Daño cardiovascular por material particulado del aire. Puesta al día 2008

Oscar Román A¹, María José Prieto C², Pedro Mancilla F²,
Pedro Astudillo O², Ana María Dussaubat A¹,
Carolina Miguel W¹, Jennifer Lara M¹.

Association between air pollution and cardiovascular risk

A clear cut relationship between particulate matter air contamination and the mortality and morbidity due to respiratory disease has been observed in the last decades. However there is also a relationship between air pollution and cardiovascular diseases. In big cities, a big or small particle concentration increase of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ is associated with a significantly higher risk of ischemic heart disease and myocardial infarction, both when acute or chronic exposures are considered. The risk is higher for small particles. Similar risk increases are observed in patients with hypertension, stroke or severe arrhythmias. This association is independent of environmental distracters such as weather, temperature or humidity and of classical cardiovascular risk factors such as age, diabetes, dyslipidemia and obesity. Physicians should be aware of the problem and explain their patients the increased risk that they are facing due to air pollution (Rev Méd Chile 2009; 137: 1217-24).

(Key words: Air pollution; Cardiovascular diseases; Risk factors)

Recibido el 21 de agosto, 2008. Aceptado el 8 de julio, 2009.

¹Servicio Cardiovascular, Hospital Clínico San Borja Arriarán. ²Unidad de Salud Respiratoria, Ministerio de Salud.

Desde la década de 1990-99 varios estudios epidemiológicos y observacionales han comunicado una asociación entre la contaminación atmosférica, debida a partículas y gases, y la incidencia de enfermedades cardiovasculares¹⁻⁴. Esta asociación determina mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular^{1,4-6}.

Dado que la contaminación atmosférica por partículas en la ciudad de Santiago y otras ciudades del país ha adquirido gran relevancia como problema de Salud Pública en los últimos años, se hace necesario revisar y poner al día la información y evidencia científica respecto a su efecto sobre las enfermedades cardiovasculares, en la misma forma que el equipo ministerial y los especialistas lo han realizado respecto a las enfermedades respiratorias^{7,8}.

En la actualidad los contaminantes atmosféricos están constituidos por partículas de diámetro variable, las grandes de ≤ 10 micrometros (μm) o MP_{10} y las pequeñas $\leq 2,5$ μm o $\text{PM}_{2,5}$ y por gases,

Correspondencia a: Dr. Oscar Román Alemany. Huelén 154 Depto N°2. Providencia, Santiago.

que incluyen el CO (monóxido de carbono), NO₂ (óxido nítrico), SO₂ (anhídrido sulfuroso) y O₃ (ozono)^{1,9}.

En esta revisión nos referiremos principalmente a los efectos del material particulado y no al de los gases, por cuanto aquél ha sido más estudiado en la literatura. Ello no significa que los gases tengan menor acción deletérea, la que será revisada posteriormente.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los esfuerzos realizados desde los episodios históricos de exceso de contaminación atmosférica ocurridos en el valle del Mosa en 1930¹⁰ y en Londres en 1952⁹, ella se asocia a exceso de morbilidad y mortalidad respiratoria y cardíaca en numerosas ciudades del mundo^{3,4,9}.

El impacto producido por las partículas depende del tipo de éstas y de condiciones ambientales, como la topografía regional, clima, temperatura, régimen de lluvias, fuentes de emisión y composición química^{1,4}.

En el mundo se estima en 1,4% la mortalidad global asociada a la contaminación atmosférica y existe evidencia consistente que el nivel de MP₁₀ se asocia con la frecuencia de muertes de todas las causas, especialmente respiratorias y cardíacas. Este efecto se ha comprobado en experiencias con elevadas cifras de población^{11,12}. Además, esta relación no es influida por la existencia de otras variables ni por la duración de los períodos de exposición¹¹.

Se ha observado además que por cada aumento en 10 µg/m³ de MP₁₀ se incrementa la frecuencia de muertes por todas las causas en 1% y las cardiovasculares y respiratorias en promedio en 0,4% en Europa y 7% en USA^{4,11-13}.

Desde el punto de vista del efecto en la salud, debe distinguirse dos tipos de daños de la contaminación: agudos, por cortos períodos y crónicos por exposición permanente o de largo plazo⁹.

