

EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN A PARTÍCULAS PM_{2.5} SOBRE LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LAS EXACERBACIONES EN ADULTOS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

MARLENE CORTEZ LUGO

TESIS

**Presentada ante las autoridades de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México
Para obtener el grado de**

MAESTRA EN CIENCIAS SOCIOMÉDICAS CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA

**Director de tesis: Dra. Matiana Ramírez Aguilar
Asesor: Dr. Raúl H. Sansores Martínez**

Octubre de 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi agradecimiento y dedicar esta tesis a mi esposo Alvaro, a mis hijos Diego y Dayana por su amor, alegría, paciencia y apoyo en este largo tiempo que me llevo concluir esta tesis.

A mis padres Raúl (que en paz descanse) y Margarita por la educación, bases y principios que me enseñaron con su valioso ejemplo.

Matiana, mil gracias por el apoyo y dirección de este trabajo

Dra. Rebeca Aguirre, Dr. Rogelio Pérez, Dr. Victor Borja y Dr. Raúl Sansores, gracias por aceptar ser miembros de mi jurado y por dedicar parte de su tiempo a leer, comentar y hacer posible que esta tesis se enriqueciera.

Rafa y Araceli, gracias por su valioso trabajo de campo.

Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con referencia 212270-5-29198-M y por la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) con registro HDP/HDR/HEP/FEL/MEX/1496D. El pesado de los filtros fue realizado gracias al apoyo del Centro Nacional de Investigación y Capacitación Ambiental (CENICA). La Dirección General de Monitoreo Ambiental del Gobierno del Distrito Federal nos proporcionó los datos de contaminación ambiental de la Red Automática de Monitoreo Ambiental del Valle de México. También se contó con la colaboración y apoyo de los doctores Judith Chow y J. Watson del Instituto de Investigación del Desierto de Nevada (DRI), U.S.A. Los autores agradecen a los participantes y sus familias por su disponibilidad para la realización del monitoreo en sus casas así como para la recolección de los datos de salud.

INDICE DE CONTENIDOS

	Página
I- RESUMEN	4
II- MARCO TEÓRICO	5
1.- Generalidades, vías de exposición y fuentes de las partículas	5
2.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7
3.- Contaminación ambiental y enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8
III- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
IV- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
V- METODOLOGÍA	12
1.- Diseño y población de estudio	12
2.- Reclutamiento	12
3.- Cuestionarios	13
4.- Tamaño de muestra	13
5.- Evaluación de efectos a la salud	14
5.1 Seguimiento	14
5.2 Flujometrías, cuestionarios, diarios de actividades y diarios de signos, síntomas y medicamentos	17
6.- Evaluación de la exposición	18
6.1 Muestreo de partículas	18
6.2 Control de calidad	18
7.- Análisis estadístico	19
7.1 análisis estadístico del decremento del FEM y la exposición personal a PM _{2.5}	19
7.2 Análisis estadístico del incremento de los síntomas registrados y la exposición personal a PM _{2.5}	21
7.3 análisis estadístico de las partículas y las variables predictoras	21
VI- RESULTADOS	22
VII- DISCUSION	32
VIII- BIBLIOGRAFIA	35

I. RESUMEN

Una gran cantidad de estudios han demostrado la asociación entre enfermedades respiratorias y contaminación por partículas suspendidas en la atmósfera. Observaciones recientes muestran que aún en bajas concentraciones pueden incrementar el riesgo de bronquitis y otras enfermedades respiratorias. Sintomatología como tos crónica, bronquitis y otras enfermedades pulmonares pueden estar asociada al incremento en los niveles de partículas suspendidas y muy específicamente por las partículas respirables (\leq de 2.5 μm).

El objetivo de este estudio fue caracterizar los niveles de exposición a partículas menores a 2.5 μm , intra y extramuros en 38 participantes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y su asociación con las exacerbaciones de este padecimiento.

Los participantes fueron pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), los cuales viven en las zonas sureste, centro y suroeste de la ciudad de México. El estudio se llevo a cabo durante los meses de febrero a noviembre del 2000. Durante el estudio se llevaron a cabo monitoreos de $\text{PM}_{2.5}$ en el interior y exterior de las casas de cada participante, mediante monitores mini vol, así como monitoreo para la evaluación de la exposición personal.

Durante el seguimiento, el cual constó de 2 semanas en tres ocasiones diferentes a lo largo del año de estudio, se les realizaban mediciones de Pico de Flujo Espiratorio Máximo (FEM) matutinos y nocturnos. En promedio el FEM matutino fue de 195 l/min (rango: 51 a 626) y el nocturno tuvo un valor de 203 l/min (rango: 51 a 669). En promedio se tuvieron 23 mediciones de flujometría matutina por participante durante todo el estudio (rango: 6-36) y para las flujometrias nocturnas, 20 mediciones en promedio (rango: 3-31) Durante todo el estudio se registraron 322 eventos de dificultad para respirar (40.5%), 240 eventos de tos con flema (30.2%), 223 eventos de tos (28%), 32 eventos de catarro (4%) y 9 eventos de fiebre (1.1%). Estos porcentajes son en base al total de eventos registrados diariamente durante cada periodo de estudio, en toda la población.

De las mediciones de $\text{PM}_{2.5}$ realizadas al paralelo se encontró un promedio diario en el monitoreo personal, en interiores y exteriores de 33.9 (D.S. 18.0), 31.8 (D.S. 16.5) y 32.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (D.S. 20.6), respectivamente. El patrón de actividades de la población en estudio indicó sedentarismo y en general permanecen la mayoría de su tiempo en interiores (91.7%).

El decremento en la desviación promedio del FEM nocturno asociado con 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento de las $\text{PM}_{2.5}$ fue de -3.0 L/min (I.C. 95% -5.7 - -0.3) con 2 días previos a la exposición (cuadro 7). En el tercer día previo a la exposición el decremento de la desviación promedio del FEM fue un poco mayor (-3.6 L/min, I.C. 95% -6.5 - -0.7).

El incremento de las $\text{PM}_{2.5}$ en el mismo día estuvo asociado con el decremento de más del 10% del FEM. El efecto calculado como $100 \times (1 - \exp(-\beta \times 10))$, fue 14.0% ($p=0.027$, IC_{95} 1.0-1.03). Esto implica que el porcentaje de decremento en el FEM $>10\%$ se incrementa de 10 a 11.40% por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento en la concentración de $\text{PM}_{2.5}$. Con un día previo de exposición, el decremento fue mayor (15% $p=0.042$), y con 3 días previos el decremento es mucho mayor (40.1%) y significativo ($p=0.000$ y un IC_{95} 1.02 - 1.06). Para el 20% de decremento en el FEM estuvo significativamente asociado con el segundo (27.8%, $p=0.020$) y tercer día previo (43.4%, $p=0.003$).

Un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el promedio diario de la exposición personal puede incrementar en 33% la tos (OR=1.33, IC_{95%} 1.05 – 1.69, p=0.018) y en 23% la flema (OR=1.23, IC_{95%} 0.98 – 1.54, p=0.075), asociado a 2 días previos de la exposición. Se observó también que la tos estuvo asociada a un incremento del 18% (OR= 1.18, IC_{95%} 0.98 – 1.41, p=0.08) por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento en la exposición personal a PM_{2.5} el mismo día

A través del uso de un modelo predictivo lineal generalizado para explicar la razón I/E para PM_{2.5} y otro para la exposición personal, se encontró que las variables significativas para el modelo de la razón I/E fueron fumar, tener alfombra en casa, uso de aerosoles, mantener las ventanas cerradas y tener el calentador de agua (boiler) dentro de la casa. Para el modelo de exposición personal las variables significativas fueron tener animales, moho en la casa, permanencia del participante cuando cocinan, y uso de aerosoles. Por lo que las fuentes internas representan un importante factor para la exposición de los individuos a PM_{2.5}.

II- MARCO TEORICO

1.- Generalidades, vías de exposición y fuentes de emisión de las partículas

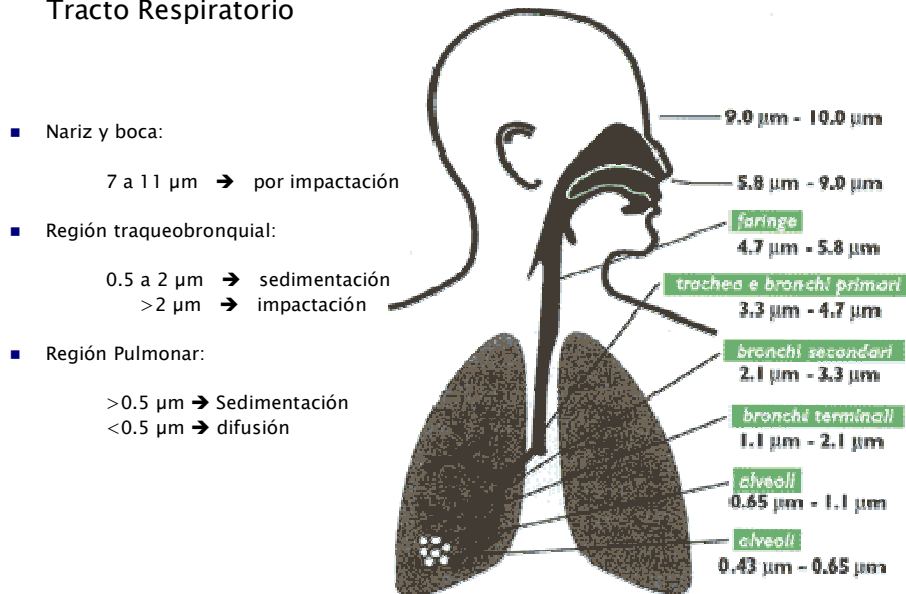
Entre los diversos contaminantes que prevalecen en el ambiente, se encuentran las partículas suspendidas totales (PST); el término “partículas” abarca un amplio rango de sólidos o líquidos que se encuentran dispersos en el aire. Dentro de las PST las de fracción torácica y respirable (\leq de 10 y \leq 2.5 micrómetros- μm , de diámetro aerodinámico respectivamente), son de especial importancia ya que son lo suficientemente pequeñas como para ser inhaladas y penetrar en las vías respiratorias bajas, de aquí el interés por estudiar a las partículas de fracción torácica y respirable debido al riesgo que representan para la salud. Previamente se atribuía a la concentración gravimétrica los efectos a la salud, sin embargo se ha estudiado en los últimos años acerca de las características intrínsecas de las partículas (composición química, biológica y características físicas) y se ha determinado que son estas características las que se relacionan con los efectos a la salud.

Dada la gran variedad de materiales y compuestos que pueden formar a las partículas suspendidas es difícil encontrar una clasificación completa y adecuada. Sin embargo, una posible clasificación puede dividir las en fracción orgánica e inorgánica. Las partículas orgánicas pueden ser fragmentos hifas, polenes, esporas, bacterias o diversos compuestos biogénicos, hidrocarburos, polvos de origen casero o industrial. Dentro de las inorgánicas cabe mencionar a los minerales como los sulfatos, nitratos, óxidos ferrosos y de calcio, así como el asbesto. Por último, también a metales tóxicos como, plomo, cromo, mercurio, hierro, cadmio y arsénico, entre otros.

En lo referente al tamaño, éste determina los patrones de depósito en el tracto respiratorio y por lo tanto, la ruta metabólica y la tasa de disolución y translocación en los tejidos blandos (Moolgavkar SH, 2000). En forma secundaria al tamaño, la dinámica del comportamiento de las partículas en el tracto respiratorio depende de su carga electrostática, higroscopicidad y composición química, así como de la geometría, humedad relativa, temperatura y parámetros morfométricos de las vías aéreas --tales como diámetro, longitud y ángulos de ramificación (Raabe OG, 1984).

Los mecanismos por los que se depositan las partículas inhaladas a lo largo del tracto respiratorio son: a) en la nariz y boca, por impactación ; b) en la región traqueo bronquial, las de 0.5 a 2 μm por sedimentación, las mayores a 2 μm por impactación, aunque las mayores a 3 μm se depositan en menor proporción en las regiones inferiores de las vías respiratorias, ya que con el incremento del tamaño de las partículas la penetración a través de los pasajes decrece, y c) en la región pulmonar las mayores a 0.5 μm por sedimentación, pero la fracción menor se deposita por difusión (Hinds W., 1982. Figura 1)

Figura 1. Mecanismos de Depósito de las Partículas a lo largo del Tracto Respiratorio



El conocimiento de los mecanismos descritos sirvió como base para definir las fracciones de las partículas en relación con su potencial depósito en regiones específicas de las vías respiratorias. Así en 1982, en la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (ACGIH) se definieron las siguientes fracciones. La *fracción inspirable* es aquella que entra a través de las vías respiratorias superiores, por lo que representa un riesgo al depositarse en cualquiera de las regiones del tracto respiratorio. La *fracción torácica* penetra las vías respiratorias superiores y entra a la región traqueo bronquial, de tal forma que es un riesgo en tanto se deposita en los conductos de la región pulmonar y en la región de intercambio gaseoso. Por último, la *fracción respirable* constituye las partículas que pueden llegar a la región de intercambio gaseoso. Las partículas inspirables tienen un diámetro aerodinámico menor a los 100 μm ; las torácicas, son aquellas con diámetro menor o igual a 10 μm ; y, las respirables, son las menores o iguales a 3.5 μm (Raabe OG, 1984).

