



Archivos de Medicina (Col)

ISSN: 1657-320X

medicina@umanizales.edu.co

Universidad de Manizales

Colombia

Restrepo Arango, Marcos; Veléz Peláez, María; Vallejo Agudelo, Esteban; Martínez Sánchez, Lina

Impacto clínico de la contaminación aérea

Archivos de Medicina (Col), vol. 16, núm. 2, julio-diciembre, 2016, pp. 373-384

Universidad de Manizales

Caldas, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273849945015>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# IMPACTO CLÍNICO DE LA CONTAMINACIÓN AÉREA

MARCOS RESTREPO ARANGO<sup>1</sup>, MARÍA VÉLEZ PELÁEZ<sup>2</sup>,  
ESTEBAN VALLEJO AGUDELO<sup>3</sup>, LINA MARTÍNEZ SÁNCHEZ<sup>4</sup>

Recibido para publicación: 26-07-2016 - Versión corregida: 11-10-2016 - Aprobado para publicación: 18-10-2016

## Resumen

*La contaminación del aire se considera actualmente un problema global tanto en países en desarrollo como en los desarrollados. Sustancias que invaden nuestros espacios son componentes de la contaminación aérea que causan un fuerte impacto negativo en la salud para quienes se encuentren expuestos, no solo en los sistemas cardiovascular y respiratorio, sino que están siendo relacionados con la etiología de patologías en todo el organismo, con disminución en la esperanza de vida e incluso, aumento de la mortalidad y alteraciones del material genético. Esta revisión de la literatura tiene como fin recopilar por medio de una búsqueda las implicaciones que tienen los componentes de la contaminación atmosférica en la salud de quienes están expuestos, desde el punto de vista clínico y molecular. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores DeCS creado por BIREME: contaminación del aire, sistema cardiovascular, enfermedades respiratorias. Fueron consultadas las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect y Scopus. Dentro de los criterios de búsqueda se tuvo en cuenta el año de publicación y que el idioma original fuera inglés o español. Se concluyó que el estudio de las diferentes partículas y las consecuencias que conlleva la exposición a estas, es de vital importancia para el desarrollo de mecanismos de control, prevención y tratamiento; ya que estas mismas tiene la capacidad de generar patologías que van desde algo tan tangible como las afecciones pulmonares y la enfermedad cardiaca oclusiva, hasta cambios epigenéticos que afectan la salud.*

**Palabras clave:** contaminación del aire, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias.

---

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Restrepo Arango M.; Vélez Peláez M.; Vallejo Agudelo E.; Martínez Sánchez L.

- 1 Autor para correspondencia. Estudiante de Medicina. Grupo Biología de Sistemas, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B Número 72A-109, Medellín, Colombia. Tel: +57(4)4936300. Correo: marcos.restrepo@upb.edu.co
- 2 Estudiante de Medicina. Grupo Biología de Sistemas, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B Número 72A-109, Medellín, Colombia. Tel: +57(4)4936300. Correo: mariac.velezpel@upb.edu.co
- 3 Estudiante de Medicina. Grupo Biología de Sistemas, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B Número 72A-109, Medellín, Colombia. Tel: +57(4)4936300. Correo: esteban.vallejoa@upb.edu.co
- 4 MSc. Grupo Biología de Sistemas, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B Número 72A-109, Medellín, Colombia. Tel: +57(4)4936300. Correo: linam.martinez@upb.edu.co

Restrepo-Arango M, Vélez-Pélaez M, Vallejo-Agudelo E, Martínez-Sánchez L. Impacto clínico de la contaminación aérea. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2):373-84.

## Clinical impact of air pollution

### Summary

*Air pollution is now considered a global problem in developing and developed countries. Substances that invade our spaces are components of air pollution that cause a strong negative impact on health for those who are exposed in the cardiovascular and respiratory systems, and also is related to the etiology or worsening of countless diseases throughout the body, with decrease in life expectancy and even increased mortality and alterations of genetic material. This literature review aims to collect through a literature search the implications of the components of air pollution on the health of those exposed, from the point of clinical and molecular level. For the search where used the MeSH descriptors created by BIREME: air pollution, cardiovascular system, respiratory diseases. They were consulted the following databases: PubMed, Science Direct and Scopus. Within the search criteria took into account the year of publication and that the original language was English or Spanish. It was concluded that the study of the different particles and the consequences associated with exposure to these, it is vital for the development of control mechanisms, prevention and treatment; since the same has the ability to generate conditions ranging from something as tangible as pulmonary diseases and occlusive heart disease, to epigenetic changes that affect health.*

**Key Words:** *air pollution, cardiovascular diseases, respiratory diseases.*

## Introducción

La contaminación del aire es un problema global, que afecta a todos los países sin importar su nivel de desarrollo. Puede presentarse en ambientes exteriores, en cuyo caso la industria y la carga vehicular masiva son los principales factores asociados; y en interiores, donde el principal contaminante es el cigarrillo [1,2]. Tanto así que en un estudio realizado en Medellín en Colombia, se encontró una variación cíclica de los niveles de contaminantes durante el día, los cuales son mayor en horas de la mañana y tarde, siendo esto correspondiente a las horas de alto tráfico en la ciudad [3].

