

Impacto del Material Particulado aéreo (MP_{2,5}) sobre las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños: estudio caso-control alterno

Impact of Particulate Matter (PM_{2,5}) and children's hospitalizations for respiratory diseases. A case cross-over study

Patricia Matus C.^a, Manuel Oyarzún G.^b

^aDepartamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

^bPrograma de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Recibido: 28 de mayo de 2018; Aprobado: 19 de noviembre de 2018

Resumen

Santiago de Chile con 7 millones de habitantes alcanza elevados niveles de contaminación atmosférica en invierno, el material particulado habitualmente excede los estándares de la OMS. **Objetivo:** Evaluar la influencia de la contaminación atmosférica por material particulado en las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños, entre 2001 y 2005 en la Región Metropolitana de Chile, independientemente de la presencia ambiental de virus sincicial respiratorio (VRS). **Material y Método:** 72.479 hospitalizaciones públicas y privadas por enfermedades respiratorias de niños menores de 15 años residentes en la región del estudio se analizaron con un diseño de caso control alternante, con estratificación temporal. Se evaluó principalmente: hospitalizaciones por enfermedades respiratorias (J00-J99), neumonía (J12-J18); asma (J21.0 - J21.9) y bronquiolitis (J45 - J46). Recopilándose diariamente temperatura, MP₁₀, MP_{2,5}, ozono, virus respiratorios (VRS) y humedad ambientales. **Resultados:** Los promedios de MP₁₀ y MP_{2,5} fueron 81,5 y 41,2 µg/m³ respectivamente. El promedio de temperatura fue 12,8 °C y de la humedad del aire 72,6 %. Un aumento de 10 µg/m³ de MP₂₅ con 1 y 2 días de rezago se asoció con un incremento de las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias cercano a 2%, este porcentaje aumentó a 5% cuando la exposición fue con 8 días de rezago, reflejando sinergismo entre material particulado y virus respiratorio (VRS). **Conclusión:** La exposición breve a contaminación atmosférica puede provocar hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños.

Palabras clave:

Contaminación Atmosférica; Hospitalización; Niños; Neumonía; Bronquiolitis; Asma; Virus Sincicial Respiratorio; Estudios de Caso-Control Alterno

Correspondencia:
Patricia Matus C.
pmatus@uandes.cl

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2019;90(2):166-174. DOI: 10.32641/rchped.v90i2.750

Abstract

With seven million inhabitants, Santiago de Chile reaches high levels of air pollution in winter, the particulate matter usually exceeds WHO standards. **Objective:** To assess the influence of air pollution caused by particulate matter on children's hospitalizations due to respiratory diseases between 2001 and 2005 in the Metropolitan Region of Chile, independently from the environmental presence of respiratory syncytial virus (RSV). **Material and Method:** 72,479 public and private hospitalizations due to respiratory diseases of children under 15 years of age residing in the study region were analyzed using a time-stratified alternating case-control design. The main evaluations were: hospitalizations due to respiratory diseases (J00-J99), pneumonia (J12-J18); asthma (J21.0 - J21.9), and bronchiolitis (J45 - J46). Daily compilation of temperature data, PM₁₀, PM_{2.5}, ozone, respiratory virus (RSV), and environmental humidity. **Results:** Mean values of PM₁₀ and PM_{2.5} were 81.5 and 41.2 µg/m³ respectively. The average temperature was 12.8 °C and air humidity 72.6%. An increase of 10 µg/m³ of PM_{2.5} with one and two days of lag was associated with an hospitalizations increase due to respiratory diseases close to 2%, this percentage increased to 5% when the exposure was with eight days of lag, reflecting synergism between particulate matter and respiratory viruses (RSV). **Conclusion:** Short air pollution exposure can lead to children's hospitalizations due to respiratory diseases.

Keywords:

Air Pollution;
Hospitalization;
Child;
Pneumonia;
Bronchiolitis;
Asthma;
Respiratory Syncytial Virus;
Alternate Case-Control Studies

Introducción

La ciudad de Santiago presenta un grave problema de contaminación atmosférica, por material particulado respirable en la época de otoño e invierno; y por contaminación fotoquímica (ozono) en los meses de primavera y verano¹

Esta situación se debe a las condiciones geográficas y meteorológicas de la cuenca atmosférica de la Región Metropolitana que inciden en su capacidad de ventilación y en las emisiones tanto naturales como aquellas producidas por las actividades diarias de sus habitantes².

La evidencia del vínculo existente entre el material particulado y los daños a la salud pública es consistente y muestra sus efectos adversos a exposiciones experimentadas en asentamientos urbanos del mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo³⁻⁸. El rango de los efectos adversos a la salud es amplio, afectando tanto al sistema respiratorio como cardiovascular, siendo los niños pequeños y los adultos mayores los más susceptibles dentro de la población general⁹. El riesgo aumenta con la intensidad de la exposición. La existencia de un umbral para dichos efectos tiene escasa sustentación. De hecho, se han descrito efectos a niveles bajos, no mucho mayor que las concentraciones basales estimadas en 3 a 5 µg/m³ en EE.UU. La evidencia epidemiológica muestra efectos adversos de las partículas en exposiciones de corto y largo plazo¹⁰.

