁶ El término lag, corresponde a la manera como se denominaron los rezagos en los textos. Estos correspondían a los días de rezago considerados en los estudios. El lag0 se define como el día de la exposición y posteriormente lag1, lag2...lag_n, son los días de retraso asumidos a partir de la exposición.



causas específicas encontrándose 4 investigaciones por eventos respiratorios, 4 por eventos cardio-respiratorios y cardiovasculares, y 11 estudios abordaron combinaciones de las anteriores causas específicas de mortalidad. El 44,1%, (15 de 34) estudiaron la mortalidad general (causas no accidentales y naturales).

El 61,8% de los estudios reportaron relaciones estadísticamente significativas (tabla 5) entre los contaminantes y la mortalidad. Los contaminantes que con mayor frecuencia se asociaron a estos eventos fueron PM_{10} y O_3 , el primero relacionado principalmente con mortalidad por enfermedades respiratorias (generales, EPOC), enfermedades cardiovasculares y mortalidad general; mientras que el O_3 estuvo asociado únicamente a mortalidad por enfermedad respiratoria y mortalidad general. Los demás contaminantes estudiados como Nox , $PM_{10-2,5}$, SO_2 , CO , NO_2 y PT fueron relacionados en menor medida con la mortalidad. En 81% de los estudios, la variación en la exposición empleada para estos contaminantes fue el incremento de $10\mu g/m^3$ en su concentración, utilizado con mayor frecuencia para PM_{10} , O_3 y SO_2 .

Las medidas de riesgo más empleadas en estos estudios para evidenciar la asociación con la mortalidad fueron en primer lugar, el RR en 38,2% (13 de 34) de las investigaciones, seguido de un 26,5% que reportaron como medida el porcentaje (%) de incremento en la mortalidad, en la misma proporción (26,5%) se presentaron medidas como ER, tasa de incidencia relativa (TIR), porcentaje de cambio en el riesgo y muertes evitables. En menor medida, los estudios reportaron el porcentaje de incremento en el riesgo.



Tabla 5. Resultados principales de mortalidad en estudios de series de tiempo

(n=20)*

Autor/año	Contaminante	Exposición	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística IC 95%
César, et al (2014)	NOx	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por enfermedad respiratoria	RR: 1,035 (Lag 2)	1,008; 1,063
				RR: 1,064 (Lag 3)	1,017; 1,112
Riojas, et al (2014)	PM10	Disminución 20µg/m3	Mortalidad	Muertes evitables: 2 306	1,707 ; 2,899
	O3	Disminución a 0,050ppm (98 µg/m3)		Muertes evitables: 389	219 ; 559
Blanco-Becerra, et al (2014)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por enfermedad respiratoria y cardiovascular en estrato bajo	% de incremento en riesgo : 0,76%	0,27 ; 1,26
			Mortalidad por enfermedad respiratoria y cardiovascular en estrato medio	% de incremento en riesgo: 0,58%	0,16 ; 1,00
Sacramento, et al (2011)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por enfermedad respiratoria	RR :10,01% en mujeres 3 días después de la exposición	1,81 ; 18,88
	O3	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por enfermedad respiratoria	RR: 9.37% en mujeres 3 días después de la exposición	1,72 ; 17,60
Romieu, et al (2012)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por EPOC	% Incremento en riesgo: 2,44%	1,36 ; 3,59
Yang, et al (2013)	CO	Incremento de 1µg/m3	Mortalidad No accidental:	% Incremento en evento: 0,97	0,77; 1,17
			Cardiovascular	% Incremento en evento: 1,01	0,73; 1,29
			Respiratoria	% Incremento en evento 0,89	0,27; 1,51
Kan, et al (2009)	SO2	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por enfermedad respiratoria	ER: 1,47	0,85 ; 2,08
Goggins, et al (2013)	O3	Incremento de 10ppb	Mortalidad por causas naturales	OR: 3,1	2,8 ; 5,3
Reyna, et al (2012)	CO	Aumento de los RIQ Aumento de	Mortalidad	↑ RR en el Invierno : 1,044	Invierno: 1,009 ; 1,079



		RIQ Invierno: 1,7 µg / m ³			
		Aumento de RIQ Verano: 0,4 µg / m ³		↑ RR en el Verano : 1,015	Verano: 0,99; 1,03
Cao (2012)	PM _{2,5}	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad Cardiovascular	% Incremento en evento: 3,1	1,6 ; 4,6
			Mortalidad Respiratoria	% Incremento en evento: 4,5	2,5 ; 6,4
Wong (2008)	NO ₂	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad	ER: 0,90 y 1,97	p ≤ 0,001
Yorifuji (2013)	PT	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad por Accidente cerebrovascular	RR: 1,014	1,002 ; 1,026
			Mortalidad por Hemorragia intracerebral	RR: 1,030	1,004 ; 1,056
			Mortalidad por Accidente cerebrovascular isquémico	RR: 1,016	1,003 ; 1,030
Vanos (2014)	CO	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad por causa respiratoria	RR: 1,188	1,095; 1,290
Meister (2012)	PM _{10-2,5}	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad	% Incremento en evento: 1,69	0,21 ; 3,17
Pattenden (2010)	O ₃	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad por todas las causas	TIR: 1,071	1,050 ;1,093
Atkinson (2010)	PM ₁₀	Aumento de 10µg / m ³	Mortalidad	RR : 1,40	0,5 ; 2,4
Geng (2013)	PM _{2,5}	Incremento de 41,8µg/m ³	Mortalidad total	% Incremento en evento: 2,4	0,5 ; 4,3
			Mortalidad cardiovascular	% Incremento en evento: 3,3	0,4 ; 6,1
López- Villarrubia (2010)	PM ₁₀	Incrementos de 10µg/m ³	Mortalidad	% Incremento en evento: 4,9 2 a 5 días después de la exposición	1,1 ; 8,8
			Mortalidad por todas las causas (Orgánica)	RR : 1,027 3 días después de la exposición	1,014 ; 1,041
Jiménez (2010)	SO ₂	Incrementos de 10µg/m ³	Mortalidad circulatoria	RR : 1,040 3 días después de la exposición	1,017 ; 1,063
			Mortalidad respiratoria	RR: 1,035 Con presencia de arenas del Sahara , un día después de la exposición	1,009; 1,061
Lopez- Villarrubia (2012)	PM ₁₀	Incrementos de 10µg/m ³	Mortalidad general por enfermedades respiratorias	% Incremento en evento: 7,4	1,5 ; 13,7



Referencias: (97,107,109,110,112,115,124,127,129,130,133,136,139,146,149,156,159,171–173)

- * Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.
- La mortalidad más frecuente fue por causas generales, seguida por causas específicas, fundamentalmente de tipo respiratoria y cardiovascular, asociadas en mayor medida a un incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} . Estas relaciones se presentaron para estudios de población en general y en una pequeña proporción para adultos mayores, evidenciando entre sus resultados más altos el estudio de López- Villarubia realizado en Islas Canarias que reportó un incremento en el 7,4% (IC 95% :1,5 ; 13,7) en la mortalidad por enfermedad respiratoria (110) y el estudio de Sacramento realizado en Rio de Janeiro que reportó un RR: 10.01 (IC 95%: 1,81; 18,88) en mujeres, 3 días después de la exposición (149).
- Ozono y $\text{PM}_{2,5}$ también presentaron relaciones importantes con este tipo de evento. En el estudio de Sacramento publicado en 2011 se reportó que el incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de O_3 se asoció a mortalidad por enfermedad respiratoria en mujeres con un RR: 9.37 (IC 95%: 1,72; 17,60) 3 días después de exposición (149), mientras el estudio de Goggins et al (124) encontró una OR de 3,1 (IC 95%: 2,8; 5,3) en mortalidad por causas naturales asociado al incremento de 10ppb de O_3 entre población en general. Respecto al $\text{PM}_{2,5}$ se ha reportado asociaciones importantes con mortalidad por enfermedad cardiovascular, evidenciándose entre los más altos resultados los reportados por el estudio de Cao et al realizado en China, con un incremento de 3,1% (IC 95%:1,6; 4,6) (127).
- Los periodos de estudio para los eventos de mortalidad fueron en su mayoría entre uno y diez años, los tiempos superiores llegaron hasta 19 años. La estacionalidad tuvo importancia en uno de los estudios que consideró el aumento en riesgo de mortalidad mayor en invierno que en verano, sin embargo llama la atención que sólo una de las investigaciones referidas a mortalidad haya tenido en cuenta dicho factor, caso contrario ocurrió con los rezagos o días de retraso en la exposición, que se tuvo en cuenta para los resultados en la mayoría (88,2%) de los estudios referidos a mortalidad. Los incrementos en el riesgo de mortalidad se evidenciaron con mayor frecuencia desde el mismo día de la exposición y un día después (12 estudios), y en menor proporción a partir de dos días después de la exposición.

Asistencia a servicios de salud

Después de la mortalidad, la asistencia a servicios de salud fue uno de los eventos más frecuentes asociado a la contaminación atmosférica entre los estudios de series de tiempo. El 48,6% de los eventos correspondieron a hospitalización, seguido por visitas a los servicios de urgencias en un 37,8%, visitas a los servicios de consulta externa en un 10,8% y finalmente un 2,7% correspondiente al recuento de procedimientos de nebulizaciones e inhalaciones. Las enfermedades más atendidas en los servicios de salud fueron de tipo cardio-respiratorio (n=30), cerebrovascular (n=6), cardiovascular (n=4), neurológicas (n=1) y diabetes (n=2).



Las enfermedades respiratorias se relacionaron en mayor medida con un incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a tres principales contaminantes, PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$ y O_3 , presentándose en un 37,8% en población pediátrica, que fue el grupo poblacional más estudiado en estos eventos después de la población general y adulta (43,2%). Los resultados con mayor relevancia (Tabla 6) establecieron diferentes medidas de asociación entre la exposición y los eventos en salud, estas correspondieron en 56% a RR, 28% a porcentaje de incremento en la frecuencia de presentación del evento, y 16% utilizaron coeficientes beta (β), ER e incremento en rango intercuartil.



Tabla 6. Resultados significativos de asistencia a servicios de salud en los estudios de series de tiempo

(n=25)*

Autor	Contaminante	Variación del contaminante	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística (95%)
Jasinski, et al (2011)	PM10	Incremento RIQ 36,1µg/m3	Hospitalización por enfermedad respiratoria	% Incremento en evento:9,6	3 ; 16,1
	O3	Incremento RIQ 46,7µg/m3		% Incremento en evento: 2,4	0,1 ; 4,7
Moura, et al (2008)	O3	Incremento 10µg/m3	Admisiones hospitalarias pediátricas por neumonía: Vías respiratorias altas	RR : 1,40	0,03 ; 2,79
			Admisiones hospitalarias pediátricas por neumonía: Vías respiratorias bajas	RR : 2,65	0,69 ; 4,64
Moura, et al (2009)	PM10	Incremento en 10µg/m3	Visitas pediátricas debido a síntomas bronquiales obstructivos (Menores de 2 años)	RR: 6,53	1,78 ; 11, 51
Arbex, et al (2009)	PM10	Incremento RIQ 28,3µg/m3	Visitas a emergencias por EPOC	% Incremento en evento : 18,6	3,8 ; 35,5
	SO2	Incremento RIQ 7,8 µg/m3		% Incremento en evento : 16,3:	0,7 ; 34,3
	CO	Incremento RIQ 1,3ppm		% Incremento en evento: 12,8	2,2 ; 24,6
Bottoni, et al (2014)	PM10	Incremento 10,49µg/m3	Admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria.	RR : 1,03	1,001 ; 1,090
	SO2	Incremento en 10µg/m3		RR : 1,04	1,010 ; 1,080
	O3	Incremento en 10µg/m3		RR : 1,08	1,003 ; 1,093
	CO	Incremento en 10µg/m3		RR : 1,05	1,002 ; 1,071
	NO2	Incremento en 10µg/m3		RR : 1,03	1,010 ; 1,040
Carnesecca, et al (2012)	PM10	Incremento 41,3µg/m3	Procedimientos mensuales de nebulización e inhalación.	1β Modelo 1 : 0,0095 1β Modelo 2: 0,0053	0,003 ; 0,015 0,002 ; 0,013
Vieira, et al (2016)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Hospitalizaciones por neumonía	RR : 1,15	1, 06 ; 1,25
	NO2			RR : 1,08	1,1 ; 1,14
Sousa, et al (2012)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Hospitalizaciones de emergencia por enfermedad respiratoria	ER : 2,265 (Menores de un año)	P = 0,0001
				ER: 2,051 (1 a 5 años)	P = 0,0036
				ER : 1,536 (Menores de un año)	P = 0,2885
				ER : 2,461	P = 0,0346



			(Mayor o igual a 65 años)		
Fraga, et al (2011)	O3	Incremento de 10µg/m3	Urgencias hospitalarias pediátricas (ERV)	RR : 1,15	1,01; 1,29
			Admisiones hospitalarias pediátricas (HA)	RR : 1,42	1,02 ; 1,97
Almeida, et al (2015)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria	% Incremento en evento : 0,8 - 1,6	p < 0,05
Xu, et al (2013)	O3	Incremento de 10µg/m3	Visitas al departamento de emergencias por Influenza pediátrica	RR : 1,28	1,25 ; 1,31
Yap, et al (2013)	PM2,5	Incremento de 10µg/m3	Hospitalizaciones por condiciones respiratorias	RR : 1,07	1,06 ; 1,8
Strickland, et al (2014)	CO	Incremento RIQ 0,23 ppm	Visitas pediátricas a emergencias por asma	RR : 1,023	1,010 ; 1,036
Strickland, et al (2011)	O3	Incremento de 10ppb	Visitas de pacientes ambulatorios por asma	RR : 1,063	1,033 ; 1,094
Romero, et al (2015)	PM2,5	Reducción de 10µg/m3	Admisiones hospitalarias por bronquiolitis	Coficiente β: 0,0099	p: 2,01
			Admisiones hospitalarias por asma	Coficiente β:0,0073	p :2,40 con p<0,10
			Admisiones hospitalarias por neumonía	Coficiente β:0,019	p: 2,81
			Admisiones hospitalarias por bronquitis y otras causas	Coficiente β:0,057	p: 1,2
Nardocci, et al (2013)	PM10	Incremento de 10 µg/m3	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria	↑RR: 5,7% para respiratorias 5 años.	3,80 ; 7,51
Umbelino de Freitas, et al (2016)	PM10	Incremento de 10 µg/m3	Admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria; enfermedad cardiovascular	RR: 1,52	-1,85; 5,02
	Rezagos 0 a 5 días			RR: 9,67	7,54-11,84
	O3			RR: 1,93	0,93; 2,95
	Rezagos 0 a 5 días			RR: 1,36	1,34; 6,35
Kloog, et al (2012)	PM2,5	Incremento 10µm/m3	Admisiones hospitalarias por enfermedades respiratorias	% incremento en evento: 4,22	1,06; 4,75
			Admisiones hospitalarios y Diabetes	% incremento en evento: 6,33	3,22; 4,59
Gass, et al (2015)	NO2	Concentración percentil 40: ≤ 21 ppb	Visitas por asma	RR: 1,6	1,02;1,09
Qiu, et al (2014)	PM10-2,5	Incremento de 10µm/m3	Admisiones hospitalarias de emergencia: Neumonía	RR: 1,76	0,65; 2,88
Guo,et al (2014)	SO2	Incremento de 10µm/m3	Visitas ambulatorias por Bronquitis Aguda	% incremento en evento: 11,12% Día 6	10,76, 11,4
	NO2			% incremento en evento: 4,84% Día 6	4,49; 5,18
Zanobetti, et al	PM2,5	Incremento de	Admisiones hospitalarias de	% incremento en	1,34 ; 2,45



(2009)		10µm/m3	urgencia por causas cardíacas (ECV)	evento: 1,89	
			Admisiones hospitalarias de urgencia por Infarto de miocardio (IM)	% incremento en evento: 2,25	1,10 ; 3,42
			Admisiones hospitalarias de urgencia por Insuficiencia cardíaca congestiva	% incremento en evento: 1,85	1,19 ; 2,51
Dales (2009)	SO2	Incremento RIQ 6,20ppb	Hospitalizaciones por Cefalea (Causa específica)	RR:1,113	1,020 ; 1,215
	NO2	Incremento RIQ 28,97ppb	Hospitalizaciones por Cefalea	RR:1,123	1,062 ; 1,188
	CO	Incremento RIQ 1,15ppm	Hospitalizaciones por Cefalea (Causa específica)	RR:1,113	1,020 ; 1,215
	PM10	Incremento RIQ 37,79µg/m3	Hospitalizaciones por Cefalea	RR: 1.062	1,018 ; 1,108
	PM2,5	Incremento RIQ 1,519µg/m3	Hospitalizaciones por Cefalea (Migraña)	RR: 1.096	1,042 ; 1,152
	O3	Incremento RIQ 37.79µg/m3	Hospitalizaciones por Cefalea (Migraña)	RR: 1,167	1,080 ; 1,261
Carlsen, et al (2013)	O3	Incremento de 10µm/m3	Visitas a emergencias por accidente cerebrovascular o causas cardiorrespiratorias	† IQR: 5,3%	2,5 ; 8,1
Hori (2012)	SO2	Incremento de 1 ppb	Visitas a emergencias por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.	%Incremento en evento: 18,9% Rezagos de 0 a 3 días	4,98; 34,66

Referencias:(37,98,101,106,113,114,116,117,138,142–145,147,150,151,153,154,158,160,161,163–165,168)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.

El incremento de 10µg/m3 en la concentración de O3 tuvo las asociaciones más significativas e evidenciaron riesgos relativos importantes para admisiones hospitalarias pediátricas por neumonía en las vías respiratorias altas con un RR:1.40 (IC95%: 0,03; 2,79) (144), y vías respiratorias bajas con un RR:2.65 (IC95% 0,69; 4,64). El estudio realizado por Fraga et al (168) encontró un RR:1,15 (IC 95%: 1,01; 1,29) para urgencias por enfermedad respiratoria en niños y adolescentes a través de un RR: 1,42(IC 95%: 1,02-1,97) para el mismo evento pero evidenciado en admisiones hospitalarias. El incremento de 10µg/m3 de O3, también se asoció a visitas a emergencias por influenza pediátrica con un RR: 1,28 (IC 95%: 1,02; 1,97)(98).

Para PM2,5 sólo un estudio mostró resultados significativos correspondiente al reportado por Yap, et al (160) con un RR: 1,07 (IC95%: 1,06 ; 1,8) en admisiones hospitalarias por enfermedad respiratoria debido a un incremento de 10µg/m3 en el contaminante. Igualmente se encontraron relaciones de CO con exacerbaciones de Asma y EPOC, siendo significativo el incremento de 12,8% de visitas a emergencia por ésta causa (IC95%:2,2 ; 24,6) debido a un aumento en RIQ de 1,3ppm del contaminante (156). Otro de los contaminantes asociados fue el NO2 con hospitalizaciones por neumonía, pero sus resultados no presentaron mayor significancia estadística (154).



El 59,5%(22 de 37) de los estudios de este tipo contemplaron en sus resultados los rezagos en la exposición antes de la aparición del evento, estos retrasos se tuvieron en cuenta desde 0 hasta 7 días, y en un caso particular desde 0 a 30 días, dentro de éstos, el rango más empleado fue de 0 a 5 días y 0 a 2 días, las asociaciones más significativas comenzaron a presentarse en la mayoría de los estudios desde el mismo día de la exposición hasta 3 días después de presentación del evento.

Morbilidad

La morbilidad fue estudiada en el 9,0% (7 de 78) de las investigaciones de series de tiempo, esta correspondió a diferentes eventos de los cuales tres estudios determinaron eventos ginecobstétricos, los cuatro restantes investigaron enfermedades cerebrovasculares (n=1 estudio), neurológicas (n=1) y respiratorias (n=1).

Los eventos ginecobstétricos aludieron a nacimientos prematuros, bajo peso al nacer y muerte fetal tardía, ésta presentó asociaciones significativas con O_3 y $PM_{2,5}$ que se evidenció con un RR: 1,155 (IC95% 1,013; 1,126) para cada uno de los anteriores contaminantes (174). Solo un estudio asoció de manera significativa el O_3 con accidente cerebrovascular, cuya ocurrencia fue medida en 24 horas después de la exposición, encontrando en un intervalo de tiempo de 4 horas un OR: 1,515 (IC95% 1,172; 1,959).

En cuanto a los eventos respiratorios, sólo un estudio pretendió establecer la salud respiratoria en pacientes con EPOC y su relación con diferentes contaminantes, sin embargo, los resultados no fueron significativos en términos estadísticos. La morbilidad por eventos neurológicos evidenció una relación importante entre la exposición a NO_2 y casos de epilepsia, encontrando un incremento de 3,17% (IC 95%1.41, 4.93) debido a un aumento de $10\mu g/m^3$ del contaminante.

Finalmente, uno de los estudios referidos a morbilidad, presentó el desenlace de la exposición a PM_{10} a través del ausentismo escolar como un indicador de afectación a la salud en una población de niños; sus resultados evidenciaron un RR: 2,5% (IC95%: 1,1-4,0%) de ausentismo escolar por el aumento de $10 \mu g/m^3$ en la concentración media de 5 días del contaminante.

4.5 Estudios de cohortes

4.5.1 Características generales

La característica fundamental de este tipo de estudios es que los sujetos de investigación son elegidos de acuerdo a la exposición de interés; en este caso la población se elige en función de un nivel diferencial de concentración de contaminantes, estableciéndose un grupo con menor y mayor exposición a la contaminación. Estos grupos son seguidos en el tiempo (meses o años) lo cual permite evaluar la exposición a largo plazo y su relación con eventos de tipo crónico(175).



Los estudios de cohorte se han utilizado para establecer la ocurrencia de eventos nuevos entre los grupos de individuos con diferente grado de exposición, permitiendo establecer la incidencia de la enfermedad o del evento, así como el peso específico de la exposición sobre su ocurrencia; es un diseño que permite establecer el riesgo individual asociado a la exposición(175).

El 33,8% (22 de 65) de los estudios de cohorte revisados se realizaron en países Europeos, 30,8% (20 de 65) en países Americanos, 26,2% (17 de 65) en países Asiáticos, y 1,5% (1 de 65) en Oceanía (Tabla 7).