Esta contaminación se encuentra constituida por una variada cantidad de sustancias como monóxido de carbono (CO), dióxido de

carbono ( $CO_2$ ), ozono ( $O_3$ ), dióxido de azufre ( $SO_2$ ), dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ), compuestos orgánicos volátiles y material particulado (PM), una fina mezcla de productos líquidos y sólidos, clasificados según su diámetro en menor de 10 micras ( $PM_{10}$ ), menor de 2,5 micras ( $PM_{2,5}$ ), menor de una micra ( $PM_1$ ) e inclusive en PM extrafino menor de 0,1 micras [4-6].

El problema que genera la presencia de estos contaminantes en entornos habitados es su impacto deletéreo sobre la salud de quienes se encuentran expuestos [1,7].

Día a día surge mayor evidencia de esta asociación, incluso se ha demostrado que personas que residen en zonas urbanas claramente contaminadas presentan 1,7 veces más enfermedades respiratorias en comparación

con quienes viven en zonas rurales [8]. Asimismo, se encontró que el contacto con PM está relacionado con infecciones agudas del tracto respiratorio bajo, elevación de la proteína C reactiva y alteraciones del sistema de coagulación, lo cual aumentan la susceptibilidad a eventos trombóticos [9-11].

La duración de la exposición a los contaminantes es otro aspecto relevante que puede dar lugar a presentaciones diferentes, tal y como lo demuestra un estudio realizado en Los Ángeles que encontró por primera vez relación entre la exposición a largo plazo y el engrosamiento de la íntima y la media carotidea, razón que sugiere una etiología ambiental para la ateroesclerosis [12]. Mientras que un estudio canadiense encontró mayor asociación entre la exposición a corto plazo y el desarrollo de accidente cerebro-vascular [13].

#### Metodología de Búsqueda de Artículos, Niveles de evidencia

La búsqueda de artículos se llevó a cabo teniendo en cuenta los siguientes descriptores médicos consultados en DeCS creado por BIREME: contaminación del aire, sistema cardiovascular y enfermedades respiratorias. Fueron consultadas las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect y Scopus.

Dentro de los criterios de búsqueda se tuvo en cuenta el año de publicación y que el idioma original fuera inglés o español. Se obtuvieron 157 artículos de los cuales se seleccionaron 63 para la escritura de la revisión.

#### Aspectos clínicos de la exposición a la contaminación ambiental

Debido a la preocupación científica por creciente contaminación aérea y la aparición de smog sobre las grandes ciudades, se comenzó hace más de 50 años a estudiar la relación que puede tener la exposición a polución aérea y el deterioro de la salud, lo que ha permitido demostrar que los sistemas respiratorio y cardiovascular son los principalmente afectados [14]. (Ver tabla 1)

#### Impacto a nivel cardiovascular

En 2004, la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) hizo su primera publicación en la que mencionaba la relación entre la polución ambiental y la enfermedad cardiovascular. En esta publicación se concluyó que la exposición a corto plazo podía contribuir a la morbilidad cardiovascular aguda y a largo plazo era causante de disminución en la esperanza de vida por un par de años, inclusive, se halló que el deterioro cardio-

Tabla 1. Impacto de la contaminación ambiental en los diferentes sistemas

Sistema involucrado	Impacto	Contaminantes asociados
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Morbilidad cardiovascular.</li> <li>- Desarrollo de: falla cardíaca, muerte súbita, arritmias, enfermedad arterial periférica e hipertensión.</li> <li>- Eventos isquémicos.</li> </ul>	<sup>1</sup> PM <sub>2,5</sub> , PM <sub>10</sub> y PM-ultrafino <sup>2</sup> NO <sub>2</sub> <sup>3</sup> SO <sub>2</sub>
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad por causa respiratoria.</li> <li>- Desarrollo de cáncer pulmonar.</li> <li>- Admisión hospitalaria por causas respiratorias.</li> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>- Infecciones respiratorias agudas bajas</li> </ul>	PM <sub>2,5</sub> , PM <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>4</sup> O <sub>3</sub> <sup>5</sup> DEP
Otros efectos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones en el desarrollo fetal.</li> <li>- Resistencia a la insulina.</li> <li>- Trastornos gastrointestinales.</li> </ul>	PM <sub>2,5</sub> , PM <sub>10</sub> SO <sub>2</sub> <sup>6</sup> PAH

<sup>1</sup> PM: material particulado, <sup>2</sup> NO<sub>2</sub>: Dioxido de Nitrogeno, <sup>3</sup> SO<sub>2</sub>: Dioxido de azufre, <sup>4</sup> O<sub>3</sub>: Ozono,

<sup>5</sup> DEP: Diesel exhaust-particles, <sup>6</sup> PAH: hidrocarburos aromáticos policíclicos.

vascular debido a la contaminación puede ser más numeroso que el causado por patologías respiratorias de base [15,16].

Recientemente, se ha hecho un especial énfasis en la implicación que tiene el PM como causante de afecciones cardiovasculares, dado que un incontable número de sus constituyentes pueden causar un daño biológico sobre este sistema. Sin embargo, el componente directamente responsable se desconoce, aunque se considera que debe tener un potencial de reducción intrínseco y la capacidad de desencadenar estrés oxidativo en el tejido cardiovascular [17]. Estos cambios alteran la actividad del sistema nervioso autónomo, el proceso inflamatorio, la actividad de la endotelina-1, activación anormal de plaquetas, la integridad del endotelio vascular, lo que puede conducir a arritmias ventriculares, descompensación de la falla cardíaca e infartos de miocardio, en otras palabras en aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular [18-20].