Los efectos respiratorios de la contaminación atmosférica han sido descritos principalmente para el material particulado y el ozono. En pulmones de habitantes de Fresno (Valle Central de California) se ha comunicado engrosamiento de la pared, remodelación de los bronquiolos terminales, aumento del colágeno,

células inflamatorias intersticiales y macrófagos con material particulado¹¹. Estos cambios fueron más marcados en la primera generación del bronquiolo terminal, sugiriendo que la acumulación de carbón y polvo mineral en el pulmón, afecta principalmente a la región centro acinar.

La residencia en una zona con altos niveles de material particulado produce retención pulmonar de gran cantidad de partículas, algunas de las cuales parecen ser productos de combustión. Esto fue detectado al comparar pulmones de residentes de Ciudad de México con residentes de Vancouver Canadá, cuyos promedios de MP₁₀ (material particulado ≤ 10 µm de diámetro aerodinámico) en 3 años fueron 66 y 14 µg/m³ respectivamente¹². Por otra parte se ha comunicado que el 96% de las partículas detectadas en tejido pulmonar de autopsias tiene un diámetro < 2,5 µm, evidenciando la importancia del MP_{2.5} como contaminante atmosférico¹³.

La exposición a mezclas complejas de contaminantes atmosféricos, predominantemente material particulado y ozono, causa cambios estructurales del pulmón inducidos por inflamación crónica, provocando remodelación vascular de las vías aéreas del pulmón y alteración del proceso de reparación. En animales de experimentación la exposición a ozono puede aumentar la toxicidad de las partículas inhaladas o viceversa^{14,15}. En células alveolares tipo II en cultivo (línea A549) el material particulado urbano, partículas liberadas del diesel y el humo negro, pueden ser mutagénicos al dañar el ADN¹⁶.

La inflamación es importante en la exacerbación de enfermedades respiratorias promovidas por la exposición a material particulado respirable. Se ha planteado que en la superficie de las partículas se producen re-

acciones físico-químicas que provocan estrés oxidativo intracelular. Debido a la gran superficie de contacto entre las partículas y los neumocitos se produciría liberación de mediadores de la inflamación en el pulmón, que reclutarían células inflamatorias con una respuesta exacerbada que generarían daños funcionales y estructurales que interferirían en la ventilación pulmonar.

En los mecanismos de daño pulmonar se ha propuesto que la secuencia de eventos se iniciaría con la activación de la "cascada de la inflamación", que explicaría los fenómenos moleculares que llevan a la transcripción de genes pro-inflamatorios. Las partículas respirables causarían estrés oxidativo en las células, con la generación de productos de peroxidación lipídica tales como hidroxinonenal 4 y glutatión oxidado (GSSG). Este cambio en el balance redox intracelular, provocaría la acetilación de las histonas y la ruptura del DNA, estimulando la promoción de los mecanismos de transcripción genética. El estrés oxidativo, induce también directamente la producción del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que permite la transcripción de genes pro-inflamatorios: factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleuquinas (IL-8; IL-2, IL-6); Factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Además, el estrés oxidativo y/o la interacción directa con las partículas estimularían un aumento de las concentraciones de calcio (Ca⁺²), que a su vez puede estimular la producción de NF- κ B, con la subsecuente mayor liberación de sustancias pro-inflamatorias¹⁷.

También se han propuesto mecanismos inmunológicos que explicarían los efectos de las emisiones de partículas de diesel sobre el asma. Los mecanismos de daño directo al sistema inmune serían un aumento de la producción de inmunoglobulinas IgE e IgG, modulación de la expresión de las citoquinas con aumento de los niveles de interleuquinas y de quemoquinas. Fenómenos que inducirían la migración de otros tipos celulares, principalmente de eosinófilos que son los mediadores de la inflamación bronquial crónica, la contracción prolongada de los músculos peribronquiales, el aumento de la hipersensibilidad bronquial y del daño de la mucosa bronquial, aspectos clínicamente relevantes en el asma bronquial¹⁸.