Tabla 7. Características generales de los estudios de cohorte seleccionados

(n=65)

Autor	Período de estudio	Sitio de estudio	Muestra	Tipo de cohorte	Contaminantes	Evento en Salud
Rodríguez, et al	2007-2008	Bucaramanga-Colombia	768 Niños	Niños, <7años	PM10	Síntomas respiratorios
Alves de Oliveira, et al	2008	Latinoamérica/Río de Janeiro (Brasil)	221 Individuos	Niños, 6 a 14 años	PM2,5	Asma
Korek, et al	1992-2011	Europa/Estocolmo (Suecia)	22,587 individuos (4 Cohortes)	No específica, Edades diferentes dependiendo de la cohorte.	PM10	Mortalidad por accidente cerebrovascular
Zhang, et al	2011-2013	Asia/Wuhan (China)	105988 recién nacidos vivos, nacidos muertos y muertes fetales 87.975 mujeres con datos de exposición semanal	Recién nacidos vivos o muertos, y mujeres, No discrimina edades entre la población escogida	PM2,5 , PM10	Defectos cardiacos congénitos
Gale, et al	2000-2008	Angloamérica/Fresno, California (Estados Unidos)	315 Individuos	Niños, 6-11 años	Hidrocarburos Policíclicos PAH456, Hidrocarburos Policíclicos phenanthrene	Sibilancias en asma
Weuve, et al	1995-2001	Angloamérica/11 Estados de EE.UU.	19409 enfermeras	Enfermeras pertenecientes al Nurses' Health Study (NHS), 70 a 81 años	PM2,5 , PM10-2,5	Declive cognitivo
Stafoggia, et al	1997- 2007	Europa/ 11 países de Europa	99.446 participantes 11 cohortes	Población en general, Todas las edades,	PM2,5	Eventos cerebrovasculares
Reding, et al	2003-2013	Angloamérica/ Estados Unidos	47,591 mujeres, de las cuales 1,749 desarrollaron cáncer de mama.	Base poblacional del Estudio de la Hermana (The Sister Study): una cohorte de 50.884 mujeres de los EE.UU. entre las edades de 35-	PM2,5, PM10, NO2	Cáncer de mama



74 cuya hermana tenía
cáncer de mama,
participantes inscritos de
8 / 2003-7 / 2009. 35-74
años

Kim, et al	2000-2012	Angloamérica/ Estados Unidos	5488 individuos	hombres y mujeres, Entre 45 y 84 años	PM2,5	Aterosclerosis Subclínica: Espesor de la íntima-media de la carótida
Kyun, et al	2000-2012	Angloamérica/ Estados Unidos	5839 Individuos	hombres y mujeres, Entre 45 y 84 años	PM2,5, NOX	Diabetes Mellitus Tipo 2
Young, et al	2003-2013	Angloamérica/ Estados Unidos	254 casos de asma, 1.023 de sibilancias y 1,559 de tos crónica.	Base poblacional del Estudio de la Hermana (The Sister Study): una cohorte de 50.884 mujeres de los EE.UU, cuya hermana tenía cáncer de mama. 53 a 74 años	PM2,5, NO2	Asma, tos y sibilancias
Lazarevic, et al	2006-2011	Oceanía/ Australia	26,991- 3 Cohortes	Mujeres, >=37 años	NO2	Estado de salud autoreportado: Diabetes mellitus, enfermedad cardiaca, hipertensión, accidente cerebrovascular, asma y EPOC
Shane, et al	2003-2007	Angloamérica/ California (Estados Unidos)	20,150 personas	hombres y mujeres, Todas las edades	PM2,5	Declive cognitivo en accidente cerebrovascular
Chen, et al	2005-2006	Angloamérica/ California (Estados Unidos)	1403 Individuos	Mujeres, 65-80 años	PM2,5	Neurotoxicidad en la estructura cerebral
Dong, et al	1998-2009	Asia/ Shenyang, China	13.000 sujetos	Población de 5 distritos urbanos de Shenyang, No específica	PM10, NO2, SO2	Mortalidad por enfermedad respiratoria
Fischer, et al	2004-2011	Europa/ Holanda (países bajos)	7.2 18.363 individuos	Población general, Individuos de ≥ 30 años de edad	PM10, NO2	mortalidad por enfermedades circulatorias
Guo,et al	1990-2009	Asia/	368.762 casos de cáncer de pulmón	Adultos, Se estratificó la incidencia de cáncer de edad (30-34 años, 35-39 años, 40-44 años, 80-84 años, y 85p años) para cada comunidad.	PM2,5, O3	Incidencia de cáncer de pulmón
Puett,et al	Desde 1976 a 2010	Europa/ EEUU	103.650 participantes	Mujeres, De 35 a 50 años	PM10, PM2,5, PM10-2,5	Cáncer de pulmón
Hertel, et al	2000-2003	Europa/ Ruhr en Alemania	4.814 participantes	Adultos, 45 a 75 años	PM10, PM2,5	Inflamatorias sistémicas.
Jedrychowski,	No lo reporta	Europa/ Ciudad de	Se incluyeron	Niños y mujeres,	PM2,5	Infecciones



et al	el estudio	Cracovia.	214 pacientes	Mujeres 18 y 35 años de edad y niños de 5 años de edad		bronco-pulmonares
Johannson, et al	2001-20010	Asia/ Seúl, Corea del Sur	Se incluyeron 436 pacientes	Población general, Todas las edades	O3, NO2, PM10, CO, SO2	Exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática
Hernández-Cadena, et al	2005	Latinoamérica/ Ciudad de México	85 Individuos	Niños, 7-12 años	O3	Síntomas de asma con cambios por uso de broncodilatadores
Sarnat, et al	2008	Latinoamérica/ Frontera México-Estados Unidos (El Paso-Texas Y Ciudad Juárez-México)	15 niños por cohorte=60	Niños, 6 a 12 años	NO2, PM2,5, PM10 y PM10-2,5	Inflamación pulmonar con síntoma de asma
Atkinson, et al	2003-2007	Europa/ Inglaterra	812.063 pacientes de 40-89 años	Población general, 40-89 años	PM10, PM2,5, SO2, NO2, O3	EPOC
Berhane, et al	2006-2008	Angloamérica/ California	1.211 escolares de 8 comunidades del sur de California	Niños escolarizados, 5 a 7 años	NO2, PM2,5, PM10, O3	Cambios longitudinales en el óxido nítrico exhalado (FeNO)
Jovanovic, et al	1993-2009	Europa/ Copenhague y Aarhus-Dinamarca	52.061 personas	Población adulta mayor, 50-64 años de edad	NO2	Mortalidad
Coogan, et al	1995-2011	Angloamérica/ EE.UU	43.003 mujeres	Mujeres negras, 30 años o más	NO2	Diabetes tipo 2
Dong, et al	2008-2009	Asia/ Shenyang, Dalian, Anshan, Fushun, Benxi, Liaoyang y Yingkou en la provincia de Liaoning-China	31.049 niños	Niños, 2 a 14 años	PM10, NO2, SO2, O3	Síntomas respiratorios y asma
Hwang, et al	2002-2006	Asia/ Kaohsiung, Taiwán-China	522 distritos del área metropolitana de Seúl.	Población en general, No específica	PM10	Tuberculosis
Tsai, et al	2006-2008	Asia/ Taipei, Taiwán-China	No Aplica	Población en general, No específica	SO2, PM10, NO2, O3, CO, PM2,5	Mortalidad diaria
Tsai, et al	2000-2006	Asia	No Aplica	Población en general, No específica	SO2, PM10, NO2, O3, CO	Arritmia cardíaca
Ranzi, et al	2003 - 2004	Europa/ Italia	672 recién nacidos	Niños, 0 a 7 años	NO2	Asma; Sibilancia; Tos y Otitis
Yamazaki, et al	2005- 2010	Asia/ Japón	10.169 escolares	Niños, 6 a 9 años	NOx	Asma



Fang, et al	2006-2010	Angloamérica/ Estados Unidos	3821 Individuos	5502 residentes en Boston participantes de la BACH, 30-79	PM2,5	Reducción de las horas de sueño
Pinault, et al	2000-2008	Angloamérica/ Canadá	299500 individuos	Participantes del estudio de salud de la comunidad canadiense CCHS, 25 a 90 años	PM2,5	Mortalidad: No accidental, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular y Cáncer de pulmón.
Sbihi, et al	1999-2009	Angloamérica/ Canadá	65 254 individuos	Niños, 0 a 10 años	NO, NO2, CO, O3, PM10, SO2	Asma
Tomczak, et al	1998-2006	Angloamérica/ Canadá	8248 individuos	Mujeres, 50 a 59 años	PM2,5	Cáncer de pulmón
Tonne C, et al	(1985-1988) (2002-2004) (2007-2009)	Europa/ Whitehall II (residentes del Gran Londres)	n = 2867 Individuos	Población general, Todas las edades	PM10, PM2,5	Función cognitiva
Lin, et al	2000 a 2009	Asia/ Taipei Metropolitan	Un millón de personas	Población general, Todas las edades	O3	Enfermedades respiratorias totales (CIE9 CM460e519), asma (CIE9 CM 493) y obstrucción crónica de las vías respiratorias (CIE9 CM 496)
Lindgren, et al	2005-2011	Europa/ Scania	7898 niños	Niños, El estudio fue limitado en el tiempo a los niños nacidos de julio de 2005	NOx	Asma
Meng J,et al	2000 y 2011	Asia/ Beijing	Aproximadame nte 50.000 muertes prematargas en Beijing	Adultos, Mayores de 30 años	PM2,5	Mortalidad
Puett, et al	1992-2002	Angloamérica/ Estados Unidos (Maine, Vermont, New Hampshire, Ohio, Pennsylvania, Maryland, Michigan, Massachusetts, Connecticut, Rhode Island, Nueva York, Nueva Jersey, Delaware).	121.700 mujeres enfermeras	Mujeres, Todas las edades	PM2,5, PM10-2,5	Mortalidad por todas las causas y enfermedad coronaria incidental mortal y no fatal ((ECC)
Zhengmin Qian Hung- Mo Lin, et al	1997- 1999	Angloamérica/ Los seis centros universitarios de atención ambulatoria están ubicados en seis	14.919 días- persona de observaciones en este estudio	Población general, 12 a 63 años	NO2, PM10, SO2, O3	Asma



		ciudades: Boston, Nueva York, Denver, Filadelfia, San Francisco y Madison, WI				
Steinvil, et al	2002 - 2009	Asia/ Israel	6.612 individuos (4.201 hombres y 2.411 mujeres)	Hombres y mujeres, Todas las edades	PM10, SO2, NO2, CO, O3	Aptitud cardiorrespiratoria
Jedrychowski, et al	No lo reporta el estudio	Europa/ Centro urbano de Cracovia	257 niños	Mujeres y Niños, mujeres entre 18 y 35 años de edad	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP)	Sibilancia
Maheswaran, et al	1995 -2005	Europa/ Londres	Poblacional	Población General, Todas las edades	NO2, PM10	Accidente cerebrovascular
Perez L, et al	2003	Europa	Poblacional	Niños, 0-17 años	PM10, NO2	Morbilidad asma
Raaschou-Nielsen, et al	1991-2000	Europa/ Copenhague y Aarhus	Poblacional	Población General, Todas las edades	PM10, PM2,5, PM10-2,5, NOx	Cáncer de pulmón
Raaschou-Nielsen, et al	1971 - 2006	Europa	351 casos de cáncer de pulmón	Población General, Todas las edades	NOx	Cáncer de pulmón.
Schikowski, et al	2008-2011	Europa/ Copenhague o Aarhus	Poblacional	Jóvenes, 20 años	NO2, NOx, PM10, PM2,5	EPOC
Sørensen M, et al	1987 a 2009	Europa/ Copenhague o Aarhus	1999 casos de accidente cerebrovascular	Población General, 50 a 64 años	NOx, NO2	Accidente cerebrovascular
Bentayeb M, et al	1989 a 2013	Europa/ Francia	20.327 adultos	Población General, Todas las edades	PM10, PM10-2,5, PM2,5, NO2, O3, SO2	Mortalidad
Faustini, et al	2005-2009	Europa/ Roma	145.681 sujetos	Adultos, ≥ 35 años	PM10, PM2,5, NO2, O3	Mortalidad
Sourangsu Chowdhury, et al	2001 - 2010	Asia/ India	Poblacional	Población general, Todas las edades	PM2,5	Mortalidad
Chung, et al	2007 - 2011	Asia/ Taiwan	23.103 niños	Niños, 0-6 años	CO, NO2, O3, PM10, SO2	Rinitis alérgica (AR)
Dong, et al	1997-2009	Asia/ Ahvaz	9,941 residentes	Adultos, ≥35 años de edad	PM10	Mortalidad
Goudarzi, et al	2011 - 2013.	Asia/ China	Poblacional	Población general, Todas las edades	SO2	Enfermedad respiratoria
Huynh, et al	1993-1997 1993-2001	Europa/ Dinamarca	4769 Individuos	Mujeres, 50 años o más	NOx, NO2	Riesgo de cáncer de mama. Densidad Mamográfica (MD) se definió como



							mixto/denso o graso.
Katanoda, et al	1984-1993 Exposición: período de 10 años antes de la encuesta inicial (1974-1983) y al siguiente período de diez años (1984-1993)	Asia/ Miyagi (ciudad de Sendai y ciudades de Wakuya / Tajiri), Aichi (ciudad de Nagoya e Inuyama) y Osaka (ciudad de Osaka y ciudades de Noriz, Kanan y Kumatori)-Japón	63520 Individuos	Población en general, No definida	SO2, NO2, PM2,5		Mortalidad por cáncer de pulmón y enfermedades respiratorias
Shruthi Mahalingaiah, et al	1993-2007	Angloamérica/ Estados Unidos	85251 Individuos	Mujeres enfermeras, 25 a 42 años de edad	PM10, PM2,5, PM10-2,5		Leiomiomas uterinos
Zanobetti, et al	1985-1999	Angloamérica/ EEUU		Adultos, Mayores de 65 años	PM10		Supervivencia en pacientes con EPOC
Zeger, et al	2000-2005	Angloamérica/ EEUU		Adultos, Mayores de 65 años	PM2,5		Mortalidad
Cortez-Lugo, et al	2000	Latinoamérica/ Ciudad de México-México	29 personas	Adultos, Mayores de 40 años	PM2,5		Síntomas respiratorios en pacientes con EPOC
Linares, et al	2004 - 2005	Latinoamérica/ Salamanca-México	500 niños	Niños, 6 a 14 años	O3, PM10, SO2, NO2		Síntomas respiratorios (sibilancias, rinorrea, eczema, infección respiratoria, disnea y hospitalización secundaria a infección respiratoria aguda). La atopia fue considerada en el caso de diagnóstico previo de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica.
Forns, et al	2012-2013	Europa/ Barcelona-España	2897 niños	Niños de 39 escuelas de Barcelona, 7-11 años	NO2		Trastornos de comportamiento (Ejemplo: TDAH- Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad)

Referencias: (70,122,176–238)

Los principales contaminantes reportados en los distintos estudios de cohorte, de acuerdo al número de investigaciones fueron: PM2.5 (n=33), NO2 (n=31), PM10 (n=29), O3 (n=19), SO2 (n=13), NOx (n=9), CO



(n=6), PM10-2,5 (n=6), PAH (n=3) y NO (n=1). Para cada uno de éstos se evaluó su comportamiento en el tiempo en relación a los eventos en salud.

En 54,5% de los estudios (38 de 65) los datos acerca de la exposición se tomaron estableciendo una aproximación a nivel individual a través de modelaciones principalmente de precisión geográfica, por lo cual se usaron de manera más frecuente modelos de dispersión LUR, modelos Kriging, predictores espaciales y modelos de transporte químico; el 32,3% (21 de 65) de los datos sobre la exposición se obtuvieron de las redes de calidad del aire de los sitios de estudio, y el 9,2% (96 de 65) restante empleó la medición directa a nivel individual.

El 44,6% de los estudios investigaron la influencia de los cambios en las concentraciones de los contaminantes en unidades de tiempo anuales, 39,4% en unidades diarias, también se presentaron promedios horarios (4,6%), mensuales (4,6%), y semanales (3%) para el caso de dos investigaciones que estudiaron NO₂. En menor proporción se establecieron unidades de medición octohorarias para el caso de un estudio sobre O₃ y mediciones cada 12 días de PM_{2,5} para otro estudio.

Para el análisis de la relación de los contaminantes y eventos en salud se realizaron ajustes por co-variables que podrían influir o confundir los resultados de la correlación. El 48,5% de las co-variables fueron de tipo meteorológico, en mayor proporción temperatura y humedad relativa, unidas a estas se encontraron variables espaciales y geográficas en un 13,8%, que se relacionaban con la ubicación geográfica, la proximidad a carreteras y espacios con alto flujo vehicular; también se usaron variables referidas a exposición a factores de riesgo específicos como el tabaquismo (3,1%) y de tipo temporal (1,5%); en el 32,3% de las investigaciones no se reportó el uso de co-variables de ajuste para la exposición a los contaminantes.

La variación en la concentración de los contaminantes presentó en estos estudios como un asunto que se relaciona directamente con el impacto en salud, dicha variación en 95,4% de los estudios se estableció como un incremento o disminución de la concentración del contaminante, esta se asumió fundamentalmente de dos maneras, una de ellas, como una unidad de concentración de los contaminantes y la otra como un valor dentro de un rango intercuartil; el 4,6% restante de los estudios presentó una variación para la concentración de los contaminantes con valor específico, este como resultado de promedios de concentración y niveles de variación definidos previamente definidos en la investigación. En un estudio, la variación de concentración del contaminante se definió a partir del valor en el percentil 90, producto de la diferencia entre los valores diarios sucesivos del contaminante, que en este caso fue NO₂.

El 26,2% de las cohortes estudiadas fueron de base poblacional general, seguidas de un 23,1% de cohortes pediátricas que incluían recién nacidos vivos o muertos, y que en algunos casos se combinaron con población de sexo femenino (4,6%), de igual manera el 29,2% de los estudios indagaron por cohortes de adultos y adultos mayores, 12,3% fueron investigaciones exclusivamente en mujeres y 4,6% (3 estudios) se enfocaron en poblaciones con características específicas, dos estudios en poblaciones ocupacionales y uno en poblaciones étnicas (Latinoamericanos y Afrodescendientes).

Debido a que este tipo de estudios se eligen generalmente para evaluar los efectos a mediano y largo plazo de las exposiciones ambientales, los tiempos de observación no son cortos(239). En las cohortes estudiadas los tiempos de observación oscilaron desde semanas hasta más de 20 años. El 63,6% de las



investigaciones analizaron cohortes por más de un año y menos de diez, 16,7% fueron cohortes con seguimiento de más de 10 años hasta 20, 6,6% cohortes con tiempos de seguimiento menores a un año, 6,1% seguidas por un año, y 3,1% correspondió a cohortes con un tiempo de seguimiento mayor a 21 años.

Para establecer la relación entre la exposición y los eventos en salud, se emplearon diferentes metodologías de análisis estadístico, entre las más empleadas se encontraron las regresiones lineales y los modelos de riesgos proporcionales de Cox, por lo cual la medida de asociación epidemiológica principalmente reportada fue el Hazard ratio (HR) en el 29,2% de los estudios, principalmente asociados a mortalidad y eventos cerebrovasculares; de igual manera se emplearon medidas como RR (10,8%), OR(26,2%), porcentajes de incremento en los eventos en salud (7,7%), y otras medidas como tasa de incidencia y riesgos establecidos a partir del evento en salud estudiado.

Los eventos en salud más estudiados fueron los referidos a morbilidad que correspondieron a un 78,5% (51 de 65) de los estudios, en la cual los eventos respiratorios representaron el 52,9%, seguidos de un 11,8% de la morbilidad por cáncer, entre los que se agruparon cáncer de pulmón, leucemia y de mama, en un tercer lugar se encontraron eventos asociados a enfermedades mentales (7,8%) y en menor medida se presentaron eventos cerebrovasculares (5,9%), ginecobstétricos (3,9%), neurológicos(3,9%), cardiovasculares (3,9%), eventos asociados a funciones metabólicas (5,9%), enfermedades inflamatorias (2%) y uno de los estudios indagó por morbilidad en múltiples eventos (5,9%).

El 25,5% (13 de 65) de los estudios de cohorte indagaron por mortalidad, 10,8% correspondían a mortalidad por causas generales y 9,2% a causas específicas, entre las que se agruparon mortalidad por accidente cerebrovascular (1 estudio), enfermedad respiratoria (1 estudio), enfermedad circulatoria (1 estudio), y en tres de estos estudios se investigó la mortalidad por la combinación de dos o más causas de las mencionadas.

A diferencia de los estudios ecológicos de series de tiempo, en las cohortes reseñadas en la investigación no se exploraron relaciones con la asistencia a servicios de salud, únicamente un estudio indagó la morbilidad por síntomas respiratorios unida a hospitalización secundaria por infección respiratoria aguda.

Teniendo en cuenta la frecuencia en que se presentaron algunos de los eventos, los numerales siguientes se enfocan los resultados más significativos de los mismos, que aludieron principalmente a mortalidad y eventos respiratorios crónicos.

4.5.2 Resultados de los principales eventos en salud

Morbilidad

El 53,8% (35 de 65) de los estudios de cohorte indagaron por eventos de morbilidad. En primer lugar las enfermedades más estudiadas fueron de tipo respiratorio, entre estas eventos crónicos de asma y algunos de sus síntomas (n=14 estudios), seguido de exacerbaciones de EPOC (n=4), fibrosis quística (n=1) e



incidencia de cáncer de pulmón (n=1). En cuanto a eventos agudos, se indagó por síntomas respiratorios (n=3) enfermedad respiratoria general (n=2), Infección broncopulmonar(n=1), rinitis alérgica (n=1) y tuberculosis(n=1).

Los contaminantes abordados en estos estudios fueron de mayor a menor frecuencia: PM_{2,5}, PM₁₀, SO₂, O₃, NO_x, NO₂, PM_{10-2,5}, CO, y PAHs, entre otros. Para establecer las relaciones entre el evento y los contaminantes, es importante mencionar que los estudios que daban cuenta por la morbilidad utilizaron en mayor proporción la variación en la concentración del contaminante mediante un incremento de la misma, en menor proporción se emplearon concentraciones diferentes al incremento de 10µg/m³ definidos previamente por cada uno de los estudios y variaciones en el porcentaje de la concentración (Tabla 8).