La mayoría de los estudios encuentran relación significativa entre la morbimortalidad cardiovascular y la cantidad de PM<sub>2,5</sub>, de hecho se aumenta en 1% el riesgo por cada 10ug/m3 de PM<sub>2,5</sub> presente en el ambiente [5,21,22]. Pero además, el contacto con PM<sub>10</sub> y PM-ultrafino también ha sido documentado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como falla cardíaca, muerte súbita, arritmias, enfermedad arterial periférica y aumento en la hospitalización por diversas causas cardiovasculares [23-24].

Aún hay muchas preguntas por resolverse que requieren estudios con estricto rigor metodológico, ya que muchos efectos desencadenados no corresponden simplemente a la adición de los efectos agudos día a día, como es el caso de las de placas ateroescleróticas, cuya formación e inestabilidad está relacionada con el daño endotelial y disfunción vascular secundaria al PM, y para la cual se requiere un proceso secuencial, no explicado por la exposición aguda, y que a largo plazo es causa

de eventos isquémicos cardíacos, cerebrales y periféricos. Adicionalmente se ha deducido que el PM<sub>2,5</sub> de forma crónica puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo entre 93 y 95% [17].

La relación entre el PM y la enfermedad cerebrovascular también ha sido tema de múltiples estudios que han permitido identificar al PM<sub>2,5</sub> como causa de aumento de hospitalizaciones por este tipo de patologías, más relacionado con valores por encima del PM<sub>10</sub>, sobre todo en pacientes diabéticos, ancianos y con enfermedad coronaria concomitante. Además, es más consistente la evidencia que relaciona las enfermedades cerebrovasculares, específicamente ataques isquémicos, con un contacto crónico a PM<sub>2,5</sub>, por encima del contacto agudo [25]. La hipertensión arterial en niños debido a la exposición a componentes específicos del PM fue el objetivo fijado por Bilenko *et al.* en el año 2015, quienes encontraron relación estadísticamente significativa entre el aumento de la presión sistólica y el hierro, silicio y potasio del PM<sub>10</sub> y con el silicio y el hierro del PM<sub>2,5</sub> [26].

Las moléculas ultra-finas de PM, es decir el PM<sub>0,1</sub>, también constituyen un riesgo cardiovascular, puesto que se ha descubierto que son capaces de entrar a las células por vías no fagocíticas y producir daño sobre las organelas, lo que sumado a la capacidad intrínseca del PM de producir especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), representa un perjuicio importante para el tejido pulmonar y cardíaco. También es capaz de activar la producción de células Natural Killer (NK) y de interactuar con diferentes receptores implicados en el funcionamiento del sistema inmune [25]. Además de esto acelera la ateroesclerosis con supresión del gen apo E demostrado en ratones, debido a las sustancias pro-oxidantes que lo componen [27].

La fuerte evidencia científica expuesta condujo a la AHA a reconocer que la exposición a PM como un factor modificable que aumenta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular [25].

Pese a esto, el PM no es la única preocupación, un estudio llevado a cabo en ciudades europeas entre 1990 y 1996 reveló la existencia de una peligrosa relación entre la admisión hospitalaria por enfermedad isquémica cardíaca en personas mayores de 65 años y la contaminación ambiental por  $\text{SO}_2$  [28]. Por otro lado, aunque hasta el momento se ha reportado que los efectos del  $\text{NO}_2$  solo agravan las condiciones de personas previamente enfermas, se encontró una fuerte relación de esta sustancia con infarto fatal de miocardio, debido posiblemente al efecto acelerador en el proceso aterotrombótico [21].

Un estudio hecho en Roma, buscó la relación entre las causas específicas de muerte en población adulta y la exposición medioambiental a  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{2,5}$ , y la cercanía al tráfico vehicular. De las muertes que se presentaron durante el periodo de estudio (2001-2010) los problemas cardiovasculares fueron responsables del 40% y estuvieron estrechamente conectados con el contacto tanto a  $\text{NO}_2$  como a  $\text{PM}_{2,5}$ , las causas cerebrovasculares correspondieron al 4%, en la cuales se demostró una relación significativa con el  $\text{PM}_{2,5}$  pero no con el  $\text{NO}_2$ , ni con la distancia al tráfico vehicular. Las demás causas de mortalidad fueron la enfermedad respiratoria (6%) y cáncer (8%) [29].

Otros factores demográficos han sido estudiados. Curiosamente se encontró una mayor asociación entre el riesgo cardiovascular por  $\text{PM}_{2,5}$  y las poblaciones con bajo nivel educativo y bajo estrato socioeconómico, situación que puede explicarse por los estilos de vida divergentes. Así, las costumbres, el tipo de trabajo, el bajo consumo de frutas y elevado de grasas predispone a obesidad y afecciones cardiovasculares, lo que aumenta la susceptibilidad de esta población [21,22,29].

Finalmente, algunos estudios sugieren mayor susceptibilidad por parte de las mujeres, pero no puede afirmarse esto de forma veraz, y se requiere un estudio más amplio para demostrarlo [29,30]. Un estudio realizado en

Estados Unidos identificó que la exposición a la contaminación aérea tiene un efecto sobre el grosor de la íntima vascular y que es diferente entre etnias, pero no se encontró una tendencia total para uno de los dos sexos [31].

### Impacto a nivel pulmonar

Debido a la facilidad con la que pueden entrar en contacto los contaminantes aéreos con el epitelio alveolar, tienen un impacto negativo directo en la función respiratoria y la aparición de enfermedades de este sistema, la sintomatología de las mismas, la hospitalización, las admisiones de emergencia y su mortalidad [32, 33].