1. Exposición aguda. Algunos estudios epidemiológicos han registrado el efecto inmediato de la polución sobre la mortalidad cardiovascular (C-V), estableciendo día a día la correlación entre las variaciones de la concentración de partículas y la

frecuencia de enfermedades y muertes. Han utilizado el método cruzado (*cross over*) en el que el sujeto expuesto se compara contra sí mismo en cuanto a la concentración de las partículas, eliminando así distractores como temperatura ambiental y gases. En esos estudios, el período de riesgo o peligroso se define como el lapso de tiempo promedio en el que se produce el evento agudo, y ese período se compara con otros lapsos de tiempo con diferentes concentraciones de partículas en el mismo sujeto⁹.

Con esta metodología se ha observado que la asociación entre infarto miocárdico y polución del aire exterior es mayor en los estudios cruzados que en los que utilizan el análisis de series de tiempo, lo que puede deberse a un mejor control de los distractores, como la estación del año y las variaciones de temperatura¹⁴. Sin embargo, es preciso reconocer que el efecto agudo sobre la mortalidad se relaciona también con la estacionalidad y la temperatura exterior, aun en climas templados⁹.

Aunque retrospectivo, un estudio relevante del efecto agudo de la exposición a partículas sobre el riesgo de enfermedad isquémica coronaria, es el de Pope y col¹⁵ quienes estudiaron 12.865 pacientes a los que se les había practicado coronariografía, cuyos hallazgos se compararon con el registro de contaminación por partículas durante 12 años en Utah, Estados Unidos de Norteamérica (USA). Observaron que el riesgo de presentar un evento coronario agudo aumentaba significativamente con la exposición diaria a MP₁₀ y MP_{2,5} y que la asociación era más fuerte cuando los eventos C-V se correlacionaban con los aumentos de concentración de partículas en el día previo o en el mismo día, lo que sugiere que el cuadro clínico instalado en personas con hallazgos coronariográficos definidos, tiene una respuesta muy inmediata (Figura 1). También comprobaron que el aumento del riesgo coronario se asociaba intensamente a la exposición a partículas MP_{2,5} más que a MP₁₀¹⁵. El estudio concluyó que el incremento en 10 µg/m³ del material particulado aumentó el riesgo de evento coronario agudo en 4,5% y que éste era mayor en los sujetos que ya tenían daño coronariográfico demostrable¹⁵.

La asociación entre contaminación y eventos coronarios ha sido observada también por otros estudios en Europa y USA^{15,16}.

Figura 1. Porcentaje de aumento del riesgo relativo de isquemia e infarto miocárdico por contaminación de partículas MP_{10} y $MP_{2,5}$ según el día previo conjuntamente con el mismo día y los 3 posteriores a la aparición del cuadro clínico.

2. Efecto crónico. Los estudios a largo plazo se refieren a cohortes seguidas por varios años. Así, en el estudio de Harvard en 6 ciudades de USA³, con una cohorte de 8.000 adultos seguidos por 16 años, se comparó la tasa de muertes, ajustada por las variables distractoras de una ciudad más contaminada, con tasas de otras ciudades menos contaminadas. La ciudad más contaminada presentó una tasa de riesgo relativo de 26%, cambio que fue significativo. En ese estudio, las enfermedades cardiovasculares constituyeron la categoría con mayor frecuencia de muertes y las partículas $MP_{2,5}$ fueron las más fuertemente asociadas con la mortalidad³.

El estudio en 20 ciudades de USA durante 7 años mostró en forma consistente que el nivel de la concentración de MP_{10} se asoció a 0,68% de aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares por cada incremento de $10 \mu g / m^3$ del nivel de MP_{10} ¹¹.