Tabla 8. Resultados de enfermedad respiratoria, estudios de cohorte

(n= 24)*

Autor/Año	Contaminante	Exposición	Tamaño de la muestra	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística (IC 95%)
Rodríguez, et al (2010)	PM10	Niveles por encima de 80µg/m3	768 niños	Síntomas respiratorios: Flema, tos, sibilancia, uso de inhalador	TIR: 1,13	1,03 ; 1,18
Young, et al (2014)	PM2,5	Incremento en RIQ: 3,6 µg/m3	254 casos de asma, 1.023 de sibilancias y 1.559 de tos crónica.	Sibilancias	OR: 1,17	1,07 ; 1,28
Puett , et al (2014)	PM10	Incremento de 10µg/m3	106350 mujeres	Cáncer de pulmón	HR: 1,04	0,95; 1,14
	PM2,5				HR: 1,06	0,91; 1,25
	PM10-2,5				HR: 1,05	0,92; 1,20
Jedrychowsk, et al (2013)	PM2,5	Incremento de 20g/m3	214 pacientes	Infecciones bronco-pulmonares	OR: 2,44	1,12; 5,36
Johannson, et al (2014)	O3	Incremento de 10µg/m3	463 pacientes	Exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar idiopática	HR: 1,57	1,09 ; 2,2
	NO2				HR:1,41	1,04 ; 1,91
Hernández Cadena, et al (2009)	O3	Variación de 16 ppb	No especifica	Síntomas de asma con cambios por uso de broncodilatadores	en el RIQ: 11% de descenso en respuesta post-broncodilatador	-23; -0,8
Sarnat, et al (2012)	NO2	12,3 ppb	4 cohortes de 60 niños	Inflamación pulmonar com síntoma de asma	en el RIQ: 3,8	1,5; 6,1
Hwang, et al(2014)	SO2	Incremento en RIQ: 0,3ppb	Población a mitad de año de 522 distritos	Tuberculosis	RR: 1,07	1,03; 1,12
Atkinson , et al (2015)	SO2	Incremento en RIQ: 2, 2 µg/m3	812.063 pacientes de 40-89 años	EPOC	HR: 1,07	1,03; 1,11
	NO2	Incremento en RIQ: 10,7 µg/m3			HR: 1,03	0,96; 1,11
	PM10	Incremento de 10µg/m3	Tos	OR: 1,30	1,10; 1,54	
			Flema	OR: 1,27	1,05; 1,54	
			Asma	OR: 1,27	1,10; 1,47	
SO2	Tos	OR: 1,25	1,05; 1,48			
	Flema	OR: 1,29	1,07; 1,55			
	Sibilancias	OR:1,20	1,04; 1,37			
	Asma	OR: 1,22	1,06; 1,41			
Dong, et al	NO2	Tos	OR: 1,40	1,19; 1,64		
		Flema	OR: 1,41	1,16; 1,71		



(2013)						
	O3			Asma	OR:1,27	1,03; 1, 56
Sbihi, et al (2016)	NO	Incremento en RIQ: 15,5 µg/m3	No especifica	Asma	OR:1,06	1,01;1,11
	PM10	Incremento en RIQ: 1,3 µg/m3	No especifica	Asma	OR :1,12 (Pre-scolares) OR: 1,18 (Escolares)	1,05; 1,19 1,07; 1,31
Tomczak, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 10µg/m3	8248 mujeres	Cáncer de pulmón	HR:1,34	1,10; 1,65
Jedrychowsk, et al (2015)	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP)	Concentraciones de 0,1 µg/m ³	257 niños	Sibilancias (Exposición posnatal)	OR: 1,61	1,16 ; 2,24
				Sibilancias (Exposición prenatal)	OR: 1,40	0,97 ; 2,03
Perez, et al (2010)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Población de personas de 0 a 17 años edad en 10 ciudades Europeas	Asma	HR: 1,28	1,11 ; 1,48
	N02				HR: 1,54	1,06; 2,18
Raaschou-Nielsen, et al (2010)	PM10	Incremento de 10µg/m3	17 cohortes	Cáncer de pulmón	HR: 1. 22	1,03; 1,45
	PM2,5	Incremento de 5µg/m3			HR: 1,18	0,96; 1,46
	PM10-2,5	Incremento de 5µg/m3			HR: 1,09	0,88; 1,33
Raaschou-Nielsen, et al (2011)	NOX	Incremento entre 17,2 - 21,8 µg/m3	351 casos de cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón	TIR: 1,13	0,84; 1,40
Chung HY, et al (2016)	Co	Incremento de 10µg/m3	23.103 niños de 0 a 6 años	Rinitis alérgica (AR)	OR: 1,75	1,21; 2,29
	NOX				OR: 1,94	1,41; 2,71
Goudarzi, et al (2016)	SO2	Incremento de 10µg/m3	Población de Ahvaz	Enfermedad respiratoria	RR: 1,01	1,006; 1,014
Guo, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 10µg/m3	368.762 casos de cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón	RR: 1,074	1,060, 1,089
	O3	Incremento de 10ppb			RR: 1,087	1,079; 1,095
Katanoda, et al (2011)	SO2	Aumento de 10 unidades en la concentración promedio	63,520 individuos	Cáncer de pulmón	HR: 1,15	1,06 ; 1,24
	NO2			Enfermedad respiratoria	HR: 1,43	1,33; 1,54



	NO2			Enfermedad respiratoria	HR: 1,16	1,12; 1,21
	PM2,5			Cáncer de pulmón	HR:1,23	1,09; 1,38
Zanobetti, et al (2008)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Poblacional	Supervivencia en pacientes con EPOC	HR:1,22	1,17; 1,27
	NOX	Incremento de 1 ppb	10.069 escolares de 6 a 9 años	Asma	OR:1,01	0,99; 1,03
Cortez Lugo, et al (2015)	PM2,5	Incremento de 10 µg/m3	29 adultos >40 años	Síntomas respiratorios de EPOC	% de incremento en evento: 33% en la tos	5%; 69%
					% de incremento de 23% de flema	2%; 54%
Linares, et al (2010)	O3				OR: 1,04	1,01; 1,07
	SO2	Incremento de 10µg/m3		Sibilancias como síntoma de asma	OR: 1,02	1,002; 1,04
	PM10		500 niños de 6 a 14 años		OR: 1,04	1,033; 1,06
	O3	Incremento de 10µg/m3		Infección respiratoria aguda	OR: 1,03	1,002; 1,6
	PM10				OR: 1,01	1,004-1,04

Referencias: (122,179,183–186,192–197,200,202,211,213,217,219,222,223,227,228,234,235)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.

Entre las asociaciones más significativas para PM_{2,5} se encontró la reportada por Tomczak et al que reportó en alrededor de 8000 mujeres un HR: 1,34, (IC95%: 1,10; 1,65) para cáncer de pulmón asociado al incremento de 10µg/m³ en la concentración del contaminante (219). Así mismo se han reportado asociaciones con eventos agudos, como el artículo de Jedrychowsk, et al que encontró un OR: 2,44 (IC95%: 1,12; 5,36) para infecciones broncopulmonares asociado al incremento de 20µg/m³ de PM_{2,5} (222), y estudio de Young que reportó el un OR:1,17 (IC95%: 1,07; 1,28) para la aparición de sibilancias asociado al incremento en RIQ de 3,6 µg/m³ del contaminante(209).

También se encontraron asociaciones importantes para PM₁₀ como el HR reportado para cáncer de pulmón de 1,22 (IC95%:1,03; 1,45) asociado al incremento de 10µg/m³ reportado Raaschou-Nielsen, et al, en un estudio en que se analizaron los resultado de 17 cohortes de ciudades europeas (228), y el HR:1,28 (IC95%: 1,11; 1,48) para asma reportado para el mismo incremento del contaminante reportado por Pérez, et en población pediátrica (240). En niveles de PM₁₀ por encima de 80µg/m³ Rodríguez, et al (192) encontró una TIR: 1,23 (IC95%: 1,03; 1,18) para síntomas respiratorios tales como flema, tos, sibilancia y uso de inhalador en una cohorte de niños; de la misma manera, para una cohorte de niños escolares se encontró para asma un OR: 1,16 (IC95%: 1,07; 1,31) por incremento en RIQ: 1,3 µg.m⁻³ (217).



En cuanto a los gases, hubo una relación importante entre los estudios de SO_2 con cáncer de pulmón, como el realizado por Katanoda et al, que reportó para el aumento en 10 unidades de la concentración promedio un HR= 1,22 (IC95%: 1,06; 1,24) (186). Para NO_2 Sarnat, et al (202) en 4 cohortes de 60 niños encontró un incremento en el RIQ: 3,8 (IC95%: 1,5; 6,1) en inflamación pulmonar como síntoma de asma; este mismo contaminante con un incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en su concentración reportó para una cohorte de personas de 0 a 17 años, un HR= 1,54 (IC95%: 1,06; 2,18) en asma (240); otro de los gases que presentó una relación importante fue el Nox con un evento agudo, como la rinitis alérgica donde se encontró un OR:1,94 (IC95%:1,41; 2,71) (193). Finalmente otro de los resultados importantes lo presentó la exposición pos natal a concentraciones de $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ de PAHs en relación con sibilancias que tuvo como resultado un OR= (IC95%: 1,16; 2,24) (234).

Seguido a los eventos respiratorios, los estudios de cohorte presentaron investigaciones relacionadas con cáncer (6 estudios), de las cuales 2 indagaron por el cáncer de mama asociado a material particulado PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$ y a gases principalmente Nox y NO_2 ; sin embargo, ninguno de éstos estudios presentó relaciones estadísticamente significativas. Los restantes 3 estudios dentro de ésta categoría encontraron relación de los contaminantes con el cáncer de pulmón, entre las más significativas fueron las presentadas por Tomczak, et al (219) y Raaschou, et al;(228); la primera evidenció un HR: 1,34 (IC95% 1,10;1,65) por un incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ en una cohorte de mujeres mayores de 50 años que fue estudiada durante 8 años, y la segunda asociación correspondió a una cohorte de base poblacional con período de observación de 9 años, cuya asociación más significativa fue un HR: 1,22 (IC95% 1,03;1,45) debido a un incremento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el PM_{10} .

Los demás estudios de cohorte referidos a morbilidad indagaron por enfermedades mentales (n=4 estudios) eventos de tipo cerebrovascular (n=3), alteraciones del metabolismo (n=3), eventos ginecobstétricos (n=2), enfermedades cardiovasculares (n=2), neurológicas (n=2), inflamatorias (n=1), y diversas causas de morbilidad combinadas (n=1). Entre estos estudios se establecieron relaciones importantes entre el material particulado tanto PM_{10} como $\text{PM}_{2,5}$, con leiomiomas uterinos en una cohorte de mujeres enfermeras entre 25 a 42 años de edad, también se destacaron asociaciones entre los contaminantes (material particulado) y gases como el NO_2 y Nox con eventos cerebrovasculares. Solo uno de los estudios concerniente a enfermedades mentales, en este caso trastornos en el comportamiento, estuvo asociado a NO_2 (Tabla 9).



Tabla 9. Resultados de otros eventos de morbilidad en estudios de cohorte

(n=6)*

Autor/Año	Contaminante	Exposición	Tamaño de la muestra	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística (IC 95%)
Stafoggia Massimo, et al (2014)	PM2,5	Incremento 5µg/m3	99.446 participantes 11 cohortes	Eventos cerebrovasculares	HR :1,19 HR :1,75	0,88; 1,62 1,30; 2,35
Maheswaran R, et al (2010)	NO2	Incremento de 10µm/m3	Poblacional	Accidente cerebrovascular	HR: 1,28	1,11;1,48
	PM10	Incremento de 10µm/m3			HR: 1,52	1,06;2,18
Sørensen M, et al (2014)	NOx	Incremento de 20µm/m3	1999 casos de accidente cerebrovascular	Accidente cerebrovascular	Tasas de incidencia. IRR: 1,02	0,98;1,07
	NO2	Incremento de 10µm/m3			Tasas de incidencia. IRR: 1,08	1,01;1,16
Forns, et al (2016)	NO2	Incremento en RIQ: 22.26 µg/m3	2897 Niños	Trastornos de comportamiento: Dificultades del comportamiento	↑ RIQ: 1,08	1,01; 1,16
				Trastornos de comportamiento: Déficit de Atención e Hiperactividad	↑ RIQ: 1,03	0,94; 1,13
Zhang, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 10µm/m3	105988 recién nacidos vivos, nacidos muertos y muertes fetales	Defectos cardiacos congénitos (Mes 2 de exposición en embarazo)	OR: 1,10	1.03–1.18
	PM2,5	Incremento de 10µm/m3	87.975 mujeres con datos de exposición semanal	Defectos cardiacos congénitos (Mes 3 de exposición en embarazo)	OR: 1,08	1,01; 1,16
Shruthi, et al (2014)	PM10	Incremento de 10µm/m3	85251 Mujeres enfermeras, 25 a 42 años de edad	Leiomiomas uterinos	HR:1,21	1,00; 1,45
	PM2,5				HR: 1,11	1,02; 1,19

Referencias: (177,182,187,215,230,236)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones



Entre los eventos estudiados no se estableció relación con el declive cognitivo, en ninguno de los dos estudios que abordaron esta patología, de acuerdo a Weuve, et al (238) y Shane , et al (210) tampoco con las enfermedades inflamatorias, ni con alteraciones del metabolismo como la diabetes tipo 2; respecto a las enfermedades cardiovasculares, las asociaciones se indagaron en eventos proxy como arritmia cardiaca y arteroesclerosis subclínica en los estudios desarrollado por Tsai et al (199) y Kim et al (209) , quienes no encontraron resultados estadísticamente significativos en relación a los contaminantes PM10, PM2,5, NO2, CO, y O3.

Mortalidad

La mortalidad en los estudios de cohorte representó el 24,6% de los mismos (13 de 65), de la cual la mortalidad se estudió en siete artículos y por causas específicas se encontraron aquellas por enfermedades respiratorias (n=1), cerebrovasculares (n=1) y circulatorias (n=1), tres estudios combinaron diversas causas por mortalidad específica.

Los principales contaminantes que se asociaron con estos eventos fueron el material particulado (PM2,5, PM10 y PM10-2,5) para un 77% de los estudios, siendo los más asociados PM2,5, y PM10; y el porcentaje restante el contaminante estudiado fue NO2. Para todos los estudios, la variación de 10µg/m³ en la concentración de los contaminantes tomo como parámetro para la relación con los eventos (Tabla 10). En cuanto al tipo de población estudiada, las cohortes fueron en general adultos.

Las relaciones que se presentaron entre los contaminantes y los eventos en salud, fueron reportadas principalmente por medidas de asociación epidemiológicas correspondientes a Hazard ratio (HR) en más de la mitad de los estudios (55,6%), seguido del 15,4% que empleó el porcentaje de incremento en la frecuencia del evento en salud, en la misma proporción (15,4%) las investigaciones reportaron RR, (7,7%) OR, y una de las investigaciones indagó por el aumento en la tasas

Tabla 10. Resultados de mortalidad general, estudios de cohorte.

(n=7)*

Autor/Año	Contaminante	Exposición	Tamaño de la muestra	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística (IC 95%)
Meng, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 10µg/m ³	Base poblacional	Cáncer de Pulmón	Aumento de la tasa de mortalidad : 40	10000 E 70000 años de vida perdidos cada año
Puett, et al (2009)	PM2,5	Incremento de 10µg/m ³	121.700 mujeres enfermeras	Mortalidad por todas las causas	HR: 1,25	1,02 ; 1,54
	PM10-2,5			Mortalidad por todas las causas	HR: 1,13	0,98; 1,30
Bentayeb, et al (2015)	PM10-2,5	Incremento de 7.5 µg/m ³	20.327 adultos	Mortalidad no accidental	HR:1,09	1.04; 1.15
	PM10	Incremento de 7.5 µg/ m ³		Mortalidad no accidental	HR:1,14	1.05; 1.25



Faustini, et al (2012)	PM10	Incremento de 10µg/m3	145,681 adultos ≥ 35 años	Mortalidad por enfermedad respiratoria	% incremento en evento: 7,0	1,2 ; 13,1
	PM2,5			Mortalidad por enfermedad respiratoria	% incremento en evento: 7,7	1,3 ; 14,6
	NO2			Mortalidad por causas naturales	% incremento en evento: 4,4	2,0 ; 6,9
Dong, et al (2012)	PM10	Incremento de 10µg/m3	9,941 residentes ≥ 35 años	Mortalidad por enfermedad respiratoria	HR: 1,67	1,60 ; 1,74
	NO2				HR: 2,97	2,69 ; 3,27
Pinault, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 10µg/m3	Base poblacional (299500 individuos)	Mortalidad no accidental:	HR: 1,26	1,90 ; 1,336
				Mort. Por enfermedad circulatoria	HR: 1,19	1,073 ; 1,313
				Mort. por enfermedad respiratoria	HR: 1, 52	1,257 ; 1,843
				Mort. por enfermedad respiratoria- EPOC	HR: 1,40	1,085 ; 1,801
Fischer, et al (2015)	PM10	Incremento de 10µg/m3	7.218.363 individuos	Mort. por enfermedad respiratoria	HR: 1,13	1,10 ; 1,17
				Mort. Cáncer de pulmón	HR: 1,26	1,21 ; 1,30
	NO2			Mort. por enfermedad respiratoria	HR: 1,02	1,01 ; 1,03
				Mort. Cáncer de pulmón	HR: 1,10	1,09 ; 1,11

Referencias: (189,201,216,218,220,231,232)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.

Los resultados más significativos se presentaron en la mortalidad general y la mortalidad por enfermedad respiratoria asociada a concentraciones de PM10 y PM2,5. El HR más alto para la mortalidad por enfermedad respiratoria se reportó en el estudio de Dong et al, con un HR: 1,67 (IC 95%: 1,60; 1,74) por un incremento de 10µg/m3 en la concentración de PM10 (197) , mientras el estudio Faustini, et al encontró para un incremento de 7,0% (IC 95%: 1,2; 13,1) en la frecuencia de mortalidad por enfermedad respiratoria (241).

Para PM2,5 un aumento en la concentración de 10µg/m3 se asoció con el incremento de 7,7% en la frecuencia de mortalidad por enfermedades respiratorias (IC 95%: 1,3; 14,6), reportada en el estudio de Faustini et al (232), y con un riesgo aumentado para la mortalidad por esta cuasa; HR:1,52 (IC 95%: 1,26; 1,84), reportado en el estudio Pinault et al (218), quien además encontró una aumento en la mortalidad por EPOC con un HR:1,40 (IC 95%: 1,09; 1,80) (218).

Respecto a las asociaciones de PM10-2,5 con la mortalidad, los resultados no fueron estadísticamente significativos, caso contrario para NO2 donde se encontraron relaciones importantes con mortalidad general, como el incremento en 4,4% (IC 95%: 2,0; 6,9) de ésta por un aumento de 10µg/m3 en la



concentración de este contaminante; concentración que también fue asociada con un HR: 2,97 (2,69; 3,27) en mortalidad por enfermedad respiratoria (201).

4.6 Estudios case crossover

4.6.1 Características generales

El diseño de case crossover o casos cruzados, es un tipo de estudio epidemiológico observacional para valorar si alguna exposición intermitente o inusual ha desencadenado un evento agudo o a muy corto plazo(242), en este sentido, su metodología es similar a la de los diseños ecológicos de series de tiempo, sin embargo se basa en seleccionar sólo sujetos caso, por tanto presenta similitudes con los estudios de cohortes retrospectivos, en los cuales las unidades de estudio son personas-tiempo, porque se valora la exposición de forma retrospectiva; también existen similitudes con estudios de casos y controles, a diferencia de que sólo se seleccionan casos, no hay sujetos control, ya que los controles son los mismos sujetos caso pero en un momento diferente al del evento. Así, en los estudios de case crossover se compara la exposición en el «momento caso» con la exposición en uno, o varios, «momentos control»(243).

Este tipo de diseño se ha utilizado especialmente en epidemiología ambiental. Sus ventajas en el establecimiento de la relación entre exposiciones ambientales y eventos en salud radican principalmente en la eliminación de sesgos de selección, por la elección de sujetos control, y las posibles variables de confusión que se mantienen estables en el tiempo quedan automáticamente controladas por el diseño. Así, la confusión potencial debida a edad, sexo, raza, personalidad, genética y otras características fijas (conocidas y desconocidas, medibles y no medibles) se eliminan. Al tener control sobre estas variables o factores de confusión, se expresa mejor la evidencia entre un factor de riesgo y un evento (243).

En la presente revisión, el estudio de tipo case-crossover representó el 14,7% (44 de 300) de las investigaciones reseñadas, ocupando el tercer lugar entre los diseños más utilizados. De los estudios incluidos, el 38,6% (17 de 44) correspondían a investigaciones realizadas en Asia, en el mismo porcentaje (38,6%) se encontraron estudios realizados en Europa, 20,5% (9 de 44), correspondía a investigaciones en las Américas y 2,3% (1 de 44) en África (**Tabla 11**).



Tabla 11. Características generales de los estudios de case crossover seleccionados.