Aunque la contaminación del aire es un problema a nivel mundial, existe una variabilidad geográfica en la presentación de las patologías respiratorias debido a que las regiones altamente contaminadas tienen un número mayor de admisiones hospitalarias. Un dato curioso es que al parecer los ancianos y los niños parecen estar afectados por igual por la contaminación sin importar la región geográfica en que residan [34]. Si hacemos referencia a las características topográficas de la ciudad de estudio, Antioquia por estar ubicada en un valle rodeado de montañas de gran altura generan que los contaminantes no puedan ser barridos por las corrientes de aire generando acumulación y por tanto mayor exposición [3].

Un estudio realizado en Bucaramanga, Colombia; para asociar la contaminación aérea con la prevalencia de síntomas indicativos de asma en preescolares, y aunque identificaron que el cigarrillo y los aerosoles eran los contaminantes más comunes dentro del hogar, no encontraron asociación estadísticamente significativa [35], pero sería interesante plantear esa asociación con contaminantes externos al hogar para ver si estos sí representan o no un factor de riesgo para el desarrollo de asma.

Contaminantes como el PM,  $\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , *Diesel exhaust-particles* (DEP, por sus siglas en inglés),  $\text{SO}_2$ , hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH, por sus siglas en inglés) entre

otros, han sido objeto de estudio en el campo de la neumología desde hace ya varios años. En uno de estos estudios se encontró que el NO<sub>2</sub> está implicado en la mortalidad por causa respiratoria y tanto éste como el PM<sub>2,5</sub>, en el desarrollo de cáncer pulmonar, donde cada elevación de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  aumenta 6% la mortalidad y 4% la posibilidad de desarrollar cáncer pulmonar [36].

El O<sub>3</sub> parece tener efecto sobre la funcionalidad de los macrófagos, el aumento en el nivel de mediadores pro-inflamatorios, y la estimulación de la producción de ROS, promoviendo el daño tisular y alterando la producción de surfactante pulmonar, al alterar mediante procesos epigenéticos la codificación del gen de la proteína tipo A del sulfactante (siendo ésta la más abundante del sulfactante pulmonar) la cual cumple funciones importantes en la quimiotaxis y en la función fagocítica de los macrófagos pulmonares [32,37].

En Teherán, los valores de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> se encuentran por encima de los valores propuestos por la OMS, lo que ha llevado a un mayor impacto negativo en la salud de esta población, donde se atribuye al PM el 9.3% de mortalidad por enfermedad respiratoria y un 6.09% en admisión hospitalaria. El SO<sub>3</sub> y O<sub>3</sub> tienen una porción atribuible estimada en mortalidad respiratoria de 7,73 y 7%, respectivamente [4]. Lastimosamente para Colombia existen pocos datos sobre la caracterización del material particulado; uno de los estudios que habla de esto fue desarrollado en Pamplona-Santander, encontrando PM<sub>2,5</sub> de iones sulfato, que más adelante se mencionará su relación como factor epigenético, además se encontró PM<sub>2,5</sub> se fases cristalinas de diferentes compuestos como SiO<sub>2</sub> y CaCO<sub>3</sub>, todos provenientes de la combustión de combustibles fósiles, reafirmando el papel que tiene la industria y los vehículos en el aporte a la contaminación aérea [38]. Otro estudio realizado en Cali, Colombia; propone otra fuente de contaminación muy interesante,

esta es un vertederos de basura, en donde ellos encontraron que en las zonas cercanas al vertedero superaban el 48% permitido de los valores de metano y benceno para prevenir afecciones de la salud [39], planteando así la posibilidad de que estos vertederos sean otra fuente importante de contaminación e impulsar el estudio de su asociación con el desarrollo de enfermedades pulmonares.

En Latinoamérica, en ciudades como Ciudad de México, Sao Pablo, Rio de Janeiro y Santiago de Chile se encontró que existe relación entre el bajo estrato socioeconómico y la mortalidad por causas respiratorias, entre las que se destaca la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, tanto en Ciudad de México como en Santiago de Chile, se encontró una relación entre las concentraciones del PM<sub>10</sub> ambiental y la mortalidad por causas respiratorias e infección respiratoria baja en infantes y niños [40], tanto así que la exposición al humo de la biomasa está relacionado con mayor frecuencia de infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de 5 años, con EPOC en mujeres mayores de 30 y de manera menos importante con cáncer de pulmón en mujeres menores de 30 años [41].

Un factor importante es la alteración de la respuesta inflamatoria, lo que genera un aumento en el riesgo de padecer infecciones respiratorias, asma y EPOC [32].

Martinelli *et al* lograron identificar la influencia del DEP en la salud, donde éste aumenta la expresión de las interleucinas 6 y 8 (proinflamatorias) y regula a la baja la molécula antiinflamatoria CC16 (clara cellprotein) [25]. Por su parte el PM estimula la producción de diversos mediadores vasoactivos y proinflamatorios en células pulmonares, como IL-6, IL-1 $\beta$ , Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e interferon- $\gamma$ , lo que aumenta el daño del epitelio pulmonar y el riesgo de patología respiratoria. También tiene influencia sobre el sistema nervioso autónomo mediante interacción con receptores pulmonares [25].