Las principales fuentes de emisión de éste contaminante son las siguientes:

Antropogénicas

a) Domésticas

Ciertos tipos de combustible para cocinar y para calefacción (carbón, diesel, madera, etc.), uso de aerosoles, humidificadores, humo del cigarro, pipa o puro, materiales de construcción y muebles.

b) Proceso de combustión

La combustión de energéticos es una de las principales fuentes, en la mayoría de los casos, originada por una combustión incompleta.

c) Industriales

Emisiones debidas a industrias como cementeras, procesamiento del petróleo, fundición de minerales, hornos industriales, preparación de pasta del papel y quema de basura, entre otras

Naturales

Erupciones volcánicas, las tormentas de arena, las tolveneras en lugares erosionados, etc.

CONTAMINACIÓN POR PARTÍCULAS

Diversas ciudades en el mundo registran altas concentraciones de partículas, principalmente por el resultado de las actividades humanas como; tránsito vehicular, generación de energía, etc.

En años recientes el problema de contaminación en los interiores de las casas, oficinas y edificios públicos ha empezado a ser un foco de interés. En los Estados Unidos de América (EUA) los niveles de algunos contaminantes, entre ellos los de las partículas de fracción torácica y respirable, son más altos en los interiores que en los exteriores, en algunos casos excediendo los estándares nacionales para concentraciones en exteriores (Altshuller AP y cols., 1984; Lippmann M y Lioy PJ, 1985; Sexton K y cols., 1982; Turiel CD y cols., 1983).

Las concentraciones de las partículas en los interiores dependen de las fuentes, intensidad, tasa de remoción y resuspensión. Las fuentes de contaminación en interiores puede dividirse en 3 categorías: (1) fuentes del exterior, (2) fuentes en el interior, de las cuales se incluye la casa y sus muebles, y (3) fuentes en el interior generadas por las actividades humanas.

Dentro de las fuentes de contaminación en interiores se han considerado, la casa y sus muebles, en donde se ha utilizado como fuente importante la existencia de alfombra y el tipo de suelo. Las ventanas y puertas han sido consideradas en modelos micro ambientales, ya que por ellas se lleva a cabo el paso de las partículas finas prevaecientes en el exterior. Otro fuente de contaminación en interiores son las generadas por la actividades humanas; por ejemplo la relación intramuros/extramuros de las partículas respirables pueden llegar a ser tres veces superiores en casas con fumadores, si se considera que el impacto de cada fumador incrementa la concentración en aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Dockery DW y Spengler JD, 1981). No obstante, en casas sin fumadores, se han encontrado asociaciones de los niveles altos de partículas respirables con el uso de aerosoles, calentadores o estufas que utilicen combustibles contaminantes en cuartos con inadecuada ventilación.

2.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La bronquitis crónica y el enfisema son dos entidades distintas, que se encuentran con frecuencia en combinación en pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas. El diagnóstico de bronquitis crónica se hace por medio de la historia clínica, la obstrucción crónica de las vías aéreas se valora desde el punto de vista fisiológico y el enfisema solo puede diagnosticarse con certeza por medio de examen histológico de secreciones del pulmón completo fijado en inspiración (Petersdorf y cols., 1986)

La bronquitis crónica es un estado al que se asocia una producción excesiva de moco traqueo bronquial en cantidad suficiente para producir tos con expectoración, presentándose dicho evento por lo menos tres veces al año por más de dos años consecutivos.

El enfisema se define como una distensión de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales con destrucción de la pared alveolar.

La EPOC se define como el estado en el cual hay obstrucción crónica al paso del aire debida a bronquitis crónica, enfisema o ambas. La enfermedad consiste en una disminución progresiva y lenta del flujo de aire en las vías aéreas hasta causar grados variables de insuficiencia respiratoria crónica. El sustrato patológico de esta limitación u obstrucción del flujo aéreo, es por un lado el edema e inflamación de los bronquios con hiperplasia de las glándulas mucosas, cuadro conocido como bronquitis crónica. Por otro lado, la destrucción paulatina de las paredes de los alvéolos respiratorios y de las fibras elásticas que rodean a los bronquiolos es una causa adicional de colapso de las vías aéreas, particularmente durante el proceso de espiración forzada.

Una tercera causa de la limitación del flujo aéreo es lo que se conoce como enfermedad de la vía aérea pequeña o bronquiolitis. La mejor expresión funcional de la limitación del flujo aéreo es la disminución del volumen que se puede medir en el primer segundo de una espiración forzada. Esta prueba que se conoce con el nombre de VEF_1 , tiene además implicaciones pronósticas para el paciente con EPOC. De tal forma que a menor VEF_1 , peor pronóstico para el paciente. Otra manera de medir la disminución en la función respiratoria de una forma rápida y sencilla (aunque no tan exacta) es mediante la medición del máximo flujo de aire expelido durante una espiración forzada (FEM). Una característica importante de los pacientes con EPOC es que son susceptibles a exacerbaciones agudas de su enfermedad que suele amenazar su vida. Las exacerbaciones pueden ser secundarias a una infección bronquial o bien a agresiones ambientales que no están claramente elucidadas. La expresión clínica de una exacerbación es el empeoramiento de su sintomatología tales como el incremento de la tos con aumento en la cantidad de las secreciones y/o cambios de sus características, aumento de la disnea, signos francos de insuficiencia respiratoria o incluso de insuficiencia cardiaca con edema de miembros inferiores. Al inicio de una exacerbación cambios fisiológicos como un decremento del FEM y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) son usualmente pequeños y por consiguiente no son útiles en el pronóstico de exacerbaciones, pero mayores decrementos en los FEM son asociados con disnea y la presencia de síntomas de infección viral en las vías respiratorias altas. La severidad de una exacerbación puede ser variable y tampoco se conoce con certeza cuáles son los factores que determinan la gravedad de ellas. En la actualidad se sabe que la exposición a diferentes contaminantes del ambiente pueden desempeñar un papel importante en la exacerbación del EPOC, antes mencionada.

3.- Contaminación ambiental y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Entre las primeras estimaciones empíricas de los efectos sobre la mortalidad asociada con material particulado, se encuentra el análisis de información correspondiente a la ciudad de Londres, para el invierno de 1958-59, donde se encontró una relación estadísticamente significativa entre las muertes diarias y los niveles diarios de smog (promedio de 24 horas) (Martin AE y Bradlye WH, 1960). La permanencia de un sistema migratorio anticiclónico de aire frío sobre las islas Británicas durante cerca de una semana restringieron la mezcla de las capas inferiores de la atmósfera --inversión térmica--, con lo que se incrementó la concentración de partículas a $2,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Schwartz J, 1994). Varios indicadores de efectos en salud se incrementaron después del episodio: se triplicaron las solicitudes para admisiones hospitalarias por enfermedades respiratorias, se duplicaron para enfermedades cardiovasculares; la mortalidad afectó principalmente a los

mayores de 65 años, presentando un incremento en 2.6, y siendo el incremento relativo de bronquitis y enfisema el más dramático (9.5 veces) (Schwartz J, 1994).

Muchos otros estudios son consistentes con dichos resultados, encontrando una asociación positiva entre el incremento diario de la morbilidad y la mortalidad y las partículas suspendidas en el aire. Por ejemplo, Ostro y cols. analizaron la asociación entre PM_{10} diario y la mortalidad en Santiago de Chile, entre 1989 y 1991 (Ostro B, 1993), en la ciudad de Sao Paulo, Brasil. En dicho estudio se informó de una asociación sólida y estadísticamente significativa, en la mortalidad total entre los adultos mayores de 65 años y las concentraciones de PM_{10} (Saldivar PHN y cols, 1994; Vajanapoom N. y cols, 2002; Lippman y cols, 2000; Sarnat y cols, 2001; Laden y cols, 2000; Sunyer y cols, 2000; Loomis D. y cols, 1999 y 1996; Borja-Aburto y cols, 1998 y 1997), así como el incremento en las tasas de exacerbación de asma, incremento en los síntomas respiratorios, reducción en la función pulmonar, incremento en las tasas de hospitalización y uso de medicamentos (Anderson et al. 2001; Utell y Frampton, 2000; Panella y cols, 2000; Romieu 2002 y 1999; Ilabaca y cols, 1999; Tellez-Rojo y cols, 1997.)

A la fecha se han hecho análisis de series de tiempo de las fluctuaciones de la concentración de contaminantes y la mortalidad diaria en más de diez ciudades de los Estados Unidos, en las que las concentraciones de partículas se encuentran incluso por debajo de los límites permisibles. En esos estudios se ha controlado por factores confusores tales como temperatura, humedad relativa, estacionalidad, variaciones anuales, por los demás contaminantes, por epidemias de origen infeccioso, entre otros y siempre se ha encontrado una asociación significativa, con riesgos relativos similares de entre 1.04 y 1.11 para un incremento de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas suspendidas totales (fracción inspirable) (Schwartz J, 1992 y 1994; Kinney PL y cols., 1991). Para partículas $\leq 10 \mu\text{m}$ (fracción torácica, PM_{10}) los riesgos relativos encontrados en diferentes estudios realizados en varias ciudades del mundo, para demanda hospitalaria, fueron entre 1.0 y 4.6 para un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} (Richard W y Spengler JD, 1996). El incremento en la mortalidad involucró la exacerbación de condiciones preexistentes, tanto agudas como crónicas en los ancianos, considerando entre otros a la muerte prematura (Schwartz J, 1994). Por otra parte, para los autores (Schwartz J, 1994), quedan como preguntas a resolver la forma de la relación concentración-respuesta y determinar si existe un umbral, en estas asociaciones.

Para la ciudad de México se realizó un análisis de la mortalidad en la población de la ciudad desde 1990 a 1992, el cual mostró incrementos en las muertes con los niveles de la contaminación del mismo día y el día previo. Se observó una asociación con las concentraciones máximas de ozono y también con el promedio de las concentraciones del bióxido de azufre y material particulado, cuando éstos fueron considerados por separado en modelos de regresión. Sin embargo, cuando el efecto de todos los contaminantes fue modelado simultáneamente, solo las PST tuvieron un efecto notable independiente, con excesos en el incremento de la mortalidad del 6% por cada $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Esta relación fue consistente para toda la ciudad de México (Borja-Aburto VH y cols, 1996).

En un estudio donde examinaron la relación entre función pulmonar y el promedio de los cuartiles de los niveles de las PST, en adultos que residían en 49 lugares, se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de PST y la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado a un segundo (FEV_1). El análisis fue restringido a sujetos que nunca habían fumado y los resultados indicaron que una concentración promedio de $87 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PST estuvo asociada con un decremento en la capacidad vital forzada (FVC) de 2.5% (Lauraine GCH y cols, 1991).

Diversos estudios han reportado el impacto de las PM₁₀ y/o PM_{2.5} sobre los cambios en el FEM estos cambios han variado desde -0.01 hasta -0.3 L/min por cada $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento en las partículas (Roemer W y cols, 1993 y 1998; Gielen MH y cols, 1997; Neas LM y cols, 1999; Schwartz J y cols, 2000; Hoek G y cols, 1994; Pope CS y cols, 1991 y 1992; Vedal S y cols, 1998; Gold DR y cols, 1999; Jalaludin BB y cols, 2000; Romieu I y cols, 1996 y Ward DJ y cols, 2002)

III- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En la Zona Metropolitana del Valle de México, las partículas suspendidas en el aire y el ozono, representan el problema de contaminación atmosférica más grave. Durante 1999 los valores más altos de las PM_{10} se registraron en el noreste y sureste, con concentraciones promedio de 24 hrs. de 222 y 202 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente y durante el año 2000, las estaciones centro, noreste y sureste presentaron las concentraciones mas altas, con máximos de 166, 160 y 488 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente (calidad del aire, informes bimestrales, 1999-2000. Secretaria del Medio Ambiente, GDF). En relación a la medición de partículas menores a 2.5 μm , es a partir del 9 de agosto 2003 que se inaugura la red de partículas para $PM_{2.5}$ y se inicia su medición. De acuerdo con el promedio anual de promedios trimestrales de $PM_{2.5}$ por estación de monitoreo, 2003- julio 2006 en la ZMVM, reportado en los informes del estado de la calidad del aire (Secretaria del Medio Ambiente, GDF), en todas las estaciones se rebaso la norma anual de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (NOM-025-SSA1-1993). En relación a las concentraciones reportadas por los muestreos de 24 horas, durante el 2003 se tuvieron 3 excedencias a la norma de 24 hrs. (65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en la estación Xalostoc y durante el 2005 se presentaron excedencias a esta norma en la mayoría de la estaciones de medición. En lo que va de este año no se han registrado excedencias a esta norma.