(n=44)

Autor/año	Periodo de estudio	Sitio de estudio	Muestra	Contaminante	Evento
Pinheiro, et al (2014)	1998-2008	Latinoamérica/Brasil	Poblacional	PM10	Mortalidad respiratoria y cardiovascular
Bravo, et al (2015)	1996-2010	Latinoamérica/ Brasil	Poblacional	PM10, CO, O3, NO2, SO2	Mortalidad no accidental, cardiovascular y respiratoria
Maheswaran, et al (2016)	1995-2006	Europa/ Sur de Londres	Poblacional	PM10, NO2, SO2, CO, O3	Accidente cerebrovascular
Wang, et al (2015)	1999 - 2010	Angloamérica/Canadá	Poblacional	NO2	Admisiones Hospitalarias por infarto agudo al miocardio
Xiang, et al (2013)	2006-2008	Asia/china	Poblacional	PM10, NO2, SO2	Admisiones hospitalarias por accidente cerebrovascular
Wellenius, et al (2013)	1999-2008	Angloamérica/EEUU	Poblacional	PM2,5	Accidente cerebrovascular isquémico
Talbott, et al (2014)	2001-2008	Angloamérica/ Florida, Massachusetts, New Hampshire, Nueva Jersey, Nuevo México, Nueva York y Washington-EE.UU.	Poblacional	PM2,5	Hospitalización por enfermedad cardiovascular
Raza, et al (2013)	2000-2010	Europa/ Ocho ciudades italianas (Bologna, Florencia, Mestre (Venecia), Milán, Pisa, Roma, Taranto y Turín)	Poblacional	O3, PM2,5, NO2, NOx	Paro cardiaco fuera del hospital (OHCA)
Serinelli, et al (2009)	1997-2004	Europa/ Ocho ciudades italianas (Bologna, Florencia, Mestre (Venecia), Milán, Pisa, Roma, Taranto y Turín)	Poblacional	PM10	Muertes por cardiopatía isquémica extrahospitalarias
Milojevic, et al (2014)	2003-2009	Europa/ Inglaterra	Poblacional	CO, NO2, O3, PM10, PM2,5, SO2	Admisiones hospitalarias por eventos cardiovasculares
Michikawa, et al (2015)	2005-2010	Asia/Japón	Poblacional	PM10-2,5	Enfermedad respiratoria y enfermedad cardiovascular



Shmool, et al (2016)	2005-2011	Angloamérica/EEUU	Poblacional	O3	Exacerbaciones de asma
Sheffield, et al (2015)	2005-2011	Angloamérica/EEUU	Poblacional	O3	Visita a emergencias por asma
Weichenthal, et al (2016)	2004-2011	Angloamérica/Canada	Poblacional	PM2,5	Visitas a sala de emergencias por Infarto al miocardio
Wong, et al (2014)	2001-2010	Asia/China	Poblacional	NO2, PM10, O3	Mortalidad en pacientes hipertensos
Malig, et al (2009)	1999-2005	Angloamérica/California	Poblacional	PM10-2,5	Mortalidad prematura por todas las causas y cardiovasculares
Mechtouff, et al (2012)	6 de noviembre de 2006 y el 6 de junio 2007	Europa/ Lyon	376 pacientes	PM2,5, PM10, NO2, SO2, O3	Accidente cerebrovascular isquémico
Mehta, et al (2012)	1992-1993	Europa/ Suiza	9.561 participantes	NO2	Síntomas respiratorios
Sauerzapf, et al (2009)	Enero de 2006 y febrero de 2007	Europa/ Reino Unido	1050 admisiones	CO, NO, NO2, NOX, O3, PM10	EPOC
Tramuto, et al (2011)	Enero de 2004 hasta diciembre de 2007	Europa/Italia	48.519 visitas	PM10, NO2, SO2, CO	Síntomas respiratorios agudos
Weichenthal, et al (2014)	2013	Europa/Canadá	53 participantes	UFP, CO, PM2,5, NO2, O3	Morbilidad cardiovascular
Andersen, et al (2010)	2003-2009	Europa/ Copenhague	7485 ingresos por accidente cerebrovascular (6798 fueron isquémicos y 687 hemorrágicos, 3485 leves y 2248 severos)	UFP, PM10, NOx, CO	Morbilidad por accidente cerebrovascular
Santus, et al (2012)	1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2008	Europa/ Italia.	45770 pacientes	NO2, O3, PM10, SO2, PM2,5, CO	Enfermedades respiratorias
Ségala, et al (2008)	1997-2001	Europa/ Paris	n = 16588	PM10, SO2, NO2	Bronquiolitis
Stafoggia, et al (2016)	2001-2010	Europa/ Italia	Poblacional	PM10	Mortalidad



Wichmann, et al (2012)	2001-2006	África/ Ciudad del Cabo	Poblacional	PM10 , NO2, SO2	Mortalidad
Faustini, et al (2011)	2001-2005	Europa	Muertes por causas naturales (n = 276.205) y respiratorias (n = 19.629)	PM10	Mortalidad
Faustini, et al (2013)	2001-2005	Europa	Hospitalizaciones por enfermedades respiratorias (n = 100 690), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (n = 38 577), infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI) entre pacientes con EPOC (n = 9886) y muertes respiratorias extrahospitalarias N = 5490)	PM10, PM2,5	Morbilidad y mortalidad
Chen, et al (2010)	2004-2006	Asia/Anshan	31.847 defunciones (18.369 hombres y 13.478 mujeres)	PM10, SO2, NO2, CO	Mortalidad
Cheng, et al (2009)	1996-2006	Asia/ Kaohsiung	110.013	PM10, SO2, NO2, CO, O3	Neumonía
Cheng, et al (2014)	2006-2010	Asia/Taipei, Taiwán	10.440 ingresos hospitalarios por asma	PM2,5	Asma
Cheng, et al (2015)	2006-2010	Asia/ Kaohsiung, Taiwán.	81.836 ingresos hospitalarios	PM10-2,5	Enfermedades respiratorias
Cheng, et al (2016)	2006-2008	Asia/ Taiwán	Poblacional	PM10-2,5	Mortalidad
Chiu, et al (2013)	2006-2010	Asia/ Taiwan	Poblacional	PM2,5	Accidente cerebrovascular isquémico
Chiu, et al (2014)	2006-2010	Asia/Taiwan	Poblacional	PM2,5	Accidente cerebrovascular hemorrágico
Ding, et al (2017)	1 de enero y el 31 de diciembre de 2013	Asia/china	Hubo 2507 visitas al hospital	PM10, PM2,5, SO2, NO2, O3, CO	Asma
Guo, et al (2010)	1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2007	Asia/Beijing	Hubo 1491 hospitalizaciones	SO2, NO2	Morbilidad por hipertensión



Guo, et al (2014)	1999-2008	Asia/Thailandia	Poblacional	PM10, O3, SO2	Mortalidad
Han, et al (2016)	2004-2014	Asia/Korea	1.477 pacientes	PM10, NO2, O3	Cerebrovasculares hemorrágicos
Hong, et al (2010)	2000-2006	Asia/Korea	Poblacional	PM10	Mortalidad y la morbilidad
Sade, et al (2015)	2005-2012	Asia/ Beer Sheva	4837 casos	PM10, PM2,5	accidente cerebrovascular isquémico
Matsuo, et al (2016)	2011-2013	Asia/Japón	6885 pacientes	PM2,5	Accidente cerebrovascular isquémico
Boldo, et al (2011)	2004-2006	Europa/España	8109 núcleos municipales	PM2,5	Mortalidad general evitable
Perez, et al (2011)	Marzo 27, 2003-Diciembre 31, 2005	Europa/España	Poblacional	PM2,5	Mortalidad respiratoria, cardiovascular y cerebrovascular

Referencias: (71,240,241,244–284)

Los contaminantes investigados en los estudios case crossover fueron: PM₁₀ (n=24), NO₂ (n=21), PM_{2.5} (n=16), O₃ (n=15), SO₂ (n=14), CO (n=11), PM_{10-2.5} (n=4), Nox (n=3), UFP (n=2), y NO (n=1). Para cada uno de estos contaminantes se evaluó su comportamiento en el tiempo en relación a diferentes eventos en salud.

Sólo un estudio indagó por el efecto del comportamiento de los componentes individuales del material particulado con la mortalidad.

En 95,5% (42 de 44) de los estudios, los datos de exposición se obtuvieron de las redes de calidad del aire de los sitios de estudio, y el 4,5% emplearon mediciones aproximadas al nivel individual; para estos casos los estudios utilizaron modelos de georreferenciación con satélites y sensores remotos que establecían la exposición en áreas de 1x1 km², hasta 18x18 km², y también se emplearon modelos LUR.

El 81,8% de éstos estudios investigaron la influencia de los cambios en las concentraciones de los contaminantes en unidad de tiempo diaria, 9,1% en promedio horario y 9,1% emplearon medidas anuales(n= 1 estudio), mensuales (n=1), semanales (n=1) y octohorarias (n=1), para PM10, PM2,5 y UFP.

Para el análisis, de la relación entre contaminantes y eventos en salud, se realizaron ajustes por co-variables que podrían influir o confundir los resultados de correlación, en el 84,1% de los estudios se ajustaron los contaminantes por variables meteorológicas, en mayor proporción la temperatura (medida como temperatura máxima, mínima, temperatura aparente y temperatura de punto de rocío) y humedad relativa, en algunos casos acompañadas de índice de calor, presión barométrica, precipitación y



velocidad del viento; 9,1% emplearon dichas variables meteorológicas unidas a variables de estacionalidad (estaciones del año, temporadas cálidas y frías), variables temporales y otros contaminantes; el 4,5% restante de los estudios, no precisaron variables de ajuste y en un 2,3% las variables empleadas fueron únicamente concentraciones de otros contaminantes distintos a los estudiados.

Los estudios presentaron la variación en la concentración de los contaminantes como un asunto que se relaciona directamente con el impacto en salud. Esta variación se presentó en 97,7% de los estudios como un incremento o disminución de la concentración del contaminante, dicho incremento o reducción se asumió fundamentalmente de dos maneras en los estudios: una de ellas como medida promedio de las concentraciones (38 estudios) y la otra como un valor dentro de un rango intercuartil (5 estudios), el 2,3% restante asumió la variación como un valor específico diferente a los anteriores.

En el 72,7% de las investigaciones, la unidad de análisis hacían parte de la población general, el porcentaje restante se enfocó en grupos específicos, como fueron 15,9% en adultos entre 20 y 64 años, 9,1% población pediátrica y 2,3% en mujeres. En cuanto a los períodos de observación, estos oscilaron desde menos de un año, hasta 14 años; 75% emplearon tiempos mayores a un año e inferiores a 10 años, el 13,6% tuvieron tiempos de observación mayores a 10 años, 2,3% fueron investigaciones cuyo tiempo de observación fue un año, finalmente el 9,1% de los estudios emplearon tiempos menores a un año.

Para establecer la relación entre la exposición y los eventos en salud se presentaron diferentes metodologías de análisis estadístico, para éstos estudios fueron comunes las regresiones logísticas con la particularidad del desarrollo de los diseños de una manera estratificada; debido a que en los estudios case crossover cada persona se considera un estrato en un estudio de casos y controles, donde los casos y los controles son periodos de tiempo (fecha del calendario en que ocurrió el evento); por lo tanto, se define las fechas en que se produce el evento como casos y las otras fechas como controles.

En los modelos existe per se un control de variables confusoras de tipo individual, por tanto se ajustaron por otro tipos de variables. El 36,4% de los estudios se ajustaron por variables temporales (día de la semana, festivo, entre otras), 29,5% fueron ajustados por variables meteorológicas, 4,5% por variables epidemiológicas y el porcentaje restante emplearon diferentes combinaciones entre estas, incluyendo variables estacionales, sociodemográficas, clínicas y concentraciones de otros contaminantes.



Los estudios reportaron distintas medidas de asociación y de su magnitud para dar cuenta de la relación entre la exposición a los contaminantes y los eventos en salud, de manera más frecuente se empleó el OR en 59,1% de los estudios, seguido del porcentaje de incremento de frecuencia del evento (18,2%), 6,8% de los estudios reportaron porcentaje de incremento de riesgo del evento, y el 15,9% establecieron medidas como ER (4 estudios), incremento en rango intercuartil (1 estudio), RR (1 estudio) y tasas de mortalidad (1 estudio).

El método de este tipo de estudios supone que tanto la exposición como el tiempo entre la exposición y el evento son breves, por lo que sólo es adecuado para evaluar efectos a corto plazo, y al igual que en las series de tiempo, estos diseños consideraron los retrasos o rezagos (lag7) en la exposición como uno de los patrones a tener en cuenta en la relación entre la exposición y el efecto. Este procedimiento fue utilizado en el 84,1% de los estudios, y en estos casos los rezagos se asumieron antes de la presentación del evento, por el corte retrospectivo de los mismos, es decir, el lag0 corresponde al momento de la aparición del evento, el lag1 a un día antes del evento y sucesivamente. Se tomaron en cuenta retrasos desde 0 hasta 7 días, siendo más comunes los intervalos de 0 a 2 días, 0 a 5 días y 0 a 6 días.

Entre los estudios que presentaron rezagos (37 estudios), 51,4%, reportaron que el evento en salud comenzó a evidenciarse de manera significativa desde el mismo día que este fue medido (lag0), mientras que en 35,1% los resultados fueron significativos cuando se tomó en cuenta la exposición en los días 1, 2 y 3 antes de la presentación del evento, el 13,5% de estos estudios no asociaron relaciones significativas a los rezagos empleados.

En cuanto a los eventos en salud más investigados, se destacaron los eventos reportados por la asistencia a servicios de salud, los cuales se presentaron en el 50% (22 de 44) de los estudios, presentado eventos como visitas a urgencias, hospitalizaciones y consulta externa, principalmente por eventos respiratorios. En segundo lugar, la mortalidad se presentó en el 29,5% (13 de 44) de las investigaciones, tratándose principalmente de mortalidad por causas específicas, el 18,2% (8 de 44) de las investigaciones indagaron por eventos de morbilidad, entre los que se encontraron enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares y el 2,3% restante estuvo asociado a un estudio que combinó eventos de morbilidad con eventos de asistencia sanitaria.

De acuerdo a los resultados encontrados, se presentan en los numerales siguientes, los más relevantes por evento.

7 El término lag, corresponde a lo que los textos denominaron días de rezagos considerados en los estudios. El lag0 en este caso corresponde al día de la presentación del evento y posteriormente lag1, lag2...lag_n son los días de exposición asumidos antes de la presentación del evento.



4.6.2 Resultados de los principales eventos en salud

Asistencia a servicios de salud

La asistencia a servicios de salud fue el evento más frecuente entre los estudios que emplearon el diseño de case crossover. El 50% (11 de 22) de los eventos correspondían a hospitalizaciones: por enfermedades respiratorias (n=4), eventos cerebrovasculares (n=4) y enfermedades cardiovasculares (n=3), seguido a estas, el 41% (9 de 22) de los estudios evaluaron las consultas a urgencias o emergencias: por enfermedades respiratorias (n=5), cardiovasculares (n=2), eventos cerebrovasculares (n=1) y despachos de ambulancias de emergencia por eventos cardiovasculares y respiratorios (n=1), finalmente, en menor proporción hubo estudios que indagaron por consulta externa debido a eventos respiratorios (n=1), y la combinación de distintos servicios asistenciales relacionados con la exposición a los contaminantes (n=1).

Los contaminantes que asociaron un incremento en su concentración a estos eventos fueron en mayor medida NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} y O₃; y aludieron en un 71,4% a la población en general, 19% a población pediátrica y 9,5% a adultos. Los resultados de mayor relevancia fueron presentados en diferentes medidas de asociación, en primer lugar, OR en el 77,3% de los estudios, seguido de 9,1% de los estudios que presentaron asociaciones a través del porcentaje de incremento en riesgo del evento, en este mismo porcentaje (9,1%) se reportó ER, y 4,5% de las investigaciones presentaron porcentaje de incremento en la frecuencia del evento.

Entre los resultados de mayor significancia estadística, se encontró con mayor frecuencia la asistencia a servicios de salud (hospitalizaciones, urgencias, y consulta externa) por enfermedades de tipo respiratorio, de las cuales las más mencionadas fueron crisis y exacerbaciones de asma, EPOC y enfermedades respiratorias en general (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de asistencia a servicios de salud, estudios case crossover

(n=15)*

Autor	Contaminante	Variación del contaminante	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística IC 95%
Sheffield, et al (2015)	O ₃	Incremento de rango intercuartil 0,013ppm	Visita a urgencias por asma	ER: 8,2	1,1 ; 15,8
			Admisiones hospitalarias por asma	ER: 13,4	5,4; 22
Milojevic, et al (2014)	NO ₂	Incremento RIQ 45µg/m ³	Admisiones hospitalarias por infarto agudo al miocardio	% Incremento en riesgo: 2,4	0,3 ; 4,5



Michikawa, et al (2015)	PM10-2,5	Incremento de 10µg/m3	Despacho de ambulancia de emergencia por enfermedad respiratoria	OR: 1,065	1,023; 1,109
Shmool, et al (2016)	O3	Incremento de 10ppb	Hospitalizaciones y visitas a emergencia por exacerbaciones de asma en niños	ER: 11,0	3,6 ; 18,6
Weichenthal, et al (2016)	PM2,5	Incremento de 5 µg/m3	Visitas a sala de emergencias por Infarto al miocardio	% de incremento del Potencial oxidativo: 7,9 %	4,1; 12,0
Sauerzapf, et al (2009)	NO	Incremento de 10µg/m3	Hospitalizaciones por EPOC	OR: 1,170	1,040 ; 1,316
	NO2			OR: 1,220	1,092 ; 1,362
	NOx			OR: 1,093	1,038 ; 1,151
Tramuto, et al (2011)	CO	Incremento de 10µm/m3	Visitas a emergencias hospitalarias por síntomas respiratorios agudos.	OR: 1,128	1,074 ; 1,184
Andersen, et al (2010)	UFP	Incremento de 10µg/m3	Admisiones hospitalarias por accidente cerebrovascular	OR : 1,21	1,04 ; 1,41
Faustini, et al (2013)	PM10	Incremento de 61.94ug/m3	Visitas a urgencias por múltiples causas respiratorias	% incremento en evento: 1,57	1,50; 1,65
	SO2	Incremento de 5.16ppb		% incremento en evento: 1,18	1,12; 1,24
	NO2	Incremento de 16.55ppb		% incremento en evento: 1,97	1,87; 2,09
	CO	Incremento de 0.32ppm		% incremento	1,41; 1,53



				en evento: 1,47	
	O3	Incremento de 19.78ppb		% incremento en evento: 1,25	1,19; 1,32
Guo, et al (2010)	SO2	Incremento de 10 µg/m3	Visitas a emergencia por hipertensión	OR: 1,037	1,004 ; 1,071
	NO2			OR: 1,101	1,038 ; 1,168
Ding, et al (2017)	NO2	Incremento de 10µg/m3	Visitas hospitalarias por ataque de asma	OR:1,090	1,021 ; 1,164
Chiu, et al (2013)	PM 2,5	Incremento de 17,46 µg/m3	Admisiones hospitalarias por accidente cerebro vascular isquémico: Días Cálidos	OR : 1,11	1,08 ; 1,14
			Admisiones hospitalarias por accidente cerebro vascular isquémico: Días Fríos	OR : 1,04	1,02 ; 1,07
Cheng, et al (2014)	PM2,5	Incremento de 17,46 µg/m3	Admisiones hospitalarias por asma: Días cálidos	OR: 1,12	1,06 ; 1,18
			Admisiones hospitalarias por asma: Días fríos	OR:1,03	1,00 ; 1,08
Cheng, et al (2009)	PM10	Incremento de 61,94µg/m3		OR: 1,57	1,50 ; 1,65
	SO2	Incremento de 5,16ppb	Admisiones hospitalarias por Neumonía	OR:1,18	1,12 ; 1,2
	NO2	Incremento de 16,55ppb		OR:1,97	1,87 ; 2,09
	CO	Incremento de 0,32ppm		OR: 1,47	1,41 ; 1,53
	O3	Incremento de 19,78ppb		OR:1,25	1,19 ; 1,32

Referencias: (246,247,251,254,255,259,260,269–271,273,278,281–283)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.

El asma como la enfermedad más frecuente en los estudios, tuvo en algunos de estos diferenciaciones de acuerdo a la estacionalidad climática, evidenciando por ejemplo según Cheng, et al (254) un mayor riesgo de presentación de admisiones hospitalarias por esta enfermedad en días cálidos que en días fríos, de acuerdo a un OR: 1,12 (IC95%: 1,06; 1,18) por el incremento en 17,46 µg/m³ de PM_{2.5}. Otro de los resultados que llama la atención frente al asma, es del desenlace en el exceso de riesgo de



hospitalizaciones y visitas a emergencia por exacerbaciones de esta enfermedad relacionado con la exposición a O_3 , en este caso Shmool, et al (269) presenta un ER: 11,0 (IC95%: 3,6 ; 18,6) por un incremento de 10ppb e igualmente Sheffield, et al (270) evidenciaron para admisiones hospitalarias un ER: 13,4 (IC95%: 5,4; 22). Otro de los eventos respiratorios asociado a varios contaminantes fue las admisiones hospitalarias por neumonía, relacionada fuertemente con PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO y O_3 según Cheng , et al (255), entre estas, la asociación más importante en cuanto a sus resultados estadísticos se encontró para un incremento de 16, 55ppb de NO_2 con un OR: 1,97 (IC95%: 1,87 ; 2,09).

Los eventos cerebrovasculares fueron un segundo grupo importante entre la asistencia a servicios de salud en cuanto a la significancia estadística de sus resultados, entre estos se estudió la admisión hospitalaria por accidente cerebrovascular asociada a $PM_{2,5}$ y partículas ultrafinas (UPF) (283). Los desenlaces de estas relaciones se presentaron en OR, donde la mayor significancia en términos estadísticos fue atribuida a un OR: 1,21 (IC95%: 1,04; 1,41) en admisiones hospitalarias por accidente cerebrovascular debido al incremento de $10\mu g/m^3$ en la concentración de UFP reportada por Andersen et al (283).



Mortalidad

El 29,5% (13 de 44) de los estudios case-crossover fueron valorados con respecto a la mortalidad. El 38,5% de estos estudios (5 de 13) clasificaron la mortalidad como general, en este mismo porcentaje (38,5%) los estudios presentaron la mortalidad por diversas causas, y el porcentaje restante indagó por causas específicas como fueron cardiovasculares (n=2), y respiratorias (n=1).

Los contaminantes atmosféricos que se asociaron a los eventos mencionados fueron PM10, PM2,5 CO, O3, NO2, CO y SO2, siendo PM10 el de mayor frecuencia. La variación en la exposición a estos contaminantes en la asociación con los eventos, se presentó en su mayoría como un incremento en 10µg/m3 de la concentración y en uno sólo de los casos por la disminución en la concentración del contaminante, asociada a mortalidad general.

Los resultados de mortalidad por causas específicas se presentaron en tres tipos de evento de manera significativa, eventos respiratorios, cardiovasculares y cerebrovasculares (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de mortalidad, estudios case crossover

(n=11) *

Autor	Contaminante	Variación del contaminante	Evento	Medida de asociación	Significancia estadística IC 95%
Pinheiro, et al (2014)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad respiratoria	% incremento en evento : 0,64	0,29 ; 1,00
			Mortalidad cardiovascular	% incremento en evento : 0,8	0,14 ; 1,47
			Todas las muertes coronarias	% incremento en evento : 1,46	0,50 ; 2,42
			Mortalidad en sujetos entre 65-74 años	% incremento en evento : 3,01	0,74 ; 5,34
Serinelli, et al (2009)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad en mujeres	% incremento en evento: 2,05	0,36 ; 3,78
			Muertes en Personas de la categoría socioeconómica más baja (Bajo percentil <20)	% incremento en evento : 3,34	1,28 ; 5,45
Wong, et al (2014)	NO2	Incremento de 10µg/m3	Estación fría muerte por cualquier causa	ER : 1,595	1,595 ; 3,415
			Estación fría Mortalidad	ER : 1,047	1,047; 4,581



			respiratoria		
			Estación fría		
			Mortalidad por lesiones	ER : 1,374	1,374 ; 4,242
			Estación cálida		
			Mortalidad por lesiones	ER : 2,614	2,733 ; 8,254
			Estación fría		
			Muerte por cualquier causa	ER : 1, 450	0,869 ; 2,035
		PM10	Estación fría		
			Mortalidad cardiovascular	ER : 1,035	0,254 ; 2,042
			Estación fría		
		O3	Mortalidad respiratoria	ER : 1,258	0,980 ; 3,546
			Estación fría		
			Mortalidad por lesiones	ER : 5,485	4,287 ; 16,255
Malig, et al (2009)	PM Course	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad por todas las causas	ER: 0,7 Rezago 2	0,1 ; 1,5
			Mortalidad cardiovascular	%ER : 1,3, Rezago 2	0,1 ; 2,5
Stafoggia, et al (2016)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad general	% incremento en evento : 0,51 Rezago 0-1	0,27 ; 0,75
			Mortalidad respiratoria	% incremento en evento : 2,01 Rezago 0-5	0,92 ; 3,12
			Mortalidad por Enfermedad Respiratoria	OR : 1,3	-1,4 ; 4,0
			Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular	OR : 2,0	-0,1 ; 4,2
			Mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular	OR : 4,1	0,4 ; 8,1
Wichmann, at al (2012)		Incremento de 12µg/m3	Mortalidad por Enfermedad Respiratoria	OR : 2,0	-1,6 ; 5,7
			Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular	OR : 3,4	0,3 ; 6,6
		NO2	Mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular	OR : 8,0	2,9 ; 13,4



			Mortalidad por Enfermedad Respiratoria	OR :0,5	-3,6 ; 2,6
	SO2	Incremento de 8µg/m3	Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular	OR : 2,6	0,1 ; 5,2
			Mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular	OR : 4,2	0,0 ; 8,6
Cheng, et al (2016)	PM10-2,5	Incremento de 10,13 µg/m3	Mortalidad general	OR : 1,1	1,06 ; 1,17
	PM10	Incremento de 10 µg/m3		% de incremento en evento : 0,4	0,22 ; 0,59
Guo, et al (2014)	O3	Incremento de 10 ppb	Mortalidad general	% de incremento en evento : 0,78	0,20 ; 1,35
	SO2	Incremento de 1ppb		% de incremento en evento: 0,34	0,17 ; 0,50
Hong, et al (2010)	PM10	Incremento de 10µg/m3	Muertes no accidentales	% de incremento en riesgo : 0,28	0,12 ; 0,44
			Muertes cardiovascular	% de incremento en riesgo : 0,51	0,19 ; 0,83
Boldo, et al (2011)	PM2,5	Reducción de hasta 4µg/m3	Mortalidad evitable	Tasa por 100.000 habitantes 1720	No se estableció nivel de confianza
Perez, et al (2009)	PM2,5	Incremento de 10µg/m3	Mortalidad respiratoria	OR : 1,295 Un contaminante Lag 2	1,141 ; 1,470
				OR : 1,206 Tres contaminantes Lag 2	1,028 ; 1,416

Referencias: (240,244–246,248,252,258,262,272,274,277)

* Los resultados presentados en la tabla corresponden a las asociaciones estadísticamente significativas en las investigaciones.