En el proyecto de estudio europeo en 12 ciudades (*Air Pollution and Health: European Approach* (APHEA), la tasa de muertes aumentó 0,4% por cada $10 \mu g / m^3$ de elevación de la concentración de MP_{10} ¹⁷. Pope y col^{12,18}, en cerca de 500.000 adultos seguidos por 16 años, observaron que la concentración promedio por año de $MP_{2,5}$ se asociaba a la mortalidad cardiovascular de tal forma que por cada $10 \mu g / m^3$ de incremen-

to se elevaba el riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria en 18%. También aumentaba el riesgo relativo de arritmias, paro cardíaco e insuficiencia cardíaca, en porcentajes ligeramente inferiores.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos que determinan los efectos agudos o crónicos de la contaminación ambiental sobre el sistema arterial no han sido aún completamente aclarados. Sin embargo, los pulmones, como puerta de entrada, juegan un rol importante. Los elementos contaminantes pueden presentar varios mecanismos potenciales de daño pulmonar y cardiovascular, directo e indirecto. Habría dos mecanismos de acción fisiopatológica:

a) Los contaminantes ambientales, como gases reactivos o partículas capaces de desintegrarse, especialmente las pequeñas o $MP_{2,5}$, determinan una inflamación pulmonar. Ello conduce a un proceso sistémico que involucra a la médula ósea, determinando allí la liberación de células progenitoras pluripotenciales que identifican el tejido lesionado y determinan la diferenciación en células efectoras como eosinófilos, basófilos, *mast-cells* y linfocitos¹⁹. Estas pueden provocar una reacción inflamatoria

no sólo a nivel de las vías aéreas y el endotelio pulmonar sino también en el endotelio de los vasos de los diversos órganos blanco del sistema cardiovascular. A esas células inflamatorias se agregan, a nivel local, citoquinas y enzimas protrombóticas que inducen daño del endotelio vascular. De esta forma puede iniciarse o incrementarse el compromiso aterosclerótico en los órganos blanco del sistema circulatorio, como corazón, encéfalo, riñones y grandes arterias^{14,16,18,19}. Por ello, el individuo con factores de riesgo C-V o con lesiones arteriales ya establecidas puede tener mayor probabilidad de sufrir eventos coronarios¹³. Jalil y col, en nuestro medio, al estudiar comparativamente sujetos con y sin cardiopatía coronaria, observaron que en los primeros la contaminación ambiental por partículas en Santiago favorece la proinflamación, la hemoconcentración y estimula mecanismos favorecedores de la trombosis, como el aumento de la viscosidad sanguínea y de las plaquetas, a diferencia de los sujetos sin cardiopatía²⁰. Otros autores han señalado que el estrés oxidativo inducido por la inhalación de contaminantes puede producir un proceso inflamatorio capaz de originar o activar la disfunción endotelial y acelerar la aterosclerosis^{21,22} (Figura 2).

b) Otro mecanismo propuesto como causante del daño C-V es una alteración del control del

sistema autónomo, debido a la excitación de reflejos pulmonares que llevan a una disminución del tono vagal, con aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la variabilidad de ella medida por registro ambulatorio Holter^{9,20,23}. Estos cambios pueden llevar a la producción de arritmias y también paro cardíaco y muerte⁹ (Figura 3).

EVENTOS CARDIOVASCULARES OBSERVADOS

Son varias las patologías cardiovasculares susceptibles frente a la contaminación atmosférica. Las describiremos sucesivamente.

1. Eventos coronarios agudos e infarto miocárdico. Con una casuística importante (12.800 pacientes con coronariografía contemporánea) Pope y col¹⁵ observaron que un incremento de la concentración de $MP_{2,5}$ de $10 \mu g/m^3$ determina un aumento del riesgo de angina inestable e infarto agudo miocárdico en porcentajes significativos ($>4,5\%$) cuando se trata de exposiciones agudas. El riesgo relativo es mayor en los casos con coronariografías positivas (con obstrucciones críticas o importantes) y el riesgo es menor si las coronarias no están obstruidas. En exposición crónica a partículas pequeñas ($MP_{2,5}$), los mismos autores han demostrado un aumento del riesgo de muerte por enfermedad isquémica cardíaca de 18%

Figura 2. Esquema de la alteración fisiopatológica de las arterias coronarias determinada por contaminación atmosférica por partículas.

Figura 3. Esquema del compromiso del sistema autónomo producido por contaminación atmosférica por partículas.

frente a cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración de partículas¹⁸.