Los niños son un grupo particularmente vulnerable a los problemas respiratorios debido a sus características físicas y de comportamiento. En esta etapa de la vida el pulmón no ha alcanzado su completo desarrollo: existe menor ventilación colateral y la resistencia de la vía aérea pequeña representa el 50% de la resistencia total al flujo aéreo¹⁹. La mayoría de los alveólos (80%) se desarrollan en el período postnatal. En consecuencia tienen menor volumen pulmonar y menor superficie alveolar, por lo tanto a igual exposición que los adultos, ingresa mayor dosis al organismo. Las vías aéreas

continúan desarrollándose en la infancia. Lo que implica que la vía aérea periférica (< 2 mm de diámetro) genera el 50% de la resistencia al flujo aéreo, mientras que en el adulto solamente corresponde a menos del 20%. La ausencia de ventilación colateral, es decir de poros de Kohn y canales de Lambert, en los niños, agrava la obstrucción de las vías aéreas periféricas. Los niños respiran con mayor frecuencia y hacen más ejercicio físico que los adultos, esto aumenta la dosis efectiva de contaminantes aéreos que capta el pulmón. Además, los niños tienen una musculatura respiratoria menos desarrollada, y menor efectividad de la tos en la limpieza de las vías aéreas centrales. Los mecanismos defensivos del pulmón no se encuentran plenamente desarrollados, provocando mayor dificultad en la eliminación de partículas que llegan a las vías aéreas. Finalmente los niños pasan más tiempo al aire libre que los adultos, por lo que la exposición a contaminantes atmosféricos es mayor. Todo esto hace que estén más expuestos a la contaminación atmosférica que los adultos²⁰. Así la carga de la contaminación ambiental sobre la salud respiratoria de los niños es mayor, sobre todo en los países en vías de desarrollo en donde coexisten varias otras noxas como son la contaminación intradomiciliar y la mal nutrición. De allí la importancia de establecer programas de control y atención especial como son las estrategias desarrolladas en el marco de la pediatría ambiental.

La hipótesis de este estudio es que la exposición a material particulado respirable en Santiago de Chile aumenta el número de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria en niños menores de 15 años, independientemente de la exposición a virus respiratorios.

Por lo tanto nuestro objetivo fue determinar si la exposición a material particulado respirable en Santiago de Chile se asoció a un mayor número de hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en menores de 15 años de edad independientemente de la presencia ambiental de virus sincicial respiratorio (VRS), durante los períodos invernales de los años 2001 a 2006.

Material y Método

Diseño del estudio y análisis estadístico

El diseño utilizado fue el de casos y controles alternantes o *case crossover*. El período control consideró una estratificación temporal con exposiciones del mismo día de la semana, del mes y el año respectivo al caso índice, asegurando una estimación no sesgada de la regresión logística condicional.

La información de las hospitalizaciones fue obtenida de las bases de datos electrónicas del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), del Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. La información

de la base de datos de Egresos Hospitalarios del Ministerio de Salud fue extraída de la página web del DEIS, mediante una clave proporcionada por el DEIS para efectuar este estudio.

Las bases de datos del DEIS son anonimizadas, es decir, sin el nombre de las personas ni su RUT, para cumplir con la ley 19 628 del 18.08.1999 sobre protección de la vida privada de las personas.

Para la realización del estudio se filtraron las bases de datos nacionales de egresos hospitalarios para el período de estudio para construir una nueva base de datos conformada por los egresos de residentes de la Región Metropolitana, tanto del sector privado como del público, de menores de 15 años, con diagnósticos de egresos código CIE-10 J00-J99. Para tal efecto se procesaron las bases de datos señaladas mediante el *software* SPSS, se convirtieron mediante *Stata Transfer* al paquete estadístico STATA versión 10 y posteriormente se unieron con la base de datos de la exposición mediante el comando *merge* y la variable fecha.

Población de estudio

Hospitalizaciones de niños en hospitales públicos y clínicas privadas, residentes en la Región Metropolitana de Chile entre los años 2001 y 2005.

Definición de caso

Se consideró caso toda hospitalización por enfermedad respiratoria de pacientes menores de 15 años, residentes en la Región Metropolitana, durante los períodos otoño-invierno de los años 2001 a 2005.

Criterios de inclusión

Niños menores de 15 años, residentes en comunas de la Región Metropolitana, durante los meses comprendidos entre el 21 de marzo y el 20 de septiembre de los años 2001 a 2005, con diagnósticos de egreso por enfermedad respiratoria (CIE-10 J00 a J99).

Criterios de exclusión

Niños hospitalizados durante el período de estudio en la Región Metropolitana con residencia en otras comunas del país y con una estadía mayor a 7 días, ya que el diseño estudia eventos agudos y considera que el caso sea su propio control.

Variables de estudio

Variable respuesta

Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria (CIE-10 códigos J00 a J99). Se exploró la asociación entre contaminantes y todas las hospitalizaciones respiratorias (CIE-10 J00-J99), además de evaluar la asociación con neumonía (CIE-10 J12-J18), bronquiolitis (CIE-10 J21.0-J21.9) y asma (CIE-10 J45-J46).

Evaluación de la exposición a contaminantes atmosféricos

La información provino de la Red MACAM (8 estaciones de medición de contaminantes en las comunas de Las Condes, Recoleta, Santiago, La Florida, Pudahuel, El Bosque, Cerrillos y Cerro Navia). Se usaron los promedios de 24 horas de todas las estaciones de material particulado respirable en sus fracciones MP₁₀ y MP_{2,5} para los meses de otoño a invierno (21 de marzo a 20 de septiembre) de los años 2001 a 2005.