En la última década se ha dado importancia a estimar con mayor confiabilidad y validez la exposición de la población a sustancias potencialmente nocivas. Tal necesidad surge a fines de los años sesenta cuando se descubre que las mediciones de contaminantes ambientales realizadas con el medio geofísico no reflejan la concentración a la que se expone realmente la población (Ott Wr., 1990). Por tanto, una adecuada caracterización de la exposición es indispensable. Las consecuencias de errores en la clasificación de exposición de los sujetos conllevan a encontrar asociaciones subestimadas con el efecto en salud. En cambio, la reducción de la mala clasificación con el uso de métodos cuantitativos y el control de variables confusoras incrementa el poder estadístico de los estudios epidemiológicos para detectar relaciones exposición-efecto, permitiendo mejores estimaciones del riesgo (NRC, 1991; Smith TJ., 1990). Un ejemplo, es el caso de los estudios que han evaluado la asociación entre partículas y el incremento diario en el uso hospitalario de los pacientes con EPOC, a pesar de haber clasificado la exposición en forma cuantitativa y haber controlado por factores confusores, el utilizar los datos de los monitores ambientales extramuros fijos como aproximaciones de la exposición personal implica una mala clasificación de exposición de los sujetos. En opinión de Utell et al (1993), la consecuencia podría ser que las relaciones exposición-respuesta estén atenuadas, y que los efectos de la contaminación pudieran ser mayores que los estimados por dichos estudios epidemiológicos.

Los efectos a la salud atribuidos a partículas finas y gruesas han sido previamente estudiados en la ciudad de México (Loomis y Kromhout, 2004; Holguin y cols., 2003; Romieu y cols, 2002; 1997 y 1996; Castillejos y cols, 1995 y 1992.). Sin embargo estos estudios no contaron con la medición personal de la exposición.

La prevalencia de EPOC en países desarrollados va del 3 al 6% en sujetos mayores de 50 años. En los Estados Unidos, 15 millones de personas la padecen. En México, tan solo en el INER, el EPOC se ubicó en el cuarto lugar en la tabla de morbi-mortalidad anual. Actualmente el EPOC ocupa el cuarto lugar en cuanto a mortalidad a nivel mundial, en México se ubica entre el 4o y el 6o. En relación al género, estudios recientes muestran que la prevalencia es igual entre hombres y mujeres.

El factor de riesgo más frecuente es el tabaquismo. En México y países como Nepal, Nueva Guinea y Colombia, la exposición al humo de leña es también causa de EPOC, otros factores de riesgo identificados son la inhalación en el ambiente laboral de polvos, gases, humos y sustancias químicas.

El realizar este estudio se plantea la importancia de conocer los niveles de partículas menores a $2.5 \mu\text{m}$ intra y extramuros y el riesgo real que representan para las exacerbaciones en los pacientes con EPOC, y así dar la debida atención que requieren, de acuerdo a los niveles de partículas a las cuales se encuentra expuesta la población de la ZMVM. Por otro lado se planteo también el de generar información epidemiológica local que contribuye a la toma de decisiones y diseño de normatividad para proteger la salud de la población y en especial de aquella que es mas susceptible.

IV- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La presente investigación se basa en las siguientes hipótesis:

1. A medida que aumentan los niveles de partículas a los que están expuestos los pacientes con EPOC, aumenta la frecuencia y severidad de sus síntomas respiratorios.
2. A partir de un nivel de exposición mayor a $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (NOM-025-SSA1-1993) Diario oficial de la federación, 2005) de $\text{PM}_{2.5}$, se presentan exacerbaciones en los pacientes con EPOC.
3. Las principales fuentes de contaminación en interiores son: existencia de alfombra, piso de tierra, humo de cigarro o puro, humo de leña, uso de aerosoles.

De acuerdo a las hipótesis anteriores se formularon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL

Determinar las fuentes y niveles de exposición a partículas menores $2.5 \mu\text{m}$ y su relación con la exacerbación del EPOC, en un grupo de pacientes del INER y residentes de la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Cuantificar y describir la magnitud de la asociación entre la exposición a partículas menores a $2.5 \mu\text{m}$ y el agravamiento de la EPOC medida a través del FEM.
- b) Evaluar la existencia de un gradiente biológico entre los niveles de partículas y la exacerbación de los síntomas de pacientes con EPOC.
- c) Evaluar la existencia de un umbral entre los niveles de partículas y la exacerbación de los síntomas de los pacientes con EPOC.
- d) Describir las concentraciones de partículas menores a $2.5 \mu\text{m}$ en intramuros y extramuros y su relación con las fuentes y/o actividades humanas en el interior de la casa.

V- METODOLOGIA

1.- Diseño y población de estudio

La investigación se llevó a cabo en un grupo de pacientes de la clínica 5 del INER, diagnosticados con EPOC para lo cual se utilizó un diseño de cohorte prospectivo.

Al inicio del estudio, personal del INER estableció el diagnóstico de EPOC y a los pacientes seleccionados se les realizó espirometría de manera basal, posteriormente personal de salud los visitó en sus casas para la aplicación de cuestionarios basales incluyendo la de su historial médico, antecedentes de salud, característica de la vivienda y exposición a partículas.

Durante el seguimiento, el cual constó de 2 semanas en tres ocasiones diferentes a lo largo del año de estudio, se les realizaban mediciones de FEM matutinos y vespertinos, así como la aplicación de diarios de signos, síntomas y medicamentos, los cuales fueron revisados y validados por personal de salud.

Para la medición de la exposición, cinco participantes de cada grupo portó un monitor personal para partículas menores a 2.5 μm , y se realizaron mediciones de partículas menores a 2.5 μm de manera simultánea dentro y fuera de la casa de cada participante.

2.- Reclutamiento

El estudio se realizó seleccionando a pacientes con diagnóstico de EPOC y que acudieran a su prueba basal de espirometría en la clínica 5 del INER y previo consentimiento informado.

Se seleccionaron participantes de 3 zonas diferentes de la ciudad de México, zona sureste, suroeste y centro, para evaluar los efectos a la salud de diferentes niveles de concentración de partículas a los que se encuentran expuestos los participantes.

Un total de 42 pacientes fueron invitados a participar, de los cuales 3 se negaron debido a que tenían dificultad para cumplir con las actividades del estudio y 1 quien tuvo diagnóstico de asma, quedando una muestra total de 38 pacientes.

Los participantes seleccionados para este estudio fueron no fumadores activos (exfumadores), con un diagnóstico médico de EPOC de moderado a severo y que fueron pacientes de la clínica del EPOC del INER. Personal de campo visitó a los participantes en sus casa, donde se les explicó en que consistía el estudio y se les mostró el equipo de monitoreo. Si el participante estaba de acuerdo en colaborar con el estudio, leía y firmaba la carta de consentimiento.

Participaron 15 personas que vivían en la zona sureste, 15 de la zona centro y 8 de la zona suroeste de la ciudad de México.

3. Cuestionarios

Quienes aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión llenaron los cuestionarios que pretendían averiguar el estado de salud los participantes durante el estudio, así como sus actividades y la posible exposición a las partículas en estudio. En general, se incluyeron

los siguientes aspectos: a) Factores sociodemográficos: edad, género, hábitos personales (uso de aerosoles, abrir ventanas, etc.) y tipo de vivienda (tipo de piso, uso de alfombra, etc.); b) Factores de exposición incluyendo posibles fuentes de exposición; c) Diario de actividades; d) diario de signos y síntomas y e) Historial médico, antecedentes de salud y valoración y clasificación de EPOC.

4.- Tamaño de Muestra

El cálculo del tamaño de muestra, para este tipo de estudio, es complicado, ya que no existen funciones, donde a partir de una “n” fija, se calcule el poder, con base en el número de mediciones repetidas al mismo sujeto; o fórmulas que calculen el tamaño de muestra basados en mediciones repetidas de exposición o efecto en el sujeto.

En un artículo publicado por Phillips A.N. y Smith G.D, donde ellos se preguntan que factores mejorarían los resultados en los estudios epidemiológicos prospectivos: ¿El tener más sujetos o realizar mejores mediciones? Los autores establecen que: los estudios epidemiológicos prospectivos, buscan relacionar factores de riesgo potenciales para la presencia de enfermedades, dichos factores están sujetos a sesgos apreciables, los cuales frecuentemente, no son identificables. La incapacidad para medir exactamente los valores verdaderos de los factores de riesgo bajo consideración, conducen a resultados con sesgos y estos a su vez producen asociaciones con una mayor imprecisión de la medición del factor de riesgo cuando los sesgos son mayores. El diseño usual utiliza al mayor número de sujetos y la evaluación de cada sujeto solamente una vez. Una alternativa más cercana a dicho diseño es la que involucra el reclutamiento de un número pequeño de sujetos que puedan ser evaluados más de una ocasión y entonces resulta una medición más precisa de los valores de los factores de riesgo y por lo tanto menores sesgos en el estimador (riesgo relativo).

Por lo anterior se estimo el tamaño de muestra, modelando el riesgo de estar en el cuartil inferior del FEM, tomando como referencia al mismo individuo. Cada sujeto tuvo en promedio 19 mediciones al final del estudio (tomando una sola medición de las dos que realizaron durante el día).

Para fines del cálculo de tamaño de muestra, se procedió como en un diseño de casos y controles, donde el caso y el control es el mismo individuo bajo diferentes niveles de partículas y diferentes niveles del FEM. Este diseño se ha descrito en la literatura como “case crossover design” con el cual se mide en un mismo sujeto cuando se presenta el efecto en diferentes tiempos, es decir que se considera al mismo sujeto como caso (en el momento en que presenta la exacerbación) y como control (en el momento en que no presenta síntomas)..

Ordenando de menor a mayor los FEM (19), el 25% son casos (4.8 flujometría) y el 75% controles (14.3 flujometría), de las mediciones del mismo individuo. Partiendo de una n=38 (son los sujetos que fueron incluidos en el estudio), tendríamos: 182.4 casos y 543.4 controles. Esto es 1:3.

Ahora, utilizando la fórmula convencional descrita en el Schlesselman para estudios de casos y controles, tenemos:

$$m = \frac{\left[z_{\alpha} / 2 + z_{\beta} \sqrt{p(1-p)} \right]^2}{\left(p - \frac{1}{2} \right)^2}$$

donde $p = R/(1+R)$

$R=2 \Rightarrow p=2/1+2=2/3=0.66$ (R=riesgo relativo)
 $\alpha=0.05$; $\beta=0.2$

$$m = \frac{\left[\frac{1.96}{2} + 1.64 \sqrt{(0.66)(0.44)} \right]^2}{0.0250} = 1.86/0.0250=72$$

Con un poder de 0.8 y un alfa de 0.05, se requieren 72 mediciones (36 como casos y 37 como controles).

5. EVALUACIÓN DE EFECTOS A LA SALUD

5.1 Seguimiento.

En total 38 participantes fueron seguidos durante el periodo de febrero a noviembre del 2000. Los participantes fueron divididos en grupos de 6 de acuerdo a su lugar de residencia. Cada grupo fue monitoreado continuamente durante 2 semanas, periodo que fue repetido 3 veces a lo largo del año de estudio (Fig.2). Los participantes fueron divididos en grupos por cuestiones de equipo y logísticos durante el estudio.

Durante las dos semanas de seguimiento, las cuales constaron de 11 días consecutivos de medición de partículas, registros del FEM, síntomas y medicamentos, así como un diario de actividades.