A pesar de la similitud que tienen Asia, Europa y Norte América en niveles de PM, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>, Asia lidera la problemática [34]. Estudios en China han obtenido una serie interesante de resultados, llegando a mostrar que aumentos de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub> se asocia a un aumento del 12% del riesgo de presentar infecciones respiratorias agudas bajas, y que estas a su vez aumentan en niños expuestos a humo de cigarrillo, lo que se ve representado por el incremento en las admisiones hospitalarias [10]. Otros estudios indican que aumentará el riesgo de enfermedad respiratoria aguda de un 3 a 10 veces por cada cuartil que aumente la concentración de polución de PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub>, CO y SO<sub>2</sub> [33]. Esto resulta particularmente preocupante para nuestra ciudad, ya que los niveles descritos en un estudio realizado en el 2009 en Medellín, Colombia, se encontró que los niveles no son solamente superiores a los países Europeos y asiáticos, sino que también sobre los rangos de seguridad planteados por la OMS [3].

## Otros efectos

Aunque no hacen parte de los efectos más estudiados, en la literatura se encuentran referencias respecto a cómo la contaminación afecta el desarrollo fetal y condiciones del bebé en el nacimiento. Entre las relaciones más mencionadas, se encuentran alteraciones en el peso al nacer; para lo cual el aumento de un cuartil en concentraciones de SO<sub>2</sub> implica una disminución de 2,99 g y las de O<sub>3</sub> (sobre todo en el primer y segundo trimestre) lleva una disminución de 2,72g. La exposición a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> y CO también se ha asociado a la disminución de peso [42]. La exposición a PAH también podría tener efectos al atravesar la barrera placentaria, lo que se ve reflejado en variaciones del perímetrocefálico, peso al nacer y estatura [43]. Una explicación que se ha dado y que sustenta el efecto del PAH y del PM<sub>10</sub> es su relación con alteraciones en las mitocondrias placentarias, lo cual aumenta el estrés oxidativo, que como ha sido mencionado antes, desempeña un rol

importante en el desequilibrio del funcionamiento celular [44].

Un estudio que pretendía buscar la implicación de la contaminación aérea en la resistencia a la insulina o diabetes tipo 2, encontró un aumento significativo (17%) en el desarrollo de resistencia a la insulina al comparar la exposición a NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub>. En adición a lo anterior, el estudio concluyó que los niños que nunca se habían mudado desde su nacimiento hasta los 10 años y que viven a una distancia igual o menor a 500 metros de una vía principal corren mayor riesgo de generar resistencia a la insulina. Se cree que el mecanismo fisiológico asociado tiene que ver con la capacidad que tiene el NO<sub>2</sub> de oxidar las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de dificultar su metabolismo y favorecer su acumulación [45].

La misma situación fue encontrada con la diabetes gestacional y la pre-eclampsia, ya que la exposición a NO<sub>2</sub> durante el primer embarazo fue descubierto como un factor de riesgo para el desarrollo de ambas enfermedades. Sin embargo, otros factores simultáneos pueden precipitar su génesis como lo son el hábito de fumar y el nivel de educación [46,47].

Los efectos negativos no paran allí, se han descrito trastornos gastrointestinales como consecuencia de la deglución de partículas barridas por los sistemas de depuración mucociliar del tracto respiratorio. Lo anterior puede empeorar problemas gastrointestinales previos o ser la etiología de nuevos trastornos digestivos [48].

## Alteraciones epigenéticas relacionados con la contaminación ambiental

La modificación epigenética implica un vínculo entre el medio ambiente y las alteraciones del material genético, lo que sugiere que la información celular no sólo es heredable sino también modificable y puede dar origen a enfermedades [49-51]. Estos fenómenos, son

procesos necesarios para las funciones celulares y que implica múltiples mecanismos, el más estudiado es la metilación del DNA

[52,53]. Precisamente éste ha sido objeto de múltiples estudios que han logrado demostrar su relación con la exposición a contaminantes ambientales como el PM<sub>10</sub>, hidrocarburos policíclicos aromáticos, carbón negro, y sulfatos. Estas alteraciones en la metilación del ADN pueden depender de otros factores como la duración de la exposición a estos contaminantes, exposición a otras sustancias, vía de exposición, factores del huésped y determinantes genéticos previos [54-59].

La modificación de histonas y otros mecanismos epigenéticos pueden regular la expresión génica conjuntamente con la metilación del ADN. Los extremos carboxilo de las histonas tienen aminoácidos específicos que son sensibles a los cambios posteriores a la traducción, modificando así la configuración de las histonas. Estos cambios incluyen metilación, acetilación, fosforilación, sumoilación,

y ubiquitinación [60, 61]. La exposición de líneas celulares epiteliales de la vía aérea humana a PM<sub>10</sub> induce la acetilación en la histona H4, aumentando la expresión de los genes promotores de la Interleuquina 8 (IL-8) y la enzima ciclo-oxigenasa 2 (COX<sub>2</sub>), ampliamente conocidos y estudiados por su actividad pro-inflamatoria [62, 63].

Como han permitido identificar varios estudios que concluyen que la exposición a partículas de emisiones vehiculares de diesel, causa alteración en la expresión del micro RNA (miRNA) en células epiteliales de la vía aérea humana cultivadas *in vitro* en medios con interface aire-líquido; este miRNA está asociado a las vías de respuesta inflamatorias [46, 64, 65]. Por otra parte, la formación de heterocromatina puede ser mediada a través de interacciones entre RNA no codificantes intergénicas y los complejos de remodelación de la cromatina, lo que resulta en la expresión de genes de silenciamiento [66-67].