Se analizó la exposición a ozono, para igual período del año, por medio de la concentración de ozono de 8 horas, mediante el promedio aritmético de los valores de concentración de 1 hora de ozono correspondientes a 8 horas sucesivas, entre las 8 y las 16 horas, de los días estudiados. Se seleccionó este indicador de exposición por ser el intervalo de tiempo que presenta mayor concentración de ozono en Santiago y por coincidir con las horas de desplazamiento de la población y por lo tanto de su exposición.

Evaluación de la exposición a virus

La información sobre situación epidemiológica viral, para el período en estudio, se obtuvo del Sistema de Vigilancia del Laboratorio de Virología del Instituto de Salud Pública de Chile, que en la Región Metropolitana cuenta con 5 hospitales y 5 consultorios centinelas. La detección de virus respiratorios en los exudados de pacientes respiratorios se realizó con técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Se registró sistemáticamente el número de confirmaciones semanales de virus sincicial respiratorio (VRS).

Covariables

Se analizó el sexo, edad y el régimen previsional de salud (RPS) para cada uno de los casos identificados.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Se evaluó el grado de correlación existente entre las variables estudiadas. Lo que permitió mostrar las características de la muestra y de la exposición durante el período del estudio.

Además se utilizó estadística inferencial, para analizar la asociación entre incremento de material particulado y las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños. En el diseño de caso control alterante, se utiliza la regresión logística condicional. Los resultados se expresaron por medio de la estimación del *odds ratio* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (STATA 10).

El test estadístico para determinar la asociación entre la enfermedad y la exposición, en el diseño de casos y controles alternantes, se basa solamente en los pares discordantes. La fórmula para estimar el tamaño

Tabla 1. Características de los niños hospitalizados por enfermedades respiratorias, residentes en la Región Metropolitana, 2001-2005 (n = 72.479)

Variable	n	(%)
Edad al ingreso		
0-1	37.334	(51,5)
2-5	21.066	(29,1)
6-14	14.079	(19,4)
Sexo		
Masculino	40.955	(56,5)
Femenino	31.524	(43,5)
Previsión		
Beneficiarios Sistema Público	59.367	(81,9)
Isapres	10.639	(14,7)
Particular	927	(1,3)
Otro	1.546	(2,1)
Diagnósticos de egreso		
Enfermedades del Sistema Respiratorio (J00-J98)*	72.479	(100,0)
Neumonía (J12-J18)*	21.220	(29,3)
Bronquiolitis (J21.0-J21.9)*	3.276	(4,5)
Asma (J45-J46)*	1.037	(1,4)
Otras enfermedades respiratorias	46.946	(64,8)
Días de estada		
≤ 1 día	25.652	(35,4)
2 a 6 días	46.827	(64,6)

Tabla 2. Contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas durante el periodo de estudio

Variables	Media	Ds	p25	p50	p75
MP ₁₀ (µg / m ³) ^a	81,5	35,7	56,7	80,7	105,9
MP _{2,5} (µg / m ³) ^a	41,2	18,1	25,3	39,9	53,3
O ₃ (ppb) ^b	19,4	12,9	8,9	16,0	27,2
Temperatura media (°C) ^a	12,8	3,5	10,2	12,3	14,9
Humedad Relativa (%) ^a	72,6	12,9	63,8	73,8	82,7

^aPromedio de 24 horas. ^bPromedio de 8 horas, entre las 10:00 y 17:00 horas, en partes por billón (ppb). Norma anual para MP₁₀: 150 µg/m³ (Chile) 20 µg/m³ (OMS). Norma anual para MP_{2,5}: 20 µg/m³ (Chile); 10 µg/m³ (OMS). Norma para O₃ en 8 horas: 61 ppb (Chile); 50 ppb (OMS)

muestral (m) que depende del número de pares discordantes, para detectar un riesgo relativo *R* está dada por:

$$m = [Z_{\alpha}/2 + Z_{\beta}] \sqrt{P(1-P)^2 / (P - 1/2)^2}$$

donde

$$P = \psi / (1 + \psi) \approx R / (1 + R)$$

ψ corresponde al *odds ratio* de la relación enfermedad exposición y *R* al Riesgo Relativo.

Se consideró para el cálculo los riesgos relativos comunicados por el estudio de una cohorte de niños estudiada por Pino et al., en Santiago²¹ que indicó un riesgo relativo de 1,09 lo que requiere a lo menos un

total de 6.657 pares discordantes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ para el establecimiento de asociación.

El diseño de caso control alternante, utiliza como método de análisis multivariante la regresión logística condicional. En primer término se analizó la información disponible desde una perspectiva bi-variable construyendo modelos con las hospitalizaciones por enfermedad respiratoria (Y), para cada una de las variables explicativas (X) seleccionadas.

Posteriormente se construyeron modelos explicativos de las hospitalizaciones por enfermedad respiratoria en niños sobre la base de los antecedentes epidemiológicos y los objetivos de esta tesis, de modo de demostrar o rechazar la hipótesis planteada.