En los resultados aportados por los estudios, el OR en la mortalidad, fue la medida de asociación más reportada, alcanzando un resultado significativo en el estudio de Wichman, et al (31) con OR: 8,0 (IC 95% 2,9 ; 13,4) en los eventos de mortalidad por enfermedad cerebrovascular por incremento de 12µg/m3 de PM10 . Otro de los resultados que cabe resaltar es el presentado por Pérez, et al (240) en cuanto a mortalidad por enfermedad respiratoria, con un OR: 1,23 (IC95%: 1,14; 1,47) por el incremento 10µg/m3 de PM2,(240)5. En cuanto a la mortalidad general, siempre se presentaron asociaciones entre este evento y la exposición a contaminantes, en este caso PM10, O3 y PM10-2,5, sin embargo los resultados no presentaron mayor relevancia estadística.



Morbilidad

La morbilidad fue estudiada en el 18,2% (8 de 44) de las investigaciones que emplearon diseño el case crossover, esta estuvo asociada a eventos cerebrovasculares en primer lugar (n=5), seguido de cardiovasculares (n=2) y respiratorios (n=1).

Los eventos cerebrovasculares correspondieron fundamentalmente al accidente cerebrovascular, relacionado positivamente con O_3 y $PM_{2,5}$, cuya asociación más fuerte presentó un OR: 1,12 (IC95%: 1,01 ; 1,26) debido al incremento de 1,75 ppb en el RIQ de O_3 (284). Para este mismo evento es de resaltar las relaciones que pretendió establecer Chiu, et al (259) al incluir la estacionalidad en los resultados, encontrando de manera importante estadísticamente un OR: 1,11 (IC95%: 1,08; 1,14) en accidente cerebrovascular isquémico en los días cálidos, por el incremento de $17,46 \mu g/m^3$ en $PM_{2,5}$.

Los eventos cardiovasculares incluyeron enfermedades de este tipo e hipertensión en mujeres entre 18 y 45 años de edad, asociadas a O_3 , SO_2 , NO_2 y UFP, entre estos contaminantes y los eventos se presentaron relaciones positivas, de las cuales una de las más relevantes estadísticamente fue un OR: 1,101 (IC95%: 1,038 ; 1,168) en hipertensión por el incremento de $10 \mu g/m^3$ de NO_2 (247). Por otro lado, el único evento de carácter respiratorio que se presentó entre los estudios, correspondió a la valoración de síntomas respiratorios en pacientes con EPOC, estos síntomas se asociaron a NO_2 sin mayores resultados significativos estadísticamente.

En general, las investigaciones de morbilidad presentadas por estos estudios, aunque en un 50% tuvieron en cuenta los rezagos en la exposición, no fueron relevantes para los resultados significativos estadísticamente, debido a que los eventos se correlacionaron con la exposición de manera importante sin tener en cuenta este antecedente.

4.7 Meta-análisis

Los meta-análisis permiten combinar y resumir cuantitativamente resultados de investigaciones individuales sobre un tema en particular en las que se haya realizado una valoración de la asociación o la relación causal a través de técnicas estadísticas. Este tipo de estudios tiene la particularidad de que la unidad de análisis son los estudios individuales sobre tópicos de interés de la investigación y que cumplen con los criterios de inclusión definidos con antelación(285)

Debido al desarrollo exponencial de investigaciones relacionadas con los efectos sobre la salud y la contaminación atmosférica, los estudios de meta-análisis han cobrado una importancia creciente en ésta área, ya que permiten integrar los hallazgos de los diferentes estudios individuales que analizan las relaciones de causalidad de la exposición a factores de riesgo ambientales y eventos en salud en un estimador global (286). Los estudios de meta-análisis se han convertido en una importante fuente de



consulta de información al momento de tomar decisiones en salud pública basadas en evidencia cuyos resultados se han utilizado para la elaboración de políticas públicas, debido a que siguen metodologías explícitas y reproducibles consignadas en un protocolo, minimizando con ello sesgos y errores sistemáticos en los que incurren las revisiones narrativas tradicionales, esto permite la toma de decisiones certeras (286).

En la presente revisión de un total de 300 estudios, 20 fueron del tipo meta-análisis (6,7%). El 55% (11 de 20) de éstos fueron realizados a nivel mundial (se consideraron así ya que no se enfocaban una región en particular); el 20% (4 de 20) corresponden a Asia, seguido de Europa con un 15% (3 de 20) y un 10% (2 de 20) fueron llevados a cabo en las Américas (Tabla 14).

Tabla 14. Características generales de los meta-análisis publicados acerca de la contaminación del aire y sus efectos en la salud seleccionados.

(n=20)

Autor	Período de estudio	Sitio de estudio	Muestra	Contaminantes	Evento en Salud
Xiao-Bo Yu., et al	Etapas tempranas (1992-1997), etapa media (1997-2004) y fase tardía (2004-2009)	Mundial	19 artículos	PM10, PM2,5	Ataque cerebrovascular
Bell, et al	1996-2012	Angloamérica	108 artículos	PM10	Mortalidad total
Hak-Kan Lai, et al	2012	Asia	350 artículos	PM10, NO2, SO2, O3	Mortalidad por todas las causas, admisiones hospitalarias, admisiones a emergencias y visitas a salas de emergencia.
Juleen Lam, et al	2006-2015	Mundial	23 artículos	PM10, PM2,5	Desorden del espectro autista
Gruzieva, et al.	Mediados de 1990: Periodos originales de los cinco estudios de cohorte.	Europa	5 estudios	PM2,5, PM10, NO2, PM10-2,5	Sensibilización alérgica
LiangTang, et al	Abierto: No se estableció	Mundial	21 artículos	PM2,5, PM10, NO2	Trombosis venosa
Yuanyuan Cai, et al	Hasta septiembre de 2015	Mundial	17 artículos	NO2, PM10, SO2	Hipertensión
Haneen Khreis, et al	Hasta septiembre de 2016	Mundial	41 artículos	NO2, NOX, PM10, PM2,5	Desarrollo de asma en niños
Hazrije Mustafic, et al	2005-2011	Mundial	34 artículos	CO, NO2, SO2, PM10, PM2,5, O3	Infarto de Miocardio
Anoop S V Shah, et al	1948-2012	Mundial	35 artículos	CO, PM10, PM2,5, SO2,	Falla cardiaca



				NO2, O3	
Anoop S V Shah, et al	1948-2014	Mundial	94 artículos	CO, SO2, NO2, O3, PM2,5, PM10	Accidente cerebrovascular
Akintoye, et al	Hasta mayo de 2014	Mundial	12 artículos	PM2,5	Aterosclerosis subclínica
Yang, et al	Hasta 31 de mayo de 2014	Mundial	21 estudios de cohorte	PM2,5, NO2, O3, PM10, CO, SO2 y NOx	Cáncer de pulmón
Atkinson, et al	Hasta mayo de 2011	Todo el mundo	110 estudios	PM2,5	Mortalidad y admisiones hospitalarias
Bowatte, et al	Artículos publicados en el período 1960-marzo de 2014	Europa	19 publicaciones	PM2,5	Asma, alergia y sensibilización
Hamra, et al	Hasta Enero de 2014	Angloamérica	20 estudios (caso-control y cohortes)	NO2, NOX	Cáncer de pulmón
Keramatinia, et al	Desde su concepción hasta junio de 2014	Asia	Un total de 654	NO2	Cáncer de mama
Bloemsma, et al	1993 y 1 febrero de 2016	Europa	25 estudios	PM10	EPOC
Cui, et al	1987 a 31 de octubre 2013	Asia	19 estudios de cohortes	PM2,5, PM10	Mortalidad de cáncer de pulmón
Fan, et al	Del 2004 hasta 13 de enero de 2015	Asia	16 estudios	PM2,5	Asma

Referencias: (123,287–305)

Los meta-análisis reseñados utilizaron un amplio número de estudios que van desde 12 a 694 estudios. El 85% (17 de 20) de los meta-análisis evaluaron los eventos que se presentaron en la población general por todas las edades. El 85% (11 de 20) de las investigaciones presentaron un nivel de estudio poblacional, un 15% (9 de 20) emplearon un nivel individual cuya herramienta principal fueron las modelaciones, entre las que se destacaron los modelos de regresión del uso del suelo –LUR– por sus siglas en inglés. El 100% de los estudios de meta análisis asumieron la variación en la concentración del contaminante en función del incremento del promedio de concentración diaria.

Los contaminantes atmosféricos encontrados con mayor frecuencia en éste tipo de estudios y que presentaron una relación con los eventos en salud fueron PM10, PM2.5, NO2, O3, CO, SO2, PM10-2,5, los tres primeros fueron los más presentes en las investigaciones revisadas; asumiendo un incremento de 10µg/m3 en la exposición que se relacionaba con el evento en salud. En solo una investigación se indagó por el PM10-2,5.

Con respecto a los eventos en salud encontrados, el 80% (16 de 20) de los estudios asoció los contaminantes con la morbilidad, 20% de los estudios (2 de 20) asociaron los factores causales con la mortalidad y en el mismo porcentaje, se combinó la mortalidad con asistencia a servicios de salud. En cuanto a las investigaciones que indagaron por morbilidad, los eventos que se presentaron fueron:



enfermedades cardiovasculares (n=5), espiratorias (n=4) tales como asma, EPOC y cáncer de pulmón, Cáncer (n=3), eventos cerebrovasculares (n=2), enfermedades alérgicas (n=1) y mentales (n=1).

Los eventos de mortalidad indagaron por la mortalidad por mortalidad general (n=1) y mortalidad específica debido a cáncer de pulmón (n=1). En cuando a los eventos que combinaron asistencia sanitaria con mortalidad, se abordaron mortalidad por todas las causas, admisiones hospitalarias, admisiones a emergencias y visitas a salas de emergencia.

Para determinar la asociación causal entre la exposición a los contaminantes y la situación en salud, los estudios utilizaron en un 80% (16 de 20) el OR o el RR como medidas de asociación, el otro 20% (4 de 20) de las investigaciones utilizaron para la asociación el porcentaje (%) de incremento. Metodológicamente, la forma de establecer el indicador global de la asociación en este tipo de estudios ha sido por lo general el modelo de Regresión de efectos aleatorios; la medición de la heterogeneidad con estadístico I² y de DerSimonian y Laird para explicar la variación entre estudios, coeficiente de correlación de Pearson (r).

5 DISCUSIÓN

La calidad del aire y su impacto en la salud se ha convertido en un asunto de gran preocupación a nivel mundial, de acuerdo a reportes de la Organización Mundial de la Salud en los últimos dos años (2014-2016) los niveles de contaminación ambiental urbana se han duplicado considerablemente en 3000 ciudades y 103 países (306); éste no es un tema recientemente estudiado, lo cual se ha evidenciado con la presente revisión sistemática, ya que ésta permitió dar cuenta del gran número de estudios que analizan el binomio "contaminación atmosférica y salud" durante las últimas décadas. Para ello, se centró en la búsqueda de estudios epidemiológicos en diferentes regiones del mundo bajo la premisa que la investigación de éste tipo permite establecer diagnósticos iniciales de la situación de salud y la magnitud del riesgo en poblaciones expuestas a diferentes contaminantes del aire (307).

Las regiones donde se encontraron el mayor número de estudios de alto impacto en su respectivo orden fueron las Américas, Europa y Asia, Oceanía y África reportaron el menor número de investigaciones; sin embargo, es importante tener en cuenta la preocupación que la Organización Mundial de la Salud ha despertado por la temática y la necesidad de ahondar la relación de la calidad del aire y la salud en países de medianos y bajos ingresos (216 o 215??); siendo necesaria la obtención de mayor evidencia científica en países Africanos y Asiáticos debido a que existe un número considerable de ciudades de éste continente que generan mayores cantidades de contaminación (307).

El abordaje técnico de los estudios epidemiológicos permitió determinar las tendencias de investigación en la relación entre la contaminación del aire y la salud, definiendo tipos de estudio más utilizados, poblaciones afectadas, características de la exposición (nivel, tiempo y tipo de contaminante), factores de riesgo involucrados y sus efectos en la salud (morbilidad, mortalidad y atención en los servicios de salud),



demostrándose fuertes asociaciones estadísticas entre los niveles de los contaminantes en el aire y los eventos en salud.

Los diseños epidemiológicos mayormente utilizados para estudiar la relación entre la contaminación del aire y la salud hacen referencia a estudios ecológicos de series de tiempo (307), diseños de cohortes cuyo uso se ha incrementado desde finales de la década de los 80 y los case crossover (caso cruzado) que permiten determinar los efectos de la salud por variaciones significativas en los niveles de los contaminantes en el aire en cortos periodos de tiempo (307).

Los estudios ecológicos de series de tiempo tienen gran utilidad para la medición entre los factores de riesgo y el desarrollo del evento ya que utilizan como base de observación los grupos poblacionales en lugares específicos. En la presente revisión sistemática se encontró que el 94,9% (74 de 78 estudios) utilizaron un nivel de exposición poblacional y un 77% indagaron por la influencia de los cambios en las concentraciones de los contaminantes en una unidad de tiempo corta (día). Uno de los ejemplos más ilustrativos del empleo de este tipo de estudios en poblaciones grandes, son las investigaciones multicéntricas, donde se realiza un análisis de series temporales de un solo sitio dentro de una ciudad, un condado o un área metropolitana (308). El 14,3% de las investigaciones encontradas en Europa, Asia y América angloparlante, analizaron el impacto de la exposición a contaminantes en más de un sitio (ciudad, condado o país) con diferentes eventos en salud, principalmente mortalidad; dentro de éstas elementos es importante destacar el Proyecto ESCALA en Latinoamérica (Estudio multicidad sobre contaminación del aire y mortalidad en América Latina) que estableció importantes relaciones entre la exposición a PM₁₀ y O₃ con la mortalidad en 9 ciudades de México, Chile y Brasil(156).

Los estudios de cohorte son diseños clásicos, donde la incidencia de la enfermedad y / o muerte se estudian durante un período de tiempo determinado; siendo los de tipo prospectivo los más atractivos para estudiar el fenómeno debido a que incluyen información a nivel individual sobre posibles factores de confusión, y los datos históricos de exposición(239). Los estudios de cohorte encontrados utilizaron una medición de la exposición a nivel individual (54,5%) o proxy a lo individual (34,9%).

En tercer lugar los estudios de case crossover hacen parte del 14,6% de las investigaciones incluidas en la revisión; este diseño reúne las características de tres tipos: ensayo cruzado, estudio de cohorte y estudio de casos y controles, presentando la particularidad que los sujetos son el caso y a la vez el control lo cual permite eliminar posibles sesgos en las variables de confusión(243). Levy destaca la gran utilidad de este tipo de diseños al estudiar los efectos del material particulado con la salud teniendo en cuenta que la exposición a los contaminantes varía con el tiempo y puede afectar la incidencia de eventos agudos de tipo cardiovascular y respiratorio (152).

Para establecer la relación entre la contaminación del aire y los efectos en la salud, los hallazgos de la revisión también dan especial importancia a la medición de los contaminantes teniendo en cuenta sus niveles de concentración y sus variaciones; así como los las variables de confusión y medidas de asociación utilizadas para medir dicha asociación.

Independientemente del tipo de estudio, la variación en la concentración de los contaminantes fue medida principalmente en función del incremento del valor absoluto del promedio de concentración, en su mayoría, un incremento de 10µg/m³ y los cambios del promedio de concentración en relación a su distribución por cuartiles, lo que se ha denominado incremento en rango intercuartil (RIQ). Otro de los



aspectos para determinar la asociación entre la contaminación del aire y la salud se refiere al análisis estadístico empleado, las regresiones fueron los métodos más comunes con diferentes variaciones y tipologías; las series de tiempo utilizaron principalmente regresiones de Poisson, los estudios de cohorte aplicaron en su mayoría riesgos proporcionales de Cox y los case crossover tuvieron la particularidad de emplear métodos para estudios de seguimiento estratificados, la razón radica en el principio del análisis que contempla que las exposiciones de los casos justo antes del evento se comparan con la distribución de la exposición estimada de un período de tiempo separado; se supone que esta distribución es representativa de la distribución de exposiciones para esos individuos mientras están en riesgo de desarrollar el resultado de interés(242).

En todos los casos, los modelos empleados fueron ajustados por variables meteorológicas, principalmente humedad relativa y temperatura, que de acuerdo con Ramos(174) son las variables que mejor se correlacionan con contaminantes atmosféricos; acompañados de éstas se reportaron la velocidad del viento, la temperatura de punto de rocío, la presión barométrica, precipitación, entre otras. Los estudios de case crossover realizaron ajustes por variables sociodemográficas, los ecológicos de series de tiempo por variables estacionales y en los estudios de cohorte predominaron las variables espaciotemporales. Finalmente, los modelos empleados daban como resultado una medida de asociación epidemiológica, entre las que se encontraron principalmente el OR, el RR y el porcentaje de incremento en la aparición del evento; para los estudios de cohortes la medida de asociación, debido a los análisis estadísticos utilizados (Riesgos proporcionales de Cox) fue el HR, y en menor medida para todos los tipos de estudio se encontraron incrementos en rango intercuartil, tasas de incidencia relativas (TIR) y exceso de Riesgo (ER).

En cuanto a los tipos de contaminantes que presentaron mayor influencia en los eventos en salud se destacan principalmente el material particulado PM10 y PM2,5 , en menor medida el PM10-2,5 , las partículas totales y ultrafinas y algunos gases como el O3, NOx, SO2, y CO; adicionalmente se encontraron estudios que indagaron por contaminantes con menor frecuencia de estudio como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) (237)(83). Los eventos en salud reportados en la literatura fueron de tipo tanto agudos como crónicos; en el caso de las series de tiempo se reportan en mayor medida la mortalidad general y por causas específicas (Respiratorias y cardiovasculares), como segundo aspecto se encontró que la demanda por los servicios de salud fue un factor importante y finalmente eventos de morbilidad respiratoria y cardiovascular; éste tipo de resultados se puede contrastar con la literatura ya que son los más frecuentes que se pueden encontrar cuando se desea indagar la relación entre la contaminación y la salud (309). Los estudios de cohorte indagan principalmente por eventos crónicos en éste tipo de relaciones tales como asma, cáncer de pulmón y EPOC (239), sin embargo, se encontraron asociaciones con mortalidad por estas mismas causas. Algunos autores han elegido utilizar análisis de casos y crossover para estimar los efectos agudos por causa de la contaminación del aire (147).

En general los asuntos identificados en la revisión sistemática establecieron un panorama a nivel mundial que permitieron determinar el comportamiento y tendencias de las investigaciones epidemiológicas acerca de contaminación del aire urbano y su impacto en la salud, destacando aspectos descriptivos generales, metodológicos y de resultados, equiparables en otras revisiones sistemáticas y de la literatura que se ha presentado en diferentes contextos. A pesar de las limitaciones propias de una revisión bibliográfica como sesgos de publicación, selección de artículos por medios no automatizados, y la posibilidad de no abarcar todas las publicaciones, éste trabajo ha cumplido con el objetivo de recopilar las diferentes investigaciones publicadas en la literatura científica de mayor impacto buscando así que los



hallazgos permitan obtener elementos soportados en la evidencia científica para la toma de decisiones en salud pública que redunden por el mejoramiento de la calidad del aire y por tanto en la salud de los distintos grupos poblacionales.



6 CONCLUSIONES

A partir de la revisión sistemática se puede concluir que la contaminación del aire, principalmente por material particulado (PM_{10} , $PM_{2.5}$) y gases como NO_2 , SO_2 , CO y O_3 , es un fenómeno mundial altamente relacionado con la morbilidad y mortalidad de la población. Los eventos en salud que se han encontrado con mayor frecuencia son de tipo respiratorio, cardiovascular y cerebrovascular, situación que puede ser explicada por el gran número de investigaciones e interés de la comunidad científica en éste tipo de patologías. La revisión ha arrojado en menor frecuencia los eventos de tipo inmunológico, metabólico y ginecobiológico, destacándose así una baja tendencia en su investigación, por tanto se hace necesario ampliar el campo de investigación para estas patologías. Los eventos en salud se comportan de la misma manera tanto para exposiciones de material particulado como NO_2 , SO_2 , CO y O_3 .

La atención en los servicios de salud por consulta externa, urgencias, hospitalización, ha sido otro tipo de eventos relacionados con la contaminación del aire, éstos han permitido configurar el impacto en relación con la morbilidad y mortalidad por las causas anteriormente mencionadas.

El desarrollo de los eventos en salud tienen una directa relación con el tiempo de exposición a los contaminantes; es decir, cambios en las concentraciones de los mismos en unidades de tiempo horaria, diarias, semanales, mensuales o anuales condicionan la aparición de las enfermedades aún después de realizar ajustes por diferentes co-variables. La tendencia de las investigaciones han estudiado con mayor frecuencia las concentraciones de material particulado (PM_{10} , $PM_{2.5}$) tomando como medida estándar para la comparación entre distintos estudios las variaciones en la concentración de $10\mu g/m^3$ de los contaminantes. Sin embargo, se hace necesario caracterizar los diferentes componentes del material particulado (azufre, carbonos, bencenos, aluminio, entre otros) y su relación específica con los eventos en salud no solo con alteraciones respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares sino con aquellas que requieren ser estudiadas en mayor profundidad tales como el cáncer, las enfermedades mentales y/u otros eventos.

Finalmente, la revisión sistemática permitió identificar las tendencias en investigación relacionadas con el estudio entre un contaminante y varios eventos en salud; así como la combinación de distintos contaminantes y un evento específico; esto permite develar diferentes campos de investigación que se están configurando en la actualidad.