El personal de campo visitaba a los participantes cada día por la mañana, para verificar el equipo, hacer cambios de filtros, revisar el diario de actividades del día anterior y el diario de signos, síntomas y medicamentos y supervisar la medición del FEM matutino, que se llevo a cabo, utilizando un flujómetro electrónico (AIRWATCH), el cual tiene una memoria electrónica con capacidad de almacenamiento de hasta 5000 mediciones; despliega los resultados de las pruebas en una pantalla donde se observa el registro numérico de la prueba y su tendencia con diferentes zonas de color (verde, amarillo y rojo) lo que permite identificar si el valor correspondiente esta dentro de lo normal de acuerdo al valor personal más alto. También cuenta con un icono llamado "Wilby" que dependiendo de las pruebas frunce el ceño o aparece con una corona y sonriendo, lo que resulta en un sistema amigable y accesible para los participantes.

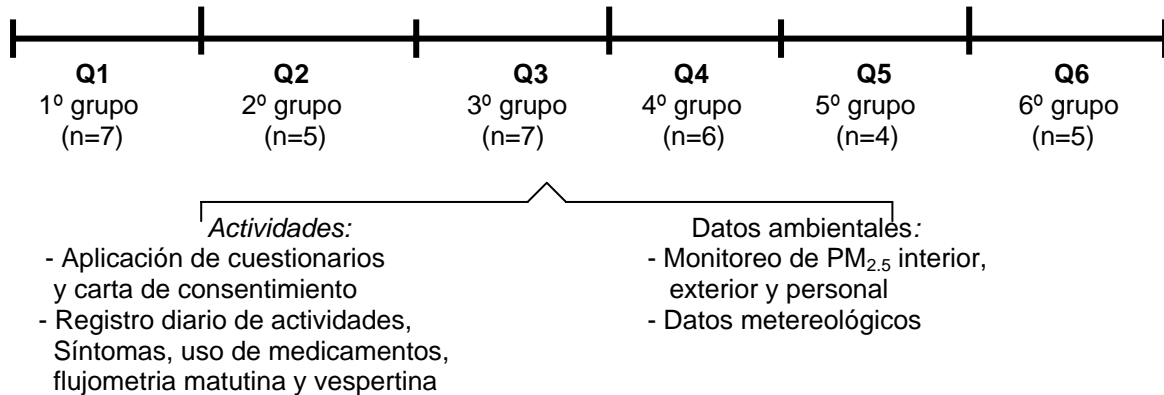
Figura 2. Seguimiento

Diseño: Estudio de cohorte prospectivo

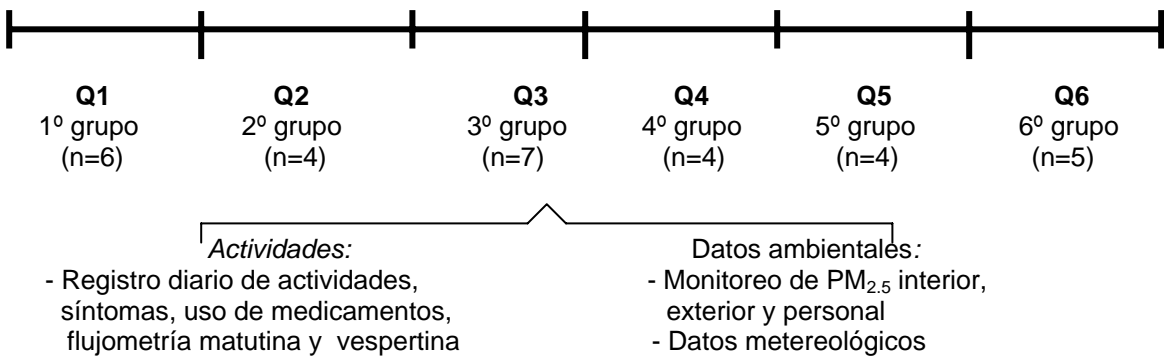
Población de Estudio:
Adultos con EPOC
(clínica 5 del INER)

seguimiento
6 grupos de 4 (2-7) adultos
seguidos durante 2 semanas

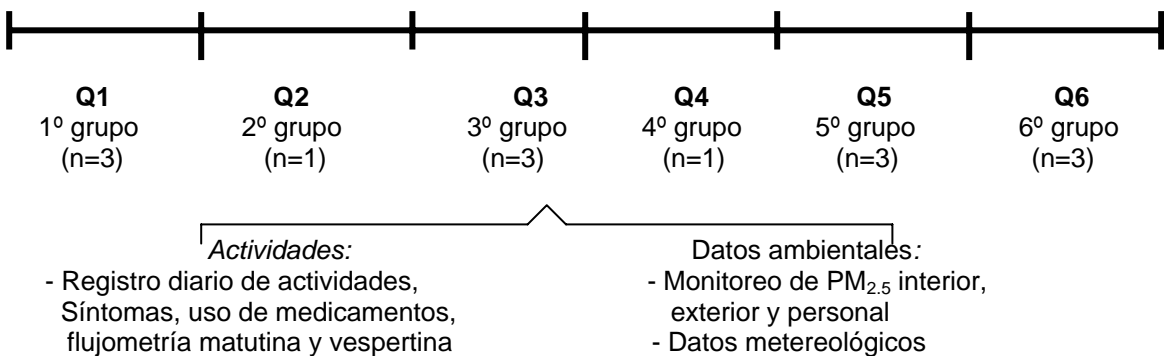
E1 (31/I/00 – 22/IV/00)



E2 (25/IV/00 – 15/VII/00)



E3 (5/IX/00 – 25/XI/00)



E= Etapa de estudio con 12 semanas cada una

Q = Periodo de 2 semanas

5.2 Flujometrías, cuestionarios, diarios de actividades y diarios síntomas y medicamentos

El FEM, es el máximo flujo de aire expelido durante una aspiración forzada, se utiliza clínicamente para vigilar la evolución del padecimiento y controlar a pacientes que sufren de asma, EPOC y otras enfermedades pulmonares. Se considera que el flujo espiratorio máximo es una medición de la función de las vías respiratorias mayores, pero es un parámetro de baja sensibilidad, comparada con otras derivadas de datos obtenidos de espirometrías; esto se debe en parte a que el flujo espiratorio máximo depende, en gran medida del esfuerzo que realiza el sujeto (Cook NR., y cols, 1989) . Una ventaja que ofrece la flujometría o FEM es que se puede medir en forma sencilla, mediante el uso de un instrumento portátil y de bajo costo.

Medición del flujo máximo o FEM

Para realizar la prueba se le solicitó al paciente que inspirará al máximo y exhalará con fuerza. Se les recomendó que la prueba se realizara siempre en la misma posición, de preferencia estando de pie. La medición del FEM se realizó dos veces al día, una en la mañana después de que el participante se había levantado y otra en la noche antes de dormir y se les solicitó que realizarán tres esfuerzos en cada prueba y se solicitó que sólo debían registrar la medición más alta en el diario de salud (FEM escrito).

Durante el tiempo de seguimiento, el AirWatch almacenó cada una de las pruebas realizadas por los participantes, quienes no sabían que el equipo tiene memoria electrónica y estaba programado para almacenar la medición más alta (FEM electrónico), el cual fue comprobado por el personal de salud para validar el FEM escrito.

El personal de campo aplicó a cada participante un cuestionario basal de historial médico, de exposición a partículas y de valoración de EPOC. Cada participante completó un diario de signos, síntomas y uso de medicamentos así como de actividades, para los periodos de 24 horas de monitoreo así como la medición del flujo espiratorio máximo por las mañanas y noches. En el diario de actividades se recolectó el tiempo que invertían en diferentes micro ambientes: 1)interior casa; 2)interior hospital; 3)otros interiores; 4)exterior casa; 5)exterior hospital; 6)otros exteriores; 7)tiempo de traslado en carro, autobús, etc.; 8)tiempo que pasaron junto alguna persona fumando; y, 10) descripción de sus actividades en estos micro ambientes. El personal de campo visitaba a los participantes cada día por la mañana, para verificar el equipo, hacer cambios de filtros, revisar el diario de actividades del día anterior y el diario de signos, síntomas y medicamentos y supervisar la medición de flujometría matutina.

Se clasificó la severidad de la enfermedad de los participantes de acuerdo a su resultado de la espirometría basal y a la clasificación del GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) en:

EPOC Severo: $FEV_1 < 30\%$ predicho o presencia de falla en la respiración

EPOC Moderado IIB: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicho, con o sin síntomas

EPOC Moderado IIA: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicho, con o sin síntomas

6.- EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

6.1 Muestreo de partículas

Los muestreos de $PM_{2.5}$ en interiores y exteriores se realizaron utilizando equipos Mini-Vol los cuales son una modificación del método estándar de referencia para PM_{10} (40 CFR 50, Appendix J). Los Mini Vol no son métodos de referencia o equivalentes, sin embargo son un excelente indicador de las concentraciones de PM_{10} o $PM_{2.5}$ en el ambiente. Las muestras fueron colectadas utilizando impactores de separación operados a 5 litros por minuto en filtros de teflón de 47 mm (Gelman R2PJ047). Los muestreo personales de $PM_{2.5}$ se realizaron utilizando monitores de exposición personal (PEM) con bombas personales BGI (Thomas y cols, 1993), los cuales son impactores de una etapa que capturan las partículas en filtros de teflón de 37 mm (R2PJ037) a un flujo de aire de 4 lts por minuto.

Los monitores personales fueron colocados en una pequeña mochila, que contenía la bomba personal y la batería. El personal de campo mostró a los participantes que debían de colocar el impactor justo debajo del hueso de la clavícula del participante, para que se capturaran las partículas de la zona de respiración y si la persona iba a estar por un periodo largo de tiempo en algún lugar, podía colocar el monitor cerca de él, para evitar cargarlo. Así mismo se les solicitó a los participantes que al momento de dormir, así como al tomar su baño, el monitor personal debía dejarse en la mesita de noche ó en un lugar cercano en el que estuviera el participante durante las actividades antes mencionadas.

Los Mini vol en el interior de las casas fueron colocados en los cuartos donde mayor tiempo pasaba el participante, excluyendo la cocina. Los monitores en el exterior fueron colocados en la azotea de las casas. Los monitores del interior y exterior fueron colocados, al menos con un metro de distancia de ventanas, paredes, edificios y árboles. En 4 casas de las 38 participantes, no se pudieron colocar monitores en el exterior, debido a que no se contaba con un lugar accesible y seguro para los equipos.

6.2 Control de calidad

Todos los filtros fueron pesados bajo temperatura y humedad controladas (22 ± 3 °C, $40\pm 5\%$ respectivamente). Previo al pesado, los filtros fueron estabilizados 48 horas antes y después de la exposición. Los pesos de los filtros fueron ajustados por las fluctuaciones de la microbalanza (Cahn modelo 30) en los pesos de los filtros blancos de laboratorio (por ej. La diferencia de peso registrada entre el inicio y final del pesado de un lote de filtros).

Se utilizó un 5% de filtros como blancos de campo en los muestreos de $PM_{2.5}$ y de exposición personal, respectivamente. El manejo de los filtros de campo fue de la misma manera como se manejaron los filtros expuestos, excepto que no pasaba el flujo de aire a través del filtro blanco. Los resultados de los filtros de campo fueron utilizados para corregir los efectos del manejo de los filtros, ajustando la masa de los filtros muestreados por el promedio de la masa de los blancos de campo. El límite de detección (LD) fue calculado para cada etapa del estudio como tres veces la desviación estándar del cambio en la masa de los blancos de campo dividido por el volumen nominal del tiempo de exposición correspondiente (24 hrs.). El LD para las mediciones de $PM_{2.5}$ en interiores tuvo un rango de 0.786 a 1.8, para las mediciones en exteriores el rango fue de

0.96 a 4.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Para las mediciones personales de $\text{PM}_{2.5}$ el rango del LD fue de 3.12 a 5.91 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Se designó el 5% de los filtros para la validación de las mediciones, realizando mediciones paralelas o duplicados en interiores y exteriores (n=37).

Los muestreos tanto personales como de interiores y exteriores se programaron para un periodo de 24 horas, sin embargo diferentes causas o problemas en campo hicieron que no se cumpliera este rango de muestreo. Para fines de análisis de los datos se decidió establecer un intervalo de aceptabilidad de ± 4 hrs.

7.- Análisis estadístico

Antes de proceder al análisis exploratorio se realizó una limpieza de la base mediante la tabulación de cada variable. Los valores cuyo código correspondían a que no se había contestado la pregunta o que se desconocía la respuesta se transformaron a valores “missing” o faltantes, para no ser tomados en cuenta durante el análisis. Todos los valores que se identificaban como probablemente equivocados se verificaron. Primero se verificaba que hubieran sido capturados adecuadamente del cuestionario a la base, si no se encontraba error y era posible, se llamaba al participante para corregir la información. En caso de que no se pudiera corregir el dato se transformaba a valor faltante.