El modelo logístico condicional general construido tomó la forma de:

$$\text{Log}(Y/1-Y) = \alpha + \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_4(X_4) + \beta_5(X_5) + \beta_6(X_6)$$

Resultados

Durante el período de estudio se hospitalizaron 72 479 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se pudo observar que predominaron los niños hospitalizados menores de 1 año (51,5%), de sexo masculino (56,5%), beneficiarios del sistema público de atención de salud (81,91%) y con diagnóstico de egreso de neumonías (29,3%). Alrededor de un tercio de los casos comprendidos en el estudio tuvieron solamente un día de hospitalización (Tabla 1).

El valor medio de las concentraciones de MP₁₀ y MP_{2,5} fue 81,5 y 41,2 µg / m³ respectivamente. La temperatura media fue de 12,8 °C y la humedad relativa del aire de 72,6% (Tabla 2).

Durante el período de estudio se observaron 38 semanas, 266 días, por sobre de un total de 920 días observados, que cumplieron el criterio de tener sobre 100 casos detectados por semana epidemiológica, lo que entregó una prevalencia de 28,8% días con exposición a virus sincicial respiratorio (VRS).

El material particulado MP_{2,5} mantiene su efecto al completar el modelo explicativo con las variables ozono, temperatura y humedad relativa, en ausencia de VRS (Tabla 3). Al introducir en el modelo la fracción gruesa (MP_{2,5-10} material particulado entre 2,5 y 10 mm), sube levemente el efecto del MP_{2,5} con dos, ocho y diez días de rezago (Tabla 4). Dicha fracción no muestra asociación con las enfermedades respiratorias.

El ozono y la temperatura se comportan en forma muy similar con un efecto protector marginal sistemático en todos los modelos, resultados esperables pues se evaluaron solamente los períodos de otoño invierno, épocas en las que alzas de temperaturas y la presencia

Tabla 3. Razón de Desigualdades (OR, IC95%) para hospitalizaciones por enfermedades respiratorias por incrementos de 10 µg/m³ de MP_{2,5} con 1 y 2 días de rezago

	Lag 1 (con rezago de 1 día)			Lag 2 (con rezago de 2 días)		
	Pares discordantes (n)	OR (IC95%)	p	Pares discordantes (n)	OR (IC95%)	p
Enfermedades del Sistema Respiratorio (CIE-10 J00-J99)	273.632	1,016 (1,007-1,025)	< 0,0001	307.683	1,028 (1,019-1,037)	< 0,0001
Sexo						
Masculino	154.476	1,015 (1,004-1,028)	< 0,0001	173.601	1,028 (1,017-1,041)	< 0,0001
Femenino	119.156	1,017 (1,004-1,031)	< 0,0001	134.082	1,027 (1,014-1,040)	< 0,0001
Edad						
Menores de 1 año	142.005	1,024 (1,012-1,037)	< 0,0001	161.725	1,035 (1,023-1,047)	< 0,0001
Menores de 5 años	78.968	1,021 (1,005-1,038)	< 0,0001	249.735	1,035 (1,025-1,044)	< 0,0001
Tipo de enfermedad						
Neumonía (CIE-10 J12-J18)	85.021	1,031 (1,016-1,048)	< 0,0001	92.199	1,035 (1,019-1,051)	< 0,0001
Bronquiolitis (CIE-10 J21.0-J21.9)	19.849	1,041 (1,007-1,073)	< 0,0001	22.913	1,062 (1,028-1,097)	< 0,0001
Asma (CIE-10 J45-46)	3.678	1,001 (0,9244-1,081)	0,861	4.106	1,029 (0,953 -1,112)	0,749

Ajustado por MP_{2,5-10}, ozono, temperatura y humedad relativa. OR = *odds ratio*; IC = Intervalo de confianza.**Tabla 4. Razón de Desigualdades (OR, IC95%) para hospitalizaciones por enfermedades respiratorias por incrementos de 10 µg/m³ de MP_{2,5} con 8 y 10 días de rezago**

	Lag 8 (con rezago de 8 días)			Lag 10 (con rezago de 10 días)		
	Pares discordantes (n)	OR (IC95%)	p	Pares discordantes (n)	OR (IC95%)	p
Enfermedades del Sistema Respiratorio (CIE-10 J00-J99)	291.534	1,051 (1,046-1,061)	< 0,0001	303.180	1,021 (1,012-1,030)	< 0,0001
Sexo						
Masculino	164.371	1,044 (1,032-1,056)	< 0,0001	170.921	1,019 (1,007-1,031)	< 0,0001
Femenino	127.163	1,061 (1,047-1,075)	< 0,0001	132.259	1,023 (1,010-1,037)	< 0,0001
Edad						
Menores de 1 año	154.886	1,076 (1,064-1,089)	< 0,0001	160.557	1,048 (1,036-1,061)	< 0,0001
Menores de 5 años	237.487	1,060 (1,050-1,070)	< 0,0001	246.828	1,032 (1,023-1,042)	< 0,0001
Tipo de Enfermedad:						
Neumonía (CIE-10 J12-J18)	88.499	1,077 (1,061-1,095)	< 0,0001	91.821	1,047 (1,031-1,064)	< 0,0001
Bronquiolitis (CIE-10 J21.0-J21.9)	22.174	1,113 (1,077-1,149)	< 0,0001	22.961	1,067 (1,034-1,101)	< 0,0001
Asma (CIE-10 J45 – J46)	3.764	1,085 (1,004-1,172)	< 0,0001	3.960	1,026 (0,951-1,108)	< 0,0001