2. Hipertensión arterial y crisis hipertensiva. En 5.112 sujetos entre 45 y 84 años de edad, sin enfermedad cardiovascular, incluidos en un estudio multi-étnico de arterioesclerosis en USA, se observó que un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{MP}_{2,5}$ durante un mes se asoció a un aumento significativo de la presión arterial (PA) sistólica (promedio + 1 mmHg) y de la presión de pulso (+1,12 mmHg). Los cambios fueron menores y no significativos para la PA diastólica y la media. Los autores sugieren que podría existir un cambio en alza de la regulación de la presión arterial²⁴.
3. Accidente cerebro vascular. En la ciudad de Kaohsiung de Taiwán, en un estudio cruzado, caso a caso, se observó que las hospitalizaciones por infarto y hemorragia cerebrales eran mayores por cada 25% de aumento de la concentración de MP_{10} y de NO_2 . El riesgo de accidente hemorrágico fue de 54% y de trombosis de 56%, ambos significativos. Lo interesante del estudio es que los cambios se produjeron en tiempo templado, con temperaturas promedio de 20°C ⁹.
4. Arritmias. En exposición crónica a $\text{MP}_{2,5}$, el estudio de Pope y col¹⁸ mostró que el riesgo

de arritmia y mortalidad por paro cardíaco aumentó 13% por cada incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración de partículas. En Brasil, Santos y col²⁵ evaluaron en forma seriada las hospitalizaciones debidas a arritmias y observaron que los aumentos de $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración de MP_{10} se correlacionaban con aumento de 6,7% de hospitalizaciones por arritmias.

Se ha sugerido que la respuesta cardiovascular por la contaminación del aire, expresada como estrés, es consecuencia de la interacción entre el sistema autonómico, el estado del miocardio y la vulnerabilidad de éste, lo que puede llevar a respuestas arritmogénicas o de tipo isquémico. El ECG da información valiosa sobre el comportamiento y el estado del miocardio, especialmente en relación a los cambios del segmento ST y a los inducidos por la influencia del sistema autónomo²⁶.

5. Cambios del sistema autonómico. Se ha observado que el control autonómico cardíaco se altera con la contaminación por partículas. Los incrementos de MP_{10} se asocian a aumentos de la frecuencia cardíaca y a reducción de la variabilidad de ella, revelada ésta por disminución de la desviación estándar de los intervalos

RR. Estos cambios son comparativamente más significativos en los pacientes coronarios que en los normales^{20,27}. Se ha observado además que con exposición a MP_{2,5} se produce una marcada disminución del componente de alta frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en adultos mayores y que los hipertensos son los más susceptibles a dicho efecto²⁸. Estos cambios pueden asociarse a arritmias potencialmente fatales en pacientes de alto riesgo, como aquellos con desfibrilador implantable^{20,22}.

FACTORES DE RIESGO

En relación a la población general, los efectos agudos de la polución en el sistema cardiovascular han sido más significativos en los sujetos sobre 50 años¹⁵. En cuanto al sexo, las mujeres son igualmente susceptibles que los hombres, como revela el estudio de Seattle²⁹ realizado en 65.800 mujeres posmenopáusicas, que mostró que cada incremento de 10 µg/m³ del nivel de MP_{2,5} se asociaba a un aumento del riesgo de eventos CV en 24% y del riesgo de muertes, en 76%. Se trató de un estudio ajustado por edad, raza, educación, ingreso, masa corporal, hábito de fumar y presencia de diabetes, hipertensión y dislipidemia²⁹.

En el estudio de Pope¹⁵, la exposición aguda a partículas pequeñas y grandes fue capaz de gatillar eventos isquémicos agudos, independientemente de los otros factores de riesgo coronario como edad, sexo, cigarrillo, masa corporal, diabetes, hipertensión u otra enfermedad crónica subyacente.

El mayor factor de riesgo reconocido en la enfermedad isquémica cardíaca es la presencia de por lo menos un vaso coronario afectado con más de 70% de obstrucción, en tanto que el riesgo es menor o ausente en personas con coronarias normales^{9,15,18}.

RESULTADOS CON LA REDUCCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN

El efecto de la reducción de la contaminación por partículas sobre la morbilidad C-V no ha sido estudiado suficientemente. El estudio más importante ha sido el de Laden y col³⁰, que

observó durante 8 años 6 ciudades de USA³. La reducción significativa de los incrementos de MP_{2,5} se asoció a reducción de 28% del riesgo de muertes C-V. Es preciso esperar o realizar nuevos estudios al respecto.