## Discusión

En un estudio realizado por Dominici *et al* encontraron que las admisiones hospitalarias por enfermedad cardiaca y pulmonar con exposición a material particulado se aumentaron de manera leve para ambas enfermedades ante la exposición a PM<sub>2,5</sub> [23]. Posteriormente, en otro estudio realizado por Keebaugh *et al* demostraron que al remover el componente orgánico del material particulado se disminuía el tamaño y contenido lipídico de las placas ateroescleróticas disminuyendo el estrés oxidativo y la variabilidad cardiovascular; apoyando así la premisa de que el material particulado se comporta como una variable que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular impactando de manera negativa la morbilidad [27].

Un meta-análisis que documentó el efecto total del incremento del PM<sub>10</sub> en la mortalidad general realizado por Romieu *et al* arrojó datos importantes con un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por enfermedad cardiopulmonar en un 0,94%, respiratorias 1,19%, cardiovascular 0,72%, cerebrovascular 1,10% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 2,44% [40]. De manera similar Liu *et al* demostraron que entre más contaminada fuera la zona en que residía la persona, había un aumento en las visitas hospitalarias a causa de enfermedades respiratorias con una *p* <0,0001 [34]. Por último, y apoyando los demás estudios mencionados, Santus *et al.* encontraron que por cada aumento en un intercuartil del nivel de contaminación, se aumentaba de 3% a 10% el riesgo de admisión a emergencias por infección del tracto respiratorio superior y de manera similar para exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos tres grandes estudios sostienen el hecho de que la contaminación ambiental sí aumenta el riesgo de enfermedades pulmonares que requieran atención médica, incluso más que la enfermedad cardiovascular [33].

Otros efectos encontrados en la revisión de literatura fueron el impacto de la contaminación aérea sobre el desarrollo fetal y el embarazo. Geer *et al* encontraron que la exposición elevada a  $\text{SO}_2$  y  $\text{O}_3$  fueron asociados con bajo peso al nacer. Sin embargo, la exposición a  $\text{PM}_{2,5}$  y  $\text{PM}_{10}$  se asoció de manera significativa con elevado peso al nacer [42]. Por otro lado, Al-Saleh *et al.* evidenciaron cambios significativos en la disminución del perímetro cefálico, peso y estatura al nacer [43]. Lo que da pie a la creación de nuevos proyectos investigativos para profundizar y aclarar los efecto que podría tener la exposición a diferentes agentes ambientales de la contaminación sobre el desarrollo normal del embarazo y las variables fetales.

Actualmente los procesos epigenéticos abarcan diferentes mecanismos involucrados que van desde la metilación del ADN, la modificación de histonas y de micro ARN. Estos mismos procesos han sido estudiados bajo la influencia del factor ambiental, y si estos factores son o no inductores de dichos procesos [52]. Para el día de hoy se sabe que la patogénesis no sólo va en la capacidad mutagénica de los factores ambientales, sino que en su ausencia la epigenética puede ser el centro etiológico de las

alteraciones biológicas [50]. De esta manera, el estudio e identificación de los procesos epigenéticos involucrados en el desarrollo de enfermedades a causa de la continua exposición a agentes ambientales producto de la contaminación permitirá a futuro el desarrollo de marcados moleculares que abrirán las puertas a un diagnóstico más precoz y por tanto una intervención oportuna.

## Conclusión

La contaminación aérea hace parte de una serie de mecanismos complejos que alteran la dinámica del organismo e impactan la salud de forma negativa. Es desde los niveles más básicos de la conformación del material genético que se dan cambios deletéreos en la célula, y a partir de allí, múltiples sistemas se ven afectados, causando la enfermedad. El estudio de las diferentes partículas y las consecuencias que conlleva la exposición a estas, es de vital importancia para el desarrollo de mecanismos de control, prevención y tratamiento.