Ajustado por MP_{2,5-10} ("fracción gruesa" del material particulado), ozono, temperatura, humedad relativa y virus respiratorio sincicial. OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

de niveles muy bajos de ozono no resultan lesivos para la población.

La humedad relativa en cambio solo se comporta marginalmente protectora con rezagos de 1 y 2 días, desapareciendo su significado con rezagos de 8 y 10 días.

El VRS explica parte importante del modelo (17 a 27% de incremento en las hospitalizaciones) y actúa en forma sinérgica con el MP_{2,5}. Pues el riesgo de hospi-

talización por incrementos del MP_{2,5} aumenta en presencia de virus sincicial respiratorio con 8 y 10 días de rezago (Tabla 5).

No se observó diferencia significativa de riesgo por sexo frente a la exposición a material particulado. El riesgo aumentaba al disminuir la edad. Sin embargo, la diferencia de riesgo entre niños menores de 5 años y los lactantes menores de un año no resultó ser estadísticamente significativa.

Tabla 5. Modelos explicativos de las hospitalizaciones, contaminantes atmosféricos y presencia de virus sincicial respiratorio (VRS)

Modelo seleccionado	Lag	Parámetro	Estimación	DS	OR	IC 95%	p
$\text{Log}(p/1-p) = \alpha + \beta_1(\text{MP}_{2,5}) + \beta_2(\text{O}_3) + \beta_3(t) + \beta_4(h) + \beta_5(\text{VRS})$	8	β_1	0,0042	0,0002	1,0042	1,0037 - 1,0048	0.0001
		β_2	-0,0022	0,0006	0,9977	0,9965 - 0,9990	0.0001
		β_3	-0,0187	0,0020	0,9814	0,9775 - 0,9853	0.0001
		β_4	0,0004	0,0005	1,0004	0,9994 - 1,0015	0.6300
		β_5	0,2869	0,0150	1,3323	1,2936 - 1,3721	0.0001
$\text{Log}(p/1-p) = \alpha + \beta_1(\text{MP}_{2,5}) + \beta_2(\text{O}_3) + \beta_3(t) + \beta_4(h) + \beta_5(\text{VRS})$	10	β_1	0,0022	0,0002	1,0022	1,0016 - 1,0028	0.0001
		β_2	-0,0042	0,0006	0,9957	0,9945 - 0,9970	0.0001
		β_3	-0,0045	0,0020	0,9954	0,9915 - 0,9994	0.0001
		β_4	-0,0002	0,0005	1,0002	0,9992 - 1,0013	0.6300
		β_5	0,1885	0,0146	1,2075	1,1732 - 1,2428	0.0001
$\text{Log}(p/1-p) = \alpha + \beta_1(\text{MP}_{2,5}) + \beta_2(\text{MP}_{2,5-10}) + \beta_3(\text{O}_3) + \beta_4(t) + \beta_5(h) + \beta_6(\text{VRS})$	8	β_1	0,0051	0,0004	1,0051	1,0041 - 1,0059	0.0001
		β_2	-0,0011	0,0005	0,9988	0,9978 - 0,9998	0.0020
		β_3	-0,0024	0,0006	0,9975	0,9961 - 0,9988	0.0001
		β_4	-0,0180	0,0020	0,9821	0,9781 - 0,9860	0.0001
		β_5	-0,0003	0,0006	0,9996	0,9983 - 1,0009	0.0280
		β_6	0,2893	0,0150	1,3356	1,2967 - 1,3756	0.0001
$\text{Log}(p/1-p) = \alpha + \beta_1(\text{MP}_{2,5}) + \beta_2(\text{MP}_{2,5-10}) + \beta_3(\text{O}_3) + \beta_4(t) + \beta_5(h) + \beta_6(\text{VRS})$	10	β_1	0,0021	0,0004	1,0021	1,0012 - 1,0029	0.0001
		β_2	0,0001	0,0004	1,0001	0,9992 - 1,0011	0.0021
		β_3	-0,0041	0,0006	0,9958	0,9945 - 0,9971	0.0001
		β_4	-0,0046	0,0020	0,9953	0,9913 - 0,9993	0.0001
		β_5	0,0004	0,0006	1,0004	0,9991 - 1,0017	0.0281
		β_6	0,1881	0,0147	1,2070	1,1726 - 1,2424	0.0001

O_3 = concentración de ozono; t = temperatura ambiental; h = humedad relativa; VRS = presencia de virus respiratorio sincicial; $\text{MP}_{2,5}$ = fracción fina del material particulado ($\leq 2,5$ mm); $\text{MP}_{2,5-10}$ = "fracción gruesa" del material particulado (2,5 a 10 mm).