7 Referencias bibliográficas

1. Romero Placeres M, Diego Olite F, Álvarez Toste M. Revista cubana de higiene y epidemiología. [Internet]. Vol. 44, Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. Editorial Ciencias Médicas; 2006 [citado 12 de septiembre de 2017]. 0-0 p. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032006000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. OMS. OMS | Calidad del aire ambiente (exterior) y salud [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/es/>
3. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) [Internet]. 2017 [citado 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2015#request>
4. Biblioteca virtual UNED. Índices de impacto [Internet]. Disponible en: http://www2.uned.es/biblioteca/guia_impacto/gf2.html
5. Zora JE, Sarnat SE, Raysoni AU, Johnson BA, Li WW, Greenwald R, et al. Associations between urban air pollution and pediatric asthma control in El Paso, Texas. *Sci Total Environ* [Internet]. 2013;448(2):56-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.067>
6. Zhang J, Dai J, Yan L, Fu W, Yi J, Chen Y, et al. Air pollutants, climate, and the prevalence of pediatric asthma in Urban Areas of China. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2935163/>
7. Ebenstein A, Frank E, Reingewertz Y. Particulate matter concentrations, sandstorms and respiratory hospital admissions in Israel. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2015;17(10):628-32. Disponible en: <https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2015&month=10&page=628>
8. Carbajal-Arroyo L, Miranda-Soberanis V, Medina-Ramon M, Rojas-Bracho L, Tzintzun G, Solís-Gutiérrez P, et al. Effect of PM10 and O3 on infant mortality among residents in the Mexico City Metropolitan Area: a case-crossover analysis, 1997-2005. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2011;65(8):715-21. Disponible en: <http://jech.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jech.2009.101212>
9. Amster ED, Haim M, Dubnov J, Broday DM. Contribution of nitrogen oxide and sulfur dioxide exposure from power plant emissions on respiratory symptom and disease prevalence. *Environ Pollut* [Internet]. 2014;186(x):20-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.10.032>
10. Seo JH, Leem JH, Ha EH, Kim OJ, Kim BM, Lee JY, et al. Population-attributable risk of low birthweight related to PM10 pollution in seven Korean cities. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2010;24(2):140-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415770>



11. Zeng Q, Li GX, Zhao L, Jiang GH, Pan XC. Characteristics of the Exposure-Response Relationship of Particulate Matter and Mortality A Time Series Analysis of 7 Cities in China. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2015;57(10):E93-100. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26461877>
12. Zhou M, He G, Liu Y, Yin P, Li Y, Kan H, et al. The associations between ambient air pollution and adult respiratory mortality in 32 major Chinese cities, 2006-2010. *Environ Res* [Internet]. 2015;137:278-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.016>
13. Pan HH, Chen CT, Sun HL, Ku MS, Liao PF, Lu KH, et al. Comparison of the effects of air pollution on outpatient and inpatient visits for asthma: A population-based study in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(5):1-8. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096190>
14. Ye X, Peng L, Kan H, Wang W, Geng F, Mu Z, et al. Acute effects of particulate air pollution on the incidence of coronary heart disease in Shanghai, China. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151119>
15. Bae S, Lim YH, Kashima S, Yorifuji T, Honda Y, Kim H, et al. Non-linear concentration-response relationships between ambient ozone and daily mortality. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129423>
16. Xu Q, Li X, Wang S, Wang C, Huang F, Gao Q, et al. Fine particulate air pollution and hospital emergency room visits for respiratory disease in urban areas in Beijing, China, in 2013. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(4):1-17. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153099>
17. Chen R, Kan H, Chen B, Huang W, Bai Z, Song G, et al. Association of particulate air pollution with daily mortality: The China air pollution and health effects study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012;175(11):1173-81. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/175/11/1173/139464/Association-of-Particulate-Air-Pollution-With>
18. Kim Y, Myung W, Won HH, Shim S, Jeon HJ, Choi J, et al. Association between air pollution and suicide in South Korea: A nationwide study. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(2):1-10. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0117929>
19. Muñoz F, Carvalho MS. Effect of exposure time to PM10 on emergency admissions for acute bronchitis. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2009;25(3):529-39. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000300008&script=sci_abstract&lng=es
20. Li T, Lin G. Examining the role of location-specific associations between ambient air pollutants and adult asthma in the United States. *Heal Place* [Internet]. 2014;25:26-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.10.007>
21. Kannan S, Dvonch JT, Schulz AJ, Israel BA. Exposure to fine particulate matter and acute effects on blood pressure: effect modification by measures of obesity and location. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2008;64(1):68-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916823/pdf/nihms-551232.pdf>



22. Winquist A, Kirrane E, Klein M, Strickland M, Darrow LA, Sarnat SE, et al. Joint Effects of Ambient Air Pollutants on Pediatric Asthma Emergency Department Visits in Atlanta, 1998–2004. *Epidemiology* [Internet]. 2014;25(5):666-73. Disponible en: <http://journals.lww.com/epidem/pages/articleviewer.aspx?year=2014&issue=09000&article=00007&type=abstract>
23. Rodopoulou S, Chalbot MC, Samoli E, DuBois DW, San Filippo BD, Kavouras IG. Air pollution and hospital emergency room and admissions for cardiovascular and respiratory diseases in Do??a Ana County, New Mexico. *Environ Res* [Internet]. 2014;129:39-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.12.006>
24. Zauli Sajani S, Hänninen O, Marchesi S, Lauriola P. Comparison of different exposure settings in a case–crossover study on air pollution and daily mortality: counterintuitive results. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2011;21(4):385-94. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2010.27>
25. Atkinson RW, Analitis A, Samoli E, Fuller GW, Green DC, Mudway IS, et al. Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2016;26(2):125-32. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2015.65>
26. Staniswalis JG, Yang H, Li W-W, Kelly KE. Using a continuous time lag to determine the associations between ambient PM2.5 hourly levels and daily mortality. *J Air Waste Manag Assoc* [Internet]. 2009;59(10):1173-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2766599/pdf/nihms-137349.pdf>
27. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Outdoor air pollution, subtypes and severity of ischemic stroke – a small-area level ecological study. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2014;13(1):23. Disponible en: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-23>
28. Pascal L, Pascal M, Stempfelet M, Gorla S, Declercq C. Ecological study on hospitalizations for cancer, cardiovascular, and respiratory diseases in the industrial area of Etang-de-Berre in the South of France. *J Environ Public Health* [Internet]. 2013;2013:1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/328737>
29. Lyons J, Chotirmall SH, O’riordan D, Silke B. Air quality impacts mortality in acute medical admissions. *Q J Med* [Internet]. 2014;107(5):347-53. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/qjmed/107/5/10.1093/qjmed/hct253/2/hct253.pdf?Expires=1504218699&Signature=NC0Q6FYRBHkFvcHZiBzIL2BCsc2XNcciX9sggGnRycCuL-82yzM01olrebhNw9xQL3~kkBS1cnAfdWBFafU2IfBzyFTLDBbcXZKwg1vMMhYNAUDs
30. Lee D, Ferguson C, Mitchell R. Air pollution and health in Scotland: A multicity study. *Biostatistics* [Internet]. 2009;10(3):409-23. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/biostatistics/10/3/10.1093_biostatistics_kxp010/1/kxp010.pdf?Expires=1504218839&Signature=d0ejVqEX7SpywwwJ6ab5gKLn3LUIZKiAB0eKkgvEfqfw8zAHO8sLkERM468B03GGIbbtEWv2NKKOtRRHJncPxsKL1Dg-l~U0s



31. Wichmann J, Folke F, Torp-Pedersen C, Lippert F, Ketzel M, Ellermann T, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Outdoor Air Pollution Exposure in Copenhagen, Denmark. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(1):2-11. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0053684&type=printable>
32. Stojić SS, Stanišić N, Stojić A, Šošćarić A. Single and combined effects of air pollutants on circulatory and respiratory system-related mortality in Belgrade, Serbia. *J Toxicol Environ Heal Part A* [Internet]. 2016;79(1):17-27. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15287394.2015.1101407>
33. Vidale S, Bonanomi A, Guidotti M, Arnaboldi M, Sterzi R. Air pollution positively correlates with daily stroke admission and in hospital mortality: A study in the urban area of Como, Italy. *Neurol Sci* [Internet]. 2010;31(2):179-82. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-009-0206-8>
34. Anderson HR, Butland BK, Donkelaar A Van, Brauer M, Strachan DP, Clayton T. Satellite-based Estimates of Ambient Air Pollution and Global Variations in Childhood Asthma Prevalence. *Env Heal Perspect* [Internet]. 2012;120(9):1333-9. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/120/9/ehp.1104724.pdf>
35. Peng RD, Chang HH, Bell ML, Mcdermott A, Zeger SL, Samet JM. Coarse Particulate Matter Air Pollution and Hospital Admissions for Cardiovascular Among Medicare Patients. *JAMA* [Internet]. 2008;299(18):2172-9. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/181898>
36. Bell ML, Ebisu K, Peng RD, Walker J, Samet JM, Zeger SL, et al. Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008;168(11):1301-10. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwn252>
37. Kloog I, Nordio F, Zanobetti A, Coull BA, Koutrakis P, Schwartz JD. Short term effects of particle exposure on hospital admissions in the mid-atlantic states: A population estimate. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(2):1-7. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088578>
38. Feng J, Yang W. Effects of particulate air pollution on cardiovascular health: A population health risk assessment. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(3):1-9. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033385>
39. Sacks JD, Rappold AG, Allen Davis J, Richardson DB, Waller AE, Luben TJ. Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014;122(5):506-12. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/1306940/>
40. Baxter LK, Crooks JL, Sacks JD. Influence of exposure differences on city-to-city heterogeneity in PM2.5-mortality associations in US cities. *Environ Heal* [Internet]. 2017;16(1):1-8. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0208-y>



41. Wing JJ, Adar SD, Sánchez BN, Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD. Short-term exposures to ambient air pollution and risk of recurrent ischemic stroke. *Environ Res* [Internet]. 2017;152:304-7. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0013935116309318/1-s2.0-S0013935116309318-main.pdf?_tid=0f2ff32e-8dc9-11e7-90a1-00000aacb361&acdnat=1504128214_32b9c5fe0433fb2058724ceff6b08d61
42. Xu X, Sun Y, Ha S, Talbott EO, Lissaker CT. Association between ozone exposure and onset of stroke in allegheny county, Pennsylvania, USA, 1994-2000. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2013;41(1):2-6. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/345138>
43. Janitz AE, Campbell JE, Magzamen S, Pate A, Stoner JA, Peck JD. Traffic-related air pollution and childhood acute leukemia in Oklahoma. *Environ Res* [Internet]. 2016;148(2):102-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.036>
44. Zeft AS, Burns JC, Yeung RS, McCrindle BW, Newburger JW, Dominguez SR, et al. Kawasaki Disease and Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *J Pediatr* [Internet]. 2016;177:179-83. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0022347616304905/1-s2.0-S0022347616304905-main.pdf?_tid=346499aa-f4b9-11e6-a36a-00000aab0f02&acdnat=1487298876_8242e807d8b7703c891f4c2edf54eea8
45. Schembari A, Nieuwenhuijsen MJ, Salvador J, Nazelle A de. Traffic-Related Air Pollution and Congenital Anomalies in Barcelona. *Env Heal Perspect* [Internet]. 2014;122(3):317-23. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/122/3/ehp.1306802.pdf>
46. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sørensen M, et al. Air pollution from traffic and cancer incidence: a Danish cohort study. *Environ Heal* [Internet]. 2011;10(67):1-11. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-10-67>
47. Hasunuma H, Sato T, Iwata T, Kohno Y, Nitta H, Odajima H, et al. Association between traffic-related air pollution and asthma in preschool children in a national Japanese nested case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(2):1-11. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4769392&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Yamazaki S, Shima M, Yoda Y, Oka K, Kurosaka F, Shimizu S, et al. Association of ambient air pollution and meteorological factors with primary care visits at night due to asthma attack. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2013;18(5):401-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773095/>
49. Cho J, Choi YJ, Suh M, Sohn J, Kim H, Cho SK, et al. Air pollution as a risk factor for depressive episode in patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus, or asthma. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;157:45-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.002>
50. Yamazaki S, Shima M, Yoda Y, Oka K, Kurosaka F, Shimizu S, et al. Association between PM2.5 and primary care visits due to asthma attack in Japan: Relation to Beijing's air pollution episode in January 2013. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2014;19(2):172-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944030/>





51. Fireman E, Bliznuk D, Schwarz Y, Soferman R, Kivity S. Biological monitoring of particulate matter accumulated in the lungs of urban asthmatic children in the Tel-Aviv area. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2015;88(4):443-53. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00420-014-0972-3>
52. Tsai S-S, Chang C-C, Yang C-Y. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013;10(11):6015-26. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3863884&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Chang C-C, Chiu H-F, Yang C-Y. Fine particulate air pollution and outpatient department visits for headache in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2015;78(8):506-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849767>
54. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, et al. Early-Life air pollution and asthma risk in minority children the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013;188(3):309-18. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201302-0264OC>
55. Gleason JA, Bielory L, Fagliano JA. Associations between ozone, PM_{2.5}, and four pollen types on emergency department pediatric asthma events during the warm season in New Jersey: A case-crossover study. *Environ Res* [Internet]. 2014;132:421-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.035>
56. Liu R, Young MT, Chen JC, Kaufman JD, Chen H. Ambient air pollution exposures and risk of parkinson disease. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016;124(11):1759-65. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/124/11/EHP135.alt.pdf>
57. Evans KA, Halterman JS, Hopke PK, Fagnano M. Increased ultrafine particles and carbon monoxide concentrations are associated with asthma exacerbation among urban children. 2014;129:11-9. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0013935113002028/1-s2.0-S0013935113002028-main.pdf?_tid=899cd526-8db7-11e7-8c53-00000aacb35d&acdnat=1504120688_b62596e67e60cdd7ffbf251e5202b247
58. Pride KR, Peel JL, Robinson BF, Busacker A, Grandpre J, Bisgard KM, et al. Association of short-term exposure to ground-level ozone and respiratory outpatient clinic visits in a rural location - Sublette County, Wyoming, 2008-2011. *Environ Res* [Internet]. 2015;137:1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.033>
59. Adamkiewicz Ł, Gayer A, Mucha D, Badyda AJ. Relative Risk of Lung Obstruction in Relation to PM₁₀ Concentration as assessed by Pulmonary Function Tests. *Adv Exp Med Biol Respir* [Internet]. 2015;849:83-91. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F5584_2014_103
60. Tonne C, Yanosky J, Gryparis A, Melly S, Mittleman M, Goldberg R, et al. Traffic particles and occurrence of acute myocardial infarction: a case-control analysis. *Occup Environ Med* [Internet]. 2009;66(12):797-804. Disponible en: <http://oem.bmj.com/content/oemed/66/12/797.full.pdf>



61. Balti E V., Echouffo-Tcheugui JB, Yako YY, Kengne AP. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;106(2):161-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.010>
62. Spiezia L, Campello E, Bon M, Maggiolo S, Pelizzaro E, Simioni P. Short-term exposure to high levels of air pollution as a risk factor for acute isolated pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2014;134(2):259-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.011>
63. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, et al. Exposure to Particulate Air Pollution and Risk of Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008;168(9):920-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.9.920>
64. Oudin A, Strömberg U, Jakobsson K, Stroh E, Björk J. Estimation of short-term effects of air pollution on stroke hospital admissions in Southern Sweden. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2010;34(3):131-42. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/274807>
65. Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Harbo Poulsen A, Sørensen M. Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population. *Int J Cancer* [Internet]. 2016;138(5):1111-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29867/abstract>
66. Poulsen AH, Sørensen M, Andersen ZJ, Ketznel M, Raaschou-Nielsen O. Air pollution from traffic and risk for brain tumors: a nationwide study in Denmark. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2016;27(4):473-80. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-016-0721-x>
67. Chiang C, Liao C, Chen P, Tsai Y, Wang Y. Population study on chronic and acute conjunctivitis associated with ambient environment in urban and rural areas. 2012;22(5):533-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.37>
68. Wang IJ, Tung TH, Tang CS, Zhao ZH. Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2016;219(1):66-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.09.001>
69. Deng Q, Lu C, Norbäck D, Bornehag CG, Zhang Y, Liu W, et al. Early life exposure to ambient air pollution and childhood asthma in China. *Environ Res* [Internet]. 2015;143:83-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.032>
70. Dong G-H, Wang J, Zeng X-W, Chen L, Qin X-D, Zhou Y, et al. Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children. *Epidemiology* [Internet]. 2015;26(5):740-7. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201509000-00018>
71. Han M-H, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Lee Y-J. Association between hemorrhagic stroke occurrence and meteorological factors and pollutants. *BMC Neurol* [Internet]. 2016;16(1):1-8. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0579-2>



72. Deng Q, Lu C, Li Y, Sundell J, Dan Norbäck. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environ Res* [Internet]. 2016;150:119-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.050>
73. Ghosikali MG, Mosafieri M, Safari GH, Jaafari J. Effect of exposure to O₃, NO₂, and SO₂ on chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations in Tabriz, Iran. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2015;22(4):2817-23. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-014-3512-5>
74. Ghanbari Ghosikali M, Heibati B, Naddafi K, Kloog I, Oliveri Conti G, Polosa R, et al. Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) attributed to atmospheric O₃, NO₂, and SO₂ using Air Q Model (2011-2012 year). *Environ Res* [Internet]. 2016;144:99-105. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935115301286>
75. Garcia CA, Yap PS, Park HY, Weller BL. Association of long-term PM_{2.5} exposure with mortality using different air pollution exposure models: impacts in rural and urban California. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2015;3123(February):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2015.1061113>
76. Brown JM, Harris G, Pantea C, Hwang S-A, Talbot TO. Linking Air Pollution Data and Adverse Birth Outcomes. *J Public Heal Manag Pract* [Internet]. 2015;12237:868-74. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124784-900000000-99776>
77. Hankey S, Marshall J, Brauer M. Health Impacts of the Built Environment: Within-Urban Variability in Physical Inactivity, Air Pollution, and Ischemic Heart Disease Mortality. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(2):247-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279444/pdf/ehp.1103806.pdf>
78. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en escolares de 6 y 7 años. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2009;45(5):224-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289609001057?via%3Dihub>
79. Ren C, Melly S, Schwartz J. Modifiers of short-term effects of ozone on mortality in eastern Massachusetts--a case-crossover analysis at individual level. *Environ Health* [Internet]. 2010;9(3):1-10. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2825215&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
80. Carlsen HK, Modig L, Levinsson A, Kim JL, Toren K, Nyberg F, et al. Exposure to traffic and lung function in adults: a general population cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(6):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109116>
81. Macintyre EA, Gehring U, Mölter A, Fuertes E, Klümper C, Krämer U, et al. Air Pollution and Respiratory Infections during Early Childhood: An Analysis of 10 European Birth Cohorts within the ESCAPE Project. *Env Heal Perspect* [Internet]. 2014;122(1):107-14. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/122/1/ehp.1306755.pdf>



82. Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J* [Internet]. 2010;36(1):33-40. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/36/1/33.full.pdf>
83. Samoli E, Atkinson RW, Analitis A, Fuller GW, Green DC, Mudway I, et al. Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK. *Occup Environ Med* [Internet]. 2016;73(5):300-7. Disponible en: <http://oem.bmj.com/lookup/doi/10.1136/oemed-2015-103136>
84. Altuğ H, Gaga EO, Döğeroğlu T, Brunekreef B, Hoek G, Van Doorn W. Effects of ambient air pollution on respiratory tract complaints and airway inflammation in primary school children. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014;479-480(1):201-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969714001570/pdf?md5=b7a2c9ff0537984ede3638e8e3c3ae28&pid=1-s2.0-S0048969714001570-main.pdf>
85. Elliot AJ, Smith S, Dobney A, Thornes J, Smith GE, Vardoulakis S. Monitoring the effect of air pollution episodes on health care consultations and ambulance call-outs in England during March/April 2014: A retrospective observational analysis. *Environ Pollut* [Internet]. 2016;214:903-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.04.026>
86. Gong J, Zhu T, Kipen H, Wang G, Hu M, Guo Q, et al. Comparisons of Ultra fine and Fine Particles in Their Associations with Biomarkers Reflecting Physiological Pathways. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2014;48(9):5264-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015680/>
87. Melgar-Paniagua EM, Vega-Rangel E, Del Razo LM, Lucho-Constantino CA, Rothenberg SJ, De Vizcaya-Ruiz A. Distributed lag associations between respiratory illnesses and mortality with suspended particle concentration in Tula, a highly polluted industrial region in Central Mexico. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2013;86(3):321-32. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00420-012-0768-2>
88. Basagaña X, Esnaola M, Rivas I, Amato F, Alvarez-Pedrerol M, Forns J, et al. Neurodevelopmental deceleration by urban fine particles from different emission sources: A longitudinal observational study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016;124(10):1630-6. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/124/10/EHP209.alt.pdf>
89. Guo Y, Li S, Tian Z, Pan X, Zhang J, Williams G. The burden of air pollution on years of life lost in Beijing, China, 2004-08: retrospective regression analysis of daily deaths. *BMJ* [Internet]. 2013;348(December):11. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3898659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Alberto L, Pereira A, Pinheiro PM, Martins LC, Braga ALF. The relationship between low birth weight and exposure to inhalable particulate matter. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2013;29(6):1101-8. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001000007



91. Farhat SCL, Almeida MB, Silva-Filho LVRF, Farhat J, Rodrigues JC, Braga ALF. Ozone is associated with an increased risk of respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2013;144(4):1186-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2414>
92. Medina-Ramón M, Schwartz J. Who is More Vulnerable to Die From Ozone Air Pollution? *Epidemiology* [Internet]. 2008;19(5):672-9. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-200809000-00009>
93. Shih RA, Griffin BA, Salkowski N, Jewell A, Eibner C, Bird CE, et al. Ambient particulate matter air pollution and venous thromboembolism in the women's health initiative hormone therapy trials. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011;119(3):326-31. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/1002256/>
94. Eze IC, Schaffner E, Foraster M, Imboden M, Von Eckardstein A, Gerbase MW, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and metabolic syndrome in adults. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):1-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130337>
95. Wanka ER, Bayerstadler A, Heumann C, Nowak D, Jörres RA, Fischer R. Weather and air pollutants have an impact on patients with respiratory diseases and breathing difficulties in Munich, Germany. *Int J Biometeorol* [Internet]. 2014;58(2):249-62. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00484-013-0730-3>
96. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex* [Internet]. noviembre de 2000 [citado 13 de septiembre de 2017];42(6):533-8. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000600010&lng=es&nrm=iso&tIng=es
97. Blanco-becerra LC, C M, Miranda-soberanis V, C M, Barraza-villarreal A, C D, et al. Effect of socioeconomic status on the association between air pollution and mortality in Bogota , Colombia. *Salud Publica Mex*. 2014;56(4):371-8.
98. Xu Z, Hu W, Williams G, Clements ACA, Kan H, Tong S. Air pollution, temperature and pediatric influenza in Brisbane, Australia. *Environ Int* [Internet]. 2013;59:384-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.022>
99. Goldberg MS, Burnett RT, Stieb DM, Brophy JM, Daskalopoulou SS, Valois MF, et al. Associations between ambient air pollution and daily mortality among elderly persons in Montreal, Quebec. *Sci Total Environ* [Internet]. 2013;463-464:931-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.095>
100. Zhou J, Ito K, Lall R, Lippmann M, Thurston G. Time-series analysis of mortality effects of fine particulate matter components in Detroit and seattle. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011;119(4):461-6. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/1002613/>
101. Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environ Heal* [Internet]. 2009;8(1):58. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-8-58>