DISCUSIÓN

Hemos revisado los estudios más recientes que han demostrado una significativa correlación entre los niveles de contaminación por partículas y los principales eventos C-V, en especial el síndrome coronario agudo y el infarto miocárdico. Esta evidencia científica plantea que la contaminación atmosférica puede constituir un nuevo factor de riesgo de las enfermedades C-V. Ello no significa minimizar el rol clásico de los factores de riesgo reconocidos por largos años, sino reconocer un nuevo factor en las ciudades con alta contaminación.

La información científica aportada ha determinado que la contaminación por partículas es un factor desencadenante de eventos C-V por sí misma. Sin embargo, los otros contaminantes atmosféricos, como gases, actúan con las partículas asociadamente^{1,7,18,22}. Los estudios revisados se refieren a la contaminación ambiental extradomiciliaria, pero no puede desconocerse que también actúan factores similares intradomiciliarios. Elementos de calefacción como: carbón, leña y el cigarrillo pueden ser factores concomitantes o aceleradores del daño C-V, especialmente en los sectores nacionales de extrema pobreza³¹.

El conocimiento actual sobre el efecto de la contaminación en la salud CV, como se menciona previamente involucra a un número importante de sustancias, tanto partículas como gases. La literatura es extensa en relación al material particulado por lo que hemos hecho una revisión principalmente en relación a éste. Ello no significa que los gases sean menos importantes con relación al efecto CV, lo que amerita una revisión posterior. Por otro lado, el sector salud en los últimos años ha ampliado la red de vigilancia de contaminación a distintas regiones del país y su data revela aumento significativo de las concentraciones de partículas³². Ello obliga a planificar en forma urgente las medidas de descontaminación en las respectivas regiones según la legislación vigente

en Chile. En el estudio de Harvard de las 6 ciudades se ha logrado demostrar que con medidas de control que disminuyan la concentración de partículas extramurales se logra disminución de la mortalidad³⁰.

Los médicos y especialmente el equipo de salud de la atención primaria tienen una responsabilidad importante en despertar la preocupación por las condiciones ambientales que ponen en riesgo la salud, especialmente en los sujetos más

susceptibles, como son los coronarios. Estos conocimientos deben obligar a establecer medidas de limitación al ejercicio físico en los períodos de alta contaminación, especialmente en las personas con riesgo C-V.

Deben hacerse los mayores esfuerzos para reducir con decisión el problema mediante medidas administrativas y legales que, en el caso de la concentración de partículas, determinen controlar significativamente el MP_{2,5}, que es el más deletéreo.