Finalmente, un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de material particulado $\text{MP}_{2,5}$ explicó un aumento de las hospitalizaciones por neumonía (7,7%), bronquiolitis (11,3%) y asma (8,5%) para 8 días de rezago.

Discusión

Este estudio planteó como hipótesis que algunas hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños no habrían ocurrido de no estar expuestos a contaminación atmosférica. Luego de ajustar por la presencia de ozono, temperatura y VRS, se encontró que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{MP}_{2,5}$ aumentó en alrededor de 2% las hospitalizaciones por causa respiratoria con 1 a 2 días de rezago desde la exposición, y que dicho porcentaje aumentó al 5% del total de las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños, cuando la exposición se produjo con 8 días de rezago, reflejando el sinergismo esperable entre el material particulado y la presencia de virus en el medio ambiente. Los resultados encontrados están dentro del rango descrito por autores que han estudiado los efectos de la contaminación atmosférica de Santiago en sus niños. Pino et al.²¹ encontraron una asociación entre los niveles de material particulado $\text{MP}_{2,5}$ de 9,0% en la exacerbación de la sintomatología de niños asmáticos

con un rezago de 9 días. Ostro determinó que las consultas en Servicios de Urgencia aumentaban de un 4 a 12% con incrementos de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de MP_{10} ²²). Ilabaca et al.²³ identificaron un riesgo de 3,3% de neumonías en niños, todos valores compatibles con los resultados de este estudio, pues las publicaciones ya mencionadas, al evaluar morbilidad ambulatoria entregan obviamente valores superiores a los de hospitalizaciones, ya que solo una fracción de los niños que consulta por morbilidad requiere de hospitalización.

La calidad del aire, durante el período estudiado, presentó promedios de material particulado MP_{10} y $\text{MP}_{2,5}$ muy superiores a los sugeridos por la norma de calidad del aire de la Organización Mundial de la Salud y algo sobre la norma primaria de calidad del aire chilena. Sin embargo, la fuerza de la asociación encontrada, respecto de la situación de alta contaminación imperante, fue algo menor a valores descritos en la literatura internacional. Un estudio realizado en Canadá que evaluó niños de 2 a 4 años, y de 5 a 14 años encontró un riesgo de consulta en servicio de urgencia por asma de OR 1,08 (1,01-1,16) y OR 1,03 (0,98-1,07) con un día de rezago y un incremento del rango intercuartil para $\text{MP}_{2,5}$ ²⁴. En cambio otro estudio realizado en una región minero-industrial de Turquía mostró mayor asociación de asma con $\text{MP}_{2,5}$ OR 1,25 (1,05-1,50) en niños con un rezago de 4 días²⁵. Esto podría estar in-

dicando que la composición del material particulado respirable en Santiago presentaría distintas características de toxicidad. Varias publicaciones han señalado la importancia de los constituyentes específicos del material particulado en sus mecanismos de inducción de toxicidad, lo que explicaría parte de la variabilidad existente en los resultados entre ciudades²⁶⁻³⁰.

Los resultados antes señalados podrían estar afectados por limitaciones del diseño. Principalmente la evaluación de la exposición realizada sobre la base de monitores ambientales, que no permite identificar la verdadera exposición individual e introduce sesgos en la clasificación de la exposición. También la caracterización cualitativa de la presencia / ausencia de virus puede afectar los resultados. Sin embargo, estos sesgos no presentarían direccionalidad por lo que no debieran estar afectando la dirección de la asociación, tampoco permiten asumir una sobre estimación del efecto. Por otra parte, entre las fortalezas de este estudio están: a) su gran número de observaciones, que permite evidenciar asociaciones débiles, b) su capacidad de control de factores de confusión, como son la contaminación intra-domiciliaria, el tabaquismo, y la condición socio económica de los niños expuestos a la contaminación del aire, y c) el control de las variables dependientes de la variación en el tiempo.

Conclusiones

Los resultados de este estudio corroboran el efecto nocivo de los contaminantes atmosféricos, material particulado respirable y ozono, sobre la salud respiratoria de los niños, particularmente su efecto provocador de hospitalizaciones por neumonías, bronquiolitis y asma.