**Conflictos de interés:** los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

**Fuentes de financiación:** no se recibió fuente de financiación para el presente artículo

## Literatura citada

1. Santos UP, Garcia ML, Braga AL, Pereira LA, Lin CA, de André PA, et al. **Association between traffic air pollution and reduced Forced Vital Capacity: A Study Using Personal Monitors for Outdoor Workers.** *PLoS One* 2016;11(10):e0163225.
2. Pacheco SA, Torres VM, Louro H, Gomes F, Lopes C, Marçal N, et al. **Effects of occupational exposure to tobacco smoke: is there a link between environmental exposure and disease?** *J Toxicol Environ Health A* 2013; 76(4-5):311-27.
3. Bedoya J, Martínez E. **Calidad del aire en el Valle de Aburrá Antioquia –Colombia.** *Dyna* 2009;76 (158):7-15.
4. Naddafi K, Hassanvand MS, Yunesian M, Momeniha F, Nabizadeh R, Faridi S, et al. **Health impact assessment of air pollution in megacity of Tehran, Iran.** *Iranian J Environ Health SciEng* 2012; 9(1): 28.
5. Pope CA 3rd, Dockery DW. **Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect.** *J Air Waste Manag Assoc* 2006;56(6):709-42.
6. Touri L, Marchetti H, Sari-Minodier I, Molinari N, Chanez P. **The airport atmospheric environment: respiratory health at work.** *Eur Respir Rev* 2013;22(128):124-30.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. **Basic & Clinical Pharmacology.** 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
8. Rizwan S, Nongkynrih B, Gupta SK. **“Air pollution in Delhi: Its Magnitude and Effects on Health”.** *Indian J Community Med* 2013;38(1):4-8
9. Strak M, Hoek G, Godri KJ, Gosens I, Mudway IS, van Oerle R, et al. **Composition of PM affects acute vascular inflammatory and coagulative markers - the RAPTES project.** *PLoS One* 2013;8(3):e58944.
10. Mehta S, Shin H, Burnett R, North T, Cohen AJ. **Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease.** *Air QualAtmos Health* 2013; 6(1): 69-83.
11. Li Y, Rittenhouse-Olson K, Scheider WL, Mu L. **Effect of particulate matter air pollution on C-reactive protein: a review of epidemiologic studies.** *Rev Environ Health* 2012; 27(2-3):133-49.
12. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, La-Bree L, Gilliland F, et al. **Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles.** *Environ Health Perspect* 2005;113(2):201-6.
13. Johnson JY, Rowe BH, Allen RW, Peters PA, VILLENEUVE PJ. **A case-control study of medium-term exposure to ambient nitrogen dioxide pollution and hospitalization for stroke.** *BMC Public Health* 2013; 19(13):368.
14. Brunekreef B, Holgate ST. **Air pollution and health.** *Lancet* 2002; 360(9341):1233-42.
15. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. **American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2010; 121(21):2331-78.
16. Orru H, Laukaitienė A, Zurlytė I. **Particulate air pollution and its impact on health in Vilnius and Kaunas.** *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(9):472-7.
17. Brook RD. **Cardiovascular effects of air pollution.** *ClinSci (Lond)* 2008; 115(6):175-87.
18. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GA. **Investigators of the Registry of Canadian Stroke Network. Fine particulate air pollution (PM2.5) and the risk of acute ischemic stroke.** *Epidemiology* 2011; 22(3):422-31.
19. Nasser Z, Salameh P, Nasser W, Abou Abbas L, Elias E, Leveque A. **Outdoor particulate matter (PM) and associated cardiovascular diseases in the Middle East.** *Int J Occup Med Environ Health* 2015; 28(4):641-61.
20. Finch J, Conklin DJ. **Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System.** *Cardiovasc Toxicol* 2016;16(3):260-75
21. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. **Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review.** *Environ Health* 2013; 12(1):43.
22. Chen BC, Luo J, Hendryx M. **Zinc compound air releases from Toxics Release Inventory facilities and cardiovascular disease mortality rates.** *Environ Res* 2015; 142:96-103.
23. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. **Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases.** *JAMA* 2006; 295(10): 1127-34.
24. Wang C, Tu Y, Yu Z, Lu R. **PM2.5 and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview.** *Int J Environ. Res Public Health* 2015; 12(7):8187-8197.
25. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. **Air particulate matter and cardiovascular disease: A narrative review.** *Eur J Intern Med* 2013; 24(4):295-302.
26. Bilenko N, Brunekreef B, Beelen R, Eeftens M, de Hoogh K, Hoek G, et al. **Associations between particulate matter composition and childhood blood pressure - The PIAMA study.** *Environ Int* 2015; 84:1-6.

27. Keebaugh AJ, Sioutas C, Pakbin P, Schauer JJ, Mendez LB, Kleinman MT. **Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles?** *Sci Total Environ* 2015; 533:69-75.
28. Sunyer J, Ballester F, Tertre AL, Atkinson R, Ayres JG, Forastiere F, et al. **The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (The Aphea-II study).** *Eur Heart J* 2003; 24(8):752-60.
29. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M, et al. **Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome.** *Environ Health Perspect* 2013; 121(3):324-31.
30. Rosenlund M, Berglind N, Pershagen G, Hallqvist J, Jonson T, Bellander T. **Long-term exposure to urban air pollution and myocardial infarction.** *Epidemiology* 2006; 17(4):383-90.
31. Jones MR, Diez-Roux AV, O'Neill MS, Guallar E, Sharrett AR, Post W, et al. **Ambient air pollution and racial/ethnic differences in carotid intima-media thickness in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).** *J Epidemiol Community Health* 2015; 69(12):1191-8.
32. Silveyra P, Floros J. **Air pollution and epigenetics: effects on SP-Aandinnate host defense in the lung.** *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13579.
33. 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* 2012; 13(1):95.
34. Liu HY, Bartonova A, Schindler M, Sharma M, Behera SN, Katiyar K, et al. **Respiratory disease in relation to outdoor air pollution in kanpur, India.** *Arch Environ Occup Health* 2013; 68(4):204-17.
35. Rodríguez L, Rey J, Herrera, AB et al. **Prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia.** *Biomédica* 2010; 30:15-22.
36. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. **Lung cancer, cardio-pulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution.** *JAMA* 2002; 287(9):1132-41.
37. Vattanasit U, Navasumrit P, Khadka MB, Kanitwitayananun J, Promvijit J, Autrup H, et al. **Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles.** *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217(1):23-33.
38. Quijano A, Quijano MJ, Henao JA. **Caracterización fisicoquímica del material particuladofracción respirable PM2.5 en Pamplona-Norte de Santander-Colombia.** *Rev la Fac Ciencias* 2010; 8(1):1-20.
39. Gómez RM, Filigrana P, Méndez F. **Descripción de la calidad del aire en el área de influencia del Botadero de Navarro, Cali, Colombia.** *Colombia Médica* 2008; 39(3):245-252.
40. Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. **HEI Health Review Committee. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study).** *Res Rep Health EffInst* 2012; 171:5-86.
41. Alvis N, Hoz FD. **La Contaminación del aire domiciliario y enfermedades respiratorias (infección respiratoria aguda baja, epoc, cáncer de pulmón y asma): evidencias de asociación.** *Rev Fac Med la niv Nac Colomb* 2008; 56:54-64.
42. Geer LA, Weedon J, Bell ML. **Ambient air pollution and term birth weight in Texas from 1998 to 2004.** *J Air Waste ManagAssoc* 2012; 62(11):1285-95.
43. Al-Saleh I, Alsabbahen A, Shinwari N, Billedo G, Mashhour A, Al-Sarraj Y, et al. **Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome.** *Sci Total Environ* 2013; 444:565-78.
44. Janssen BG, Munters E, Pieters N, Smeets K, Cox B, Cuypers A, et al. **Placental mitochondrial DNA content and particulate air pollution during in utero life.** *Environ Health Perspect* 2012; 120(9):1346-52.
45. Thiering E, Cyrys J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D, et al. **Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISApplus birth cohorts.** *Diabetologia* 2013; 56(8):1696-704.
46. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L. **Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines.** *Environ Health Perspect* 2013; 121(4):488-93.
47. Bobak M. **Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity.** *Environ Health Perspect* 2000; 108(2):173-6.
48. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, Vincent R, Tso R, Gänzle M, et al. **Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gutmicrobiome.** *PLoS One* 2013; 8(4):e62220.
49. Ji H, Khurana Hershey GK. **Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter.** *J Allergy ClinImmunol* 2012; 129(1):33-41.