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico STATA V8. Las unidades de la exposición personal y las concentraciones de interiores y exteriores fueron expresadas en masa por unidad de volumen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), las mediciones del FEM en volumen por tiempo (L/min.) y los síntomas en presencia (si=1) y ausencia (no=0).

Para los análisis de asociación entre el FEM en forma continua y la exposición personal a $\text{PM}_{2.5}$ se utilizaron modelos lineales generalizados (GEEs) y para el análisis de asociación entre el FEM dicotómico y la presencia de síntomas con la exposición personal a $\text{PM}_{2.5}$ se utilizaron modelos de regresión logística para mediciones repetidas con efectos aleatorios (xtlogit). Para los análisis entre los niveles de partículas y las posibles variables predictoras, se utilizaron modelos lineales generalizados (GEEs).

7.1 Análisis estadístico del decremento del FEM y la exposición personal a $\text{PM}_{2.5}$

Mediante el análisis univariado de todas las variables se obtuvo su descripción en cuanto a tipo, forma y distribución. Las variables continuas se analizaron mediante resúmenes en detalle (niveles mínimo, máximo, media, mediana y otros percentiles), gráficas de caja (distribución de las observaciones alrededor de la mediana) y qnorm (comparación de la distribución de la variable con la distribución normal). En el caso de las variables ordinales, se tabularon y graficaron y se formaron variables dummy de cada categoría. Las variables dicotómicas se tabularon y en las variables categóricas se realizaron tabulaciones y gráficas de barras.

Con el apoyo del Neumólogo se llevo a cabo una revisión de la calidad de las flujometrías realizadas por cada sujeto y se analizaron junto con los síntomas reportados y su clasificación de la

EPOC según los lineamientos de la GOLD, con todos estos elementos se tomo la regla de eliminar los FEM que se encontraran con un aumento con respectos a su mediana mayor o igual al 60%.

La clasificación de EPOC para cada paciente se llevo de acuerdo a los lineamientos de la GOLD: 4=severo 3=moderado IIB y 2=moderado IIA

Se compararon las mediciones de FEM matutino con vespertino, mediante una comparación de medias (ttest), observándose que no existía diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.1418$), por lo que se decidió trabajar en los modelos de regresión solo con el FEM nocturno ya que al utilizar esta medición se puede aprovechar el FEM del primer día y a este se le puede asignar la exposición de las $PM_{2.5}$ del mismo día lo cual no sería plausible para las mediciones de las FEM matutina. A continuación se describe el manejo de la variable en los modelos:

FEM continuo normalizado a través de la desviación promedio estandarizada (Z-score):

Mediante el análisis exploratorio se detectó que los FEM no presentaban una distribución normal, mostrando asimetría sesgada a la izquierda además de tener un amplio rango en la desviación estándar de los FEM registrados en cada participante (11.5 – 106.7). Para normalizar la distribución de los valores del FEM, transformamos todas los FEM individuales en un puntaje Z (Z score) usado en diversas publicaciones. Este procedimiento fue hecho por separado para los FEM individuales de cada participante. Cada registros individual del FEM de cada participante i en cada día j (FEM_{ij}) fue transformado en un puntaje Z, substrayendo el promedio del FEM (FEM_PROM_i) de cada participante y dividiéndolo entre la desviación estándar (DS) de los valores del FEM de cada participante i (DS_i) por lo tanto tenemos que el índice del FEM ($FEMI$) = $(FEM_{ij} - FEM_PROM_i) / DS_i$.

Utilizamos modelos de regresión lineal generalizados (GEEs) analizando la variable respuesta correspondiente a cada participante con las concentraciones de $PM_{2.5}$ el mismo día y hasta 7 días previos. Los modelos fueron ajustados por la temperatura, el tiempo y la gravedad de la enfermedad (EPOC). Para reportar los resultados, regresamos al FEM en L/min. original.

FEM dicotómico a partir de la mediana y un decremento mayor al 10%:

Se asigno 1 a los valores por arriba del -10% y 0 son los valores iguales o por debajo del -10%. Para cada sujeto se calculó la mediana de su FEM. El decremento porcentual fue calculado de cada medición diaria de cada sujeto y restándole la mediana individual de su FEM dividida por la mediana de cada sujeto: $(FEM \text{ nocturno individual} - \text{mediana de sus FEM}) / \text{mediana de sus FEM}$

FEM dicotómico a partir de la mediana y un decremento de 20%:

Se asigno 1 son todos los valores por arriba del -20% y 0 son los valores iguales o por debajo del -20%. Se prefirió restar la mediana en lugar de la media porque los decrementos grandes en los registros del FEM se veían menos afectados por la mediana.

La asociación entre el decremento de la prevalencia del FEM y las concentraciones de $PM_{2.5}$ el mismo día y hasta 7 días previos fueron evaluadas con regresión logística. La temperatura, el tiempo y la dificultad para respirar fueron incluidas como confusores potenciales.

7.2 Análisis estadístico del incremento de los síntomas registrados y la exposición personal a PM_{2.5}

La prevalencia de los síntomas fue calculada para cada día de estudio, usando el día como la unidad de análisis. La asociación por separado de cada síntoma reportado (presencia o ausencia) así como síntomas mezclados (total de síntomas y en grupos separados) fue analizada con la exposición personal a PM_{2.5} el mismo día y hasta siete días previos, mediante modelos de regresión logística para mediciones repetidas con efectos aleatorios (xtlogit). Cada modelo fue ajustado por temperatura mínima, temporalidad y gravedad de EPOC.

También se hicieron exploraciones con la variable independiente (PM_{2.5}) con el corte en las concentraciones mayores a 65 µg/m³ (norma mexicana) y en categorías (cuartiles) para evaluar la norma mexicana establecida para promedio de 24 hrs. y examinar si había algún corte (umbral) donde las concentraciones de las PM_{2.5} presentarían un mayor impacto de estas en el decremento del FEM o en el incremento de los síntomas, sin embargo no resultaron significativas y no se presentan en la sección de resultados.

7.3 Análisis estadístico de las PM_{2.5} y las variables predictoras

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para explorar la asociación entre las concentraciones de las partículas en interiores, exteriores y exposición personal.

La comparación entre las concentraciones personales de PM_{2.5} y las concentraciones de PM_{2.5} en interiores se realizó mediante un modelo de regresión lineal. También realizamos la comparación entre las mediciones originales y duplicadas de las PM_{2.5}, usando un modelo de regresión lineal, en este modelo incluimos tanto las mediciones en interiores como en exteriores.

Se utilizaron modelos lineales generalizados (xtgee) para determinar los predictores de la razón Interior-Exterior (I/E), basada en 31 participantes (no. de observaciones:531). En estos modelos, incluimos variables predictoras significativas: alfombra (alfombra en la casa, 1=si 0=no), aerosoles (uso de aerosoles para el cabello, limpieza, pintar, etc., 1=si 0=no), boiler (situado dentro de la casa, 1=si 0=no), fumar (fumar dentro de la casa, 1=si 0=no), mantener las ventanas cerradas (1=si 0=no). Para los análisis la razón I/E fue transformada al logaritmo natural, ya que no presentaba una distribución normal y dicha transformación fue la que mas ajusto los datos.

También utilizamos modelos lineales generalizados para determinar los predictores de las concentraciones de PM_{2.5} del monitor personal, basado en 26 participantes (no. de observaciones: 162). En estos modelos incluimos las variables predictoras significativas: animales (que tengan animales y estén bajo su cuidado, 1=si 0=no), moho (presencia de moho en la casa, 1=si 0=no), cocinar (que este presente el participante cuando cocinan, 1=si 0=no), aerosol (uso de aerosoles, 1=si 0=no), PM_{2.5}int. (PM_{2.5} interior, continua). La variable del monitor personal fue transformada al logaritmo natural ya que no tenía una distribución normal y esta transformación fue la que mas ajusto a los datos.

Todos los modelos fueron ajustados por las variables: área de residencia, temporalidad y temperatura mínima.

VI- RESULTADOS

Un total de 38 adultos, 11 mujeres y 27 hombres, participaron en el estudio (cuadro 1). De acuerdo a la clasificación de severidad de la EPOC recomendada por la GOLD, 8 participantes estuvieron clasificados como moderado IIA (21.1 %), 20 como moderado IIB (52.6 %) y 10 como severos (26.3 %). En promedio los participantes permanecían en el interior de su casa el 91.7% del tiempo en el día. De los 38 participantes, 12 completaron las 3 etapas de estudio, 14 tuvieron 2 etapas y 12 sólo una etapa de estudio. El promedio de edad fue de 69 años (intervalo, 43-80). El número promedio de días en que se hicieron mediciones de PM_{2.5} en el interior y exterior de las casas, por etapa, fue de 9.5 días medidos consecutivamente, con un mínimo de 5 y un máximo de 12 mediciones a lo largo de las 2 semanas de seguimiento. Antes de empezar la segunda etapa de medición dos participantes murieron y fueron remplazados por dos nuevos participantes. Al final del estudio se tuvieron en promedio 23 mediciones de PM_{2.5} en interiores por participante (n total=728) y para las mediciones de PM_{2.5} en exteriores un promedio de 22 mediciones por participante (n total=627). Correspondientes a las mediciones personales de PM_{2.5}, al final del estudio se obtuvieron en promedio 12 mediciones por participante (n total=360).

Cuadro 1. Características de la población de estudio

Participantes	n	Edad (años)	Genero		%de horas en interiores
			M	H	
EPOC moderado IIA	8	70 (63-77)	4 (11%)	4 (11%)	87 (54-100)
EPOC moderado IIB	20	69 (47-80)	6 (16%)	14 (37%)	90 (54-100)
EPOC severo	10	66 (43-72)	1 (3 %)	9 (24%)	93 (38-100)
Total	38	69 (43-80)	11 (29%)	27 (71%)	90 (38-100)

FEM

En promedio el FEM matutino fue de 195 l/min (rango: 51 a 626) y el nocturno tuvo un valor de 203 l/min (rango: 51 a 669) (cuadro 2). En promedio se tuvieron 23 mediciones de flujometría matutina por participante durante todo el estudio (rango: 6-36) y para las flujometrias nocturnas, 20 mediciones en promedio (rango: 3-31). Se eliminaron 43 registros de FEM que presentaron un aumento mayor o igual al 60% con respecto a la mediana de cada sujeto.

Cuadro 2. Descriptivo de los resultados de los FEM

Participantes	n	FEM (lts/min)		FEM (lts/min)	
		matutina	D.S.	nocturna	D.S.
EPOC moderado IIA	290	250 (59-626) n=164	109	264 (74-669) n=126	133
EPOC moderado IIB	691	186 (51-516) n=382	92	200 (54-516) n=309	91
EPOC severo	436	171 (51-396) n=230	79	170 (51-432) n=206	80
Total	1,417	195 (51-626) n=776	97	203 (51-669) n=641	103

D.S.= desviación estándar

Síntomas

Durante todo el estudio se registraron 322 eventos de dificultad para respirar (40.5%), 240 eventos de tos con flema (30.2%), 223 eventos de tos (28%), 32 eventos de catarro (4%) y 9 eventos de fiebre (1.1%) (Cuadro 3). Estos porcentajes son en base al total de eventos registrados diariamente durante cada periodo de estudio, en toda la población. De acuerdo al registro de uso de auxiliares por los participantes durante el estudio (Antihistamínicos, Broncodilatadores y/o Corticoides), los participantes con diagnósticos moderado IIA reportaron un menor uso de estos auxiliares en comparación con los moderados IIB y severos, estos dos últimos registraron el mismo porcentaje de uso (cuadro 4).

Cuadro3. Número y Prevalencia de síntomas registrados durante el estudio

Síntomas	EPOC moderado IIA n=171		EPOC moderado IIB n=416		EPOC severo n=269		Total n=4280 (856)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Dificultad p/respirar	58	33.9	147	35.3	131	48.7	336	39.3
Tos c/flema	62	36.3	174	41.8	42	15.6	278	32.5
Tos	56	32.7	145	34.9	52	19.3	253	29.6
Catarro	8	4.7	9	2.2	18	6.7	35	4.1
Fiebre	7	4.1	2	0.5	1	0.4	10	1.2
Total	191	22.3	477	22.9	195	17.5	912	21.3

**Cuadro 4. Frecuencia y porcentaje de uso de algún auxiliar
(Antihistamínicos, Broncodilatadores y/o Corticoides)**

Participantes	Uso de algún auxiliar en cualquier hora del día			
	Frecuencia		Porcentaje	
	no	si	no	si
Moderado IIA	25	131	16	84
Moderado IIB	13	340	4	96
Severo	9	241	4	96
Total	47	712	6.2	93.8

Variabilidad Estacional y geográfica de las PM_{2.5}

Durante el periodo de estudio, se observó una variación estacional en los niveles de partículas con concentraciones ligeramente más altas durante el invierno tanto en la exposición personal, en el interior y el exterior (Cuadro 5).