102. Arroyo V, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001–2009. *Environ Pollut* [Internet]. 2016;218:1154-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.069>
103. Jiménez E, Linares C, Martínez D, Díaz J. Particulate air pollution and short-term mortality due to specific causes among the elderly in Madrid (Spain): seasonal differences. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2011;21(5):372-90. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2011.560251>
104. Jiménez E, Linares C, Rodríguez LF, Bleda MJ, Díaz J. Short-term impact of particulate matter (PM_{2.5}) on daily mortality among the over-75 age group in Madrid (Spain). *Sci Total Environ* [Internet]. 2009;407(21):5486-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.038>
105. Guaita R, Pichiule M, Maté T, Linares C, Díaz J. Short-term impact of particulate matter (PM_{2.5}) on respiratory mortality in Madrid. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2011;21(4):260-74. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2010.544033>
106. Pablo-Romero M, Román R, Limón JM, Praena-Crespo M. Effects of fine particles on children's hospital admissions for respiratory health in Seville, Spain. *J Air Waste Manag Assoc* [Internet]. 2015;65(4):436-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10962247.2014.1001499>
107. López-Villarrubia E, Iñiguez C, Peral N, García MD, Ballester F. Characterizing mortality effects of particulate matter size fractions in the two capital cities of the Canary Islands. *Environ Res* [Internet]. 2012;112:129-38. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935111002490/pdf?md5=96095ccb3e9cd2b22daf87cf07a7dc3f&pid=1-s2.0-S0013935111002490-main.pdf>
108. Maté T, Guaita R, Pichiule M, Linares C, Díaz J. Short-term effect of fine particulate matter (PM_{2.5}) on daily mortality due to diseases of the circulatory system in Madrid (Spain). *Sci Total Environ* [Internet]. 2010;408(23):5750-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.083>
109. Jiménez E, Linares C, Martínez D, Díaz J. Role of Saharan dust in the relationship between particulate matter and short-term daily mortality among the elderly in Madrid (Spain). *Sci Total Environ* [Internet]. 2010;408(23):5729-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.08.049>
110. Lopez-Villarrubia E, Ballester F, Iniguez C, Peral N. Air pollution and mortality in the Canary Islands: A time-series analysis. *Environ Heal* [Internet]. 2010;9(8):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-9-8>
111. Santurtún A, Ruiz PB, López-Delgado L, Sanchez-Lorenzo A, Riancho J, Zarrabeitia MT. Stroke: Temporal Trends and Association with Atmospheric Variables and Air Pollutants in Northern Spain. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2017;17(3):360-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12012-016-9395-6>



112. Geng F, Hua J, Mu Z, Peng L, Xu X, Chen R, et al. Differentiating the associations of black carbon and fine particle with daily mortality in a Chinese city. *Environ Res* [Internet]. 2013;120:27-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.08.007>
113. Hori A, Hashizume M, Tsuda Y, Tsukahara T, Nomiyama T. Effects of weather variability and air pollutants on emergency admissions for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Int J Env Heal Res* [Internet]. 2012;22(5):416-(5):416-30. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22384943>
114. Li Juan G, Ang Z, Ren Jie C, Hai Dong K, Xing Ya K. Association between Ambient Air Pollution and Outpatient Visits for Acute Bronchitis in a Chinese City. *Biomed Env Sci* [Internet]. 2014;27(2711):833-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374016>
115. Riojas-rodríguez H, Álamo-hernández U. Health impact assessment of decreases in PM 10 and ozone concentrations in the Mexico City Metropolitan Area . A basis for a new air quality management program. *Rev Salud Pública México* [Internet]. 2014;56(6):579-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604409>
116. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for headache in Chile. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009;170(8):1057-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755178/>
117. Qiu H, Yu ITS, Tian L, Wang X, Tse LA, Tam W, et al. Effects of coarse particulate matter on emergency hospital admissions for respiratory diseases: A time-series analysis in Hong Kong. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(4):572-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339455/>
118. Chen SY, Lin YL, Chang WT, Lee C Te, Chan CC. Increasing emergency room visits for stroke by elevated levels of fine particulate constituents. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014;473-474:446-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.035>
119. Tam WWS, Wong TW, Ng L, Wong SYS, Kung KKL, Wong AHS. Association between air pollution and general outpatient clinic consultations for upper respiratory tract infections in Hong Kong. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466288>
120. Cheng Y, Kan H. Effect of the Interaction Between Outdoor Air Pollution and Extreme Temperature on Daily Mortality in Shanghai, China. *J Epidemiol* [Internet]. 2012;22(1):28-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798577/>
121. Camilo Blanco-Becerra L, Miranda-Soberanis V, Hernandez-Cadena L, Barraza-Villarreal A, Junger W, Hurtado-Diaz M, et al. Effect of particulate matter less than 10 mu m (PM10) on mortality in Bogota, Colombia: a time-series analysis, 1998-2006. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2014;56(4):363-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604176>



122. Guo Y, Zeng H, Zheng R, Li S, Barnett AG, Zhang S, et al. The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: A spatiotemporal analysis. *Environ Res* [Internet]. 2016;144:60-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.004>
123. Cai Y, Zhang B, Ke W, Feng B, Lin H, Xiao J, et al. Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* [Internet]. 2016;68(1):62-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245182>
124. Goggins WB, Chan EYY, Yang C, Chong M. Associations between mortality and meteorological and pollutant variables during the cool season in two Asian cities with sub-tropical climates: Hong Kong and Taipei. *Environ Health* [Internet]. 2013;12(1):1-10. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3733824&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
125. Chen R, Chu C, Tan J, Cao J, Song W, Xu X, et al. Ambient air pollution and hospital admission in Shanghai, China. *J Hazard Mater* [Internet]. 2010;181(1-3):234-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.05.002>
126. Chen R, Cai J, Meng X, Kim H, Honda Y, Guo YL, et al. Ozone and daily mortality rate in 21 cities of East Asia: How does season modify the association? *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014;180(7):729-36. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwu183>
127. Cao J, Xu H, Xu Q, Chen B, Kan H. Fine particulate matter constituents and cardiopulmonary mortality in a heavily polluted Chinese city. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(3):373-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295342/>
128. Cai J, Zhao A, Zhao J, Chen R, Wang W, Ha S, et al. Acute effects of air pollution on asthma hospitalization in Shanghai, China. *Environ Pollut* [Internet]. 2014;191:139-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.04.028>
129. Yorifuji T, Kashima S. Associations of Particulate Matter With Stroke Mortality. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2013;55(7):768-71. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043764-201307000-00008>
130. Wong C-M, Vichit-Vadakan N, Kan H, Qian Z. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): A Multicity Study of Short-Term Effects of Air Pollution on Mortality. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008;116(9):1195-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2535622/>
131. Zhao Q, Liang Z, Tao S, Zhu J, Du Y. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study. *Environ Health* [Internet]. 2011;10(1):1-10. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3024279&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
132. Gass K, Balachandran S, Chang HH, Russell AG, Strickland MJ. Ensemble-based source apportionment of fine particulate matter and emergency department visits for pediatric asthma. *Am J*



Epidemiol [Internet]. 2015;181(7):504-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447814/>

133. Yang Y, Li R, Li W, Wang M, Cao Y, Wu Z, et al. The Association between Ambient Air Pollution and Daily Mortality in Beijing after the 2008 Olympics: A Time Series Study. PLoS One [Internet]. 2013;8(10):1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204670>

134. Xu C, Fan Y-N, Kan H-D, Chen R-J, Liu J-H, Li Y-F, et al. The Novel Relationship between Urban Air Pollution and Epilepsy: A Time Series Study. PLoS One [Internet]. 2016;11(8):1-11. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0161992>

135. Han MH, Yi HJ, Kim YS, Ko Y, Kim YS. Association between Diurnal Variation of Ozone Concentration and Stroke Occurrence: 24-Hour Time Series Study. PLoS One [Internet]. 2016;11(3):1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152433>

136. Kan H, Wong CM, Vichit-Vadakan N, Qian Z, Vichit-Vadakan N, Vajanapoom N, et al. Short-term association between sulfur dioxide and daily mortality: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) study. Environ Res [Internet]. 2010;110(3):258-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3392899/>

137. Zúñiga J, Tarajia M, Herrera V, Urriola W, Gómez B, Motta J. Assessment of the Possible Association of Air Pollutants PM10, O3, NO2 With an Increase in Cardiovascular, Respiratory, and Diabetes Mortality in Panama City. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2016;95(2):1-8. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201601120-00052>

138. Nardocci AC, Freitas CU, Ponce-Leon ACM, Junger WL, Gouveia N da C. Air pollution and respiratory and cardiovascular diseases: a time series study in Cubatão, São Paulo State, Brazil. Cad Saude Pública [Internet]. 2013;29(9):1867-76. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001300025

139. Reyna MA, Bravo ME, López R, Nieblas EC, Nava ML. Relative risk of death from exposure to air pollutants: a short-term (2003–2007) study in Mexicali, Baja California, México. Int J Environ Health Res [Internet]. 2012;22(4):370-86. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2011.650153>

140. Tuan TS, Venancio TS, Nascimento LFC. Air pollutants and hospitalization due to pneumonia among children. An ecological time series study. Sao Paulo Med J [Internet]. 2015;133(5):408-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648429>

141. Yanagi Y, Assunção JV de, Barrozo LV. The impact of atmospheric particulate matter on cancer incidence and mortality in the city of São Paulo, Brazil. Cad Saude Publica [Internet]. 2012;28(9):1737-48. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000900012&lng=en&tling=en



142. Jasinski R, Pereira LAA, Braga ALF. Air pollution and pediatric hospital admissions due to respiratory diseases in Cubatão, São Paulo State, Brazil, from 1997 to 2004. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2011;27(11):2242-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124501>
143. Freitas CU de, Leon AP de, Junger W, Gouveia N. Air pollution and its impacts on health in Vitoria, Espirito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2016;50(0):1-9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100202&lng=en&tlng=en
144. Moura M, Junger WL, Mendonça GAES, De Leon AP. Air quality and acute respiratory disorders in children. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2008;42(3):503-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425297>
145. Moura M, Junger WL, Mendonca GA, Leon AP. Air quality and emergency pediatric care for symptoms of bronchial obstruction categorized by age bracket in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2009;25(3):635-44. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v25n3/18.pdf>
146. César ACG, Carvalho JA, Nascimento LFC. Association between NO_x exposure and deaths caused by respiratory diseases in a medium-sized Brazilian city. *Brazilian J Med Biol Res.* 2015;48(12):1130-5.
147. Arbex MA, De Souza Conceicao GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moyses EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2009;63(February):777-83. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed9&AN=2009512514%5Cnhttp://lshtmsfx.hosted.exlibrisgroup.com/lshtm?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1136/jech.2008.078360&issn=0143-005X&isbn=&volume=63&issue=10&spage=777&pages=777>
148. O'Neill MS, Bell ML, Ranjit N, Cifuentes LA, Loomis D, Gouveia N, et al. Air Pollution and Mortality in Latin America. *Epidemiology* [Internet]. 2008;19(6):810-9. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-200811000-00011>
149. Oliveira MS de, Leon AP de, Mattos IE, Koifman S. Differential susceptibility according to gender in the association between air pollution and mortality from respiratory diseases. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2011;27(9):1827-36. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000900016&lng=en&tlng=en
150. Sousa SIV, Pires JCM, Martins EM, Fortes JDN, Alvim-Ferraz MCM, Martins FG. Short-term effects of air pollution on respiratory morbidity at Rio de Janeiro — Part II: Health assessment. *Environ Int* [Internet]. 2012;43:1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2012.02.004>
151. Carneseca EC, Achcar JA, Martinez EZ. Association between particulate matter air pollution and monthly inhalation and nebulization procedures in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012;28(8):1591-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000800017&lng=en&tlng=en



152. Nascimento LFC, Francisco JB, Patto MBR, Antunes AM. Environmental pollutants and stroke-related hospital admissions. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012;28(7):1319-24. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700010&lng=en&tIng=en
153. Souza JB de, Reisen VA, Santos JM, Franco GC. Principal components and generalized linear modeling in the correlation between hospital admissions and air pollution. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014;48(3):451-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000300451&lng=en&tIng=en
154. Souza LSV de, Nascimento LFC, Souza LSV de, Nascimento LFC. Air pollutants and hospital admission due to pneumonia in children: a time series analysis. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2016;62(2):151-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167545>
155. PATTO NV, MANTOVANI NFCKCC, VIEIRA LCP. FS, MOREIRA DS. Exposure to fine particulate matter and hospital admissions due to pneumonia: Effects on the number of hospital admissions and its costs. *Rev Assoc Med Bras* 2016 [Internet]. 2016;62(4):342-6. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v62n4/0104-4230-ramb-62-4-0342.pdf>
156. Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst* [Internet]. 2012;(171):5-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311234>
157. Alhanti BA, Chang HH, Winquist A, Mulholland JA, Darrow LA, Sarnat SE. Ambient air pollution and emergency department visits for asthma: a multi-city assessment of effect modification by age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2015;26(2):180-8. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2015.57>
158. Almeida SM, Silva A V, Sarmiento S. Effects of exposure to particles and ozone on hospital admissions for cardiorespiratory diseases in SetuBal, Portugal. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2014;77(14-16):837-48. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2014.887399>
159. Vanos JK, Hebborn C, Cakmak S. Risk assessment for cardiovascular and respiratory mortality due to air pollution and synoptic meteorology in 10 Canadian cities. *Environ Pollut* [Internet]. 2014;185:322-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.11.007>
160. Yap PS, Gilbreath S, Garcia C, Jareen N, Goodrich B. The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children. *Am J Public Health* [Internet]. 2013;103(4):695-702. Disponible en: <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2012.300945>
161. Gass K, Klein M, Sarnat SE, Winquist A, Darrow LA, Flanders WD, et al. Associations between ambient air pollutant mixtures and pediatric asthma emergency department visits in three cities: a classification and regression tree approach. *Environ Heal* [Internet]. 2015;14(1):1-14. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0044-5>



162. Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-Term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: Results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011;174(1):63-71. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwr046>
163. Carlsen HK, Forsberg B, Meister K, Gíslason T, Oudin A. Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland 2003-2009. *Environ Heal* [Internet]. 2013;12(28):1-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3639138&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
164. Strickland MJ, Klein M, Flanders WD, Chang HH, A J, Mulholland. Modification of the effect of ambient air pollution on pediatric asthma emergency visits: susceptible subpopulations. *Epidemiology* [Internet]. 2014;25(6):843-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727963/pdf/nihms751666.pdf>
165. Strickland MJ, Darrow LA, Mulholland JA, Klein M, Flanders WD, Winquist A, et al. Implications of different approaches for characterizing ambient air pollutant concentrations within the urban airshed for time-series studies and health benefits analyses. *Environ Heal* [Internet]. 2011;10(36):1-9. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-10-36>
166. Lee SJ, Hajat S, Steer PJ, Filippi V. A time-series analysis of any short-term effects of meteorological and air pollution factors on preterm births in London, UK. *Environ Res* [Internet]. 2008;106(2):185-94. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935107002204/pdf?md5=eabf192fe31c8c2d81162609a523d6ab&pid=1-s2.0-S0013935107002204-main.pdf>
167. Host S, Larrieu S, Pascal L, Blanchard M, Declercq C, Fabre P, et al. Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occup Environ Med* [Internet]. 2008;65(8):544-51. Disponible en: <http://oem.bmj.com/content/oemed/65/8/544.full.pdf>
168. Fraga J, Botelho A, S?? A, Costa M, Quaresma M. The lag structure and the general effect of ozone exposure on pediatric respiratory morbidity. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011;8(10):4013-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210594/pdf/ijerph-08-04013.pdf>
169. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* [Internet]. 2011;66(7):591-6. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2010.155358>
170. Marcon A, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Blengio G, de Zolt Sappadina S, et al. Association between PM10 concentrations and school absences in proximity of a cement plant in northern Italy. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2014;217(2-3):386-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.07.016>



171. Pattenden S, Armstrong B, Milojevic A, Heal MR, Chalabi Z, Doherty R, et al. Ozone, heat and mortality: acute effects in 15 British conurbations. *Occup Environ Med* [Internet]. 2010;67(10):699-707. Disponible en: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2009.051714>
172. Meister K, Johansson C, Forsberg B. Estimated short-term effects of coarse particles on daily mortality in Stockholm, Sweden. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(3):431-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295353/pdf/ehp.1103995.pdf>
173. Atkinson RW, Fuller GW, Anderson HR, Harrison RM, Armstrong B. Urban Ambient Particle Metrics and Health. *Epidemiology* [Internet]. 2010;21(4):501-11. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201007000-00013>
174. Ramos-Herrera S, Bautista-Margulis R, Valdez-Manzanilla A. Universidad y ciencia. *Univ y Cienc* [Internet]. 1984 [citado 5 de septiembre de 2017];26(1):65-80. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-29792010000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
175. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex* [Internet]. junio de 2000 [citado 13 de septiembre de 2017];42(3):230-41. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
176. Lazarevic N, Dobson AJ, Barnett AG, Knibbs LD. Long-term ambient air pollution exposure and self-reported morbidity in the Australian Longitudinal Study on Women's Health: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(10):1-10. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4636641&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
177. Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Aschengrau A, et al. Adult Air Pollution Exposure and Risk of Uterine Leiomyoma in the Nurses' Health Study II. *Epidemiology* [Internet]. 2014;25(5):682-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4209294&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
178. Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. Mortality in the medicare population and Chronic exposure to fine Particulate air pollution in urban centers (2000-2005). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008;116(12):1614-9. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/116/12/ehp.11449.pdf>
179. Zanobetti A, Bind M-AC, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort. *Environ Heal* [Internet]. 2008;7(1):48. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-7-48>
180. Qian Z, Lin H, Chinchilli VM, Lehman EB, Stewart WF, Shah N, et al. Associations between air pollution and peak expiratory flow among patients with persistent asthma. *J Toxicol Env Heal* [Internet].



2010;72(1):39-46. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848818/pdf/nihms155521.pdf>

181. Huynh S, von Euler-Chelpin M, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Tjønneland A, Lyng E, et al. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Environ Health* [Internet]. 2015;14(1):31. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4392475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

182. Forns J, Dadvand P, Foraster M, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, López-Vicente M, et al. Traffic-Related air pollution, noise at school, and behavioral problems in barcelona schoolchildren: A cross-sectional study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016;124(4):529-35. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/124/4/ehp.1409449.alt.pdf>

183. Cortez-Lugo M, Ramírez-Aguilar M, Pérez-Padilla R, Sansores-Martínez R, Ramírez-Venegas A, Barraza-Villarreal A. Effect of Personal Exposure to PM_{2.5} on Respiratory Health in a Mexican Panel of Patients with COPD. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015;12(9):10635-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586633/>

184. Linares B, Guizar JM, Amador N, Garcia A, Miranda V, Perez JR, et al. Impact of air pollution on pulmonary function and respiratory symptoms in children. Longitudinal repeated-measures study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2010;10(1):1-9. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3001700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

185. Goudarzi G, Geravandi S, Idani E, Hosseini SA, Baneshi MM, Yari AR, et al. An evaluation of hospital admission respiratory disease attributed to sulfur dioxide ambient concentration in Ahvaz from 2011 through 2013. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2016;23(21):22001-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-7447-x>

186. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, et al. An Association Between Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality From Lung Cancer and Respiratory Diseases in Japan. *J Epidemiol* [Internet]. 2011;21(2):132-43. Disponible en:
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jea/JE20100098?from=CrossRef>

187. Zhang B, Liang S, Zhao J, Qian Z, Bassig BA, Yang R, et al. Maternal exposure to air pollutant PM_{2.5} and PM₁₀ during pregnancy and risk of congenital heart defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2016;26(4):422-7. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/jes.2016.1>

188. Steinvil A, Shmueli H, Ben-Assa E, Leshem-Rubinow E, Shapira I, Berliner S, et al. Environmental exposure to combustion-derived air pollution is associated with reduced functional capacity in apparently healthy individuals. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2013;102(8):583-91. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-013-0569-y>



189. Meng J, Liu J, Fan S, Kang C, Yi K, Cheng Y, et al. Potential health benefits of controlling dust emissions in Beijing. *Environ Pollut* [Internet]. 2016;213:850-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.021>
190. Lin YK, Chang SC, Lin C, Chen YC, Wang YC. Comparing ozone metrics on associations with outpatient visits for respiratory diseases in Taipei Metropolitan area. *Environ Pollut* [Internet]. 2013;177(2):177-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2012.12.010>
191. Chowdhury S, Dey S. Cause-specific premature death from ambient PM_{2.5} exposure in India: Estimate adjusted for baseline mortality. *Environ Int* [Internet]. 2016;91:283-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.004>
192. Villamizar LAR, López ABH, Ortiz HC, Velázquez JN, Cala LMV. Incidencia de síntomas respiratorios y su asociación con contaminación atmosférica en preescolares: un análisis multinivel. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2010;26(7):1411-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000700020&lng=en&nrm=iso&tlng=es
193. Chung HY, Hsieh CJ, Tseng CC, Yiin LM. Association between the first occurrence of allergic Rhinitis in preschool children and air pollution in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016;13(3):6-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808931/>
194. Hernández-Cadena L, Holguin F, Barraza-Villarreal A, Del Río-Navarro BE, Sienra-Monge JJ, Romieu I. Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma. *Chest* [Internet]. 2009;136(6):1529-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318670>
195. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* [Internet]. 2014;43(4):1124-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555605/>
196. Hwang S-S, Kang S, Lee J-Y, Lee JS, Kim HJ, Han SK, et al. Impact of outdoor air pollution on the incidence of tuberculosis in the Seoul metropolitan area, South Korea. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2014;29:183-90. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3956988&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
197. Dong G-H, Qian ZM, Liu M-M, Wang D, Ren W-H, Bawa S, et al. Breastfeeding as a modifier of the respiratory effects of air pollution in children. *Epidemiology* [Internet]. 2013;24(3):387-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429406>
198. Tsai SS, Chang CC, Liou SH, Yang CY. The Effects of Fine Particulate Air Pollution on Daily Mortality: A Case-Crossover Study in a Subtropical City, Taipei, Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014;11(5):5081-93. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/5/5081/pdf>