REFERENCIAS

1. OSTRO B, SÁNCHEZ JM, ARANDA C, ESKELAND GS. Air Pollution and Mortality: results from a study of Santiago, Chile. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1996; 6: 97-114.
2. POPE CA, THUN MJ, NAMBOODIRI MM, DOCKERY DW, EVANS JS, SPEIZER FE ET AL. Particulate air pollution as a predictor of mortality in prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 669-74.
3. DOCKERY WD, POPE III CA, XU X, SPENGLER JD, WARE JH, FAY ME ET AL. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-9.
4. SCHWARTZ J. Air pollution and daily mortality: a review and meta-analysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52.
5. ZANOBBETTI A, SCHWARTZ J, DOCKERY DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1071-7.
6. SANHUEZA P, VARGAS C, JIMÉNEZ J. Mortalidad diaria en Santiago y su relación con la contaminación del aire. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 235-42.
7. ARANDA C, ASTUDILLO P. Correlación entre contaminación por MP₁₀ y mortalidad por neumonía en niños de Santiago. *Rev Ch Enf Respir* 1991; 7 (S): 33.
8. PRIETO MJ, MANCILLA P, ASTUDILLO P, ROMÁN O. Exceso de morbilidad respiratoria en niños y adultos mayores en una comuna de Santiago con alta contaminación atmosférica por partículas. *Rev Méd Chile* 2006; 135: 221-8.
9. NAWROT TS, NEMMAR A, NEMERY B. Air pollution: to the heart of the matter. *Eur Heart J* 2006; 27: 2269-227.
10. NEMERY B, HOET PH, NEMMAR A. The Meuse valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* 2001; 357: 704-8.
11. SAMET JM, DOMINICI F, CURRIERO FC, COURSAK I, ZEGER SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities 1987-1994. *New Engl J Med* 2000; 343: 1742-9.
12. POPE CA, BURNETT RT, THUN MJ, CALLE EE, KREWSKI D, ITO K ET AL. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2000; 287: 1132-41.
13. DOCKERY DW, POPE III CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Ann Rev Publ Health* 1994; 15: 107-32.
14. MAITRE A, BONNTERRE V, HUIILLARD L, SABATER P, GAUDERMARIS R. Impact of urban atmospheric pollution on coronary disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2275-84.
15. POPE III CA, MUHLESTEIN JB, MAY HT, RENLUND DG, ANDERSON JL, HORNE BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation* 2006; 114: 2443-8.
16. PETERS A, DOCKERY DW, MULLER JE, MITTLEMAN MA. Increase particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-15.
17. KATSOUYANNI K, TOULLOUMI G, SPIX C. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 european cities; results from series data from the APHEA project: Air Pollution and Health: a European approach. *Brit M J* 1997; 314: 1658-63.
18. POPE III CA, BURNETT RT, THURSTON GD, THUN MJ, CALLE EE, KREWSKY D ET AL. Cardiovascular mortality and long term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109: 71-7.
19. DENBURG JA, VAN EEDEN SF. Bone marrow progenitors in inflammation and repair. *Eur Respir J* 2006; 27: 441-5.

20. JALIL J, DUMASA E, CIFUENTES L, OCARANZA MP, CHAMORRO G, PADILLA I ET AL. Desbalance autonómico y procoagulación debido a contaminación atmosférica en Santiago: un estudio prospectivo. *Rev Ch Cardiol* 2003; 22: 223-32.
21. KELLY FG. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med* 2003; 60: 612-7.
22. BROOK RD, FRANKLIN B, CASCIO W, HONG Y, HOWARD G, LIPSETT M ET AL. Air pollution and cardiovascular disease, A statement for health care professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109: 2655-71.
23. POPE AC, VERRILL R, LOVETT E, LARSON A, RAIZENNE M, KANNER R ET AL. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999; 138: 890-9.
24. AUCHINCLOSS AH, ROUX AV, DVONCH JT, BROWN PL, BARR RG, DAVIGLUS ML ET AL. Air pollution and impairment of blood pressure regulation. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 486-91.
25. SANTOS UP, TERRAQ-FILHO M, LIN CA, PEREIRA LA, VIEIRA TC, SALDIVIA PH ET AL. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo, Brazil. 2000, PMID 18272743 (PubMed-indexed for Medline).
26. ZAREBA W, NOMURA A, COUDERE JP. Cardiovascular effect of air pollution: what to measure in ECG. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (S4): 533-8.
27. POPE III CA, DOCKERY DW, KANNER RE, VILLEGAS GM, SCHWARTZ J. Oxygen saturation, pulse rate and particulate air pollution: a daily time series panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 365-72.
28. OLGUÍN F, TELLEZ-ROJO MM, HERNÁNDEZ M, CORTEZ M, CHOW J, WATSON J ET AL. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico city. *Epidemiology* 2003; 14: 521-7.
29. MILLER KA, SISCOVICK DS, SHEPPARD K, SULLIVAN JH, ANDERSON GL, KAUFMAN JD. Long term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New Engl J Med* 2007; 356: 447-58.
30. LADEN F, SCHWARTZ J, SPEIZER FE, DOCKERY DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard six cities study. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 581-2.
31. CÁCERES D, ADONIS M, RETAMAL C, ANCIC P, VALENCIA M, RAMOS X ET AL. Contaminación intradomiciliaria en un sector de extrema pobreza de la comuna de La Pintana. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 33-42.
32. SEREMI METROPOLITANA DE SALUD. Informe primera cumbre sobre contaminación del aire y efectos en salud. Santiago, agosto 2008.