En promedio la zona sureste presentó los niveles más altos de PM_{2.5} (figura 3). Este comportamiento es acorde según lo reportado en estudios previos (Chow JC y cols, 2002).

Cuadro 5. Exposición personal, concentraciones de PM_{2.5} interior y exterior registradas durante el año estacional, ciudad de México, Febrero – Noviembre 2000.

Tamaño/ Estación	Exposición Personal (µg/m ³)					Interior (µg/m ³)					Exterior (µg/m ³)				
	n	Prom.	DS	Min	Max	n	Prom.	DS	Min	Max	n	Prom.	DS	Min	Max
PM_{2.5}															
Invierno	56	42	24	6	135	234	35	20	1	115	198	41	24	8	160
Primavera	146	39	22	4	141	284	31	15	2	111	240	30	15	1	127
Verano	95	34	22	5	121	110	26	13	2	67	101	22	9	3	52
Otoño	72	39	22	5	113	100	26	13	2	72	88	25	12	3	50
Total	369	38	22	4	141	728	31	17	1	115	627	31	18	1	160

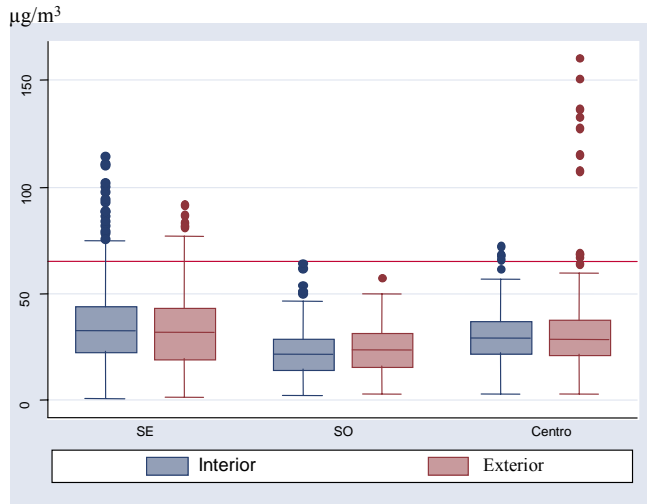


Figura 3. Variación geográfica de las concentraciones de $PM_{2.5}$ en el interior y exterior, ciudad de México.

Concentraciones de $PM_{2.5}$ en el interior y exterior de las casas.

A lo largo del estudio no se encontraron diferencias entre las concentraciones de $PM_{2.5}$ interior y exterior (cuadro 6).

Cuadro 6. Descripción de las concentraciones de $PM_{2.5}$ en el interior y exterior de las casas de los participantes, ciudad de México, Febrero – Noviembre 2000.

Tipo de muestreo	N	Promedi	DS	Percentiles						
				5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
o										
$PM_{2.5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)*										
Interior	591	32	17	9	14	21	29	39	52	62
Exterior	591	32	19	11	13	20	29	39	50	64

*Concentraciones de muestreos simultáneos interior-exterior

La correlación entre los duplicados de $PM_{2.5}$ fue altamente significativa ($R=0.93$, $p=0.0001$) (Figura 4).

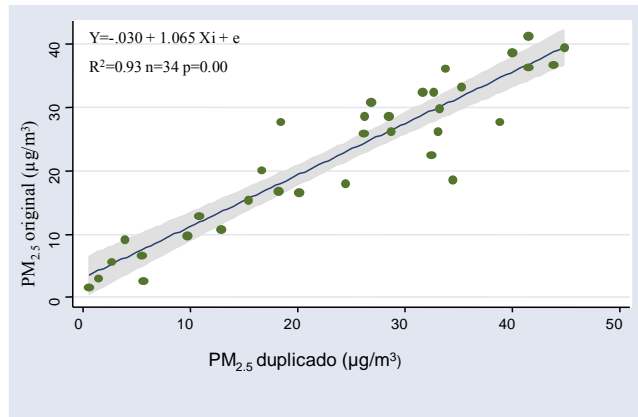


Figura 4. Relación entre las concentraciones de $PM_{2.5}$ y sus duplicados, ciudad de México.

La correlación entre el interior y exterior de las $PM_{2.5}$ fue de 0.56 ($p=0.00$) (correlación de Spearman, $n=591$). Para los casos de las casas que tuvieron coeficientes de correlación significativos, la variabilidad de las concentraciones en el interior pudo ser explicada entre el 19% y 86% por las concentraciones del exterior. La variabilidad intra-hogar puede ser atribuida a las diferencias entre las características de ventilación y las fuentes internas de $PM_{2.5}$.

Relación entre las mediciones de exposición personal y las concentraciones en interiores y exteriores.

Los niveles de exposición personal fueron mas altos que los registrados en los interiores, en el 60.5% de las mediciones y en un 58.2% mas altos que las concentraciones registradas en el exterior. El promedio de la razón personal/interior fue de 1.3 (rango: 0.96-10.2) y para la razón personal/exterior de 1.4 (rango: 0.18-7.0). La correlación entre la exposición personal y el interior de $PM_{2.5}$ fue de 0.6 ($p=0.00$) (correlación de Spearman, $n=332$) y la correlación entre la exposición personal y el exterior de $PM_{2.5}$ fue de 0.5 ($p=0.00$) (correlación de Spearman, $n=289$). Las concentraciones de $PM_{2.5}$ en los interiores explicaron en un 40% la variabilidad de las concentraciones registradas por el monitor personal ($p<0.0001$) (Figura 5).

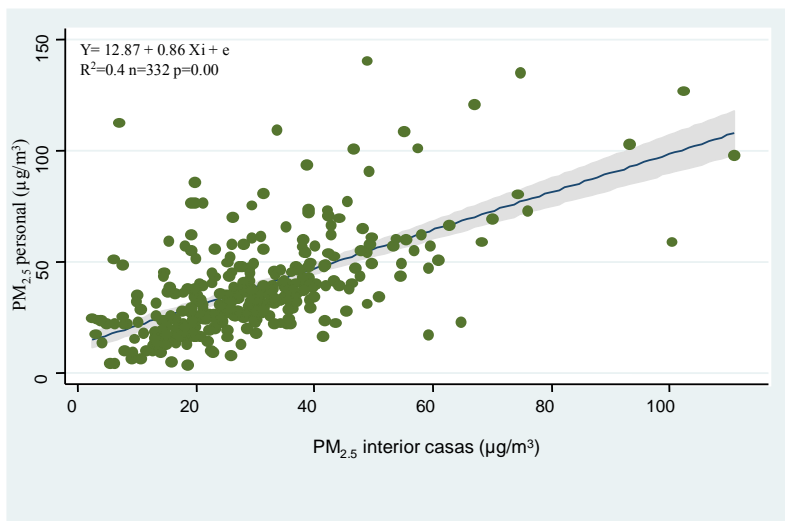


Figura 5. Relación entre las concentraciones de PM_{2.5} interior y personal en los pacientes con EPOC, ciudad de México

Características de las concentraciones de la razón PM_{2.5} I/E

Estudiamos la razón I/E en las 3 zonas de estudio, basándonos en los monitoreos interiores y exteriores en las casas de los participantes. La razón I/E fue similar en las 3 zonas de estudio con un promedio de 1.2 (rango: 0.05-6.1).

Exploramos las características de las casas y los hábitos de los participantes para determinar los factores que pueden afectar las concentraciones de la razón I/E. De 34 casas que tenían mediciones simultáneas en interior y exterior, el 52% (n=17) tenía alfombra, 18% (n=6) tenía el boiler dentro de su casa, el 52% (n=17) de los participantes reportó que usaban algún tipo de aerosol y en el 42% (n=14) de las casas al menos una persona fumaba. 54% (n=19) de las casas estaban localizadas sobre calles con poco tránsito, 25% (n=8) sobre calles con mediano tránsito y 21% (n=7) sobre calles con alto tránsito vehicular.

Asociación del decremento del FEM con la exposición personal a PM_{2.5}

El decremento en la desviación promedio del FEM nocturno asociado con 10 µg/m³ de incremento de las PM_{2.5} fue de -3.0 L/min. (I.C._{95%} -5.7 - -0.3) con 2 días previos a la exposición (cuadro 7). En el tercer día previo a la exposición el decremento de la desviación promedio del FEM fue un poco mayor (-3.6 L/min., I.C. _{95%} -6.5 - -0.7).

Cuadro 7. Asociación del FEM nocturno y la exposición personal a PM_{2.5}

Contaminante	Cambio* en L/min del FEM	I.C. 95%	Valor p
PM _{2.5} , lag 2	-3.0	-5.7 - -0.3	0.031
PM _{2.5} , lag 3	-3.6	-6.5 - -0.7	0.014

*Estimado usando modelos GEE y ajustando por temperatura mínima, temporalidad y EPOC. Decremento del FEM por cada 10 µg/m³ de incremento en las PM_{2.5}

El incremento de las PM_{2.5} en el mismo día estuvo asociado con el decremento de más del 10% del FEM (cuadro 8). El efecto calculado como 100x (1-exp(βx10)), fue 14.0% (p=0.027 IC_{95%} 1.0 - 1.03). Esto implica que el porcentaje de decremento en el FEM >10% se incrementa por ejemplo de 10 a 11.40% por cada 10 µg/m³ de incremento en la concentración de las PM_{2.5}. Con un día previo el decremento fue mayor (15% p=0.042), sin embargo con 3 días previos el decremento es mucho mayor (40.1%) y significativo (p=0.000 IC_{95%} 1.01 – 1.06). Para el 20% de decremento en el FEM estuvo significativamente asociado con el segundo (27.8%, p=0.020) y tercer día previo (43.4%, p=0.003).

Cuadro 8. Porcentaje de decremento de mas del 10 y 20% del flujo espiratorio máximo (FEM) con un incremento de 10 µg/m³ en el promedio diario de PM_{2.5}.

PM _{2.5} personal	>10%		>20%	
	p	IC _{95%}	p	IC _{95%}
mismo día	14.0	0.027 (1.0 – 1.03)	12.2	0.130 (.99 – 1.03)
con efectos de 1 día previo	15.0	0.042 (1.0 – 1.03)	7.5	0.486 (.99 – 1.03)
con efecto de 2 días previos	18.7	0.049 (1.0 – 1.04)	27.8	0.020 (1.0 – 1.05)
con efecto de 3 días previos	40.1	0.000 (1.02 – 1.06)	43.4	0.003 (1.01 – 1.07)

Ajustado por: temperatura mínima, fecha, y dificultad para respirar.
 El porcentaje de decremento fue calculado como 100x(1-exp(βx10))
 p= valor p
 IC= Intervalo de confianza

Asociación del incremento de los síntomas con la exposición personal a PM_{2.5}

Se observó una asociación positiva y significativa entre la exposición personal a PM_{2.5} y los síntomas respiratorios de tos y flema, ajustando por temperatura mínima, temporalidad y gravedad de EPOC. Un incremento de 10 µg/m³ en el promedio diario de la exposición personal puede incrementar en 33% la tos (OR=1.33, IC_{95%} 1.05 – 1.69, p=0.018) y en 23% la flema (OR=1.23, IC_{95%} 0.98 – 1.54, p=0.075), 2 días previos a la exposición. La tos también estuvo asociada a un

incremento del 18% (OR= 1.18, IC_{95%} 0.98 – 1.41, p=0.08) por cada 10 µg/m³ de incremento en la exposición personal a PM_{2.5} el mismo día. El resto de los síntomas no presentaron una asociación positiva con la exposición a PM_{2.5} (figura 6).

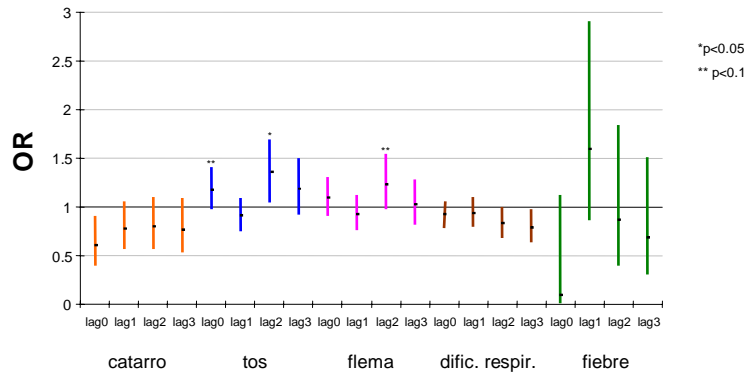


Figura 6. OR (IC_{95%}) estimados del impacto de las PM_{2.5} sobre los síntomas reportados, por cada 10 µg/m³ de incremento.