Respecto del efecto combinado de la presencia de material particulado respirable y virus ambiental (VRS), este estudio apoya la tesis del efecto sinérgico entre ambos factores sobre las hospitalizaciones por neumonía, pues refleja que el daño provocado por el material particulado aumenta en presencia de virus en el ambiente. La posibilidad de cuantificar la asociación, tiene mucha relevancia, pues a pesar de que entregue valores relativamente bajos, como toda la población se encuentra expuesta, el número absoluto de afectados que se puede atribuir al fenómeno de contaminación, lo convierte en un problema de salud pública.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ulriksen P. Aire. En: Estado del Medio Ambiente en Chile 2002. LOM Ediciones, 2002;19-62.
- OPS Evaluación de los efectos de la contaminación del aire en la salud de América Latina y el Caribe, ISBN 9275 12598, 2005.
- Dockery D, Pope A. Epidemiology of Acute Health Effects: Summary of Time-Series Studies. En: *Particles in our air Concentrations and Health Effects* Ed. Wilson and Spengler. Harvard University Press 1996;123-47.
- Pope A, Dockery D. Epidemiology of Chronic Health Effects: Cross-Sectional Studies. En: *Particles in our air Concentrations and Health Effects* Ed. Wilson and Spengler. Harvard University Press 1996;149-67.
- Nawrot T, Nemmar A, Nemery B. Update in Environmental and Occupational Medicine 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 948-52.
- Brunekreef B, Holgate ST Air pollution and health. *Lancet* 2002;360:1233-42.
- Mathieu-Nolf M Poisons in the air: a cause of chronic disease in children. *J Clin Toxicol.* 2002;40:483-91.
- EPA Air quality guidelines 1997.
- World Health Organization (WHO) Air quality guidelines for Europe. World Health Organization, Geneva, 2000.
- World Health Organization (WHO) Air quality guidelines global update. Reporting on a working group meeting. World Health Organization, Bonn, Germany 2005.
- Pinkerton KE, Green FHY, Saiki C, et al Distribution of particulate matter and tissue remodelling in the human lung. *Environ Health Perspect* 2001;108: 1063-9.
- Brauer M, Avila-Casado C, Rortoul TL, Vedal S, Stevens B, Churg A Air Pollution and retained particles in the lung. *Environ Health Perspect* 2001;109:1039-43.
- Churg A, Brauer M Human lung parenchyma retains PM_{2.5} *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2109-11.
- Kleinman MT, Bufalino C, Rasmussen R, Hyde D, Bhalla DK, Mautz WJ. Toxicity of chemical components of ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) inhaled by aged rats. *J Appl Toxicol* 2000;20:357-64.

15. Vincent R, Bjarnason SG, Adamson IY et al Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. *Am J Pathol* 1997;151:1563-70.
16. Don Porto Carero A, Hoet PH, Verschaeve L, Schoeters G, Nemery B Genotoxic effect of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1). *Environ Mol Mutagen* 2001; 37:155-63.
17. Donaldson K, Stone V Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann Ist Super Sanita* 2003;39:405-10.
18. Pandya R, Solomon G, Kinner A, Balmes J. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002;110:103-12.
19. Murray JF Postnatal growth and development of the Lung. *The Normal Lung*, WB Saunders Co, Philadelphia 1976 Chapter II, p: 21-53.
20. Oyarzún M, Pino P. Contaminación atmosférica y del aire intradomiciliario. En: Herrera O y Quezada A. (eds.) "Enfermedades Respiratorias en Pediatría", Editorial Mediterráneo Ltda. Santiago de Chile 2012;39-48.
21. Pino P, Walter T, Oyarzún M, Villegas R, Romieu I Fine particulate levels and the incidence of wheezing illness in the first year of life. *Epidemiology* 2004;15:702-8.
22. Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, Feyzioglu T. Air pollution and Health Effects: A Study of medical visits among children in Santiago Chile. *Environ Health Perspect* 1999;107:69-73.
23. Ilabaca M, Olaeta I, Campos E, Villaire J, Tellez-Rojo MM, Romieu I. Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago Chile. Technical Paper. *J Air & Waste Manage Assoc.* 1999;49:154-63.
24. Villeneuve J, Chen L, Rowe H, Coates F. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: A case-crossover study in northern Alberta, Canada. *Environmental Health* 2007;6:40-55.
25. Tecer LH, Alagha O, Karaca F, Tuncel G, Eldes N. Particulate Matter (PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, PM₁₀) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study. *J Toxicol Environ Health* 2008; 71:512-20.
26. Peng R, Chang H, Bell M, McDermott A, Zeger S, Samet J, Dominici F. Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients, *JAMA* 2008;299:2172-9.
27. Prieditis H., Adamson I : Comparative pulmonary toxicity of various soluble metals found in urban particulate dust. *Exp Lung Res* 2002;28:563-76.
28. Riley M, Boesewetter D, Kim A, Sirvent F. Effect of metals Cu, Fe, Ni, V, and Zn on rat lung epithelial cells. *Toxicology* 2003;190:171-84.
29. Oyarzún MJ, Sánchez SA, Dussaubat N, Miller ME, González S. Efecto del sulfato de cobre en el daño pulmonar inducido por la exposición crónica intermitente a ozono. *Rev Med Chile* 2017;145:9-16.
30. Matus P. Contaminación atmosférica: la composición química incide en su riesgo. *Rev Med Chile* 2017;145:7-8.