50. Stein RA. **Epigenetics and environmental exposures.** *J Epidemiol Community Health* 2012; 66:8-13
51. Hochedlinger K, Blelloch R, Brennan C, Yamada Y, Kim M, Chin L, et al. **Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation.** *Genes Dev* 2004; 18:1875-85.
52. Baccarelli A, Bollati V. **Epigenetics and environmental chemicals.** *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(2): 243-51.
53. Rossella F, Polledri E, Bollati V, Baccarelli A, Fus tinoni S. **Development and validation of a gas chromatography/mass spectrometry method for the assessment of genomic DNA methylation.** *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23(17):2637-46.
54. Vaduganathan M, Palma G De, Manerba A, Goldoni M, Triggiani M, Apostoli P, et al. **Risk of Cardiovascular Hospitalizations from Exposure to Coarse Particulate Matter ( PM10 ) Below the European Union Safety Threshold.** *Am J Cardiol- Elsevier In*; 2016; 117(8):1231-5
55. Madrigano J, Baccarelli A, Mittleman MA, Wright RO, Sparrow D, Vokonas PS, et al. **Prolonged exposure to particulate pollution, genes associated with glutathione pathways, and DNA methylation in a cohort of older men.** *Environ Health Perspect* 2011; 119:977-82.
56. Sánchez-Guerra M, Pelallo-Martínez N, Díaz-Barriga F, Rothenberg SJ, Hernández-Cadena L, Fauge ron S, et al. **Environmental polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and DNA damage in Mexican children.** *Mutat Res* 2012; 742(1-2): 66-71.
57. Pavanello S, Bollati V, Pesatori AC, Kapka L, Bolognesi C, Bertazzi PA, et al. **Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-B[a] PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals.** *Int J Cancer* 2009; 125:1692-7.
58. Baccarelli A. **Breathe deeply into your genes genetic variants and air pollution effects.** *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6):431-2.
59. Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, Pegoraro V, Bollati V, Marinelli B, et al. **Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation.** *Environ Health Perspect* 2009; 117:217-22.
60. Raisner RM, Hartley PD, Meneghini MD, Bao MZ, Liu CL, Schreiber SL, et al. **Histone variant H2A.Z marks the 59 ends of both active and inactive genes in euchromatin.** *Cell* 2005; 123:233-48.
61. Goldberg AD, Banaszynski LA, Noh KM, Lewis PW, Elsaesser SJ, Stadler S, et al. **Distinct factors control histone variant H3.3 localization at specific genomic regions.** *Cell* 2010; 140:678-91.
62. Gilmour PS, Rahman I, Donaldson K, MacNee W. **Histone acetylation regulates epithelial IL-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles.** *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2003; 284:L533-40.
63. Cao D, Bromberg PA, Samet JM. **COX-2 expression induced by diesel particles involves chromatin modification and degradation of HDAC1.** *Am J RespirCell Mol Biol* 2007; 37:232-9.
64. Bollati V, Marinelli B, Apostoli P, Bonzini M, Nordio F, Hoxha M, et al. **Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate microRNAs in peripheral blood leukocytes.** *Environ Health Perspect* 2010; 118:763-8.
65. Jardim MJ, Fry RC, Jaspers I, Dailey L, Diaz-Sanchez D. **Disruption of microRNA expression in human airway cells by diesel exhaust particles is linked to tumorigenesis-associated pathways.** *Environ Health Perspect* 2009; 117:1745-51.
66. Noonan EJ, Place RF, Pookot D, Basak S, Whitson JM, Hirata H, et al. **miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer.** *Oncogene* 2009; 28:1714-24.
67. Ji H, Ehrlich LI, Seita J, Murakami P, Doi A, Lindau P, et al. **Comprehensive methylome map of lineage commitment from hematopoietic progenitors.** *Nature* 2010; 467:338-42.