Predictores de la razón I/E y la exposición personal

En el cuadro 9 se muestra el modelo de regresión para los predictores de la razón I/E. Los mejores predictores para la razón I/E fueron la presencia de alfombra en la casa, el boiler ubicado dentro de la casa, el uso de algún tipo de aerosoles, que alguien fume dentro de la casa y el mantener las ventanas cerradas. El análisis multivariado sugiere que la razón I/E se puede incrementar en un 20% (IC_{95%}= 2% al 40%) con la presencia de alfombra en la casa, en un 20% (IC_{95%}=4% al 39%) con el uso de algún aerosol, en un 27% (IC_{95%}=3% al 57%) cuando el boiler se encuentra dentro de la casa. El mayor impacto sobre la razón I/E se observó cuando alguien fuma dentro de la casa (se incrementa en un 55%, IC_{95%}=19 al 101%). Mantener las ventanas cerradas puede incrementar la razón en 19% (IC_{95%}=1% al 38%).

Cuadro 9. Predictores de la razón I/E de PM_{2.5}, ciudad de México, Febrero – Noviembre 2000.

Variable	Univariado				Multivariado			
	Coefficiente	95% IC		p	Coefficiente	95% CI		p
Alfombra	0.10	0.04	0.35	0.115	0.18	0.02	0.34	0.024
Aerosol	0.18	0.01	0.35	0.039	0.18	0.04	0.33	0.014
Ubicación Boiler	0.12	-0.14	0.38	0.369	0.24	0.03	0.45	0.023
Fumar	0.25	0.04	0.54	0.096	0.44	0.17	0.70	0.001
Ventanas Cerradas	0.13	-0.07	0.32	0.202	0.17	0.01	0.32	0.039

Ambos modelos fueron ajustados por el área de residencia, estacionalidad y la temperatura mínima del día de muestreo. En el modelo multivariado todas las variables fueron incluidas simultáneamente. El modelo es: $\text{Log I/E} = -9.55 + 0.18x_1 + 0.18x_2 + 0.24x_3 + 0.44x_4 + 0.17x_5$, donde x_1 = presencia de alfombra en la casa (código 0,1), x_2 = uso de aerosoles (código 0,1), ubicación del boiler dentro de la casa (código 0,1), fumar dentro de la casa (código 0,1), y ventanas cerradas usualmente (código 0,1).

El cuadro 10 muestra el modelo de regresión predictivo para la exposición personal a PM_{2.5}. Los resultados del análisis de regresión multivariado sugiere que la concentración personal de PM_{2.5} puede incrementarse en un 12% (IC_{95%}= 1% - 25%) si el participante tiene a su cuidado animales domésticos. En las casa donde hay presencia de moho la concentración personal de PM_{2.5} se puede incrementar en un 27% (IC_{95%}= 11% - 48%). Estar cocinado o presente cuando cocinan puede incrementar la exposición personal en un 27% (IC_{95%}= 12% - 43%). En la casa donde usen algún tipo de aerosol la concentración personal de PM_{2.5} puede incrementarse en un 17% (IC_{95%}= 4% - 31%).

Cuadro 10. Predictores de la exposición personal a PM_{2.5}, ciudad de México, Febrero – Noviembre 2000.

Variable	Univariado				Multivariado			
	Coefficiente	IC _{95%}		p	Coefficiente	IC _{95%}		p
Animales	0.28	0.01	0.55	0.044	0.11	0.01	0.22	0.036
Moho	0.12	-0.26	0.50	0.548	0.24	0.10	0.39	0.001
Cocinar	0.32	0.05	0.58	0.019	0.24	0.11	0.36	0.000
Aerosol	0.09	-0.22	0.39	0.577	0.15	0.04	0.27	0.008
PM _{2.5} _int	0.02	0.02	0.03	0.000	0.02	0.02	0.03	0.000

Ambos modelos fueron ajustados por el área de residencia, estacionalidad y la temperatura mínima del día de muestreo. En el modelo multivariado todas las variables fueron incluidas simultáneamente. El modelo es: $\text{Log personal PM}_{2.5} = -20.66 + 0.11x_1 + 0.24x_2 + 0.24x_3 + 0.15x_4 + 0.02x_5$, donde x_1 = tener animales a su cuidado (código 0,1), x_2 = presencia de moho en la casa (código 0,1), x_3 =cocinar o estar presente cuando cocinan (código 0,1), x_4 =uso de aerosoles dentro de la casa (código 0,1), y x_5 =PM_{2.5} interior.

VII. DISCUSION

Variaciones estacionales y geográficas de las concentraciones de $PM_{2.5}$ fueron observadas entre las diferentes zonas de estudio. Los niveles mas altos fueron registrados durante el invierno. El estándar para $PM_{2.5}$ ($65 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en México, fue violado en el 8% de los días en que se llevo a cabo el estudio. En promedio en la zona Sureste se presentaron los niveles más altos de $PM_{2.5}$, en exteriores, en comparación con las otras zonas. Dentro de la zona Sureste se encuentran las delegaciones de Iztapalapa y Nezahualcóyotl, municipios con alta densidad poblacional en la ZMCM, por lo que es importante el tomar en consideración el riesgo de exposición a este contaminante por dicha población. Por otro lado esta área también sufre de erosiones y cuenta con contaminación atmosférica proveniente de zonas industriales y las emisiones del transito vehicular que es abundante y con un importante porcentaje de vehículos pesados a diesel, ya que hay que recordar que en esta zona de la ciudad se encuentra ubicado el centro mas grande de abastecimiento de alimentos, los cuales provienen de diferentes partes del país y además se encuentra el acceso carretero a diferentes ciudades. Diversos estudios han reportado la Zona de Nezahualcoyotl con concentraciones altas y muy similares a las encontradas en este estudio (Edgerton y cols, 1999; Vega E y cols. 2002, Chow JC. y cols, 2002)

Se encontró una alta y significativa correlación entre la exposición personal a $PM_{2.5}$ y las concentraciones en interiores, por lo que se puede considerar que las fuentes de las partículas $PM_{2.5}$ en el interior de los domicilios repercuten en las mediciones realizadas en estos microambientes y en las mediciones personales. Se sabe que estas partículas presentan una baja velocidad de deposito y de esta manera los ambientes en interiores tiende a ser espacialmente homogéneos. Esta uniformidad espacial, combinada con el hecho de que la población en estudio pasaba en promedio el 92% de su tiempo en interiores, principalmente en su casa, da como resultado evidente la fuerte asociación observada entre el monitoreo personal y los niveles de $PM_{2.5}$ en interiores (Rojas-Bracho y cols, 2000). Diferentes estudios han reportado que la población general urbana y suburbana pasa aproximadamente el 80% de su tiempo en ambientes interiores, ya sea casa, escuela o trabajo. (Clayton y cols, 1993; Dockery y cols, 1981; Hosein y cols, 1991; Ott. W, 1990).

Las concentraciones registradas por los monitores personales fueron explicadas en un 54% por las concentraciones registradas en los interiores, esta asociación difiere de los resultados de algunos otros estudios en los cuales las concentraciones en los exteriores explicaron en mayor proporción la variabilidad en la exposición personal (Janssen y cols, 1998), sin embargo, también se han reportado resultados similares a los nuestros, en los cuales se evaluaron poblaciones similares aunque en el presente estudio se trata de personas con mayor susceptibilidad debido al EPOC (Spengler y cols, 1981; Rojas-Bracho y cols, 2000; Wallace y cols, 2005)

En este estudio encontramos que las concentraciones de las $PM_{2.5}$ estuvieron caracterizadas por: exposición personal > interiores > exteriores, esta relación es consistente con otros estudios (Janssen y cols, 1998; Rojas-Bracho y cols, 2000; Gauvin y cols, 2002). La relación de que las concentraciones personales > concentraciones en interiores, pueden estar influenciadas con el movimiento del participante en toda la casa, y de esta forma se encuentra expuesto a las diferentes fuentes internas. Las principales fuentes de la exposición personal fueron: cocinar (o estar en la cocina cuando se realiza el proceso de cocinar), estar cerca de las personas que fuman y estar presentes cuando realizan la limpieza de la casa (aspirar o sacudir) lo cual se ha reportado también en otros estudios (Rojas-Bracho y cols, 2004; Chang , 2003; Abt E. y cols, 2000). .

Las concentraciones de PM_{2.5} interiores fueron ligeramente mayores que las encontradas en el exterior, con un promedio global en la razón I/E de 1.2; otros estudios también han reportado las concentraciones de PM_{2.5} en interiores mayores a las del exterior (Rojas-Bracho y cols, 2000 y 1994; Olaiz y cols, 1998; Spengler y cols, 1981).

En relación a la asociación entre las PM_{2.5} y el decremento en el FEM, las principales conclusiones de este estudio fueron que la exposición a PM_{2.5} reduce las tasas del FEM e incrementa la ocurrencia de los síntomas respiratorios de tos y flema en adultos con EPOC, para el resto de la sintomatología no se encontró riesgo debido a la baja incidencia de los síntomas. Por otra parte se observó que el incremento de 10 µg/m³ en las PM_{2.5} estuvo asociado con un mayor porcentaje del 10 y 20% de decremento del FEM, teniendo su mayor impacto el tercer día previo de la exposición a PM_{2.5}. Estudios recientes han mostrado que la exposición personal a partículas incluye no solo la infiltración de partículas de la combustión de fuentes fijas y móviles o fuentes secundarias de sulfatos sino también de diversas clases de materiales relacionados a la actividad personal (Hopke y cols, 2003; Larson y cols, 2004; Yakovleva y cols, 1999). Nuestros resultados son congruentes con varios estudios que han mostrado una asociación entre las partículas finas y el decremento en el FEM y han encontrado asociación significativa en el día de la exposición y un mayor decremento del FEM entre el primer día y los 5 días previos (G. Hoek y cols, 1998; DJ Ward y cols, 2004; Ralph J. Delfino y cols, 2004; T Osunsanya y cols, 2005).

Una de las debilidades que ha sido discutida en estudios previos es la que se refiere a la mala clasificación de la exposición debido a que se utiliza como variable a las mediciones realizadas por las estaciones fijas de monitoreo en los cuales los decrementos del FEM son menores en comparación con los resultados presentados en este estudio para los porcentajes de decremento del 10 y 20% del FEM, pero hay que considerar que utilizamos las mediciones personales para estimar la asociación, lo cual le da mayor fortaleza al estudio. Con lo anterior se sustenta la importancia de estimar con mayor confiabilidad y validez la exposición de la población a sustancias potencialmente nocivas. Por tanto, una adecuada caracterización de la exposición personal es indispensable. Las consecuencias de errores en la clasificación de exposición de los sujetos conllevan a encontrar asociaciones subestimadas con el efecto en salud.

En cuanto a las evaluaciones de salud podemos considerar que en este estudio no se realizaron pruebas invasivas ni que pusieran en riesgo a los participantes ya que el único estudio que se realizó fue la medición del FEM el cual habitualmente lo realizan cuando acuden a valoración con su médico. De manera adicional para evitar situaciones de problemas éticos se contó con la aprobación de los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Salud Pública de México y del INER, y además se solicitó a los participantes que autorizaran su participación mediante la firma de una carta de consentimiento informado.

Las características de las casas y hábitos de los participantes tuvieron importantes efectos sobre la razón interior/exterior de PM_{2.5}. En diversos estudios de partículas finas han estudiado la razón interior/exterior y la han asociado con la variación de la tasa de intercambio de aire, el aire acondicionado y el mantener abiertas o cerradas las ventanas (Rojas-Bracho y cols, 2004 y 2000; Abt y cols, 2000; Dockery y Spengler, 1981; Suh y cols, 1997). Estos estudios han reportado que la influencia de las fuentes de partículas en el interior se potencializan con bajas tasas de intercambio de aire. En nuestro estudio no se midió la tasa de intercambio de aire, sin embargo en los cuestionarios se incluyeron preguntas acerca del hábito de abrir o cerrar las ventanas, tener las ventanas cerradas incrementa dicha razón, ya que mantener las ventanas cerradas esta directamente

relacionado con bajas tasas de intercambio de aire. Es importante mencionar que en la población donde se realizó el estudio no cuentan con sistemas de aire acondicionado, ni filtros o purificadores de aire, lo cual favorece a las bajas tasas de intercambio de aire.