199. Tsai S-S, Chiu H-F, Wu T-N, Yang C-Y. Air pollution and emergency room visits for cardiac arrhythmia in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2009;21(13):1113-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19852552>
200. Yamazaki S, Shima M, Nakadate T, Ohara T, Omori T, Ono M, et al. Association between traffic-related air pollution and development of asthma in school children: Cohort study in Japan. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2014;24(4):372-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619296> <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2014.15>
201. Dong G-H, Zhang P, Sun B, Zhang L, Chen X, Ma N, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Respiratory Disease Mortality in Shenyang, China: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *Respiration* [Internet]. 2012;84(5):360-8. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000332930>
202. Sarnat SE, Raysoni AU, Li W-W, Holguin F, Johnson B a, Flores Luevano S, et al. Air pollution and acute respiratory response in a panel of asthmatic children along the U.S.-Mexico border. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(3):437-44. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3295334&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
203. de Oliveira BFA, Ignotti E, Artaxo P, do Nascimento Saldiva PH, Junger WL, Hacon S. Risk assessment of PM_{2.5} to child residents in Brazilian Amazon region with biofuel production. *Environ Heal* [Internet]. 2012;11(1):1-11. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-11-64>
204. Berhane K, Zhang Y, Salam MT, Eckel SP, Linn WS, Rappaport EB, et al. Longitudinal effects of air pollution on exhaled nitric oxide: the Children's Health Study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2014;71(7):507-13. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84902357340&partnerID=tZOtx3y1%5Cn%3CGo%20to%20ISI%3E%2F%2FWOS:000337918300009>
205. Coogan PF, White LF, Yu J, Burnett RT, Marshall JD, Seto E, et al. Long term exposure to NO₂ and diabetes incidence in the Black Women's Health Study. *Environ Res* [Internet]. 2016;148(2):360-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.021>
206. Fang SC, Schwartz J, Yang M, Yaggi HK. Traffic-related air pollution and sleep in the Boston Area Community Health Survey. 2015;25(5):451-456. Disponible en: <http://www.nature.com/jes/journal/v25/n5/full/jes201447a.html?foxtrotcallback=true>
207. Reding KW, Young MT, Szpiro AA, Han CJ, DeRoo LA, Weinberg C, et al. Breast Cancer Risk in Relation to Ambient Air Pollution Exposure at Residences in the Sister Study Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2015;24(12):1907-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4686338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>



208. Park SK, Adar SD, O'Neill MS, Auchincloss AH, Szpiro A, Bertoni AG, et al. Long-term exposure to air pollution and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015;181(5):327-36. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/aje/181/5/10.1093_aje_kwu280/1/kwu280.pdf?Expires=1504213233&Signature=SUink-ANsbobMUr3wwZnfHht4TXBovi66zDgdkei-ssTVsnVpqEzIkZ2HOfFxyzVTLpIqU6XMsmBqMlSvvgEA8ZuObTr8~Vop-SRSn2dN-K1k0UvexO
209. Kim S-Y, Sheppard L, Kaufman JD, Bergen S, Szpiro AA, Larson T V., et al. Individual-Level Concentrations of Fine Particulate Matter Chemical Components and Subclinical Atherosclerosis: A Cross-Sectional Analysis Based on 2 Advanced Exposure Prediction Models in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014;180(7):718-28. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwu186>
210. Loop MS, Kent ST, Al-Hamdan MZ, Crosson WL, Estes SM, Estes MG, et al. Fine Particulate Matter and Incident Cognitive Impairment in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(9):1-9. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0075001&type=printable>
211. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014;190(8):914-21. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201403-0525OC#readcube-epdf>
212. Chen J-C, Wang X, Wellenius GA, Serre ML, Driscoll I, Casanova R, et al. Ambient air pollution and neurotoxicity on brain structure: Evidence from women's health initiative memory study. *Ann Neurol* [Internet]. 2015;78(3):466-76. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24460>
213. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Spiegelman D, Wang M, Fisher JA, et al. Particulate matter air pollution exposure, distance to road, and incident lung cancer in the nurses' health study cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014;122(9):926-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307490>
214. Korek MJ, Bellander TD, Lind T, Bottai M, Eneroth KM, Caracciolo B, et al. Traffic-related air pollution exposure and incidence of stroke in four cohorts from Stockholm. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2015;25(5):517-23. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2015.22>
215. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: Results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014;122(9):919-25. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/122/9/ehp.1307301.pdf>
216. Fischer PH, Marra M, Ameling CB, Hoek G, Beelen R, De Hoogh K, et al. Air pollution and mortality in seven million adults: The dutch environmental longitudinal study (DUELS). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015;123(7):697-704. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/123/7/ehp.1408254.alt.pdf>



217. Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M, Brauer M. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;47(4):1062-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00746-2015>
218. Pinault L, Tjepkema M, Crouse DL, Weichenthal S, van Donkelaar A, Martin R V., et al. Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environ Heal* [Internet]. 2016;15(1):18. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0111-6>
219. Tomczak A, Miller AB, Weichenthal SA, To T, Wall C, van Donkelaar A, et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int J Cancer* [Internet]. 2016;139(9):1958-66. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30255/abstract>
220. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, et al. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2009;117(11):1697-701. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/117/11/ehp.0900572.pdf>
221. Tonne C, Elbaz A, Beevers S, Singh-Manoux A. Traffic-related Air Pollution in Relation to Cognitive Function in Older Adults. *Epidemiology* [Internet]. 2014;25(5):674-81. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201409000-00008>
222. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E. INTRAUTERINE EXPOSURE TO FINE PARTICULATE MATTER AS A RISK FACTOR FOR INCREASED SUSCEPTIBILITY TO ACUTE BRONCHOPULMONARY INFECTIONS IN EARLY CHILDHOOD. *Int J Hyg Env Heal* [Internet]. 2014;216(4):395-401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657308/pdf/nihms437274.pdf>
223. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med* [Internet]. 2015;72(1):42-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146191%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4283678%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146191%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4283678>
224. Andersen ZJ, de Nazelle A, Mendez MA, Garcia-Aymerich J, Hertel O, Tjønneland A, et al. A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: the Danish Diet, Cancer, and Health Cohort. *Env Heal Perspect* [Internet]. 2015;123(6):557-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625237%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455593/pdf/ehp.1408698.pdf>
225. Ranzi A, Porta D, Badaloni C, Cesaroni G, Lauriola P, Davoli M, et al. Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort. *Occup Environ Med* [Internet]. 2014;71(6):430-6. Disponible en: <http://oem.bmj.com/lookup/doi/10.1136/oemed-2013-101867>



226. Hertel S, Viehmann A, Moebus S, Mann K, Bröcker-Preuss M, Möhlenkamp S, et al. Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2010;25(8):581-92. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10654-010-9477-x>
227. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sørensen M, et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011;119(6):860-5. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/1002353/>
228. Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sørensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M, et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010;19(5):1284-91. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/19/5/1284.full-text.pdf>
229. Schikowski T, Adam M, Marcon A, Cai Y, Vierkötter A, Carsin AE, et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2014;44(3):614-26. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/44/3/614.full.pdf>
230. Sørensen M, Lühdorf P, Ketzel M, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, et al. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ Res* [Internet]. 2014;133:49-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.011>
231. Bentayeb M, Wagner V, Stempfelet M, Zins M, Goldberg M, Pascal M, et al. Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study. *Environ Int* [Internet]. 2015;85:5-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.08.006>
232. Faustini A, Stafoggia M, Cappai G, Forastiere F. Short-Term Effects of Air Pollution in a Cohort of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Epidemiology* [Internet]. 2012;23(6):861-79. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201211000-00016>
233. Lindgren A, Stroh E, Nihlén U, Montnémery P, Axmon A, Jakobsson K. Traffic exposure associated with allergic asthma and allergic rhinitis in adults. A cross-sectional study in southern Sweden. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2009;8(25):1-10. Disponible en: <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1476-072X-8-25?site=ij-healthgeographics.biomedcentral.com>
234. Jedrychowski WA, Perera FP, Majewska R, Camman D. SEPARATE AND JOINT EFFECTS OF TRANPLACENTAL AND POSTNATAL INHALATORY EXPOSURE TO POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS. PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY ON WHEEZING EVENTS. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2015;49(2):162-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4021044/pdf/nihms577856.pdf>
235. Perez L, Declercq C, Iníguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* [Internet]. 2013;42(3):594-605. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/42/3/594.full.pdf>



236. Maheswaran R, Pearson T, Smeeton NC, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Impact of outdoor air pollution on survival after stroke: Population-based cohort study. *Stroke* [Internet]. 2010;41(5):869-77. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/41/5/869>
237. Gale SL, Noth EM, Mann J, Balmes J, Hammond SK, Tager IB. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and wheeze in a cohort of children with asthma in Fresno, CA. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2012;22(4):386-92. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jes.2012.29>
238. Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012;172(3):219-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332151>
239. Brunekreef B. Design of cohort studies for air pollution health effects [Internet]. Utrecht; p. 1-5. Disponible en: <https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/ExpertGroups/nebei/ws2001/brunekreef.doc>
240. Perez L, Medina-Ramón M, Künzli N, Alastuey A, Pey J, Pérez N, et al. Size fractionate particulate matter, vehicle traffic, and case-specific daily mortality in Barcelona, Spain. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2009;43(13):4707-14. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/es8031488>
241. Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Chiusolo M, Cernigliaro A, et al. The relationship between ambient particulate matter and respiratory mortality: A multi-city study in Italy. *Eur Respir J* [Internet]. 2011;38(3):538-47. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/38/3/538.full.pdf>
242. Levy D, Lumley T, Sheppard L, Kaufman J, Checkoway H, Epidemiology S, et al. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology*. 2001;12(2):186-92.
243. Carracedo-Martínez E, Tobías A, Saez M, Taracido M, Figueiras A. [Case-crossover design: Basic essentials and applications]. *Gac Sanit* [Internet]. 2009 [citado 3 de septiembre de 2017];23(2):161-5. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112009000200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
244. Wichmann J, Voyer K. Ambient air pollution exposure and respiratory, cardiovascular and cerebrovascular mortality in Cape Town, South Africa: 2001-2006. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2012;9(11):3978-4016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3524609/>
245. Boldo E, Linares C, Lumbreras J, Borge R, Narros A, García-Pérez J, et al. Health impact assessment of a reduction in ambient PM_{2.5} levels in Spain. *Environ Int* [Internet]. 2011;37(2):342-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.004>
246. Yi O, Hong YC, Kim H. Seasonal effect of PM₁₀ concentrations on mortality and morbidity in Seoul, Korea: A temperature-matched case-crossover analysis. *Environ Res* [Internet]. 2010;110(1):89-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.09.009>



247. Guo Y, Tong S, Zhang Y, Barnett AG, Jia Y, Pan X. Gaseous air pollution and emergency hospital visits for hypertension in Beijing, China: a time-stratified case-crossover study. *Sci Total Environ* [Internet]. 2010;408(20):4446-50. Disponible en: <http://www.ehjournal.net/content/9/1/57>
248. Guo Y, Li S, Tawatsupa B, Punnasiri K, Jaakkola JJK, Williams G. The association between air pollution and mortality in Thailand. *Sci Rep* [Internet]. 2015;4(1):1-8. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep05509>
249. Matsuo R, Michikawa T, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T, et al. Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016;47(12):3032-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811333>
250. Sade MY, Novack V, Ifergane G, Horev A, Kloog I. Air pollution and ischemic stroke among young adults. *Stroke* [Internet]. 2015;46(12):3348-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26534971>
251. Michikawa T, Ueda K, Takeuchi A, Tamura K, Kinoshita M, Ichinose T, et al. Coarse particulate matter and emergency ambulance dispatches in Fukuoka, Japan: a time-stratified case-crossover study. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2015;20(2):130-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597349/>
252. Wong MCS, Tam WWS, Wang HHX, Lao XQ, Zhang DD, Chan SWM, et al. Exposure to air pollutants and mortality in hypertensive patients according to demography: A 10 year case-crossover study. *Environ Pollut* [Internet]. 2014;192:179-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.05.025>
253. Chen R, Pan G, Kan H, Tan J, Song W, Wu Z, et al. Ambient air pollution and daily mortality in Anshan, China: A time-stratified case-crossover analysis. *Sci Total Environ* [Internet]. 2010;408(24):6086-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.018>
254. Cheng M-H, Chen C-C, Chiu H-F, Yang C-Y. Fine particulate air pollution and hospital admissions for asthma: a case-crossover study in Taipei. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2014;77(18):1075-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072894>
255. Cheng MF, Tsai SS, Ho CK, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. Air pollution and hospital admissions for pneumonia: Are there potentially sensitive groups? *Environ Res* [Internet]. 2008;108(3):348-53. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08958370902744855?journalCode=iiht20>
256. Cheng MH, Chiu HF, Yang CY. Coarse particulate air pollution associated with increased risk of hospital admissions for respiratory diseases in a Tropical city, Kaohsiung, Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015;12(10):13053-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627016/>
257. Chiu H-F, Chang C-C, Yang C-Y. Relationship between hemorrhagic stroke hospitalization and exposure to fine particulate air pollution in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2014;77(19):1154-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119737>



258. Cheng MH, Chiu HF, Yang CY. The effects of coarse particles on daily mortality: A case-crossover study in a subtropical city, Taipei, Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016;13(3):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809010/pdf/ijerph-13-00347.pdf>
259. Chiu H-F, Yang C-Y. Short-Term Effects of Fine Particulate Air Pollution on Ischemic Stroke Occurrence: A Case-Crossover Study. *J Toxicol Environ Heal Part A* [Internet]. 2013;76(21):1188-97. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2013.842463>
260. Ding L, Zhu D, Peng D, Zhao Y. Air pollution and asthma attacks in children: A case-crossover analysis in the city of Chongqing, China. *Environ Pollut* [Internet]. 2017;220:348-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.070>
261. Xiang H, Mertz KJ, Arena VC, Brink LL, Xu X, Bi Y, et al. Estimation of Short-Term Effects of Air Pollution on Stroke Hospital Admissions in Wuhan, China. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(4):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23593421>
262. de Araujo Pinheiro S de LL, Saldiva PHN, Schwartz J, Zanobetti A. Isolated and synergistic effects of PM10 and average temperature on cardiovascular and respiratory mortality. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014;48(6):881-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102014000600881&script=sci_arttext
263. Bravo MA, Son J, de Freitas CU, Gouveia N, Bell ML. Air pollution and mortality in São Paulo, Brazil: Effects of multiple pollutants and analysis of susceptible populations. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2015;(October 2014):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2014.90>
264. Wang X, Kindzierski W, Kaul P, Sun Q. Air pollution and acute myocardial infarction hospital admission in Alberta, Canada: A three-step procedure case-crossover study. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):1-15. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132769>
265. Weichenthal S, Hatzopoulou M, Goldberg MS. Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women: a cross-over study. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2014;11(1):70. Disponible en: <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12989-014-0070-4>
266. Talbott EO, Rager JR, Benson S, Ann Brink L, Bilonick RA, Wu C. A case-crossover analysis of the impact of PM2.5 on cardiovascular disease hospitalizations for selected CDC tracking states. *Environ Res* [Internet]. 2014;134:455-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.018>
267. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Air pollution and subtypes, severity and vulnerability to ischemic stroke-a population based case-crossover study. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(6):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158556>
268. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M, et al. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35(13):861-8. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/35/13/10.1093/eurheartj/eh489/2/eh489.pdf?Ex



pires=1504216582&Signature=PlhF3KKntH71ALqSE7HWnJN-
sRAC1S8aZqdsbLtJWPPBTiY2nV1gfgONCknbAuP2bMOPA5WWm~VmQXeifJHIWXIhVPVQC0FDTYJI7L3o

269. Shmool JLC, Kinnee E, Sheffield PE, Clougherty JE. Spatio-temporal ozone variation in a case-crossover analysis of childhood asthma hospital visits in New York City. *Environ Res* [Internet]. 2016;147:108-14. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0013935116300196/1-s2.0-S0013935116300196-main.pdf?_tid=4d13dd9c-8db8-11e7-9555-00000aab0f27&acdnat=1504121016_ec717bb029805be31ec8cca2616c423a

270. Sheffield PE, Zhou J, Shmool JLC, Clougherty JE. Ambient ozone exposure and children's acute asthma in New York City: a case-crossover analysis. *Environ Heal* [Internet]. 2015;14(25):1-10. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0010-2>

271. Weichenthal S, Lavigne E, Evans G, Pollitt K, Burnett RT. Ambient PM_{2.5} and risk of emergency room visits for myocardial infarction: impact of regional PM_{2.5} oxidative potential: a case-crossover study. *Environ Heal* [Internet]. 2016;15(1-9). Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0129-9>

272. Malig BJ, Ostro BD. Coarse particles and mortality: evidence from a multi-city study in California. *Occup Environ Med* [Internet]. 2009;66(12):832-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648127>

273. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart* [Internet]. 2014;100(14):1093-8. Disponible en: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2013-304963>

274. Serinelli M, Vigotti MA, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Mallone S, et al. Particulate matter and out-of-hospital coronary deaths in eight Italian cities. *Occup Environ Med* [Internet]. 2010;67(5):301-6. Disponible en: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2009.046359>

275. Santus P, Russo A, Madonini E, Allegra L, Blasi F, Centanni S, et al. How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan. *Respir Res* [Internet]. 2012;13(1):95. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/13/1/95>

276. Ségala C, Poizeau D, Mesbah M, Willems S, Maidenberg M. Winter air pollution and infant bronchiolitis in Paris. *Environ Res* [Internet]. 2008;106(1):96-100. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935107001156/pdf?md5=611e0d98a5cf6ea69d45b22a94efaea3&pid=1-s2.0-S0013935107001156-main.pdf>

277. Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, Samoli E, Alessandrini E, Basagaña X, et al. Desert dust outbreaks in Southern Europe: Contribution to daily PM₁₀ concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016;124(4):413-9. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/124/4/ehp.1409164.alt.pdf>





278. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J* [Internet]. 2013;42(2):304-13. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/42/2/304.full.pdf>
279. Mehta AJ, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, Schwartz J, Brandl O, et al. Acute respiratory health effects of urban air pollutants in adults with different patterns of underlying respiratory disease. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2012;142(w1368):1-17. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=23076649%5Cnhttp://lshtmsfx.hosted.exlibrisgroup.com/lshtm?sid=OVID:embase&id=pmid:23076649&id=doi:&issn=1424-3997&isbn=&volume=142&issue=&spage=w13681&pages=w13681&date=2012&t>
280. Mechtouff L, Canoui-Poitaine F, Schott AM, Nighoghossian N, Trouillas P, Termoz A, et al. Lack of association between air pollutant exposure and short-term risk of ischaemic stroke in Lyon, France. *Int J Stroke* [Internet]. 2012;7(8):669-74. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00737.x/abstract>
281. Tramuto F, Cusimano R, Cerame G, Vultaggio M, Calamusa G, Maida CM, et al. Urban air pollution and emergency room admissions for respiratory symptoms: a case-crossover study in Palermo, Italy. *Environ Heal* [Internet]. 2011;10(1):31. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-10-31>
282. Sauerzapf V, Jones a P, Cross J. Environmental factors and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease in a rural county of England. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2009;63(4):324-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208692>
283. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J* [Internet]. 2010;31(16):2034-40. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/31/16/10.1093_eurheartj_ehq188/4/ehq188.pdf?Expires=1504220690&Signature=DT622OAbexRRZ0sc5xM3rbXhn60CStyWN3XeKHmnmvK79H4tfSTdNb5DazSEq2v3cny7T7~h4tAPFnWillAKMT43oT2SogfGOzHGIC~v
284. Wellenius GA. Ambient Air Pollution and the Risk of Acute Ischemic Stroke. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012;172(3):229-34. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2011.732>
285. Morales RÁ; RGC. Epidemiología clínica [Internet]. Editorial médica Panamericana; 2015. Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/5661/Epidemiologia-Clinica.html?TipoContenido=&buscador=Epidemiología Clínica Investigación clínica aplicada>
286. Metaanálisis en Epidemiología (Primera parte): Características Generales. *Gac Sanit* [Internet]. 1 de enero de 1991 [citado 25 de septiembre de 2017];5(27):265-72. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911191710807>
287. Yang W-S, Zhao H, Wang X, Deng Q, Fan W-Y, Wang L. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *Eur J Cancer*





Prev [Internet]. 2016;25(3):163-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25757194><http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008469-201605000-00001>

288. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3).

289. Keramatinia A, Hassanipour S, Nazarzadeh M, Wurtz M, Monfared AB, Khayyamzadeh M, et al. Correlation Between Nitrogen Dioxide as an Air Pollution Indicator and Breast Cancer: a Systematic Review and Meta- Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016;17(1):419-24. Disponible en: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:26838249&key=2016.17.1.419>

290. Cui P, Huang Y, Han J, Song F, Chen K. Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Public Health* [Internet]. 2015;25(2):324-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurpub/article-lookup/doi/10.1093/eurpub/cku145>

291. Tang L, Wang Q-Y, Cheng Z-P, Hu B, Liu J-D, Hu Y. Air pollution and venous thrombosis: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:32794. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600652><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5013712>

292. Yu XB, Su JW, Li XY, Chen G. Short-term effects of particulate matter on stroke attack: Meta-regression and meta-analyses. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(5):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802512>

293. Lai H-K, Tsang H, Wong C-M. Meta-analysis of adverse health effects due to air pollution in Chinese populations. *BMC Public Health* [Internet]. 2013;13(1):360. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3698155&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

294. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;70(3):245–256. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12561/abstract;jsessionid=9BC9A409AF1811F74C592DE6EFFAF09E.f04t02>

295. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung cancer and exposure to nitrogen dioxide and traffic: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015;123(11):1107-12. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/123/11/ehp.1408882.alt.pdf>

296. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(9):1-27. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0161851&type=printable>





297. Akintoye E, Shi L, Obaitan I, Olusunmade M. Association between fine particulate matter exposure and subclinical atherosclerosis: A meta-analysis. *Eur J Prev* [Internet]. 2016;23(6):602–612. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2047487315588758>
298. Shah AS V, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9897):1039-48. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60898-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60898-3)
299. Shah AS V, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015;354(i4):1-10. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h1295.full.pdf>
300. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* [Internet]. 2017;100:1-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.012>
301. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. CLINICIAN ' S CORNER Main Air Pollutants and Myocardial Infarction. *JAMA* [Internet]. 2016;307(7):713-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.126>
302. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2014;69(7):660-5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4078677&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
303. Fan J, Li S, Fan C, Bai Z, Yang K. The impact of PM_{2.5} on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2016;23(1):843-50. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-015-5321-x>
304. Bloemsma LD, Hoek G, Smit LAM. Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res* [Internet]. 2016;151:458-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.018>
305. Bell ML, Zanobetti A, Dominici F. Evidence on Vulnerability and Susceptibility to Health Risks Associated With Short-Term Exposure to Particulate Matter: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013;178(6):865-76. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwt090>
306. World Health organization. WHO Global Urban Ambient Air Pollution Database (update 2016) [Internet]. 2016 [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/.
307. Organización Panamericana de a Salud. Curso de autoinstrucción de evaluación del riesgo asociado a contaminantes del aire [Internet]. [citado 1 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/cursoa_riesgoaire/lecciones/leccion1.html



308. Chang H. Multi-site Time Series Analysis Motivation and Methodology The study of factors affecting. 2009;1-31.

309. Saenz M, Pérez-Hoyos S, Tobias A, Saurina C, Barceló MA, Ballester F. Métodos de series temporales en los estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica. Rev Esp Salud Publica [Internet]. 1999 [citado 5 de septiembre de 2017];73(2):133-43. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57271999000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