Como se observo en nuestro estudio, fumar dentro de la casa y el uso de alfombras en la casa han sido reportados como fuentes internas importantes de $PM_{2.5}$ (Rojas-Bracho y cols, 2004; Wallace y cols., 2003; Chang y cols., 2003; Abt y cols., 2000). La población de nuestro estudio pasaba la mayor parte del tiempo en interiores, por lo que las fuentes internas jugaron un papel muy importante para la exposición personal, mientras que las concentraciones del exterior no fueron significativas. Dentro de las fuentes significativas de la exposición personal a $PM_{2.5}$ fueron también la presencia de moho en la casa y cocinar o estar presente cuando cocinan, tal como ha sido reportado previamente (Rojas-Bracho y cols, 2004; Wallace y cols., 2004; Chang y cols., 2003; Abt y cols., 2000). Nuestros resultados sugieren que tener animales en la casas es una fuente importante de partículas en resuspensión, tal como fue observado en el estudio de VESTA (Gauvin y cols., 2002).

Varios estudios han usado las concentraciones de $PM_{2.5}$ o PM_{10} , medidas por estaciones de monitoreo fijas para evaluar la exposición personal; sin embargo como se demostró en este estudio las fuentes internas y en su caso los microambientes juegan un papel muy importante, y deben ser consideradas cuando se evalúa la exposición personal a $PM_{2.5}$ particularmente en sujetos susceptibles que pasan la mayor parte del tiempo en interiores.

El presente estudio aporta información valiosa en relación al seguimiento de los pacientes con un padecimiento de base como lo es el EPOC lo cual los hace mas susceptibles para responder a la exposición de contaminantes nocivos en especial a las partículas finas que penetran a la zona mas profunda del pulmón. Con la información epidemiológica y de exposición se cuenta con la base para el establecimiento de medidas de protección y prevención específicas para este tipo de poblaciones en áreas urbanas con condiciones similares al las de la ciudad de México.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Altshuller AP, Linthurst RA (eds.): The Acid Deposition Phenomenon and Its Effects: Critical Assessment Review Papers, Vols. I and II, US. Environmental Protection Agency, Washington, 1984
2. Anderson HR. Bremner SA. Atkinson RW. Harrison RM. Walters S. "Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate". *Occupational & Environmental Medicine*. 58(8):504-10,2001 Aug.
3. Borja-Aburto VH, Dana P, Loomis, Shrikant Y. B, Carl M, Shy, Ramon A. Rascon P. Ozone, Suspended Particulates. and Daily Mortality in Mexico City. *American Journal of Epidemiology*. 1996;145(3):258-268
4. Borja-Aburto VH. Castillejos M. Gold DR. Bierzwinski S. Loomis D. "Mortality and ambient fine particles in southwest México City, 1993-1995". *Environmental Health Perspectives*. 106(12):849-55, 1998 Dec.
5. Calidad del aire, informes bimestrales, ciudad de México. Dirección General de Prevención y Control de la Contaminación, Secretaría del Medio Ambiente. 1999-2000.
6. Chow Judith, John G. Watson, Sylvia A. Efgerton, Elizabeth Vega. "Spatial Differences in Outdoor PM10 Mass and Aerosol Composition in Mexico City". *J. Air & Waste Manage. Assoc* 2002;52:423-434.
7. Cook NR, Evans DA, Scherr PA, Speizer FE, Vedal S, Branch LG, Huntley JC, Hennekens CH, Taylor JO. Peak expiratory flow rate in an elderly population. *Am J Epidemiol* 130:66-78, 1989.
8. Diario Oficial de la Federación, 1994. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-020-SSA1-1993 a la NOM-026-SSA1-1993. Secretaría de Salud, México, D.F., 18 de enero, 1994;53-69.
9. Dockery DW, Spengler LD. "Personal Exposure to Respirable Particulates and Sulfates". *Journal of the Air pollution Association*. 1981;31(2):153-159.
10. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, y cols. *The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema*. New York: Oxford University, press, 1976.
11. Gielen MH, Van der Zee SC, Van Wijnen JH y cols. Acute effects of summer air pollution on respiratory health of asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2105-8
12. Gold DR, Damokosh AI, Pope CA y cols. Particulate and ozone pollutant effects on the respiratory function of children in southwest Mexico City. *Epidemiology* 1999;10:8-16.

13. Hinds W. *Aerosol Technology. Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*. John Wiley & Sons, E.U.A., 1982;1-424.
14. Hoek G, Brunekreef B. Effects of low-level winter air pollution concentrations on respiratory health of Dutch children. *Environ Res* 1994;64:136-50.
15. Jalaludin BB, Chey T, O'Toole BI y cols. Acute effects of low levels of ambient ozone on peak expiratory flow rate in a cohort of Australian children. *Int J Epidemiol* 2000;29:549-57.
16. Kinney PL, Ozkaynak H. Associations of Daily Mortality and Air Pollution in Los Angeles County. *Environmental Research*, 1991;54:99-120.
17. Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. "Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities". *Environmental Health Perspectives*. 108(10):94-7,2000 Oct.
18. Lauraine G, Chestnut, Joel Schwartz, David A. Savitz, Cecil M. Burchfiel. Pulmonary Function and Ambient Particulate Matter: Epidemiological Evidence from NHANESI. *Archives of Env. Health*. may/jun 1991;46(3):135-144.
19. Lebowitz, M.D., Knudson, R.J., Robertson, G, and Burrows, B. Significance of intraindividual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory flow measurements. *Chest* 82:566-579, 1982.
20. Lippmann M, Lioy PJ: Critical issues in air pollution epidemiology. *Environ Health Perspect* 62:243, 1985.
21. Lippman M, Ito K, Nadas A, Burnett RT. "Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations". *Research Report-Health Effects Institute*. (95):5-72,discussion 73-82,2000 Aug.
22. Martin AE and Bradlye WH (1960). "Mortality, fog and atmospheric pollution. An investigation during the winter of 1958-1959". *Mon Bull Minist Health Lab. Serv.* 19:5673.
23. Moolgavkar SH. "Air pollution and daily mortality in three U.S. counties". *Environmental Health Perspectives*. 108(8):777-84,2000 Aug.
24. National Research Council (NRC). *Human Assessment for Airborne Pollutants. Advances and Opportunities*. National Press, Washington, D.C. 1991:1-49.
25. Neas LM, Dockery DW, Koutrakis P y cols. Fine particles and peak flow in children: acidity versus mass. *Epidemiology* 1999;10:550-3.
26. Nicole A. H. Janssen, Gerard Hoek, Bert Brunekreef, Hendrik Harssema, Iwan Mensink, and Arjan Zuidhof. "Personal Sampling of Particles in Adults:Relation among Personal, Indoor, and Outdoor Air Concentrations". *American Journal of Epidemiology* 1998;147:537-47.

27. Ostro B. (1993). "The association of air pollution with mortality. Examining the case for inference". *Arch Environ health* 48:336-342
28. Ott Wr. Total Human Exposure: Basic Concepts, EPA Field Studies, and Future Research Needs. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 1990;40(7):966-975.
29. Panella M. Binotti M. Tommasini V. Manazza S. Palin L. "Study of the association between air pollution and hospital admissions for respiratory diseases in the city of Novara". *Annali di Igiene*. 12(1) :41-9,2000 Jan-Feb.
30. Petersdorf, Adams, Braunwald, Isselbacher, Martín and Wilson. "Principios de Medicina Interna". Edit. Mc Graw Hill, 1986:2153-2161.
31. Phillips Andrew N. and Smith George Davey. The Design of Prospective Epidemiological Studies: More Subjects or Better Measurements?. *J. Clin. Epidemiol.* 1993;46(10):1203-1211.
32. Pope CA, Dockery DW, Spengler JD y cols. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:668-74.
33. Pope CA, Dockery DW. Acute health effects of PM10 pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1123-8.
34. Programa para Mejorar la Calidad del Aire en el Valle de México 1995-2000. 1996:61.
35. Raabe OG. Size-Selective Sampling Criteria for Thoracic and Respirable Mass Fractions. In: *Ann. Am. Ind. Hug. Vol.II*, Chapter 4.B, 1984;53-65.
36. Rojas-Bracho L. "Evaluación del Grado de Exposición a aeropartículas en los habitantes de la zona centro de la ciudad de México". Tesis de Maestría. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 1994.
37. Richard W. and John Spengler. *Particles in Our Air. Concentrations and Health Effects.* Distributed by Harvard University Press, Estados Unidos, 1996:p-132.
38. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B y cols. "Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe. *Eur Respir J*, 1998;12:1354-61.
39. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. Effect of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:118-24.
40. Romieu I, Meneses F, Ruiz S y cols. Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:300-7.
41. Saldivar PHN, Pope Ca, Schwartz J y cols. (1994). "Air pollution and mortality in elderly people". A time series study in Sao Paulo, Brazil. *Arch Environ Health*.

42. Sarnat JA, Schwartz J, Suh HH. "Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities". *New England Journal of Medicine*. 344(16):1253-4, 2001 Apr 19.
43. Schwartz J, Dockery DW. Particulate Air pollution and Daily Mortality in Steubenville, Ohio. *American Journal of Epidemiology*, 1992;135:12-19.
44. Schwartz J. What Are People Dying of on High Air Pollution Days? *Environmental Research*, 1994;64:26-35.
45. Schwartz J. Air Pollution and Daily Mortality : A Review and Meta Analysis. *Environmental Research*, 1994;64:36-52.
46. Schwartz J, Neas LM. Fine particle are more strongly associated than coarse particles with acute respiratory health effects in schoolchildren. *Epidemiology* 2000 ;11 :6-10.
47. Sexton K, Repetto R: Indoor air pollution and public policy. *Environ Int* 8:5, 1982.
48. Sexton K, Spengler JD, Treitman RD. Personal Exposure to Respirable Particles: A Case Study in Waterbury, Vermont. *Atm. Environ.* 1984;18:1385-1398.
49. Smith TJ. Sampling Strategies for Epidemiological Studies. In: *Advances in Air Sampling (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), Industrial Hygiene Science Series*. Lewis Publishers, Michigan. 1990:353-367.
50. Speizer Fe, Tager IB. Epidemiology of Chronic Mucus Hypersecretion and Obstructive airways Disease. *Epidemiol Rev.* 1979;1:124-142
51. Spektor, D.D.M., B.M. Yen M. Lippmann. "Effect of concentration and cumulative exposure of inhaled sulfuric acid on tracheobronchial particle clearance in healthy humans". *Environ. Health Perspect.* 1989; 79:167-172.
52. Spengler JD, Dockery WA, Turner JM, y cols. "Long-term measurement of respirable sulfates and particulates inside and outside homes". *Atmos Environ.* 1981;15:23.
53. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Antón JM. "Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover análisis". *American Journal of Epidemiology*. 151(1):50-6, 2000 Jan 1.
54. Thomas KW, Pellizzari DE, Clayton CA, Whitaker DA, Shores RC, Spengler JD, Ozkaynak H, Froehlich SE, Wallace LA. Particle Total Exposure Assessment Methodology (PTEAM) 1990 Study: Method, Performance and Data Quality for Personal, Indoor, and Outdoor Monitoring. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 1993;3(2):203-226.
55. Thurston G.D., Y. Kazuhiko, M. Lippmann & C. Hayes. "Reexamination of London, England mortality in relation to exposure to acidic aerosols during 1963-1972 winters". *Environ. Health Perspect.* 1989; 79:73-82.

- 56.** Turiel CD, Hollowell CD, Miksch RR, y cols: The effect of reduced ventilation on the indoor air quality of an office building. *Atmos Environ* 17:51,1983
- 57.** Utell M.J., P.E. Morrow & R.W. Hyde. "Airway reactivity to sulfate and sulfuric acid aerosols in normal and ashatic subject". *J. Air Pollut. control assoc.* 1984;34:931-935.
- 58.** Utell MJ, Samet JM. Particulate Air Pollution and Health. New Evidence on an Old Problem. *Am Rev. Respir Dis.* 1993;147:1334-1335.
- 59.** Utell MJ. Frampton MW. "Acute health effects of ambient air pollution: the ultrafine particle hipótesis. *Journal of Aerosol Medicine.* 13(4):355-59, 2000 Winter.
- 60.** Vedal S, Petkau J, White R y cols. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1034-43.
- 61.** Ward DJ, Roberts KT, Jones N y cols. Effects of daily variation in outdoor particulate and ambient acid species in normal and asthmatic children. *Thorax* 2002;57:489-502.